

# THÈSE

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

*Discipline* : CHIMIE

*Spécialité* : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

**M. Moustapha FORTUNATO**

Le 12 décembre 2019

---

PREPARATION ET APPLICATIONS DE NOUVEAUX XYLOSIDES COMPORTANT DES AGLYCONES  
FONCTIONNALISES POUR LA SYNTHÈSE ORGANIQUE ET LA CATALYSE HOMOGENE

---

Thèse dirigée par M. Florian JAROSCHIK et M. Richard PLANTIER-ROYON

## JURY

Mme Muriel HISSLER	Institut des Sciences Chimiques de Rennes UMR CNRS 6226	Rapporteur
Mme Karen PLE	Institut de Chimie Organique et Analytique Orléans UMR CNRS 7311	Rapporteur
M. Louis FENSTERBANK	Institut Parisien de Chimie Moléculaire UMR CNRS 8232	Examineur
M. Jean-Bernard BEHR	Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS 7312	Examineur
M. Florian JAROSCHIK	Institut Charles Gerhardt Montpellier UMR CNRS 5253	Directeur de thèse
M. Richard PLANTIER-ROYON	Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS 7312	Co-directeur de thèse
M. Sylvain GATARD	Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS 7312	Co-encadrant de thèse





## Remerciements

*Les travaux exposés dans ce mémoire ont été réalisés entre octobre 2016 et octobre 2019 à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims - ICMR, UMR-CNRS 7312, sous la direction du docteur Florian Jaroschik et du professeur Richard Plantier-Royon.*

*En premier lieu, je tiens à exprimer ma reconnaissance au docteur Florian Jaroschik, pour m'avoir fait découvrir l'univers passionnant de la chimie organique (Stage de M1 2014 – Soutenance de thèse 2019), pour l'aide et le soutien qu'il m'a apportés durant ces toutes ces années. Je tiens également à exprimer ma gratitude au professeur Richard Plantier-Royon pour m'avoir accordé sa confiance, son soutien et ses bons conseils. Je tiens à exprimer ma reconnaissance au docteur Sylvain Gatard qui a co-encadré ce travail de thèse. Merci pour son soutien, ses précieux conseils ainsi que pour nos discussions.*

*Je voudrais remercier le professeur Muriel Hissler et le docteur Karen Plé d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et de juger mon travail.*

*Je tiens également à remercier le professeur Louis Fensterbank et le professeur Jean-Bernard Behr d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et d'avoir participé au comité de suivi de la thèse.*

*Je suis également redevable aux collaborateurs sans lesquels il n'aurait pas été possible de réaliser ce travail : le Dr. Yves Gimbert pour les études de calculs moléculaires, le Dr. Elodie Rousset pour le travail qu'elle a fourni en cristallographie aux rayons X, le Dr. Pedro Lamerai, Agathe Martinez et Anthony Robert pour les expériences en RMN.*

*Un grand merci pour le professeur Masamichi Ogasawara qui m'a accueilli et soutenu pour réaliser le séjour de deux mois au sein de son équipe à l'université de Tokushima. Je remercie aussi l'URCA via le Mobdoc pour le support financier ainsi que l'ICMR pour m'avoir soutenu.*

*J'adresse également mes remerciements aux autres membres de l'ICMR. Je pense en particulier aux étudiants en thèse avec lesquels j'ai partagé tout ou une partie de ces trois années.*

## Liste d'abréviations

$[\alpha]_D^{20}$  : Pouvoir rotatoire

Å : angstrom

ACN : Acétonitrile

Ar : aromatique

Bn : benzyle

cat. : catalytique

Conv. : conversion

Cp : cyclopentadiényle

dba : 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-one

DFT : Density Functional Theory

dia : diastéréoisomère

DMAP : diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DRX : Diffraction de rayon X

e.d. : excès diastéréomérique

e.e. : excès énantiomérique

EP : éther de pétrole

éq. : équivalent

Et<sub>2</sub>O : Ether diéthylique

EtOH : éthanol

GP : groupement protecteur

LDA : diisopropylamidure de lithium

Ln : Lanthanides

RMN : Résonance magnétique nucléaire

NOESY : nuclear Overhauser

enhancement spectroscopy

Ph : Phényle

ppm : Partie par million

quant. : quantitatif

r.d. : ratio diastéomérique

Rdt : rendement

Sm : Samarium

T : température

t.a. : Température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBS : *tert*-Butyl-DiMéthyl-Silyl

*t*-Bu : *tert*-butyl

*t*-BuLi : *tert*-butyllithium

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N,N'*-tétraméthyle éthylène

diamine

TMS : triméthylsilyle

Tos : tosyle



## Table des matières

<b>Liste d'abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction Générale.....</b>	<b>13</b>
1. Le projet .....	15
2. Les travaux de thèse .....	17
<b>Chapitre I. Bibliographie générale .....</b>	<b>22</b>
1. Utilisation des sucres comme auxiliaires chiraux .....	22
1.1 Influence des groupements protecteurs des sucres .....	23
1.1.1 Site de coordination .....	23
1.1.2 Encombrement stérique .....	24
1.1.3 Effets électroniques et conformations .....	25
1.2 Réaction de glycosylation .....	26
1.3 Induction de la chiralité.....	27
1.4 Utilisation du D-xylose comme auxiliaire chiral.....	29
2. Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides: synthèses et applications .....	32
2.1 Synthèse chimique .....	32
2.2 Synthèse enzymatique.....	33
2.3 Applications des propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides .....	34
2.3.1 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des molécules d'intérêt biologique.....	35
2.3.2 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des dendrimères .....	35
2.3.3 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des tensioactifs.....	36
2.3.4 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des liquides ioniques.....	37
3. Bilan .....	38
<b>Chapitre II. Les allènes .....</b>	<b>42</b>
1. Introduction .....	42
2. Synthèse d'allènes chiraux .....	46
2.1 Fonctionnalisation à partir d'un allène non chiral .....	46

2.1.1	Réactions de substitution à partir d'espèces allényl-métalliques .....	46
2.1.2	Fonctionnalisation énantiosélective des allènes racémiques .....	46
2.2	Substitution nucléophile S <sub>N</sub> 2' .....	47
2.2.1	Transfert de chiralité à partir d'un alcyne chiral .....	47
2.2.2	S <sub>N</sub> 2' catalysée au Pd à partir d'un 2-bromo-1,3-diène .....	48
2.3	Réaction d'ouverture stéréospécifique d'alcynes hétérocycliques par des organocuprates .....	48
2.4	Carbonylation à partir d'un dérivé propargylique non chiral.....	49
2.5	Isomérisation d'un dérivé propargylique .....	50
2.5.1	Isomérisation non métallique (réarrangement prototropique) .....	50
2.5.2	Isomérisation métallique (réarrangement métallotropique).....	52
2.6	Réaction d'isomérisation d'espèces propargyliques et alléniques lithiées .....	55
2.6.1	Génération des espèces propargyliques et alléniques lithiées .....	55
2.6.2	Etudes des espèces propargyliques et alléniques lithiées .....	55
2.6.3	Utilisation des espèces propargyliques et alléniques lithiées pour la synthèse d'allènes chiraux .....	59
3.	Applications des allènes chiraux en synthèse asymétrique .....	62
3.1	Introduction.....	62
3.2	Cycloaddition .....	62
3.3	Hydroamination .....	63
3.4	Cycloisomérisation .....	64
3.5	Ligands chiraux pour la catalyse.....	65
3.6	Cyclisation .....	66
3.6.1	Réaction de cyclisation de Nazarov.....	67
3.6.2	Synthèse stéréosélective d'hétérocycles .....	67
4.	Allènes dérivés de sucres .....	76
4.1	Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucre et leurs utilisations dans la synthèse d'alcoxy-alkyl-vinylcétones chirales.....	76

4.2	Utilisation d'alcoxyallènes dérivés de sucre dans la synthèse totale du Gonodiol	78
4.3	Déprotection d'éthers propargyliques <i>via</i> des intermédiaires alcoxyallènes	79
4.4	Synthèse d'allènes substitués racémiques dérivés de D-xylofuranose et étude de leur conformation par RMN	80
4.5	Synthèse d'allènes chiraux dérivés de sucre <i>via</i> la catalyse au cuivre	81
4.6	Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucres et leur utilisation dans des réactions de cyclisation de Nazarov	82
4.7	Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucre et leur utilisation dans des réactions de cyclisation [3+2]	84
4.7.1	Travaux de l'équipe de Reissig	84
4.7.2	Utilisation d'un alcoxyallène terminal dans des réactions de cyclisation [3+2]	91
5.	Bilan	93
<b>Résultats et discussions</b>		<b>97</b>
1.	Synthèse des dérivés propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides	97
1.1	Synthèse de dérivés propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides par la Voie A	97
1.1.1	Réaction de glycosylation	98
1.1.2	Réactions de protection des groupements hydroxyles de la partie sucre	99
1.2.1	Couplage de Sonagashira	109
1.2.2	Réaction d'alkylation/silylation	110
2.	Etude de la synthèse d'allènes chiraux	112
2.1	Utilisation de HCl comme source de protons	114
2.2	Protonation avec diverses sources de proton	119
2.2.1	Variation de la température et du solvant	119
2.2.2	Variation de la base	121
2.2.3	Variation de l'additif	122
2.2.4	Variation de la source de proton	123
2.2.5	Variation du groupement protecteur sur le sucre	126



2.3	Détermination de la configuration .....	128
2.3.1	Structure déterminée par diffraction des rayons X.....	128
2.3.2	Etude de la conformation par RMN <sup>1</sup> H .....	129
2.3.1	Expérience RMN NOE .....	131
2.4	Les études mécanistiques .....	136
2.4.1	D'après les résultats expérimentaux et la littérature.....	136
2.4.2	Expériences de deutération .....	139
2.4.3	D'après la DFT .....	141
2.5	Applications à la synthèse d'allènes avec différents substituants.....	149
3.	Application vers la synthèse d'hétérocycles azotés .....	153
3.1	Synthèse d'un hétérocycle azoté à partir d'un allène terminale II.280.....	153
3.1.1	Synthèse du xyloside comportant une fonction allène terminale II.280.....	153
3.1.2	Addition et Cyclisation .....	154
3.2	Synthèse d'hétérocycles azotés en deux étapes à partir d'allènes substitués.....	155
3.2.1	Etape 1 : Réaction d'addition .....	155
3.2.2	Etape 2 : Réaction de cyclisation.....	160
3.3	Détermination de la configuration <i>cis</i> et <i>trans</i> des hétérocycles azotés .....	166
3.4	Les études mécanistiques .....	167
3.4.1	D'après les résultats expérimentaux et la littérature.....	167
3.4.2	D'après la DFT .....	171
4.	Conclusion sur le chapitre II. Les allènes .....	181
	<b>Experimental Part .....</b>	<b>187</b>
1.	General .....	187
2.	Experimental details and analytical data (chapters 2).....	188
2.1	General procedure for the synthesis of substituted propargylic alcohols (II.220-II.225).....	188
2.2	Synthesis of substituted imines .....	191

2.3	General procedure for the glycosylation reactions .....	193
2.4	General procedure for the deacetylation reactions of the xylosides (II.226-II.229) 196	
2.5	General procedure for the methylation reactions of xylosides (II.230-II.233)...	198
2.6	General procedure for the silylation reactions .....	201
2.7	General procedure for the Sonagashira coupling reactions with II.240.....	204
2.8	General procedure for the alkylation/silylation reactions with II.240 .....	206
2.9	Synthesis of disubstituted allenes .....	209
2.10	Synthesis of 2-(propa-1,2-dien-1-yloxy)-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.280	217
2.11	Procedure for the synthesis of sugar incorporated 2,5-dihydropyrroles .....	217
3.	X-ray Diffraction and Structure Solution.....	221
<b>Chapitre III. Les Phospholes.....</b>		<b>227</b>
1.	Introduction .....	227
2.	La chimie des phospholes .....	230
2.1	Chimie de coordination des phospholes.....	230
2.1.1	Coordination de type $\eta^1$ .....	230
2.1.2	Coordination de type $\eta^5$ .....	230
2.1.3	Coordination de type $\eta^1$ - $\eta^5$ .....	233
2.2	Applications des phospholes.....	233
2.2.1	Applications des phospholes en catalyse homogène .....	234
2.2.2	Applications biologiques des phospholes.....	236
2.2.3	Application des phospholes dans les matériaux .....	237
3.	Les voies de synthèse des phospholes.....	238
3.1	Synthèse à partir d'un diène (cycloaddition de McCormack).....	239
3.2	Synthèse à partir d'un diène 1,4-dilithié ou 1,4-dihalogéné. ....	239
3.3	Synthèse à partir des métallocyclopentadiènes .....	240
3.4	Synthèse à partir d'un bis(alcynyl)phosphane .....	241

3.5	Synthèse par hydrophosphination .....	242
3.6	Synthèse à partir d'un diyne.....	242
4.	Le projet dans cette thèse .....	243
5.	Synthèses des phospholes dérivés de xylose.....	247
5.1	Synthèse de phospholes à partir de diynes.....	247
5.1.1	Synthèse des diynes dérivé du D-xylose.....	248
5.1.2	Essais d'hydrophosphination.....	250
5.2	Synthèse à partir de phosphoferrocènes dérivés de xylose (Collaboration avec le Pr. M. Ogasawara, Université de Tokushima).....	258
5.2.1	Stratégie de la synthèse.....	258
5.2.2	Synthèse des phosphoferrocènes dérivés de xylose.....	258
6.	Conclusion sur le chapitre III. Les phospholes .....	276
	<b>Experimental Part.....</b>	<b>280</b>
1.	Experimental details and analytical data (chapter 3).....	280
1.1	Experiments performed in Reims .....	280
1.2	Experiments performed in Japan .....	284
	<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>293</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>302</b>



## Introduction Générale

Quiconque a déjà essayé de mettre son pied gauche dans sa chaussure droite a déjà expérimenté la chiralité !<sup>1</sup> Ce terme (du grec χείρ, cheir : main) a été inventé vers 1873 par William Thomson, pour qualifier un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir (Figure 1).



Figure 1 : Un pied ou une main sont des objets chiraux

Depuis la découverte de la chiralité, les chimistes se sont posés l'un des plus grands défis, qui vise à contrôler la chiralité, et à accéder aux molécules sous forme énantiopures. Ce défi est d'autant plus crucial que les molécules naturelles sont, pour la plupart, chirales (sucres, ADN, ARN, protéines) et que leurs interactions dépendent essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques également chiraux comme les enzymes.

Il existe trois méthodes principales pour accéder aux molécules chirales « énantiomériquement » pures:<sup>2-5</sup>

- Le dédoublement de racémique : cette première approche consiste à former deux diastéréoisomères à partir d'un mélange racémique, de les séparer, puis de réaliser une réaction inverse pour obtenir chaque énantiomère pur.

Le dédoublement peut être cinétique ou de manière spontanée, c'est ainsi que Pasteur a séparé manuellement les deux énantiomères de l'acide tartrique sous formes cristallines de tartrate de sodium et d'ammonium en 1840.<sup>6</sup>

- L'utilisation d'un synthon chiral, le plus souvent une molécule d'origine naturelle : les éléments de chiralité existant déjà dans le substrat vont permettre des transformations hautement stéréosélectives pour aboutir à la molécule chirale désirée.

- La synthèse asymétrique : synthèse d'une substance chirale à partir d'un précurseur non chirale, grâce à l'utilisation d'un auxiliaire chirale.

Il existe trois types d'auxiliaires chiraux classés selon leur mode de fonctionnement : l'auxiliaire chirale lié au substrat est appelé copule chirale, alors que celui lié au réactif ou au catalyseur est nommé ligand chirale.

Les principaux auxiliaires chiraux utilisés pour la synthèse asymétrique sont des dérivés de molécules naturelles tels que les alcaloïdes, les acides aminés, les acides hydroxylés, ou bien des dérivés synthétiques présentant une chiralité particulière tels que le Binap, les diamines, etc. (Schéma 1).

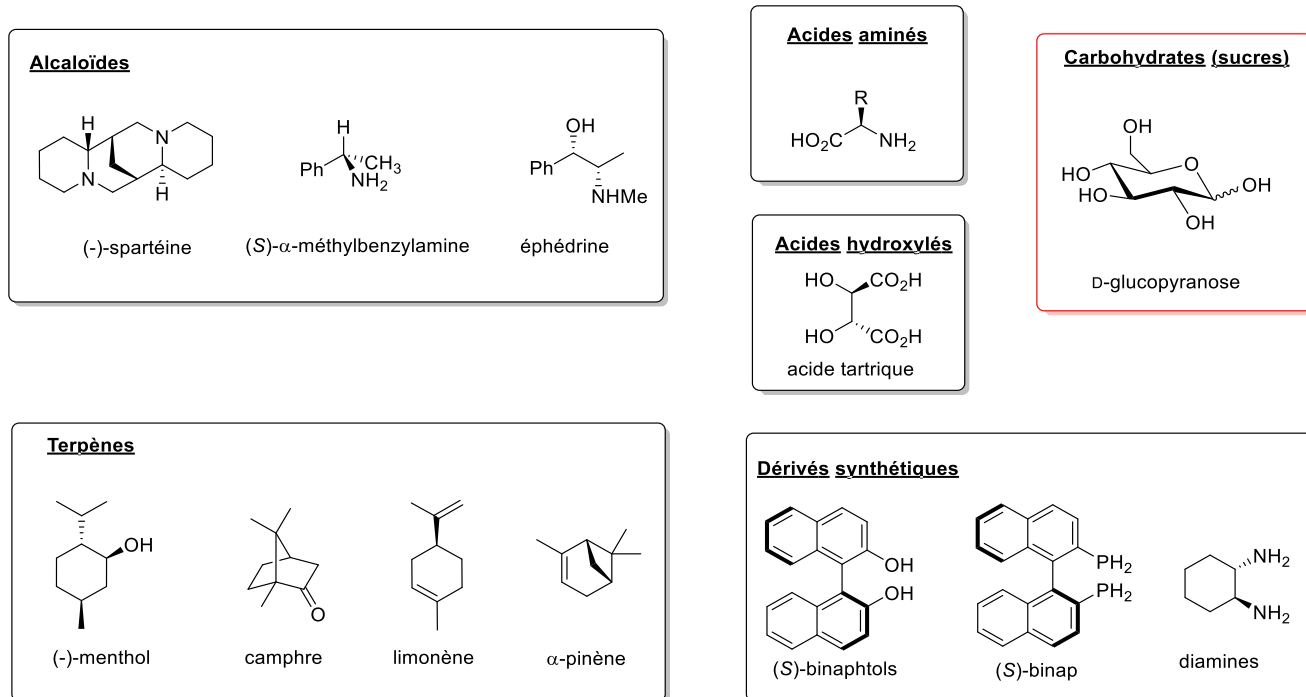


Schéma 1 : Les différentes familles d'auxiliaires chiraux

Parmi ces auxiliaires chiraux, les sucres représentent une famille de composés abondants, bon marché et par conséquent particulièrement utilisés.<sup>7</sup> Cette thèse s'inscrit dans cette perspective, avec l'utilisation d'un sucre : le D-xylose comme auxiliaire chirale pour différentes applications.

# 1. Le projet

L'épuisement annoncé des ressources énergétiques fossiles favorise le regain d'intérêt pour les matières premières renouvelables. Il est donc temps pour les chimistes de trouver d'autres sources de carbone, qui constitue actuellement, à plus de 90 %, la principale ressource pour construire les molécules organiques. La transformation de diverses molécules issues des agro-ressources, que ce soient les matières premières ou leurs co-produits, offre une source de carbone renouvelable d'origine agricole.

L'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR) est largement impliqué depuis trente ans dans les programmes de recherche régionaux, nationaux et internationaux sur la valorisation des agro-ressources régionales. En effet, l'ex-région « Champagne-Ardenne » est la région la plus agricole de France avec plus de 61,4 % du territoire dédié à l'agriculture.

Plusieurs équipes de recherche rémoises ont montré leurs compétences dans ce domaine, en particulier à travers l'élaboration de deux CPER (Contrats de Plan Etat-Région) : le contrat d'objectifs Glycoval (CPER 2000-2006) qui a concerné la valorisation des glucides issus des co-produits des agro-ressources régionales suivi du programme PentoRaf (CPER 2007-2013) qui visait à la valorisation des molécules issues de la biomasse lignocellulosique : pentoses (D-xylose et L-arabinose), furfural, ou certains acides tels que l'acide D-galacturonique, itaconique, malique, succinique.

Depuis une vingtaine d'années, notre Institut s'est particulièrement investi dans la valorisation des pentoses, et plus particulièrement le D-xylose. Le D-xylose est le pentose majoritaire issu de l'hydrolyse des hémicelluloses, qui constituent 25 à 35 % de la biomasse végétale et représentent le deuxième polysaccharide le plus abondant sur Terre après la cellulose (Figure 2). Les hémicelluloses se composent principalement de pentoses polymérisés (principalement le D-xylose et le L-arabinose) et d'hexoses polymérisés (glucose ou galactose). L'extraction et la transformation des hexoses de la cellulose ont fait l'objet de nombreux travaux et réalisations, celles des pentoses restent un défi qui requiert encore d'importantes avancées scientifiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail rapporté dans ce mémoire de thèse avec l'utilisation du D-xylose vers le développement de molécules fonctionnelles ou intermédiaires dans la synthèse asymétrique.

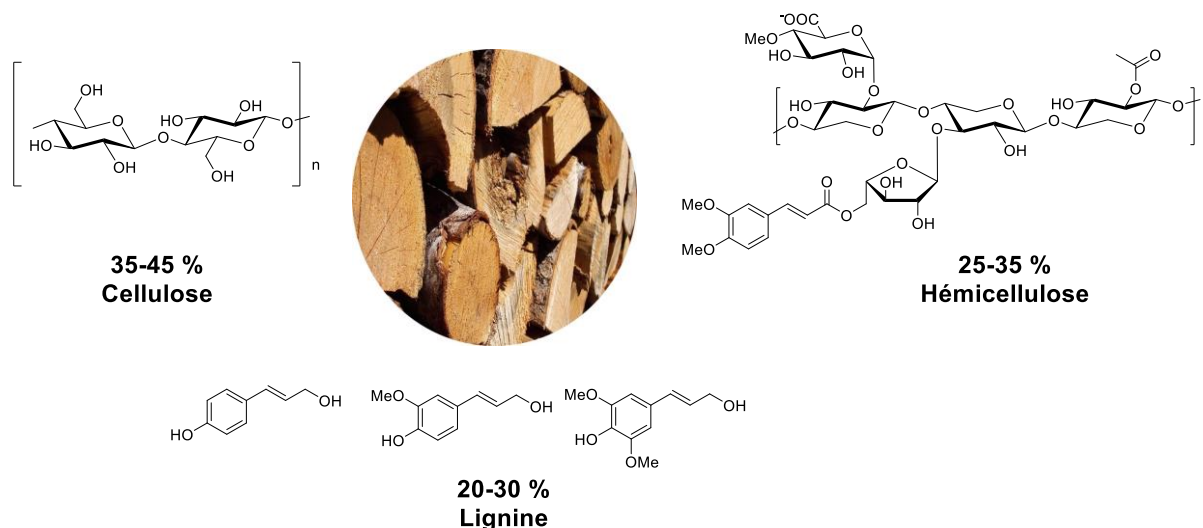


Figure 2: La biomasse végétale est composée de la cellulose, les hémicelluloses et la lignine

Par sa chiralité intrinsèque, le D-xylose présente un intérêt certain comme copule chirale pour des transformations stéréosélectives en chimie organique. Pourtant, très peu d'exemples existent dans la littérature sur l'application du D-xylose dans le domaine de la synthèse asymétrique.

Un projet de recherche, financé par la SFR Condorcet (FR CNRS 3417) en 2015 (projet ALL-PHOS-XYL), a permis d'initier une collaboration entre deux équipes de l'ICMR (équipe MSO, Dr. F. Jaroschik ; équipe BSMA, Dr. S. Gatard, Pr. R. Plantier-Royon) concernant la synthèse et les applications d'allènes et de phospholes chiraux à base de xylose issu de la biomasse.

Les objectifs de cette thèse se sont inscrits dans la continuité de ce projet de recherche avec le développement d'aspects synthétiques et mécanistiques.



## 2. Les travaux de thèse

Les travaux de cette thèse ont concerné, dans un premier temps, la préparation et l'utilisation d'une famille de xylosides, les propargyl- $\beta$ -D-xylopyranosides, qui peuvent être facilement obtenus par une réaction de glycosylation entre un dérivé protégé du D-xylopyranose et un alcool propargylique (Schéma 2). Ces  $\beta$ -D-xylopyranosides ont servi de molécules plateformes pour élaborer des objets plus complexes pour les deux parties du projet de cette thèse.

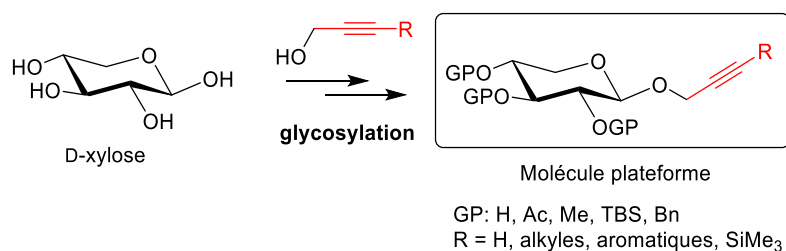


Schéma 2: Préparation des propargyl- $\beta$ -D-xylopyranosides

Dans un premier chapitre, les dérivés propargyl xylosides seront utilisés comme précurseurs chiraux pour la synthèse stéréosélective d'allènes à chiralité axiale dérivés de D-xylose (Schéma 3). Au cours de ce chapitre, une étude de cette transformation chimique sera décrite par : la mise au point des conditions expérimentales en vue d'optimiser les rendements et la stéréosélectivité, l'étude des mécanismes réactionnels notamment par des techniques de calcul quantique DFT et des expériences comportant l'incorporation de deutérium, et l'étude structurale par différentes méthodes en particulier par RMN et par diffraction des rayons X (DRX).

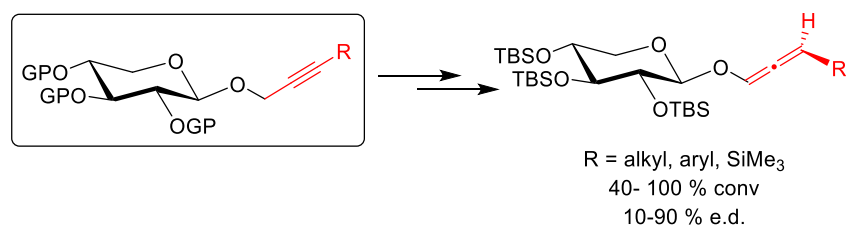


Schéma 3 : Préparation des allènes à chiralité axiale dérivés de D-xylose

Enfin, ces nouveaux allènes seront ensuite utilisés comme substrats dans des réactions de cyclisation intermoléculaire, pour accéder à des dérivés de pyrrolidines substituées en

contrôlant les centres asymétriques générés, grâce à la présence de l'auxiliaire chiral dérivé du D-xylose (Schéma 4).

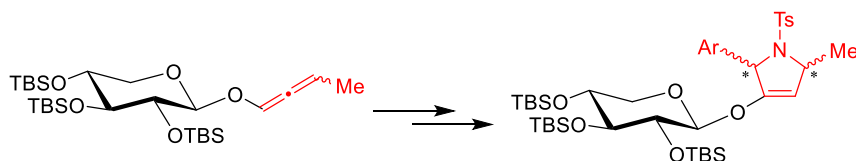


Schéma 4 : Préparation des dérivés de pyrrolidines substituées

Le second chapitre du projet sera consacré à la description de la synthèse d'hétérocycles phosphorés chiraux (les phospholes) contenant des substituants xyloxyles, pour des applications potentielles en catalyse homogène énantiosélective *via* deux stratégies. Dans un premier temps, des essais de synthèse d'un phosphole ont été réalisés à partir d'un propargyl-β-D-xylopyranoside (Schéma 5) :



Schéma 5 : Préparation d'un phosphole à partir du propargyl xyloside

Dans un second temps, dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Ogasawara de l'Université de Tokushima (Japon), nous avons étudié la synthèse de ligands phosphoferrocènes substitués par des groupements xyloxyles pour des applications en catalyse asymétrique (Schéma 6). Cette partie du travail de thèse a été réalisée essentiellement lors d'un séjour de deux mois au Japon dans l'équipe du Pr. Ogasawara dans le cadre d'un dispositif d'aide à la mobilité internationale pour les doctorants (MOBDOC) mis en place par l'Université de Reims.

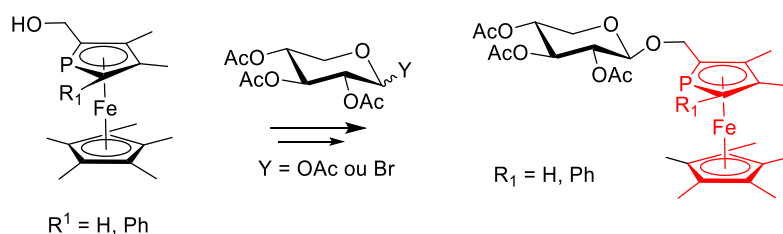


Schéma 6 : Préparation d'un xyloside avec une partie aglycone de type phosphoferrocène



# **Bibliographie générale**



## Chapitre I. Bibliographie générale

La première partie de ce chapitre bibliographique sera dédiée à la description de l'utilisation des sucres comme auxiliaires chiraux. Puis, nous présenterons dans un second temps une bibliographie ciblée sur la synthèse et l'utilisation des propargyl- $\beta$ -D-xylopyranosides, molécules plateformes dans ces travaux de thèse.

### 1. Utilisation des sucres comme auxiliaires chiraux

La synthèse asymétrique de composés optiquement purs a pris de plus en plus d'importance dans la seconde partie du XX<sup>ème</sup> siècle.<sup>3,8</sup> Son objectif consiste en la transformation d'un réactif achiral en un produit chiral non racémique et nécessite l'emploi d'un auxiliaire chiral, de préférence énantiopur, qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur. Le développement des auxiliaires chiraux pour contrôler la stéréochimie constitue un outil très important en synthèse organique.

Parmi ces auxiliaires chiraux, les sucres sont les molécules organiques naturelles les plus abondantes dans la nature. En effet, ils sont produits notamment dans la canne à sucre, le blé, la betterave et les arbres. Ils sont peu coûteux et souvent faciles à obtenir sous forme pure.

La synthèse organique a largement fait appel à la chimie des sucres avec des applications dans divers domaines. Cependant, il a fallu un certain temps pour qu'ils soient reconnus comme des outils efficaces pour la synthèse asymétrique, et ceci, pour différents aspects.<sup>9,10</sup> La présence de plusieurs centres chiraux et de fonctions chimiques différentes (alcool primaire, secondaire, fonction hémiacétalique) peuvent notamment engendrer une certaine complexité du contrôle de l'information chirale.

L'emploi d'un sucre comme auxiliaire chiral a été introduit pour la première fois par Vasella en 1977 dans une voie d'accès stéréosélective à des isoxazolidines **I.4**, laquelle implique une cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones dérivées de ribose **I.1** avec de l'acétaldéhyde **I.2** (Schéma 7).<sup>11</sup>

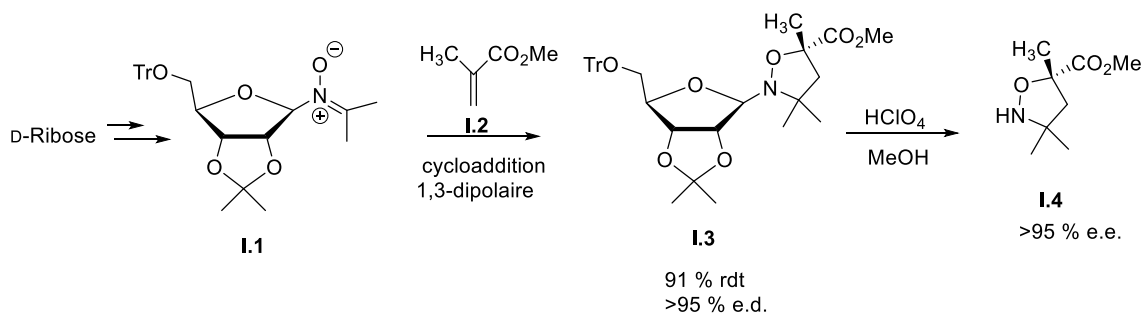


Schéma 7 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones dérivées de ribose <sup>11</sup>

De nos jours, les sucres et leurs dérivés sont considérés parmi les auxiliaires chiraux les plus populaires<sup>9,10</sup> notamment dû au fait que ce sont des copules chirales très faciles à retirer, par une réaction d'hydrolyse acide, de transglycosylation, ou de réduction (par exemple avec  $\text{LiAlH}_4$ ).

Dans la suite de ce manuscrit, les caractéristiques et les propriétés de ces auxiliaires chiraux seront exposées, notamment par la mise en relief de l'importance de la nature et du rôle des groupements protecteurs des fonctions hydroxyles dans l'induction chirale.

## 1.1 Influence des groupements protecteurs des sucres

L'ajout de groupements protecteurs sur les fonctions OH peut aller au-delà de ce simple rôle, notamment par la modification des propriétés du sucre, comme sa polarité, son encombrement stérique, sa conformation ou ses sites de coordination, et orienter l'induction chirale de certaines réactions, en particulier pour les réactions de glycosylation auxquelles nous nous sommes intéressés durant ce travail de thèse. Un large choix de groupements protecteurs est aisément accessible :<sup>12,13</sup> les éthers de benzyle (OBn), les éthers de méthyle (OMe), les éthers d'allyles, les éthers de silyle (OTBS, OTMS, etc.), et les esters (OAc, OPiv, etc.).

### 1.1.1 Site de coordination

De nombreux exemples ont montré l'efficacité de la coordination de métaux avec les groupements protecteurs des sucres dans l'induction asymétrique. Ainsi, par exemple, les travaux de l'équipe de Zhang montrent sur la réaction de Strecker catalysée par du cuivre (I) la formation diastéréosélective d'amines insaturées dérivées de glucose **I.7** grâce à une assistance du groupement pivaloyle en position 2 sur le sucre.<sup>14</sup> En effet, le mécanisme inclurait la

coordination de l'acide de Lewis CuBr à la fois à l'atome d'azote de la fonction imine de départ et à l'un des atomes d'oxygène du groupement protecteur pivaloyle en position 2 du sucre **I.6** (Schéma 8). Cette coordination diminuerait la densité électronique de l'atome de carbone de la fonction imine et favoriserait l'addition préférentielle de cyanure sur la face opposée.

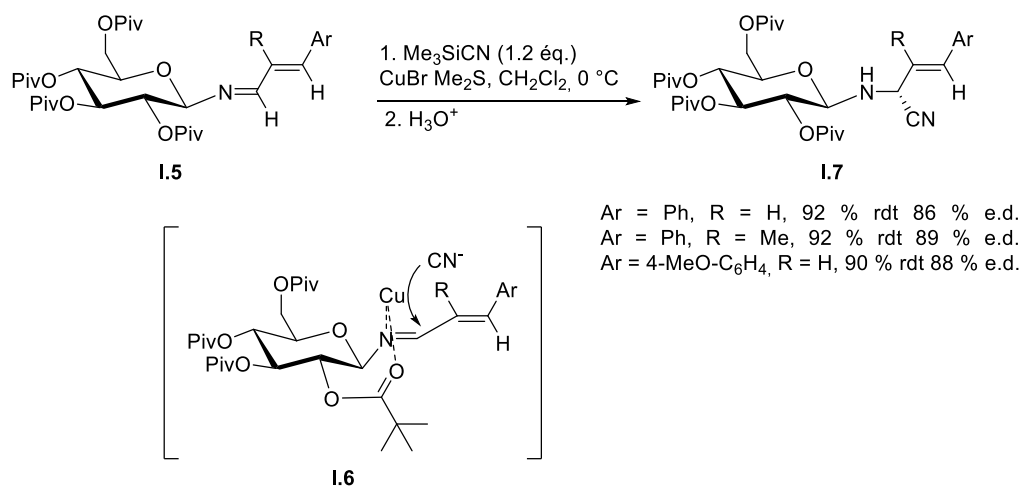


Schéma 8 : Réaction de Strecker sur des imines insaturées dérivées de glucose <sup>14</sup>

### 1.1.2 Encombrement stérique

L'encombrement stérique créé par les groupements protecteurs peut aussi jouer un rôle essentiel dans l'induction asymétrique. L'équipe de Tadano a ainsi décrit l'addition-1,4 diastéréosélective de composés organométalliques alkyllithium R-Li (avec R = Et, *t*-Bu ou Ph) sur des dérivés de  $\alpha$ -D-glucopyranosides silylés **I.8** grâce à la présence d'un groupe TBS encombrant (Schéma 9).<sup>15,16</sup>

Dans l'état de transition favorable **I.9**, ce groupe protecteur silylé voisin en position 3 protège efficacement la face frontale de la fonction crotonyle en position 4, conduisant à une attaque sélective de l'alkyllithium sur la face arrière moins encombrée.



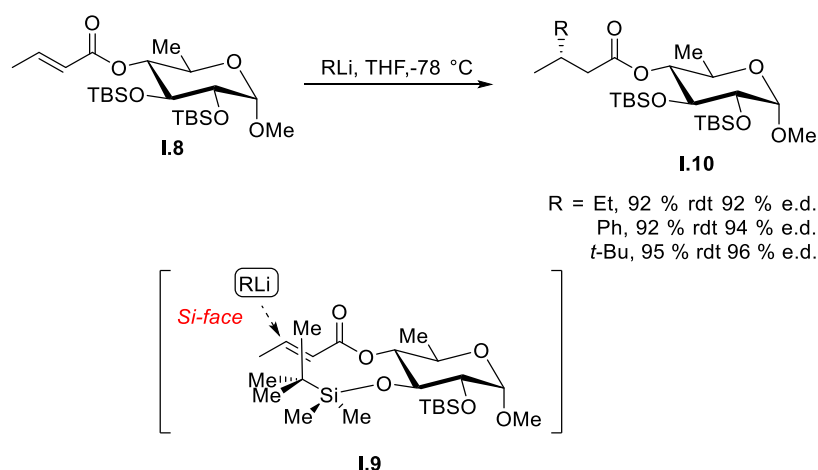


Schéma 9 : Addition sélective d'alkyllithium sur des dérivés de  $\alpha$ -D-glucopyranoside silylés <sup>15,16</sup>

### 1.1.3 Effets électroniques et conformations

Au cours de la dernière décennie, plusieurs groupes de recherche ont constaté que les groupements protecteurs possédant des propriétés électroniques et stériques significativement différentes peuvent avoir une influence sur les propriétés réactionnelles et conformationnelles des sucres.<sup>17</sup>

Il a été ainsi décrit que les groupements protecteurs pouvaient influencer profondément la réactivité des dérivés glucidiques et surtout des donneurs de glycosyles.<sup>18</sup> Par exemple, au cours de la réaction de glycosylation, le carbone anomérique devient de plus en plus pauvre en électrons avec la formation d'un carbocation glycosyle. Ce développement d'une charge positive (partielle) est moins favorable avec des groupements protecteurs plus électroattracteurs et la réaction devient plus lente, on peut dire que le donneur est moins réactif (désarmé).<sup>19</sup> Comme le montre le Schéma 10, le thioglycoside avec les éthers benzyliques **I.12** est environ 40 fois plus réactif vis-à-vis de la glycosylation avec le méthanol activée par NIS que son homologue acétylé **I.11**.<sup>20</sup>

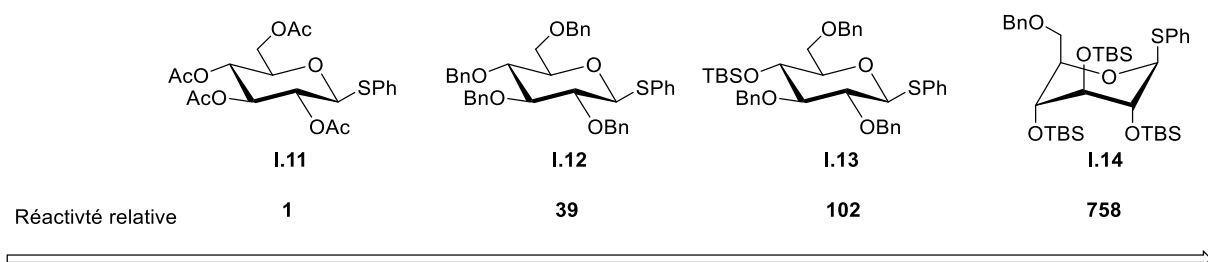


Schéma 10 : Réactivité relative des donneurs de glycosyles avec les différents groupements protecteurs

En revanche, les thioglycosides avec les éthers silylés (**I.13**, **I.14**) sont encore plus réactifs. La réactivité plus importante des donneurs de glycosyle silylés est due en partie au fait que le groupe *O*-silyle est un peu moins électroattracteur que le groupement benzyle. D'autre part, des groupements silyles volumineux (TBS, TBDPS, TIPS) peuvent provoquer un changement dans la conformation privilégiée du cycle hémiacétalique (Schéma 11).<sup>21</sup>

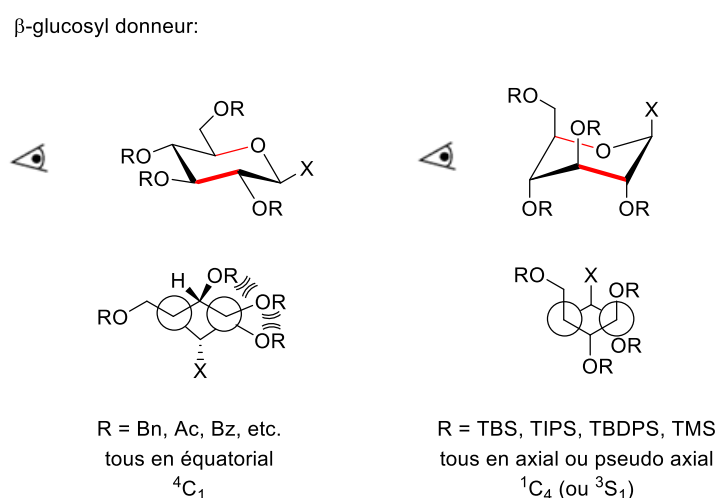


Schéma 11 : Changement de conformation induit par les groupements de protecteurs vicinaux volumineux tels que TBS, TIPS et TBDPS. Les projections se situent le long des liaisons rouges dans les deux modèles.

Cet effet inhabituel sur la réactivité du donneur provient du changement de conformation, qui amène les groupes OR à adopter une orientation (pseudo-)axiale. Normalement, l'orientation bis(équatoriale) des substituants est préférable en raison des interactions 1,3-diaxiales. Cette interaction peut cependant être annulée lorsque les groupements R sont suffisamment volumineux pour favoriser le changement de la conformation du sucre.

L'électronégativité des groupements R est probablement aussi importante. En effet la présence d'un atome plus électropositif (comme Si) rend les atomes d'oxygène plus riches en électrons et leur répulsion devient plus grande.<sup>22</sup>

De nombreuses études ont été rapportées sur ces conformations induites par les éthers de silyles et sur leurs applications réactionnelles.<sup>23-27</sup>

## 1.2 Réaction de glycosylation

Les sucres peuvent facilement être transformés en glycosides (**I.15**, **I.16**) par une réaction de glycosylation avec divers accepteurs de glycosyle fonctionnalisés (Schéma 12).<sup>28</sup> Ces

dérivés osidiques dans leurs deux formes anomériques  $\alpha$  et  $\beta$  (**I.15**, **I.16**), présentent des parties aglycones avec des fonctions chimiques modulables, qui peuvent servir pour différentes applications.

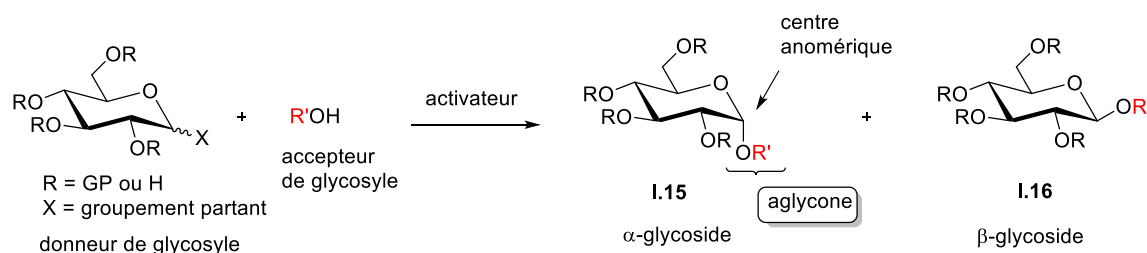


Schéma 12 : La réaction de glycosylation

### 1.3 Induction de la chiralité

En ce qui concerne l'induction de la chiralité par les sucres, il faut noter qu'elle reste une conséquence directe du mécanisme réactionnel. De très nombreux exemples ont été décrits dans la littérature à ce sujet. Par conséquent dans ce manuscrit, nous ne décrivons que quelques exemples sélectionnés pour présenter la diversité des mécanismes d'induction de la chiralité. De manière générale, un sucre, par sa disposition spatiale, peut induire une excellente stéréosélectivité dans de nombreuses réactions.<sup>9,10</sup>

A titre d'exemple, l'équipe de Gupta a montré que la présence d'un glucose acétylé dans la structure du diène **I.17** permettait d'induire une très bonne diastéréosélectivité dans la réaction de Diels-Alder (Schéma 13).<sup>29,30</sup>

Pour expliquer l'addition *endo*, les auteurs ont suggéré que le diénophile **I.18** devait s'approcher préférentiellement par la face avant, en raison des interactions stériques induites par la présence de la partie sucre.

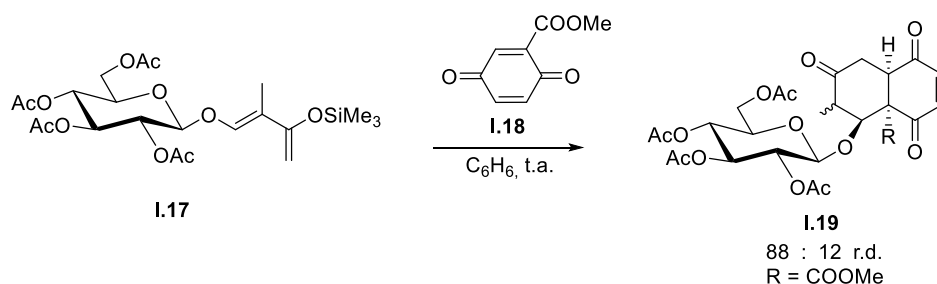


Schéma 13 : Influence spatiale d'un glucose acétylé sur la diastéréosélectivité d'une réaction de Diels-Alder

De nombreux auteurs ont étudié la complexation de cations métalliques par les fonctions hydroxyles chélatantes des sucres<sup>31-35</sup> ou de ligands contenant des dérivés de sucres.<sup>36</sup> Ces travaux sont majoritairement effectués pour des applications d'intérêt biologique, puisque de tels processus de complexation sont impliqués dans la biodistribution des cations métalliques *in vivo*. Dans la synthèse asymétrique, la formation de ces complexes intermoléculaires peut conduire à un environnement chiral qui permet d'induire une certaine sélectivité.

Par exemple, l'équipe de Steinborn a décrit des complexes organométalliques de platine **I.21** (Schéma 14).<sup>37</sup> L'auteur a souligné que l'utilisation de sucres non fonctionnalisés comme ligands stéréogènes dans des solvants non coordonnants pourrait s'avérer intéressante dans le domaine de la catalyse asymétrique homogène.

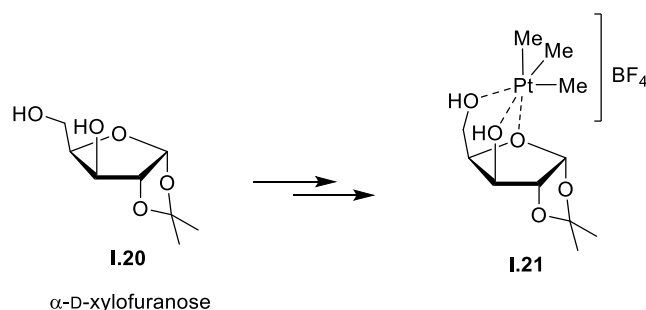


Schéma 14 : Complexe chiral de Pt (IV) contenant un ligand D-xylofuranose

Les travaux de l'équipe de Ruffo sont un exemple concernant les applications des ligands chiraux dérivés de sucres en synthèse asymétrique (Schéma 15).<sup>38</sup> Ainsi, des complexes de type manganèse (III) **I.23** avec des ligands à base de sucre se sont révélés être des catalyseurs d'époxydation chiraux très efficaces de dérivés du styrène **I.22** permettant d'obtenir de très bonnes énantiosélectivités.

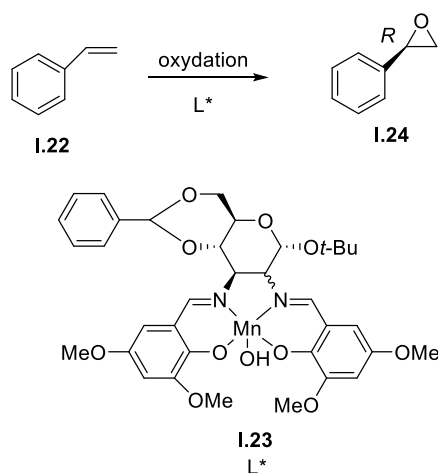


Schéma 15 : Application des complexes Mn(III) dans la catalyse asymétrique de la réaction d'époxydation

#### 1.4 Utilisation du D-xylose comme auxiliaire chiral

Quelques exemples ont été décrits sur l'utilisation du D-xylose comme copule chirale, essentiellement sous sa forme furanoside.<sup>39-48</sup>

Les travaux de l'équipe de Koll en 1997 décrivent l'utilisation d'un dérivé du D-xylofuranose **I.25** comme auxiliaire chiral dans des réactions d'alkylation stéréosélectives (Schéma 16). Ce type de réaction permet d'accéder à des acides carboxyliques ramifiés avec d'excellents excès énantiomériques.<sup>42</sup> Ces auteurs ont proposé un mécanisme qui passe par des intermédiaires de type lithium imide énolate (**I.26**, **I.27**), piégés par des halogénures d'alkyle pour conduire aux  $\beta$ -céto-imides correspondants (**I.28**, **I.29**). Une inversion de l'induction asymétrique est observée avec le changement de la nature du groupement  $R^1$  (aromatique et alkyle). La copule chirale est recyclée en fin de réaction par une hydrolyse pour former l'acide carboxylique correspondant.

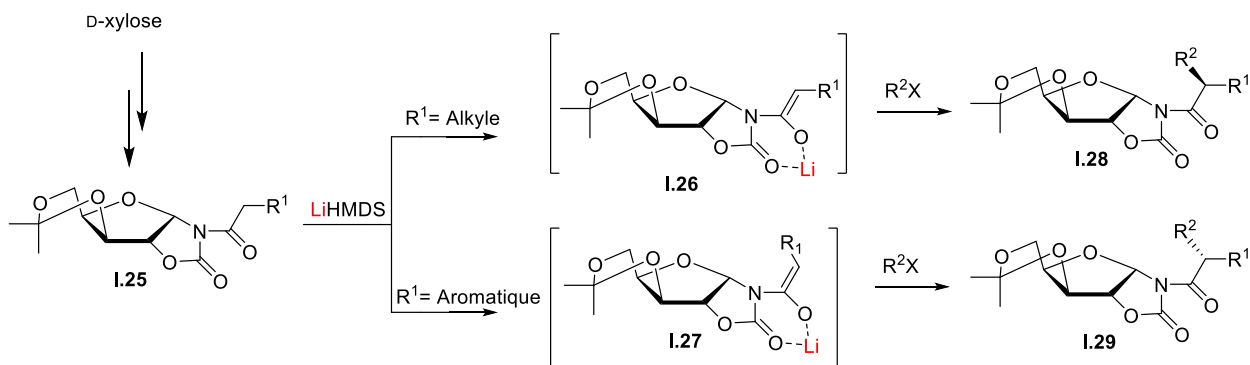


Schéma 16 : Utilisation d'un D-xylofuranoside dans des réactions stéréosélectives d'alkylation

D'autres exemples traitent de la synthèse stéréosélective d'acides aminés avec l'utilisation d'auxiliaires chiraux dérivés de D-xylofuranose **I.30** notamment par les équipes d'Ugi,<sup>45</sup> et de Whistler.<sup>49</sup> Dans ce dernier exemple, la présence du sucre permet d'induire la formation sélective des diastéréoisomères **I.32** avec un très bon excès de 92% lors de l'étape de condensation de l'imine sur l'acide benzoïque **I.31** (Schéma 17). L'auxiliaire chiral peut être ensuite clivé sous conditions acides pour donner les *N*-benzoyl-D-leucine-*tert*-butylamides **I.34** correspondantes.

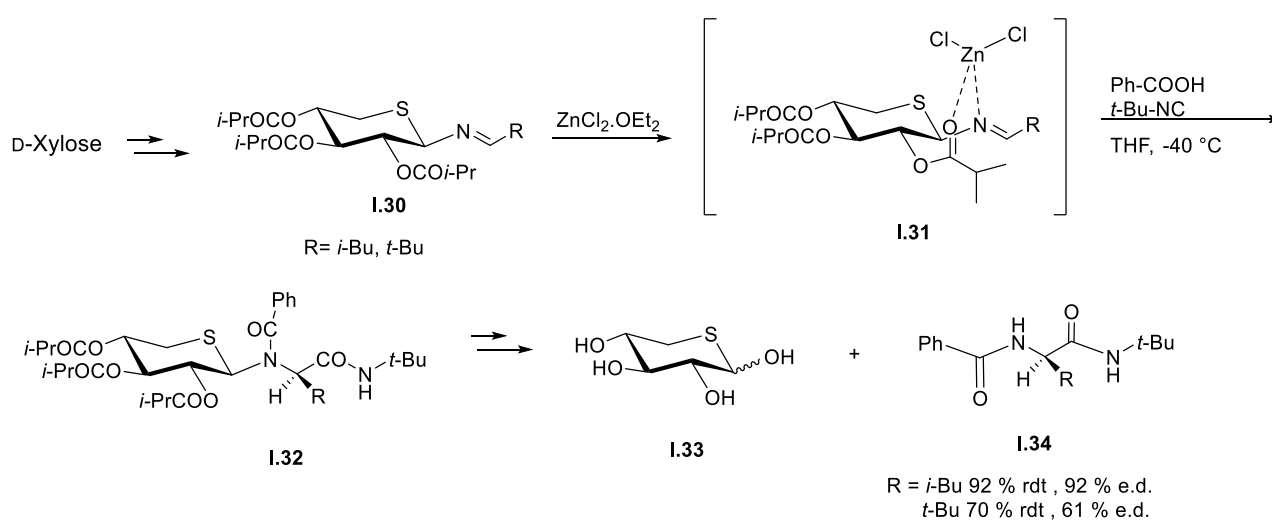


Schéma 17 : Préparation diastéréosélective d'un acide aminé en présence d'un auxiliaire chiral dérivé du D-xylose

Par ailleurs, l'équipe de Marazano a étudié l'influence de groupements protecteurs acétates et pivaloates sur l'auxiliaire chiral dans la formation énantiosélective de dérivés d'isoquinuclidine (**I.36**, **I.37**) (Schéma 18).<sup>50</sup> Ces composés (**I.36**, **I.37**) sont préparés à partir de *N*-xylosyles **I.35** *via* des réactions de cycloaddition de type hétéro-Diels-Alder en présence d'acrylate de méthyle. L'excès énantiomérique le plus élevé est observé avec des groupements pivaloates, résultat sans doute lié à l'encombrement stérique de ces groupements.

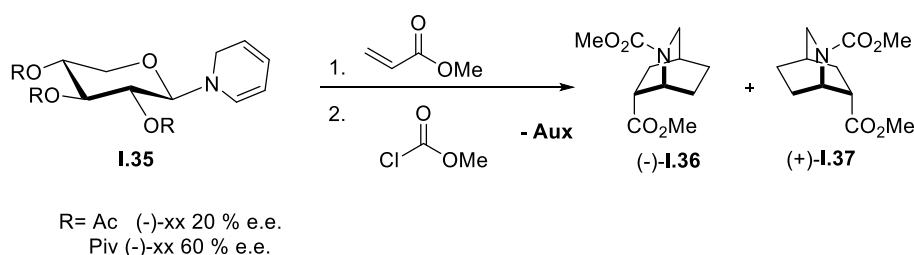


Schéma 18 : Influence de groupements protecteurs sur la formation énantiosélective d'isoquinuclidine

Un dernier exemple peut être cité, celui de l'équipe de Duthaler, qui a décrit pour la première fois la préparation de complexes de titane **I.40** avec des ligands dérivés de sucre (diacétone-D-glucose (DAG-OH)<sup>51</sup> ou D-xylofuranose protégé) (Schéma 19).<sup>52-55</sup>

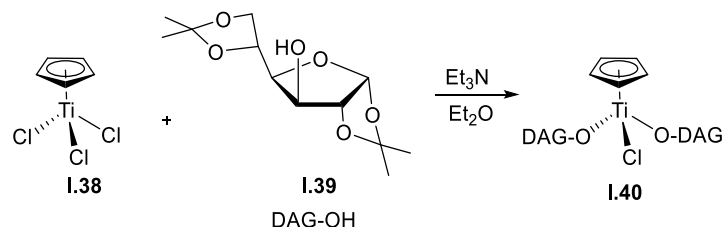


Schéma 19 : Préparation d'un complexe de titane avec des ligands de type diacétone-D-glucose

Ces complexes **I.40** ont permis un contrôle de l'énantiosélectivité dans un certain nombre de réactions d'addition nucléophile à des dérivés carbonylés, notamment dans des réactions d'aldolisation et d'allyltitination. Par exemple, dans le cas de l'allyltitination, le groupe allyle s'additionne sur du benzaldéhyde **I.42** avec d'excellentes énantiosélectivités : 90% e.e. pour le complexe possédant des ligands dérivés de glucose **I.43** et 64% e.e. avec celui possédant des ligands dérivés de D-xylose **I.44** (Schéma 20).

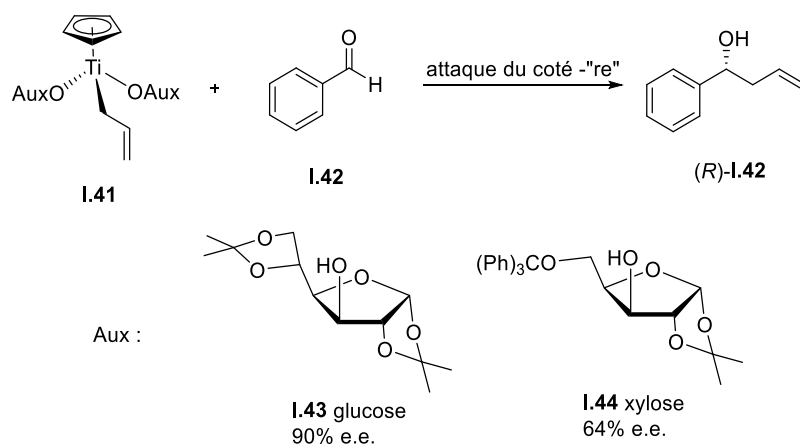


Schéma 20 : Réaction d'allyltitination avec des complexes de titane dérivés de glucose et de xylose

## 2. Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides: synthèses et applications

La synthèse de xylopyranosides et leurs différentes applications ont été récemment décrites dans deux revues.<sup>28,56</sup> Les propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides (Schéma 21) sont essentiellement synthétisés par des réactions de glycosylation et de transglycosylation, par voie chimique ou enzymatique. Ces xylosides constituent des molécules plateformes vers des objets plus complexes pour des applications dans de nombreux domaines comme il a été montré dans les dernières années.

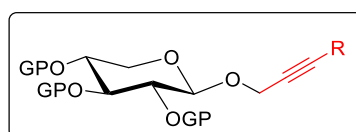


Schéma 21 : Structure des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides

### 2.1 Synthèse chimique

Le D-xylose peut être transformé en xyloside par une réaction de glycosylation avec divers alcools fonctionnalisés. La nature des xylosides formés va dépendre de la méthode de glycosylation utilisée, des conditions expérimentales et, en particulier, du contrôle cinétique ou thermodynamique de la réaction. La réaction de glycosylation par voie chimique du D-xylose peut conduire à la formation d'un mélange d'isomères  $\alpha/\beta$  de furanosides (**I.45**, **I.46**) et pyranosides (**I.47**, **I.48**) (Schéma 22).

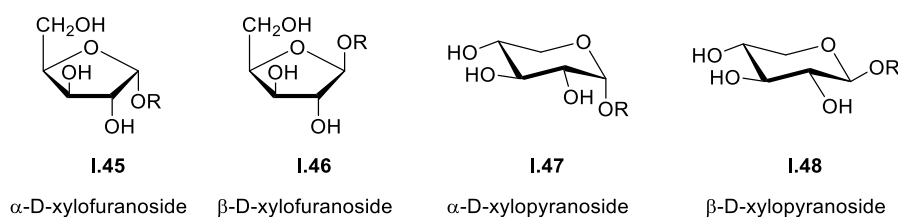


Schéma 22: Mélange d'isomères  $\alpha/\beta$  de pyranosides et furanosides

La seule méthode connue et décrite dans la littérature pour synthétiser sélectivement le propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside **I.52** est celle utilisant le xylose peracétylé **I.49** (Schéma 23). Cette méthode en deux étapes présente l'avantage d'utiliser le  $\beta$ -D-xylopyranose peracétylé **I.49**, un donneur de glycosyle très facilement accessible. En effet, dans un premier temps



l'anomère  $\beta$  du xylose peracétylé est obtenu sélectivement sous contrôle cinétique en présence de D-xylose et d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique à 100 °C. Puis, la réaction de glycosylation est effectuée en présence d'un acide de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ , TMSOTf,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ...) et d'un alcool propargylique **I.51** et permet la synthèse stéréosélective de  $\beta$ -xylopyranosides **I.52** (Schéma 23).<sup>57-61</sup>

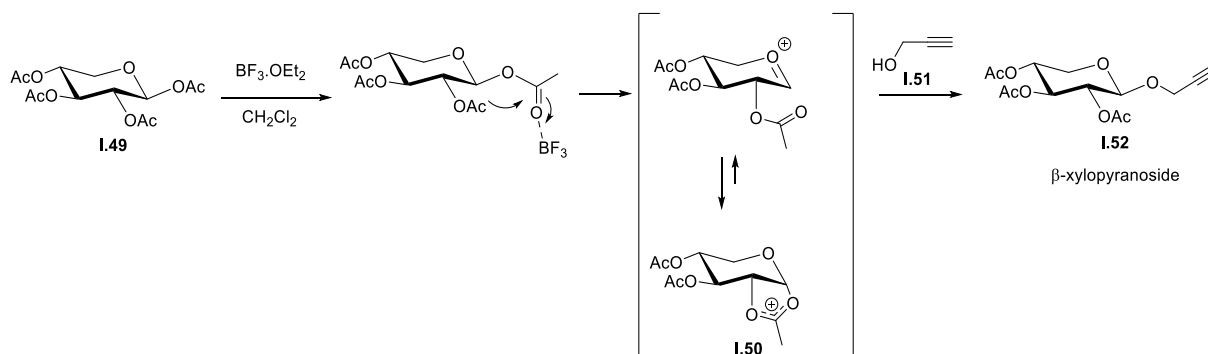


Schéma 23 : Mécanisme de la réaction de glycosylation à partir du xylose peracétylé

La réaction de glycosylation permet de former uniquement l'anomère  $\beta$  grâce à l'assistance du groupement voisin *trans*-acétate en position C-2. Le mécanisme implique la formation d'un ion oxacarbénium à la suite du départ du groupement acétate, puis d'un cation ponté **I.50**, ce qui va conduire à l'attaque sélective de l'alcool par une seule face, conduisant sélectivement aux  $\beta$ -xylopyranosides.<sup>62,63</sup>

## 2.2 Synthèse enzymatique

Dans la nature, les enzymes telles que les glycosidases hydrolysent les liaisons glycosidiques par l'intermédiaire d'une catalyse acide-base.<sup>64,65</sup> Cependant, en présence d'un nucléophile accepteur différent de l'eau tel qu'un alcool, ces enzymes peuvent catalyser des réactions d'hydrolyse inverse ou de transglycosylation pour conduire à la synthèse de xylosides.<sup>66,67</sup>

Comparé à une méthode de chimie organique, la glycosylation enzymatique présente plusieurs caractéristiques respectant les principes de la chimie verte. En effet, la glycosylation est effectuée en une seule étape sans solvant organique et sans protection des fonctions hydroxyles du sucre (Schéma 24).

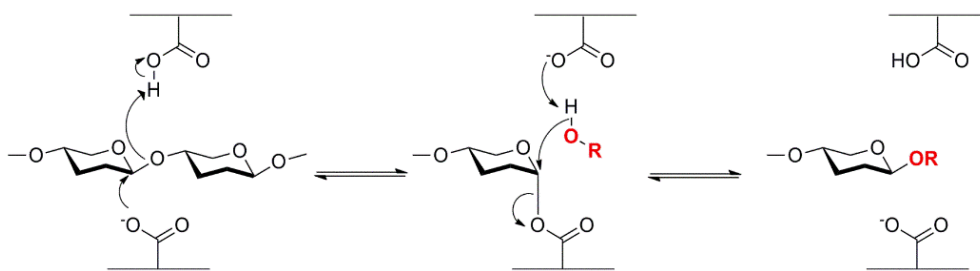


Schéma 24: Mécanisme de la réaction de glycosylation enzymatique

Au cours des dernières années, notre équipe a rapporté la synthèse de divers glycosides en utilisant diverses familles de glycosidases telles que l' $\alpha$ -L-arabinofuranosidase,<sup>68</sup> la  $\beta$ -D-xylosidase<sup>69</sup> ou encore la xylanase. La synthèse de propargyl  $\beta$ -xylopyranosides a été effectuée en particulier en utilisant des xylanases à partir de xylanes (Schéma 25).<sup>70</sup> Cette enzyme fonctionne avec un mécanisme catalytique avec rétention de configuration anomérique.

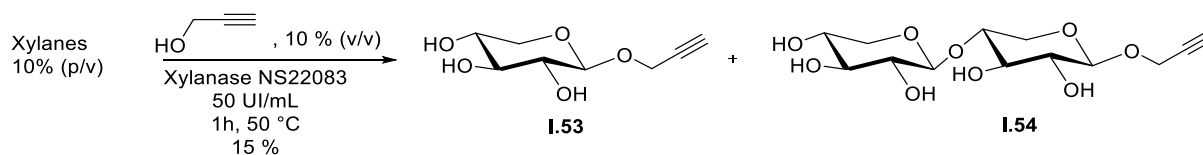


Schéma 25: Synthèse enzymatique de propargyl  $\beta$ -xylopyranosides catalysée par la xylanase NS22083

La réaction est réalisée dans l'eau, en présence de xylanes et d'alcool propargylique (20% v/v) comme accepteur. Dans ces conditions, on obtient un mélange d'un propargyl xyloside **I.53** et d'un propargyl xylobioside **I.54**. La purification par chromatographie sur colonne de silice C18 puis par flash chromatographie permet d'obtenir un rendement global de 15% en une seule étape sans le besoin de protéger les fonctions hydroxyles du sucre, ni de solvant organique.

### 2.3 Applications des propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides

D'après la littérature, de nombreux exemples ont été cités sur l'utilisation des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides comme synthons pour synthétiser des objets plus complexes essentiellement *via* des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires entre un azoture et un alcyne terminal catalysées par le Cu(I) (CuAAC) ou «click chemistry» : (1) des molécules d'intérêt biologique;<sup>70-73</sup> (2) des dendrimères;<sup>74</sup> (3) des tensioactifs;<sup>75-77</sup> (4) des liquides ioniques.<sup>75,78</sup>

### 2.3.1 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des molécules d'intérêt biologique

Des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides comportant une partie aglycone avec un alcyne terminal ont été transformés par une étape de chimie « click » avec un azoture, pour conduire à une série de  $\beta$ -xylopyranosides (**I.55**, **I.56**) comportant un noyau triazole substitué avec différents types de groupements (R = aliphatique, aromatique, polyaromatique) (Schéma 26).<sup>70</sup>

Ces  $\beta$ -xylopyranosides (**I.55**, **I.56**) ont montré une activité dans l'amorçage de la biosynthèse des chaînes de glycosaminoglycanes (GAGs) avec des applications potentielles dans différents domaines.

Les GAGs interagissent et modulent une large variété de protéines telles que des cytokines ou des facteurs de croissance et jouent des rôles fondamentaux dans la régulation de processus biologiques majeurs. Etant amorçeurs de GAGs, les xylopyranosides possèdent une activité antiproliférative pour les cellules cancéreuses et une activité anti-thrombotique.

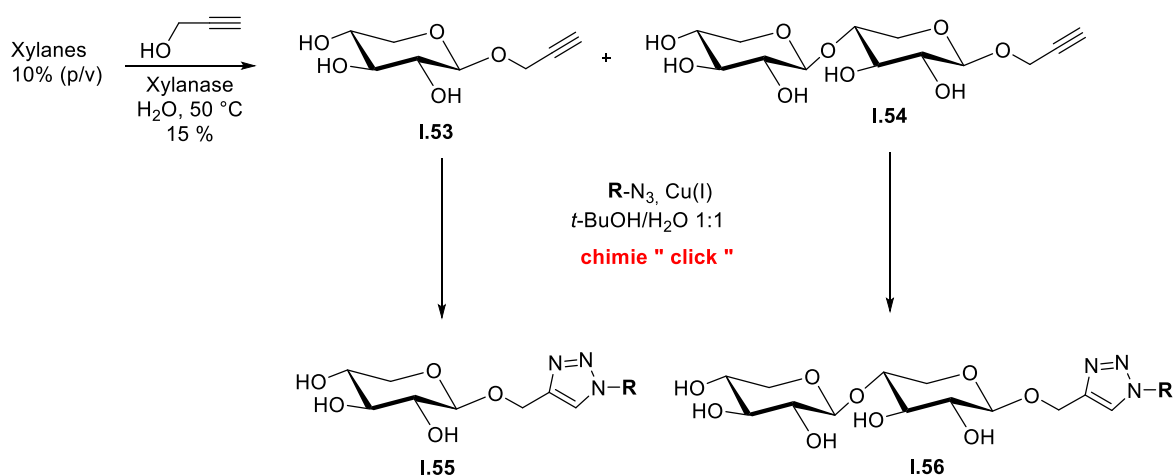


Schéma 26 : Synthèse chimio-enzymatique de molécules d'intérêt biologique à partir d'un propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside

### 2.3.2 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des dendrimères

Les propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides ont aussi été utilisés pour décorer des cœurs siliciés (Schéma 27). Deux générations de glycodendrimères **I.57** solubles dans l'eau ont été ainsi obtenus.<sup>79</sup> Ces glycodendrimères ont été utilisés pour stabiliser des nanoparticules de platine, de palladium et d'or, afin de catalyser des réactions modèles (réduction du 4-nitrophénol, couplage de Suzuki-Miyaura, hydrogénation) effectuées dans l'eau.<sup>79-81</sup>

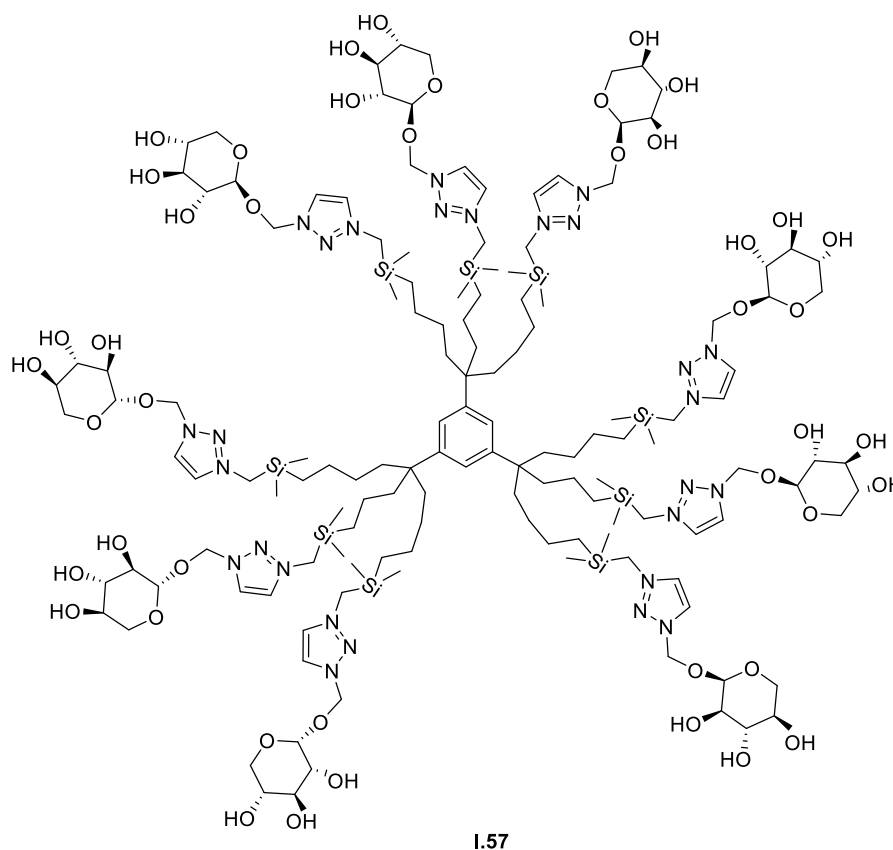


Schéma 27 : Un glycodendrimer de 1<sup>ère</sup> génération obtenu à partir d'un propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside

### 2.3.3 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des tensioactifs

Les propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides ont aussi permis de préparer des tensioactifs à la fois moins toxiques (pour l'homme et au niveau environnemental), et plus biodégradables par rapport à ceux traditionnellement issus de la pétrochimie.<sup>82</sup> Ils ont été obtenus *via* une réaction de « click chemistry » entre un propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside **I.52** et un azoture ayant une chaîne carbonée lipophile, de façon à obtenir une molécule **I.58** amphiphile avec une tête polaire hydrophile et une queue lipophile non polaire (Schéma 28).<sup>83,84</sup>

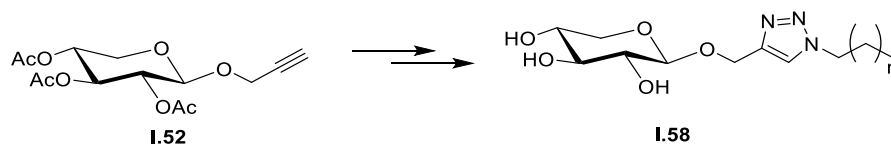


Schéma 28 : Synthèse d'un tensioactif à partir d'un propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside

Les propriétés de surface et les propriétés thermiques de ces composés **I.58** ainsi que leur cytotoxicité ont été étudiées. Ces molécules présentent des propriétés tensioactives intéressantes, en formant des monocouches stables à l'interface air-eau. Ces  $\beta$ -D-xylopyranosides **I.58** à chaînes courtes (6 atomes de carbone) et longues (>12 atomes de carbone) ne montrent aucune toxicité pour des concentrations comprises entre  $10^{-3}$  M et 1 M.

### 2.3.4 Propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides pour synthétiser des liquides ioniques

Les liquides ioniques (LIs) sont des sels liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à  $100^{\circ}\text{C}$ . Ils sont considérés comme des solvants incontournables dans des domaines variés tels que la synthèse, la catalyse, l'électrochimie, le génie des procédés.

Dans un exemple récent, des structures de LIs comportant comme cation une entité biosourcée **I.59** ont été préparés à partir de propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides **I.52** (Schéma 29). Cependant, les températures de dégradation mesurées par ATG (analyse thermogravimétrique) sont un peu faibles ( $120$ - $150^{\circ}\text{C}$ ), ce qui limite leur utilisation comme solvant à des conditions douces par exemple ou comme additifs chiraux en catalyse.<sup>75,78</sup>

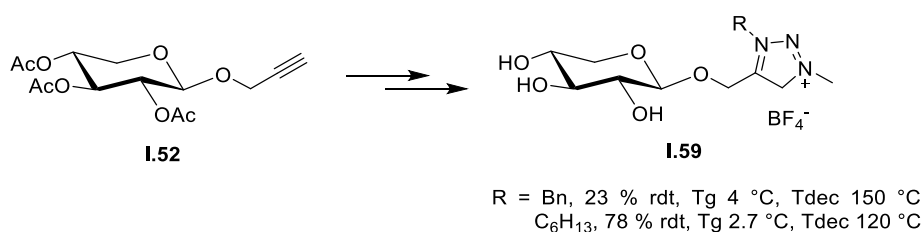


Schéma 29: Des liquides ioniques à partir de D-xylose

### **3. Bilan**

Nous avons présenté, lors de ce rappel bibliographique, comment les sucres sont devenus des outils performants en synthèse asymétrique. Leurs différentes propriétés comme auxiliaires chiraux ont été détaillées.

Par ailleurs, l'étude bibliographique a aussi montré que les applications du D-xylose dans la synthèse asymétrique sont relativement peu explorées par rapport à d'autres sucres comme les hexoses.

Nous avons également montré le savoir-faire de notre Unité dans la synthèse des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, leurs utilisations comme molécules plateformes ainsi que leurs diverses applications dans des domaines très variés.



# **Les allènes**





## Chapitre II. Les allènes

### 1. Introduction

Les allènes (ou propadiènes **II.1**) sont les plus petits membres de la famille des cumulènes. Un cumulène est un composé organique avec au moins deux doubles liaisons consécutives, les allènes possèdent le plus petit nombre de carbone suivis des butatriènes **II.2** et du penta-2,3-diène **II.3** (Schéma 30).<sup>85</sup>

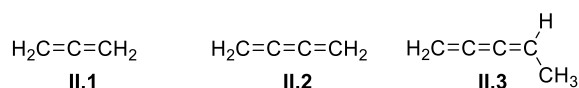


Schéma 30 : Cumulènes : le propadiène, le butatriène et le penta-2,3-diène

La fonction allène est constituée par un système de trois atomes de carbones reliés entre eux par deux doubles liaisons, dans lequel le carbone central est hybridé  $sp$  entouré de deux carbones  $sp^2$ . Les deux systèmes  $\pi$  des insaturations des allènes sont orthogonaux. Ces derniers peuvent donc présenter une chiralité axiale quand ils sont différemment substitués,  $R^1 \neq R^2$  et  $R^3 \neq R^4$  (Schéma 31).

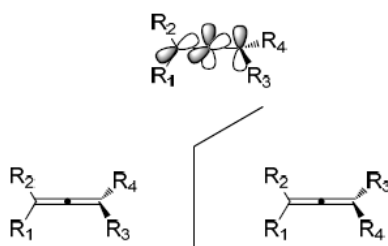


Schéma 31: Chiralité axiale : les deux systèmes  $\pi$  des insaturations des allènes sont orthogonaux

Contrairement aux alcènes et alcynes, les allènes sont considérés comme des molécules peu courantes pour le public moins spécialisé. Historiquement, les allènes ont toujours éveillé la curiosité de chimistes puisque leur existence a été longtemps contestée par manque de techniques analytiques permettant de caractériser leur structure.<sup>86,87</sup>

Bien que Van't Hoff ait prédit avec précision la structure d'un allène en 1875,<sup>88</sup> la majorité des chimistes doutaient que l'arrangement des doubles liaisons cumulées soit stable. Une décennie plus tard, la première synthèse d'un allène, l'acide glutinique, a été réalisée par von Pechmann et Burton.<sup>89</sup> Ce n'est que 70 ans plus tard, que la structure correcte a été confirmée par Whiting en 1954 avec le développement de la spectroscopie IR (Schéma 32).<sup>90</sup>

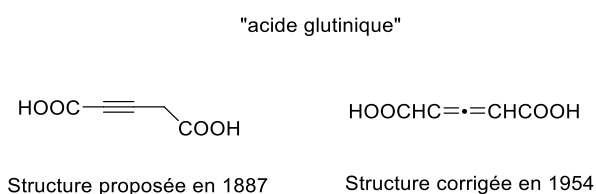


Schéma 32 : Structures de l'acide glutinique en 1887 et en 1954

De nombreuses molécules contenant la fonction allène se trouvent dans la Nature.<sup>91</sup> Le premier allène naturel identifié fut la pyréthrolone en 1924, isolée et caractérisée par Staudinger et Ruzika à partir d'une plante : le pyrèthre.<sup>92</sup> Avec le temps, le motif allène a été découvert dans plus de 150 produits d'origine naturelle, comme la phéromone de la bruche d'haricot (31 mg isolés à partir de 57000 insectes) ou la cétone de Grasshopper, une sesquiterpène isolé de la sécrétion défensive de l'espèce de sauterelle *Romalea microptera* ou l'acide phomallénique A inhibiteur bactérien de la SAF II ou la fucoxanthine 5 (Schéma 33).<sup>93</sup>

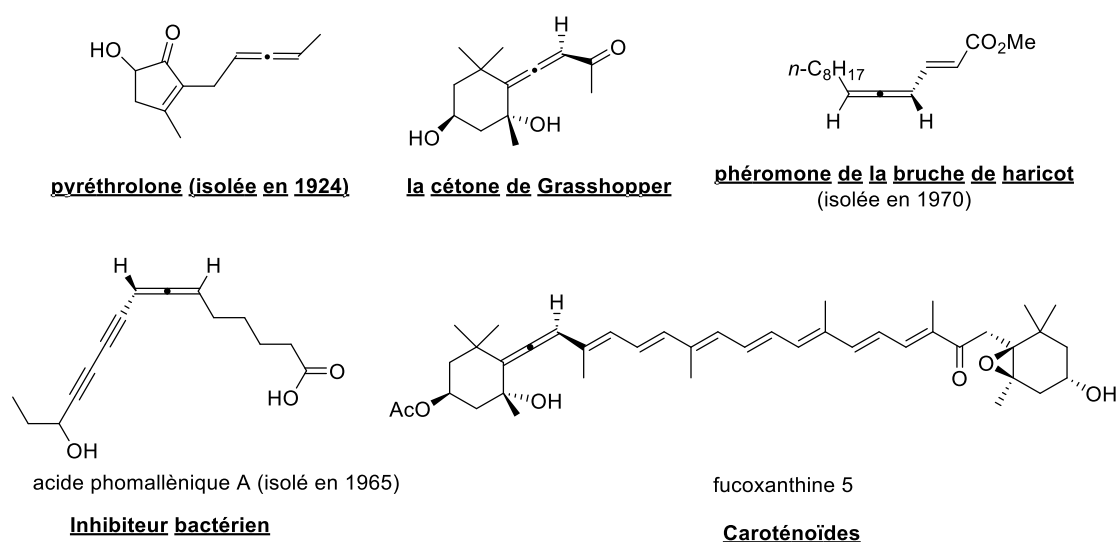


Schéma 33 : Des molécules naturelles contenant la fonction allène

En plus des allènes d'origine naturelle, un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives contenant des fragments allènes ont été développées.<sup>94</sup> Un analogue antiulcéreux de la

prostaglandine, Enprostil®, a été l'un des premiers médicaments contenant un motif allène à avoir été commercialisé avec succès.<sup>95</sup> Les études pharmacologiques ont montré que ce composé inhibe la sécrétion d'acide gastrique 600 fois plus que la prostaglandine E2 (Schéma 34).<sup>96</sup>

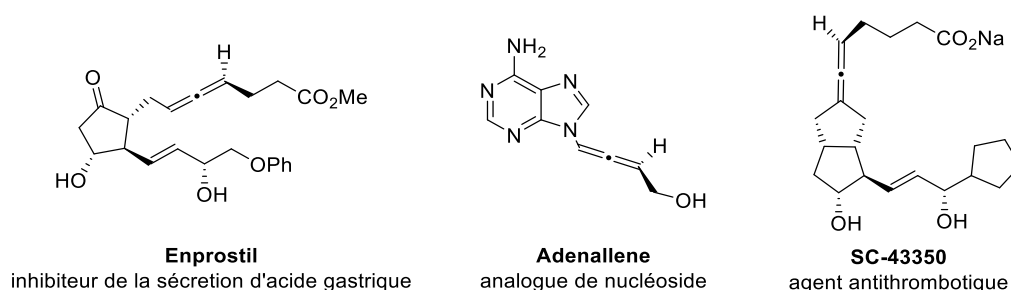


Schéma 34 : Des molécules pharmacologiquement actives contenant des allènes

Au cours des dernières décennies, de nombreuses méthodes générales de synthèse d'allènes ont été développées.<sup>86,87,97</sup> Sans être totalement exhaustive, les principales stratégies d'accès aux allènes ont été regroupées dans le schéma suivant : 1) élimination d'un alcène 1,3-disubstitué;<sup>98,99</sup> 2) isomérisations d'alcynes ;<sup>100,101</sup> 3) réarrangements sigmatropiques;<sup>102,103</sup> 4)  $S_N2'$  à l'aide d'organométalliques;<sup>104-106</sup> 5) réactions d'homologation d'alcynes de type Crabbé;<sup>107</sup> 6) additions sur des énynes;<sup>108,109</sup> 7) réaction de Doering-Moore-Skattebøl;<sup>110,111</sup> (addition d'un dihalocarbène sur un alcène suivie d'un réarrangement) (Schéma 35).

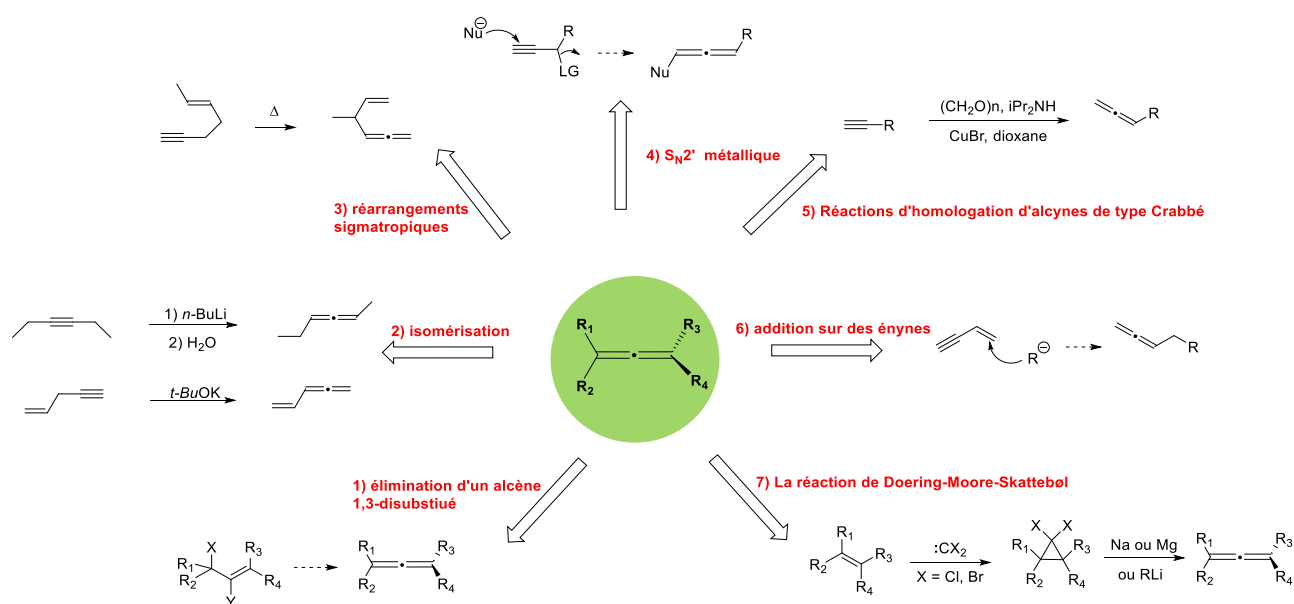


Schéma 35 : Les méthodes générales de synthèse d'allènes

Grâce à leur aspect structural intéressant, combiné à un potentiel synthétique immense, les allènes sont considérés actuellement comme un synthon « building block » incontournable dans de nombreuses synthèses en chimie organique. De nouvelles méthodes efficaces pour synthétiser les allènes, en particulier de façon stéréosélective, sont d'une grande importance dans le domaine de la chimie organique.

## 2. Synthèse d'allènes chiraux

Dans cette partie, nous allons d'abord nous intéresser aux versions asymétriques d'accès aux allènes substitués, puis nous focaliser plus particulièrement sur la réaction d'isomérisation, compte-tenu de mes travaux de thèse.

### 2.1 Fonctionnalisation à partir d'un allène non chiral

#### 2.1.1 Réactions de substitution à partir d'espèces allényl-métalliques

De nombreux auteurs ont rapporté une large gamme d'espèces allényl-métal permettant de réaliser des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition pour conduire à des allènes fonctionnalisés. L'équipe d'Elsevier a été l'une des premières, en 1989, à développer ce type de réaction (Schéma 36).<sup>112</sup> Dans un premier temps, la lithiation puis la transmétallation de la position terminale du diméthylpenta-1,2-diène **II.4**, permet de générer *in situ* une espèce allénique métallique (métal = Mg, Zn, Cu). Puis, cette espèce organométallique va effectuer une réaction de couplage avec de l'iodobenzène en présence d'un complexe de palladium coordonné à un ligand chiral, pour donner l'allène disubstitué **II.5**. Néanmoins, les excès énantiomériques obtenus avec cette méthode sont généralement assez faibles.

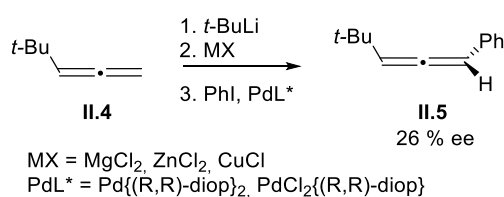


Schéma 36 : Réactions de substitution *via* des espèces alléniques métalliques

#### 2.1.2 Fonctionnalisation énantiosélective des allènes racémiques

La fonctionnalisation énantiosélective des allènes racémiques est également une approche efficace pour synthétiser les allènes sous forme énantiopure. En 2013, l'équipe de Ma a mis au point une amination asymétrique *via* une réaction de décarboxylation de *N*-tosylcarbamates **II.6** à l'aide de complexe chiral de palladium pour obtenir des allénylamines **II.7** avec d'excellents

excès énantiomériques (Schéma 37).<sup>113</sup> Dans cette réaction, un groupement R<sup>1</sup> encombrant sur l'allène est nécessaire afin d'obtenir une énantiosélectivité élevée.

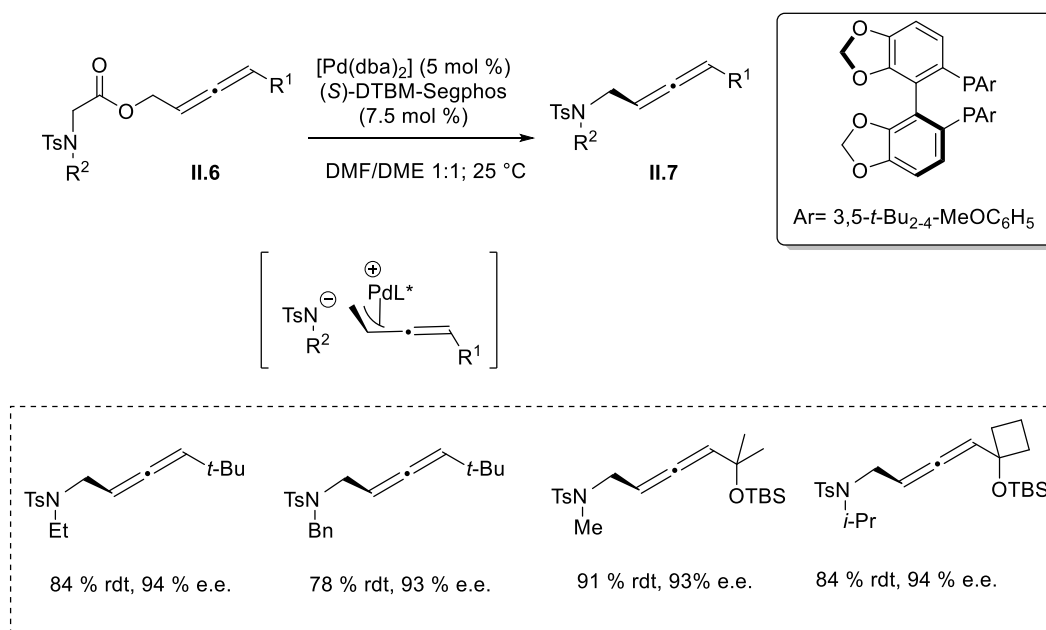


Schéma 37 : Amination asymétrique au palladium de *N*-tosylcarbamates **II.6** pour obtenir des allénylamines

## 2.2 Substitution nucléophile S<sub>N</sub>2'

### 2.2.1 Transfert de chiralité à partir d'un alcyne chiral

L'une des méthodes synthétiques les plus classiques pour synthétiser les allènes énantiomériquement enrichis est le transfert de chiralité des substrats propargyliques chiraux avec des réactifs organocuprates. La disponibilité des alcools propargyliques sous leurs formes énantiomériquement pures est un grand avantage pour cette méthode. L'équipe de Elsevier a rapporté que la réaction des alcynes chiraux **II.8** possédant un groupement mésylate avec des organocuprates (I) à basse température dans le THF conduit à des 1,3-dialkylallènes **II.9** avec 98 % ee et 70-96 % de rendement (Schéma 38).<sup>114</sup>

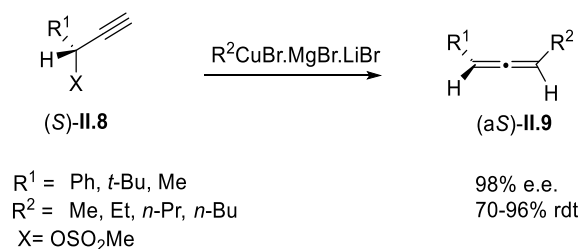


Schéma 38 : Transfert de chiralité à partir d'un alcyne chiral

## 2.2.2 S<sub>N</sub>2' catalysée au Pd à partir d'un 2-bromo-1,3-diène

En 2000, l'équipe de Ogasawara a décrit une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2' à partir de dérivés de 2-bromo-1,3-butadiène **II.10** avec des nucléophile doux **II.11** en présence d'un complexe catalytique Pd/(bis)phosphine. Cette réaction permet d'accéder à des allènes chiraux **II.12** de façon très efficace.<sup>115–117</sup> Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu avec le catalyseur Pd/(*R*)-binap. Il a été constaté que la présence de dibenzylidène acétone (dba) en quantité catalytique joue un rôle crucial dans la grande énantiosélectivité de la réaction en catalysant l'isomérisation du complexe  $\pi$ -allyle (Schéma 39).

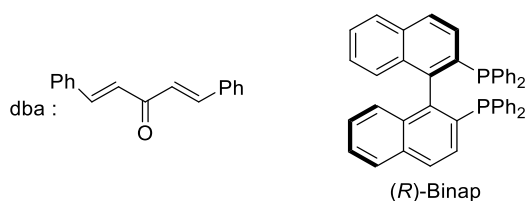
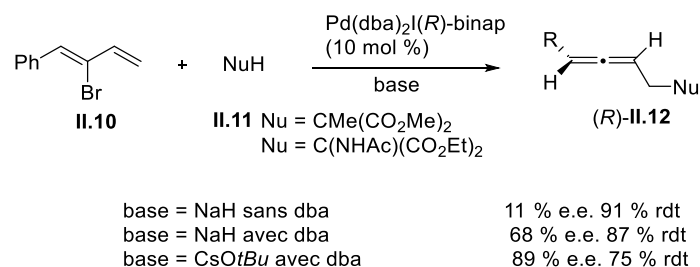


Schéma 39 : Substitution nucléophile S<sub>N</sub>2' à partir de dérivés de 2-bromo-1,3-butadiène

## 2.3 Réaction d'ouverture stéréospécifique d'alcynes hétérocycliques par des organocuprates

Les aminoallènes constituent une classe importante d'allènes fonctionnalisés aux propriétés chimiques intéressantes. En 1999, l'équipe de Ohno a rapporté la synthèse stéréosélective des  $\alpha$ -aminoallènes chiraux **II.14** par l'attaque d'espèces RCu(CN)M (M = MgBr, Li) sur des 2-



éthynylaziridines chirales **II.13**. La configuration des allènes obtenus a permis de confirmer un mécanisme *anti*-S<sub>N</sub>2' de la réaction (Schéma 40).<sup>118</sup>

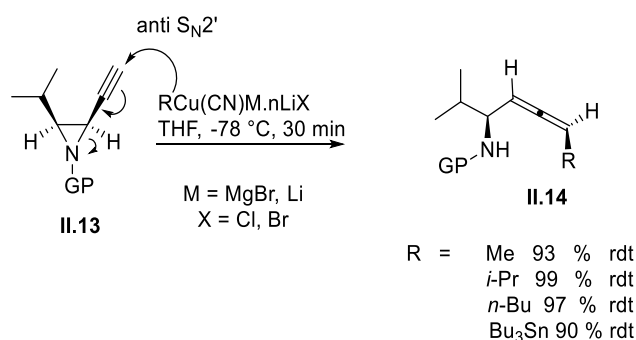


Schéma 40 : Ouverture stéréospécifique de 2-éthynylaziridines **II.13**

Wan et Nelson ont aussi rapporté la synthèse d'allènes trisubstitués **II.16** optiquement actifs via une réaction d'ouverture de cycle de dérivés propargyliques β-lactones **II.15**. Ces allènes ont été ensuite utilisés comme intermédiaires dans la synthèse totale de la (-)-malyngolide (Schéma 41).<sup>119</sup>

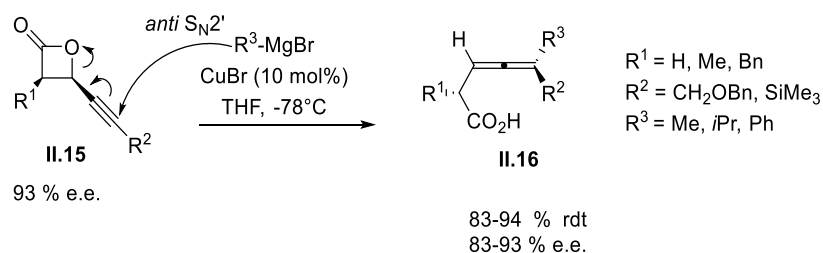


Schéma 41: Ouverture stéréospécifique de dérivés propargyliques β-lactones **II.15**

## 2.4 Carbonylation à partir d'un dérivé propargylique non chiral

L'équipe de Ma a décrit, en 2013, la carbonylation asymétrique catalysée au palladium d'un propargyl carbonate racémique **II.17** pour accéder à des allènes trisubstitués chiraux énantioenrichis **II.18**.<sup>120</sup> Les conditions de réaction sont simples, nécessitant seulement 1 atm. de CO, à température ambiante avec une petite quantité de catalyseur (2-4 mol % Pd). Il faut noter que cette réaction a pu être étendue à un grand nombre de substrats. Les auteurs ont suggéré que les substituants 3,5-diméthoxy des groupement aryles liés à l'atome de phosphore peuvent engendrer un environnement stérique et électronique nécessaire pour obtenir une énantiosélectivité élevée (Schéma 42).

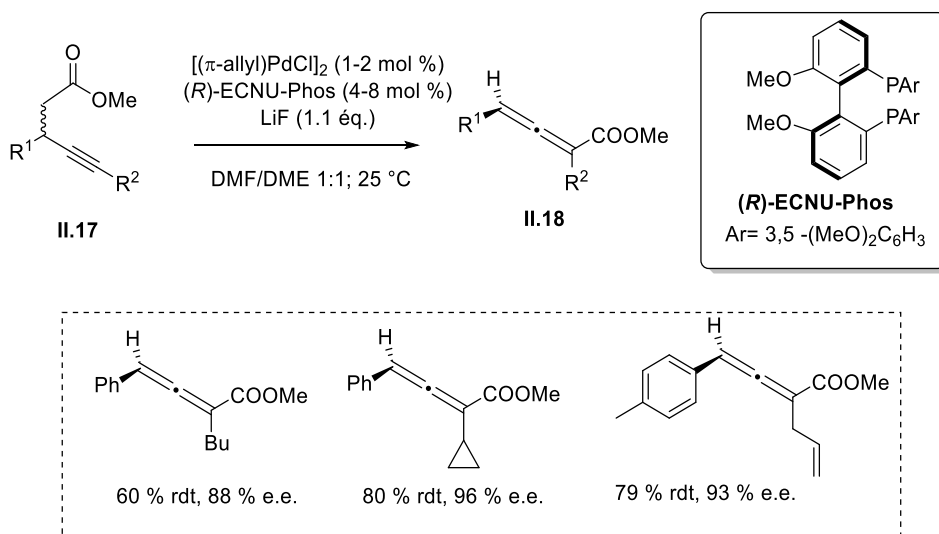


Schéma 42 : Carbonylation à partir d'un dérivé propargylique non chiral en présence d'un catalyseur au Pd possédant un ligand chiral

## 2.5 Isomérisation d'un dérivé propargylique

La réaction d'isomérisation dans des conditions basiques à partir d'un dérivé propargylique est probablement la méthode la plus commune pour la synthèse des allènes. Il existe deux classes de cette réaction : sans métal (réarrangement prototropique) et avec métal (réarrangement métallotropique). Dans la littérature, peu d'exemples ont été cités en version asymétrique de ce type de réaction. Cette voie de synthèse sera particulièrement détaillée compte-tenu de mes travaux de thèse.

### 2.5.1 Isomérisation non métallique (réarrangement prototropique)

Le développement d'une version asymétrique de cette réaction s'est avéré un grand défi. La réaction se déroule généralement par une étape de déprotonation de l'alcyne par une base forte suivie d'une protonation. Le contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de la protonation est l'étape clé pour obtenir l'allène chiral avec une bonne conversion et une bonne stéréosélectivité (Schéma 43).

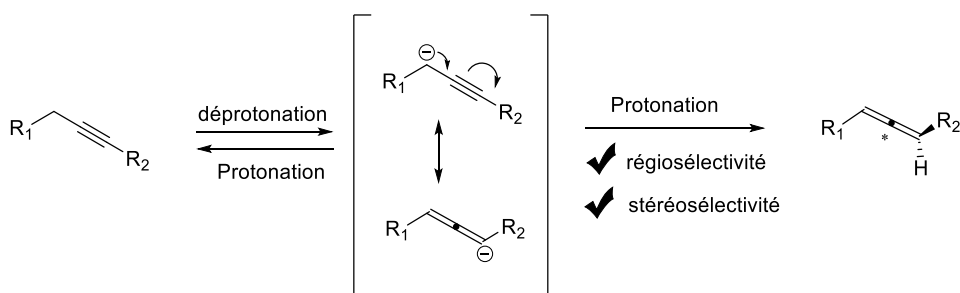


Schéma 43 : Isomérisation non métallique de dérivé propargylique

### 2.5.1.1 Isomérisation d'alcyne catalysée par transfert de phase

En 2000, les équipes de Arai et Shioiri ont rapporté un exemple unique d'isomérisation asymétrique de l'alcyne **II.19** en présence d'un sel d'ammonium quaternaire chiral **II.20** pour donner l'allène chiral **II.21** avec 35 % d'excès énantiomérique. La réaction est effectuée dans des conditions de transfert de phase basiques assez douces (Schéma 44).<sup>121</sup>

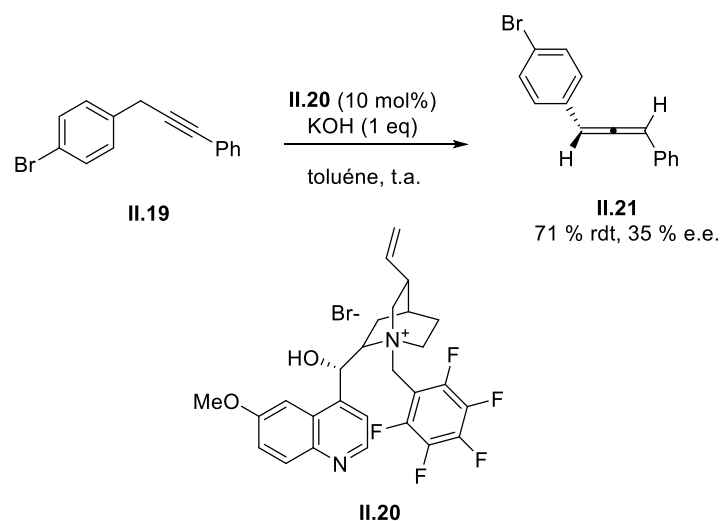


Schéma 44 : Isomérisation d'alcyne catalysée en présence d'un catalyseur de transfert de phase

### 2.5.1.2 Isomérisation d'alcyne catalysée par une base de Brønsted

En 2009, l'équipe de Huang a démontré que la guanidine **II.23** est un catalyseur hautement énantiosélectif pour l'isomérisation de 3-alcynoates **II.22** pour former des allènes disubstitués **II.24** (Schéma 45).<sup>122</sup> Le groupement *tert*-butyle encombrant sur la fonction ester est crucial pour que la réaction se déroule avec une énantiosélectivité élevée 79-95% e.e..

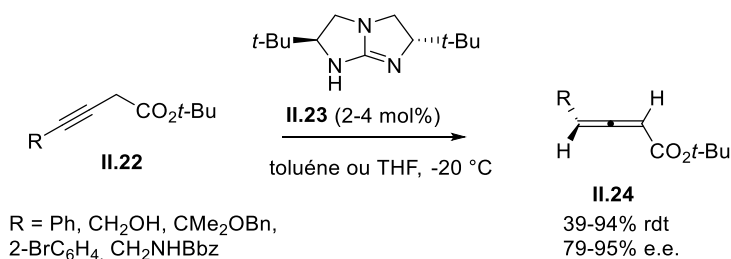


Schéma 45 : Isomérisation d'alcyne catalysée par une base de Brønsted

## 2.5.2 Isomérisation métallique (réarrangement métallotropique)

Cette réaction procède généralement par déprotonation puis transmétallation de composés propargyliques. Des espèces propargyl-métal (II.26, II.28) et allényl-métal (II.25, II.27) sont formées sous forme d'équilibres. Les réactions de ces espèces organométalliques avec des électrophiles conduisent souvent à différents types de réaction selon les états de transition des réactions de substitution et la vitesse des équilibres. Le processus de substitution peut se faire soit par une voie S<sub>E</sub>2 soit par une voie S<sub>E</sub>2' en fonction du réactif, du métal, de l'électrophile et des conditions réactionnelles pour obtenir un produit allénique ou propargylique (Schéma 46)

86,123

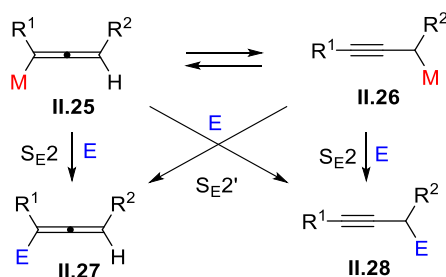


Schéma 46 : Isomérisation métallique (réarrangement métallotropique)

### 2.5.2.1 Protonation sélective d'espèces allényl samariées

La réaction d'un propargyl phosphate racémique II.29 avec la (*R*)-pantolactone II.30 en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> catalytique (5 mol %) et de SmI<sub>2</sub> donne un ester allénique (*R*)-II.32 avec 95 % ee et un rendement de 68 % (Schéma 47).<sup>124</sup>

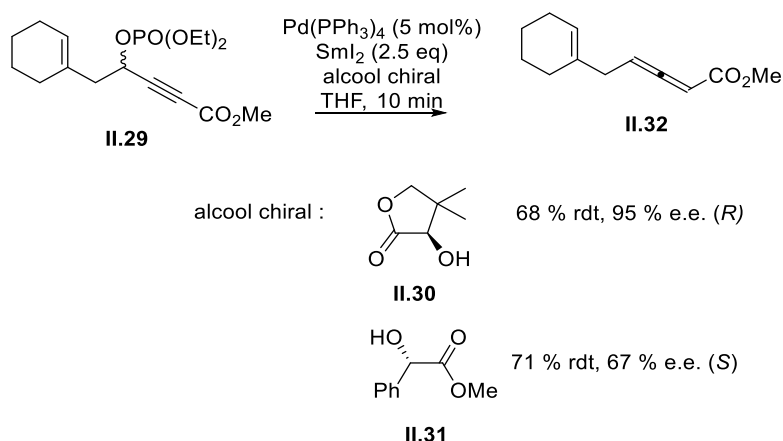


Schéma 47 : Protonation sélective de l'espèce allényl samariée

La réaction se déroulerait *via* une réaction de transmétallation oxydante Pd/Sm suivie d'un équilibre entre les espèces allényl (2 énantiomères **II.36**, **II.39**) et propargyl **II.37** organosamariées. La protonation sélective de l'une des deux espèces allényl samariées intermédiaires (**II.39**) par la source de proton chirale **II.30** permet d'obtenir l'énantiomère **II.41** de configuration *R* avec 95 % ee. En revanche, l'emploi d'une autre source de proton chirale **II.31** conduit à l'autre énantiomère *S* de l'allène **II.40** avec 67 % ee (Schéma 48).

mécanisme :

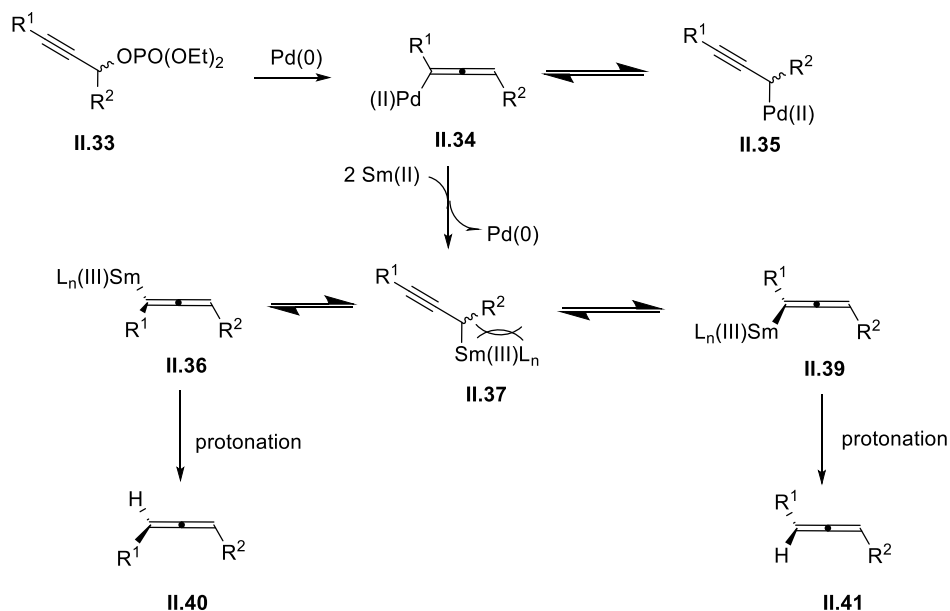


Schéma 48 : Mécanisme proposé de la protonation sélective de l'espèce allényl samariée

### 2.5.2.2 Isomérisation d'ényne catalysée au cuivre

En 2018, l'équipe de Kanai et Shimizu a rapporté la synthèse d'allènes chiraux **II.44** à partir d'énynes **II.42** en présence d'un catalyseur au cuivre (I) et d'un ligand chiral **II.43**, par une réaction de protonation avec une source de proton tel que le 2-méthoxyéthanol (Schéma 49).<sup>125</sup> La réaction se déroule dans des conditions très douces. Le ligand chiral **II.43** joue un rôle essentiel dans l'activité catalytique élevée, le contrôle de la régiosélectivité de la protonation et l'énantiosélectivité des allènes formés pour produire des allènes au lieu des énynes conjuguées **II.45**. En effet, les calculs DFT ont révélé que l'activité catalytique élevée est due aux liaisons hydrogènes intramoléculaires entre l'atome d'oxygène des substituants méthoxy sur l'atome de phosphore et les protons benzyliques du groupe ferrocène, qui permettent d'avoir suffisamment d'espace pour que les substrats puissent accéder à l'atome de cuivre. La régiosélectivité de la protonation de l'intermédiaire allényle cuivre est liée à l'encombrement stérique favorisant un état de transition conduisant préférentiellement à l'allène.

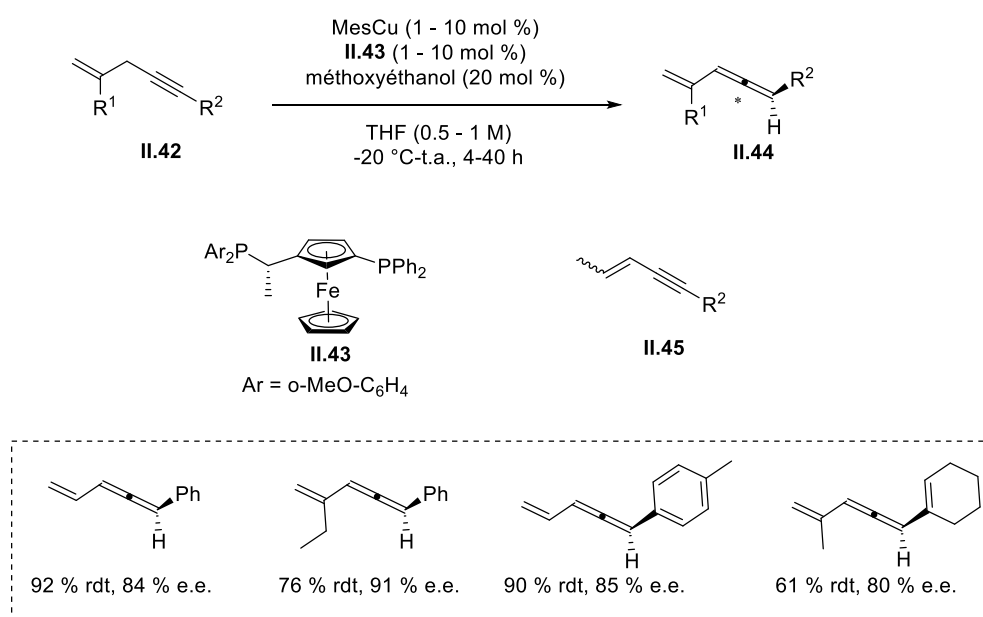


Schéma 49 : Isomérisation d'énynes catalysée au cuivre

## 2.6 Réaction d'isomérisation d'espèces propargyliques et alléniques lithiées

Une étude détaillée sera présentée sur cette réaction d'isomérisation entre espèces propargyliques et alléniques lithiées, puisque c'est la réaction qui sera utilisée dans mes travaux de thèse pour la synthèse des allènes chiraux.

### 2.6.1 Génération des espèces propargyliques et alléniques lithiées

Les espèces propargyliques et alléniques lithiées (**II.48**, **II.49**) sont généralement formées par un échange halogène-métal à partir d'halogénures propargyliques **II.46** ou par la déprotonation suivie d'une lithiation d'alcynes **II.47** (Schéma 50).<sup>126</sup> Ces espèces servent souvent de précurseurs à des composés métalliques (**II.50**, **II.51**) plus stables comme les stannanes ou les silanes. Elles peuvent également être utilisées pour la synthèse *in situ* d'espèces dérivées de zinc et de titane. Ces différentes espèces alléniques et propargyliques métalliques coexistent dans un équilibre métallotropique.

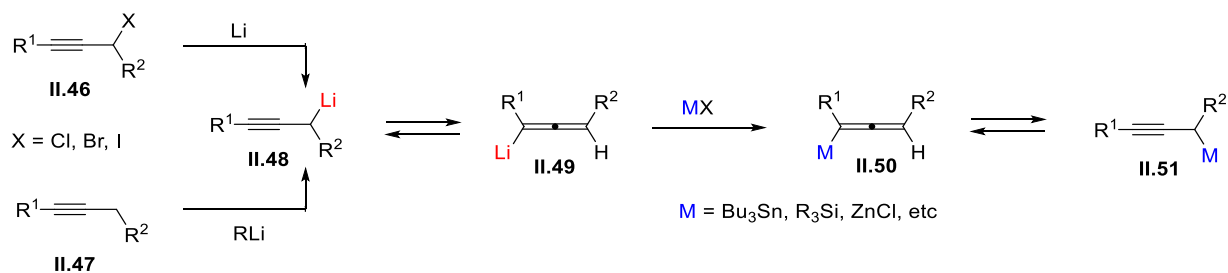


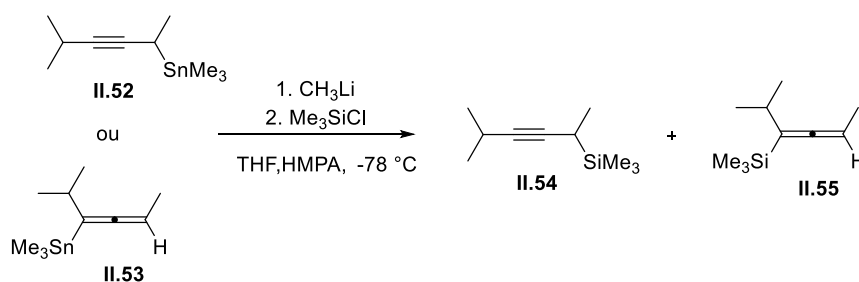
Schéma 50 : Génération des espèces propargyliques et alléniques lithiées

### 2.6.2 Etudes des espèces propargyliques et alléniques lithiées

Contrairement aux espèces allyliques largement étudiées par plusieurs groupes de recherche,<sup>127</sup> les espèces alléniques et propargyliques lithiées ont été très peu étudiées, en raison de leur manque de stabilité. Les différentes études effectuées ont eu pour objectif de mieux comprendre la stabilité configurationnelle et la réactivité de ces deux types d'espèces.

L'équipe de Reich, possédant une grande expertise dans le domaine des organolithiens, a notamment rapporté plusieurs études sur le sujet.<sup>126,128</sup> Les premiers tests ont été effectués en 1993,<sup>129,130</sup> à partir d'un mélange de deux isomères stanniques (une forme allénique **II.53** et une forme propargylique **II.52**) pour générer *in situ* les dérivés organolithiens correspondants

par un échange Li/Sn. L'addition d'un électrophile tel que le chlorure de triméthylsilyle permet ensuite de former des composés organosilanes (également sous la forme d'un mélange d'une forme allénique **II.55** et propargylique **II.54**). La variation du ratio des deux formes obtenues est étudiée en fonction des conditions d'addition du réactif lithié et de l'électrophile (Schéma 51).



temps entre l'addition du MeLi et Me <sub>3</sub> SiCl	Produit formé	Substrat de départ	
		Propargyl II.52	Allényl II.53
0 sec, <i>in situ</i>	II.54 / II.55	19/81	19/81
15 sec, séquentielle	II.54 / II.55	95/5	95/5

Schéma 51 : Etude de la formation d'espèces alléniques et propargyliques lithiées à partir d'un mélange de deux isomères stanniques (une forme allénique et une forme propargylique)

Lorsque l'addition de MeLi est réalisée avant l'addition de TMS-Cl, les deux réactions conduisent très majoritairement à la forme propargylique **II.54** (95/5). Cependant, lorsque les échanges Li/Sn ont été effectués en présence du chlorure de triméthylsilyle (expérience *in situ*) les deux réactions ont conduit cette fois-ci majoritairement au composé allénique **II.55** (19/81). Les auteurs ont rapidement identifié qu'il n'y a pas de lien direct entre le ratio des deux isomères stanniques de départ et celui des produits silylés formés. En fait, ce rapport dépendrait d'un équilibre entre des espèces lithiées intermédiaires, piégées par l'électrophile *in situ* pour donner soit le composé allénique soit le composé propargylique.

Des études par RMN <sup>13</sup>C ont montré que ces équilibres sont principalement constitués de mélanges de formes allénique et propargylique lithiées (Schéma 52).<sup>131-135</sup> Plusieurs hypothèses (dimère vs monomère, allényl lithium vs propargyl lithium) ont été examinées.

Également, il a été montré que dans le cas où ces espèces lithiées sont substituées par des groupements alkyles au niveau du carbone (C<sub>A</sub>), l'équilibre est déplacé fortement vers la forme allénique **II.57** alors que pour des espèces substituées par des groupements PhS et Ph au niveau



du carbone ( $C_P$ ), la forme propargylique **II.56** est majoritairement observée. Les composés avec des groupements silylés  $R^3Si$  présentent des résultats plus aléatoires.

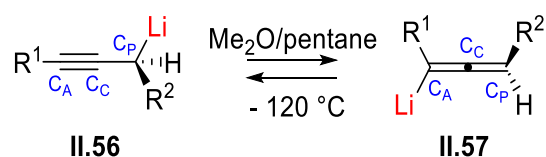
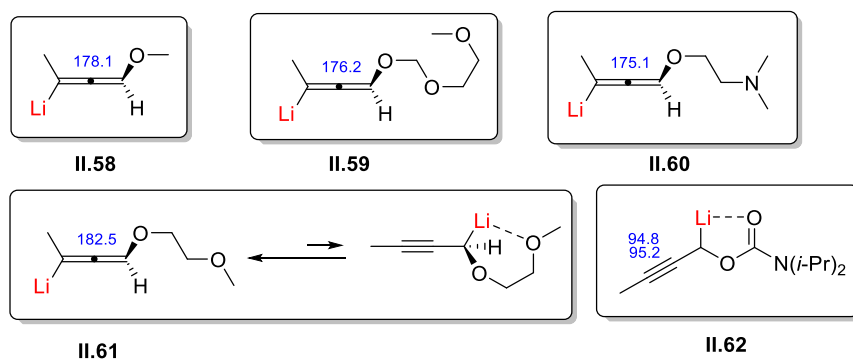


Schéma 52 : Equilibre entre les espèces propargyl/allényl lithium

Ces équilibres montrent aussi une dépendance vis-à-vis de la température. En effet, une température plus élevée favorise la forme allénique.

Ensuite, les auteurs ont étudié l'influence, sur ces équilibres, de la présence sur le carbone  $C_P$  de substituants pouvant potentiellement chélater le lithium (Schéma 53).<sup>134,135</sup> Ainsi, avec des substrats possédant des groupements électrodonneurs de type alcoxy (**II.58**, **II.59**, **II.61**) ou amine **II.60**, qui auraient dû favoriser la forme propargylique, seule la forme allénique lithiée est observée. En revanche, avec un substituant carbamoylé **II.62** plutôt électroattracteur, l'équilibre est totalement déplacé vers la forme propargylique. La nature électronique du substituant semble donc présenter une importance cruciale dans le déroulement de la réaction.



Les numéros sont les déplacements chimiques en RMN  $^{13}C$  dans le THF ou  $Me_2O$  à  $-120\text{ }^\circ C$

Schéma 53 : Influence de groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur les équilibres entre les espèces lithiées

Quelques années plus tard, des expériences de perturbation isotopique de Saunders ont permis de mettre en évidence l'existence d'autres formes intermédiaires pontées du type **II.64** non symétriques (où le lithium serait plus proche du carbone  $C_A$  ou  $C_P$ ) ou symétrique (où le lithium

serait plus central) (Schéma 54).<sup>133</sup> Ces études sont basées sur les déplacements chimiques du carbone central en RMN du  $^{13}\text{C}$  dans différents solvants (THF, acétone).

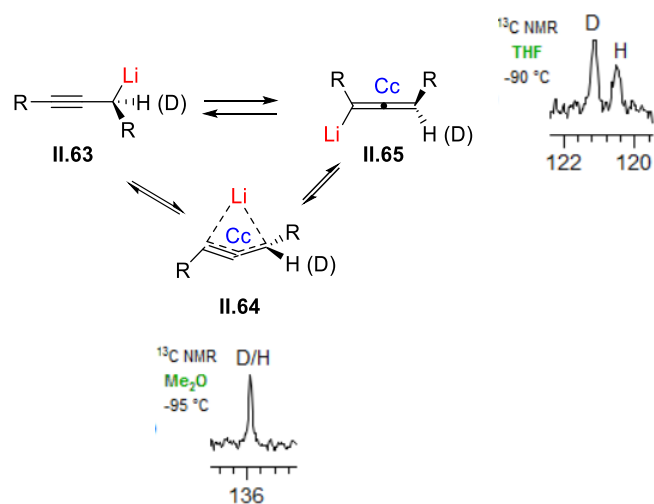


Schéma 54 : Existence de formes intermédiaires pontées du type **II.64** non symétrique et symétrique.

Ces différentes espèces lithiées ont également été observées dans des structures de rayons X. Par exemple, une structure complexée à la spartéine **II.66** a montré une liaison localisée du lithium sur le carbone propargylique,<sup>136</sup> tandis qu'un composé triphényl **II.67** de type  $\pi$ -complexe dans lequel l'anion allénique occupe deux sites de coordination a pu être cristallisé. Un ligand allénique analogue au précédent avec un substituant méthoxy sur l'un des groupements phényles **II.68** conduit, quant à lui, à une structure de type dimère avec des liaisons au niveau du carbone allénique, vraisemblablement le résultat d'une chélation favorable (Schéma 55).<sup>137</sup>

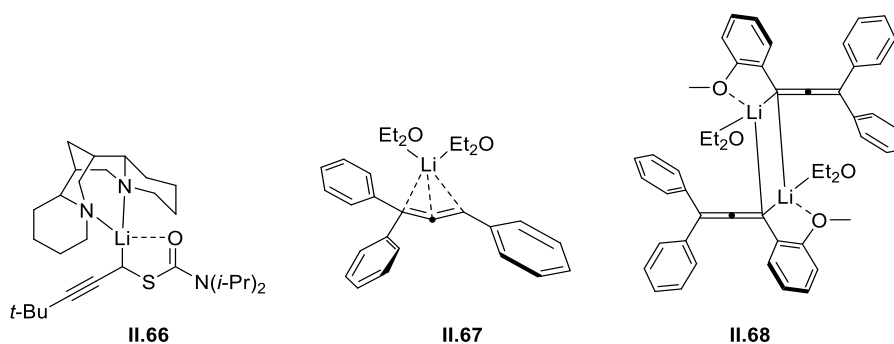


Schéma 55 : Différentes espèces lithiées caractérisées par la DRX.

### 2.6.3 Utilisation des espèces propargyliques et alléniques lithiées pour la synthèse d'allènes chiraux

Un des premiers exemples d'utilisation de ces espèces lithiées pour la synthèse d'allènes chiraux a été décrit en 1991 par l'équipe de Hoppe à partir de carbamates chiraux substitués par différents groupements alkyles ( $R^1 = n\text{-Pr}$ ,  $t\text{-Bu}$ , Me) (Schéma 56).<sup>138</sup> La lithiation de ces carbamates **II.69** avec le  $n\text{-BuLi}$  en présence de TMEDA à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a permis d'obtenir les intermédiaires lithiés **II.70** correspondants avec une rétention de configuration grâce à la coordination du lithium avec l'oxygène du carbamate. Ces organolithiens ont ensuite été engagés dans une addition nucléophile avec un aldéhyde pour conduire aux allènes **II.71** avec d'excellents excès énantiomériques.

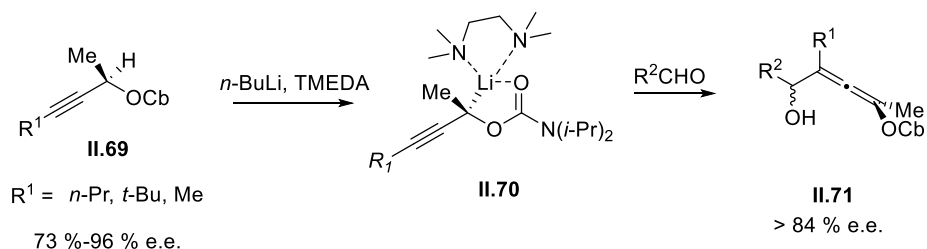


Schéma 56 : Synthèse d'allènes chiraux à partir de carbamates

Ensuite, la même équipe a rapporté que la déprotonation de carbamates cette fois-ci achiraux **II.72** par le  $n\text{-BuLi}$  en présence de spartéine conduisait aux complexes (**II.73**, **II.74**), dont la configuration en solution (diéthyléther, toluène, pentane) est instable même à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Des conditions ont pu être trouvées pour une résolution thermodynamique dynamique par cristallisation préférentielle d'un des diastéréoisomères, le (*S*)- **II.74**. Ce diastéréoisomère va ensuite subir une transmétallation par l'ajout de chlorure de triisopropoxytitanane avec une inversion de configuration démontrée expérimentalement. Ensuite, l'addition d'un aldéhyde conduit au produit allénique **II.76** avec plus de 93 % e.e. (Schéma 57).<sup>139</sup>

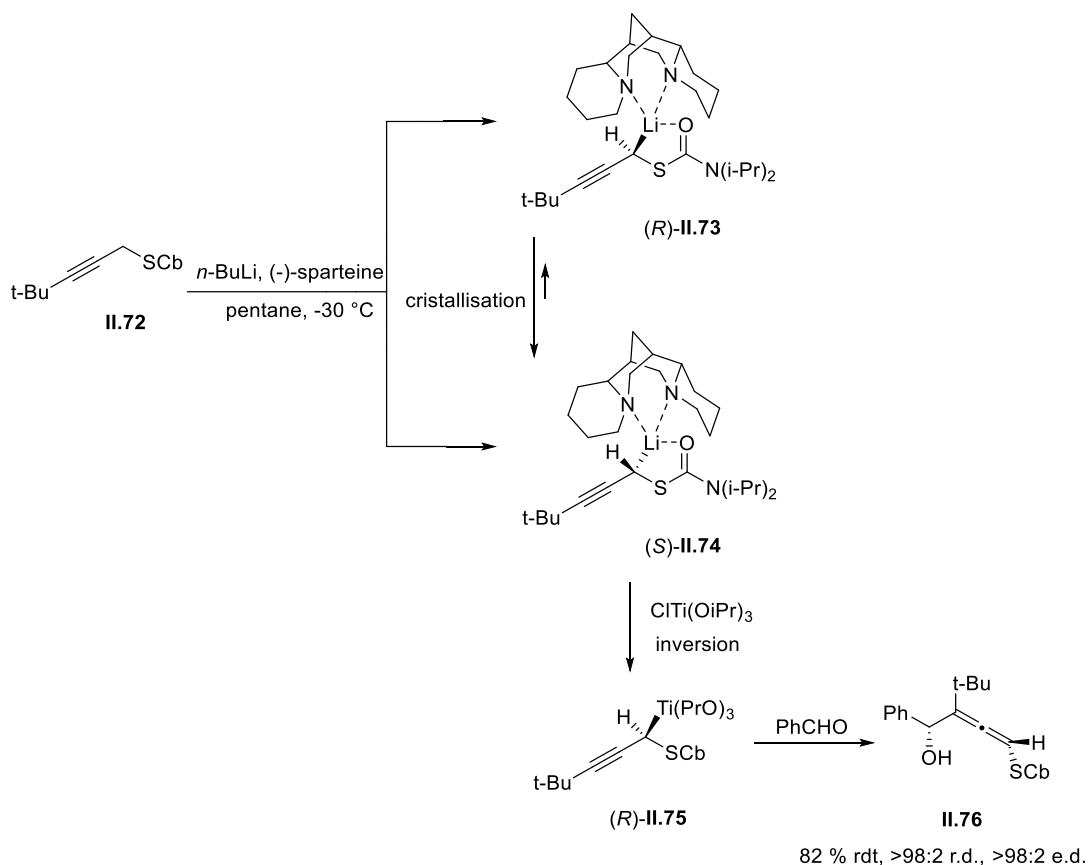


Schéma 57 : La déprotonation des carbamates achiraux de 2-alcynyl carbamates **II.72** par la sparteïne

L'induction asymétrique à l'aide d'auxiliaires chiraux internes est l'une des méthodes les plus prometteuses pour les synthèses asymétriques. L'équipe de Tius a réussi la préparation d'alcoxyallènes chiraux **II.78** par une réaction d'isomérisation à partir d'éthers propargyliques **II.77** portant un auxiliaire chiral dérivé du camphre (Schéma 58).<sup>140</sup> Le traitement de **II.77** avec le *n*-BuLi mène à une structure propargylique intermédiaire chélatée **II.79** qui sera protonée avec le *t*-BuOH dans un mécanisme S<sub>E</sub>2' pour donner l'allène correspondant **II.78**.

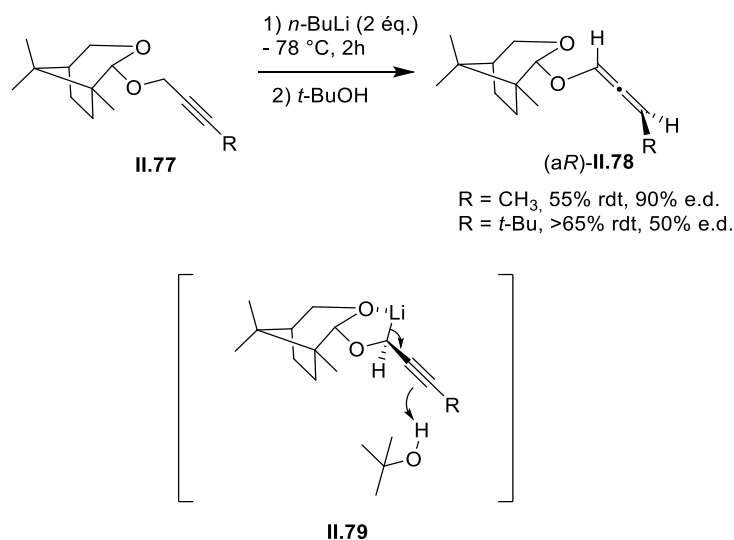


Schéma 58 : Préparation d'alcoxyallènes chiraux **II.78** par une réaction d'isomérisation à partir d'éthers propargyliques **II.77** portant un auxiliaire dérivé du camphre

Pour conclure sur cette partie, la nature des substituants (chélatant ou non), les effets électroniques, la température et le solvant sont des paramètres très importants pour les équilibres en solution et les réactivités de ces espèces alléniques et propargyliques lithiées.

Il a été montré qu'il était possible de contrôler partiellement la formation d'allènes en utilisant des conditions expérimentales définies. Le contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de la protonation est l'étape clé pour obtenir les allènes chiraux avec une bonne conversion et une bonne stéréosélectivité

### 3. Applications des allènes chiraux en synthèse asymétrique

#### 3.1 Introduction

D'une manière générale, les allènes sont souvent considérés comme des hybrides d'alcènes et d'alcynes. Ils partagent une réactivité avec divers électrophiles, nucléophiles et métaux de transition. Cependant, malgré les similitudes de réactivité, les allènes ont une structure distincte qui les sépare de leurs homologues : la chiralité axiale. Cette chiralité axiale peut être exploitée dans un transfert de chiralité pour créer un nouveau centre chiral.<sup>141</sup> L'un des challenges principaux dans ce transfert de chiralité est de trouver des conditions opératoires avec une minimisation de la racémisation de l'allène de départ au cours de la réaction.

Dans les prochaines sections, nous allons citer quelques applications des allènes chiraux, puis nous focaliser sur les réactions de cyclisation, qui seront par la suite réalisées dans les travaux de thèse.

#### 3.2 Cycloaddition

Les allènes réagissent généralement comme des diénophiles pauvres en électrons dans les réactions de type Diels-Alder [4+2]. Ce rôle peut être inversé lorsqu'une insaturation supplémentaire est conjuguée à l'allène.<sup>86</sup>

Une réaction de Diels-Alder asymétrique a été réalisée en utilisant l'allène chiral **II.80** avec le *N*-phénylmaléimide **II.81** comme diénophile (Schéma 59).<sup>142</sup> Un transfert complet de chiralité a été observé vers le diastéréoisomère majoritaire (*Z*)-**II.82**.

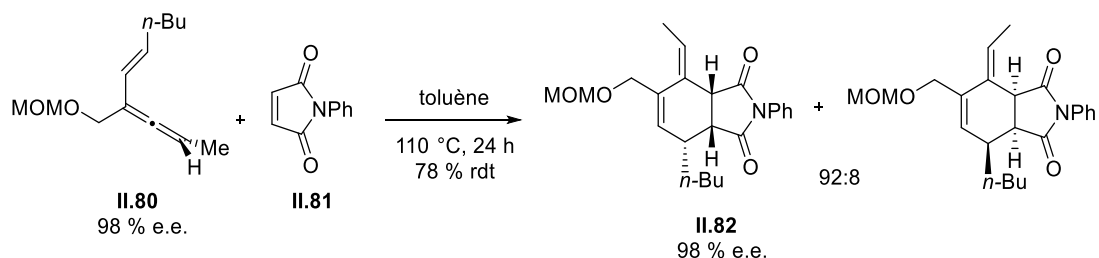


Schéma 59 : Réaction de Diels-Alder asymétrique en utilisant un allène chiral

En 2011, le groupe de Brummond a rapporté le transfert de chiralité des allènes chiraux aux spiro-oxindoles par une réaction de cycloaddition intramoléculaire [2+2] (Schéma 60).<sup>143</sup>

L'allène énantio pur **II.83** a été chauffé jusqu'à 225 °C pendant 5 min sous activation micro-ondes pour entraîner une cycloaddition [2+2] afin d'obtenir du spiro-oxindole **II.84** avec un e.e. supérieur à 95%.

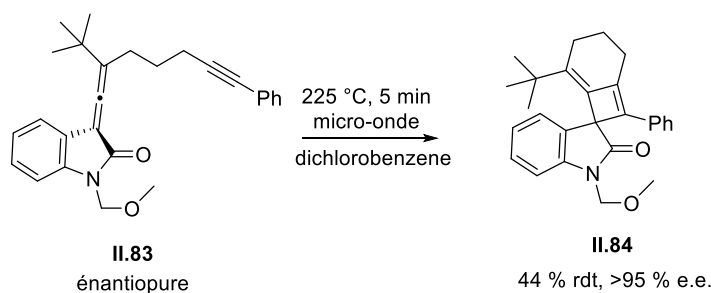


Schéma 60 : Transfert de chiralité des allènes chiraux aux spiro-oxindoles par une réaction de cycloaddition intramoléculaire [2+2]

### 3.3 Hydroamination

L'hydroamination intermoléculaire des allènes chiraux catalysée par l'or (I) est considérée comme une approche efficace pour accéder à des amines allyliques chirales.

L'équipe de Yamamoto a décrit la réaction d'hydroamination de l'allène chiral (*R*)-**II.85** pour former l'amine allylique (*S*)-**II.86** (Schéma 61).<sup>144</sup>

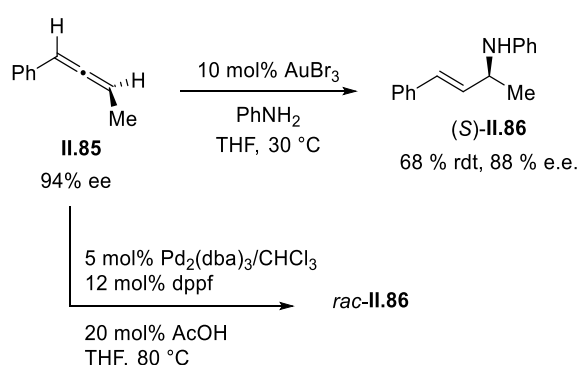
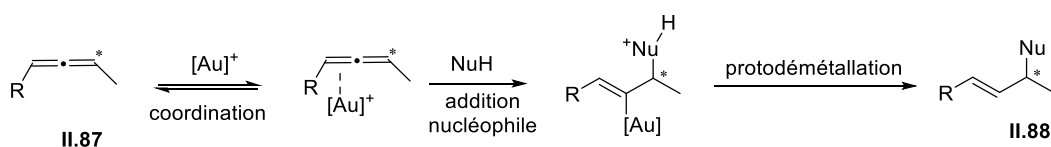


Schéma 61 : Hydroamination intermoléculaire des allènes chiraux catalysée par l'or (I)

L'auteur a effectué une étude mécanistique détaillée. Si l'or agissait simplement comme un acide de Lewis sur le système  $\pi$  de l'allène, (*R*)-**II.86** devrait être l'énantiomère majoritaire par transfert de chiralité. De plus, dans un mécanisme réactionnel impliquant un complexe  $\pi$ -

allylique le produit racémique devrait être formé par analogie avec la voie catalysée par le Pd. En se basant sur ces études, des mécanismes de la sphère externe et de la sphère interne ont été proposés pour les réactions d'addition nucléophile catalysées par l'or aux allènes (Schéma 62).<sup>144,145</sup>

#### la sphère externe



#### la sphère interne

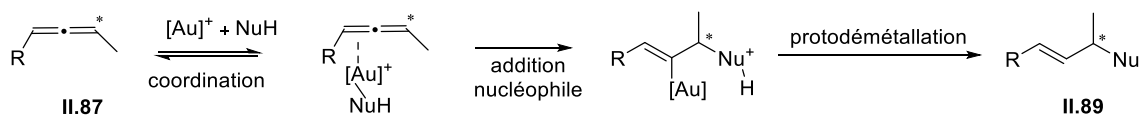


Schéma 62 : Les mécanismes de la sphère externe et de la sphère interne

Dans le mécanisme de la sphère externe, le complexe cationique d'or(I) active les allènes **II.87** et induit une *anti*-addition du nucléophile. Par la suite, la protodémétallation de l'intermédiaire or vinylique pour donner le produit **II.88**.

Cependant, dans le mécanisme de la sphère interne, l'allène **II.87** et le nucléophile interagissent en même temps avec le complexe d'or. Par la suite, une *syn*-addition du nucléophile et du complexe sur l'allène est observée, puis la protodémétallation pour former le produit **II.89**.

Dans le cas des allènes terminaux, les produits **II.88** et **II.89** des deux voies sont impossibles à distinguer, mais dans le cas des allènes chiraux les produits ont la configuration relative opposée.

### 3.4 Cycloisomérisation

Il est également possible d'obtenir un transfert total de chiralité axiale dans des réactions de type cycloisomérisation. L'équipe de Malacria a rapporté que l'allène **II.90** est transformé en produit tricyclique **II.91**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, par une réaction catalysée au CpCo(CO)<sub>2</sub> et accompagnée d'une activation photochimique (Schéma 63).<sup>146</sup>



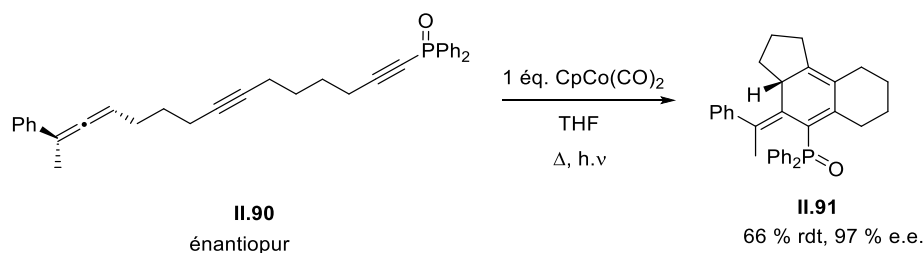


Schéma 63 : Le transfert total de chiralité axiale dans des réactions de type cycloisomérisation

### 3.5 Ligands chiraux pour la catalyse

Les allènes optiquement purs et leurs complexes métalliques ont été utilisés comme catalyseurs efficaces pour des réactions asymétriques. L'équipe de Soai a rapporté l'emploi des deux énantiomères de l'allène **II.93** dans la réaction d'addition du  $(i\text{-Pr})_2\text{Zn}$  sur un aldéhyde **II.92**.<sup>147</sup> La présence de l'allène permet l'attaque de  $(i\text{-Pr})_2\text{Zn}$  de façon stéréosélective l'aldéhyde **II.92**, avec une inversion de la configuration selon l'énantiomère utilisé, pour conduire aux alcools **II.94** chiraux avec d'excellents rendements et excès énantioomériques. (Schéma 64)

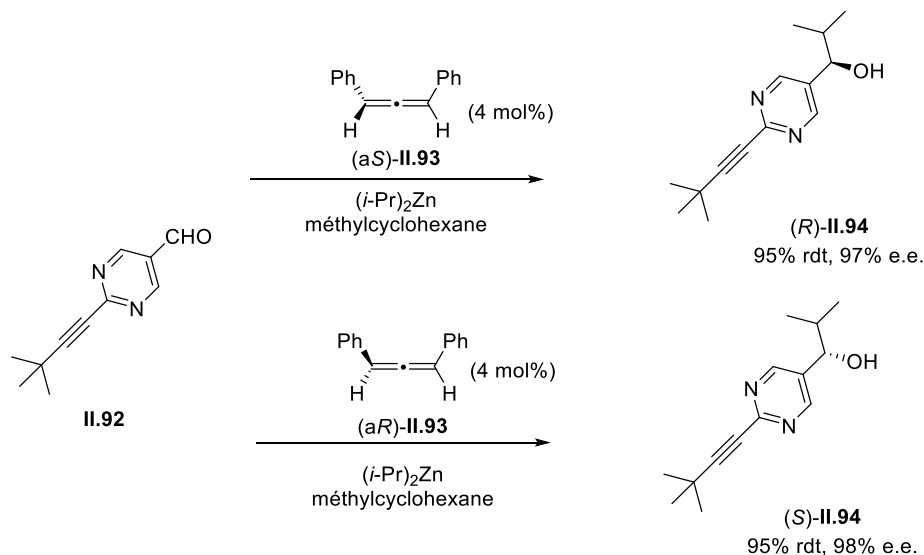


Schéma 64 : Les allènes optiquement purs comme catalyseurs pour des réactions d'additions asymétriques

Un exemple décrivant l'application des complexes métal-allène a été présenté par le groupe de Ready en 2011 (Schéma 65).<sup>148</sup> Les allényl (bis)-phosphines **II.97** ont été synthétisées puis utilisées comme ligands chiraux axiaux dans la catalyse asymétrique au rhodium(I). Il est

intéressant de noter que le complexe de coordination **II.98** peut être isolé et caractérisé par diffraction des rayons X.

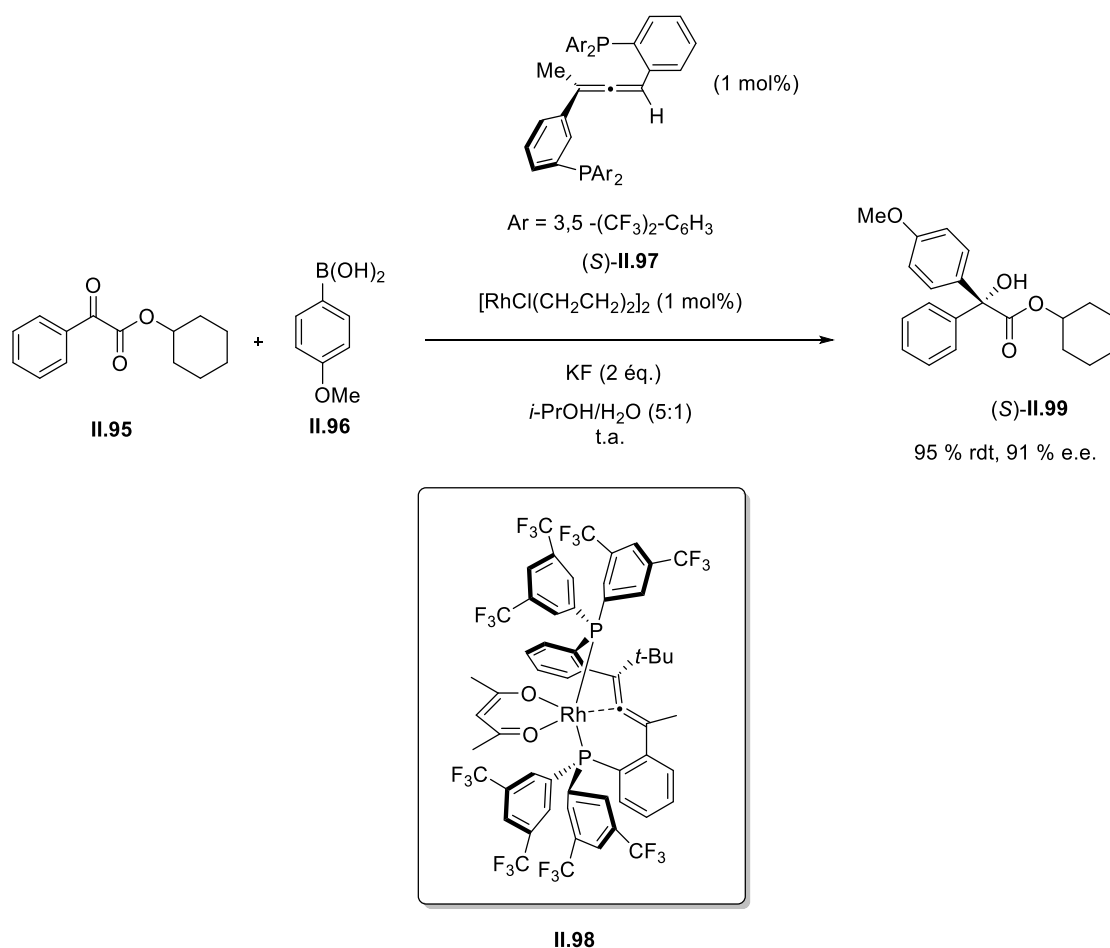


Schéma 65 : Application des complexes métal-allène dans la catalyse asymétrique au rhodium(I)

### 3.6 Cyclisation

La majorité des réactions de cyclisation que subissent les alcènes sont également réalisables avec les allènes. Du fait de leur tension et de la petite exigence stérique de l'atome de carbone hybridé  $\text{sp}$ , les cyclisations des allènes se déroulent généralement plus facilement que sur des alcènes correspondants.

Enfin, certaines voies de réaction sont propres aux allènes, surtout dans la mesure où les allènes peuvent être chiraux.

### 3.6.1 Réaction de cyclisation de Nazarov

La réaction de Nazarov est l'un des procédés les plus puissants en synthèse organique pour construire des squelettes carbocycliques à cinq membres.<sup>149</sup> Cette réaction peut être réalisée à partir d'alcoxyallènes pour former diverses cyclopenténones hautement fonctionnalisées en une seule étape.<sup>150</sup>

L'équipe de Tius a rapporté plusieurs exemples sur la version asymétrique de la cyclisation de Nazarov à partir d'allènes chiraux. Par exemple, l'addition du vinylolithium **II.101** sur l'allène (+)-**II.100**, suivi de l'ajout de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> aqueux conduit à la cyclopenténone (-)-**II.103** avec un rendement de 64 % et un transfert de chiralité supérieur à 84 % (Schéma 66).<sup>151</sup>

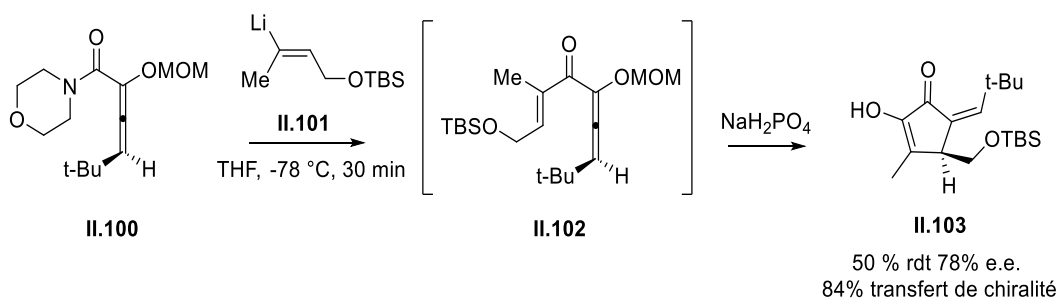


Schéma 66 : Exemple de cyclisation de Nazarov à partir d'un allène chiral

### 3.6.2 Synthèse stéréosélective d'hétérocycles

Il a été rapporté un grand nombre de travaux sur des cyclisations intramoléculaires de divers dérivés d'allène avec divers électrophiles (cétones, thiocétones, imines, nitrones, nitriles, aziridines, époxydes) et permettant d'accéder à une grande variété d'hétérocycles d'intérêt fonctionnalisés (Schéma 67).<sup>152-156</sup>

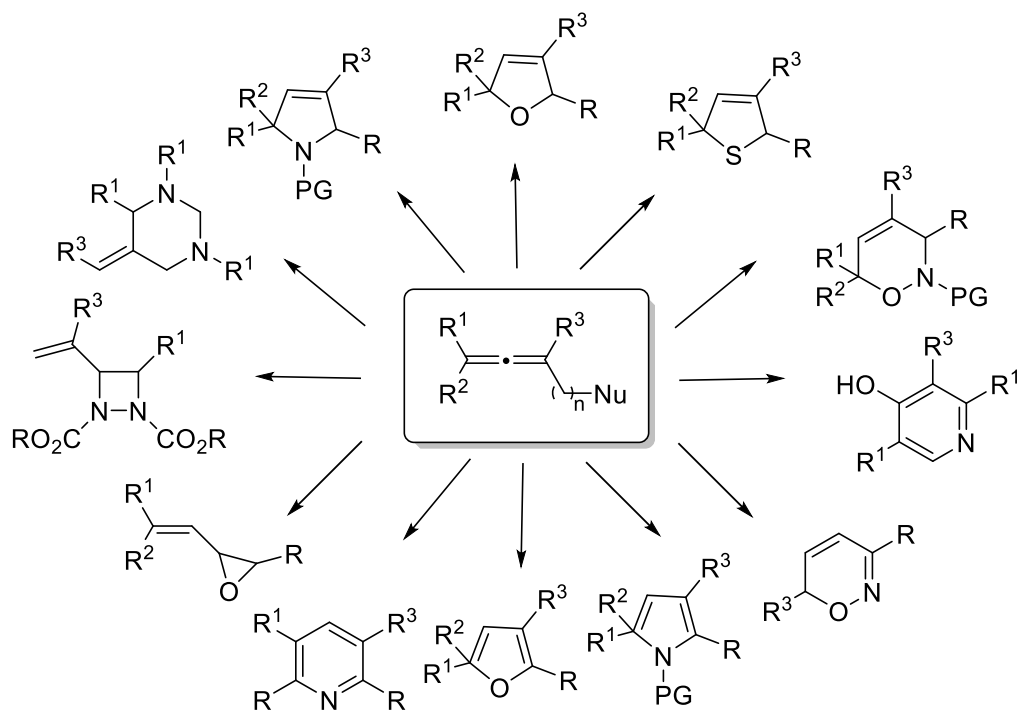
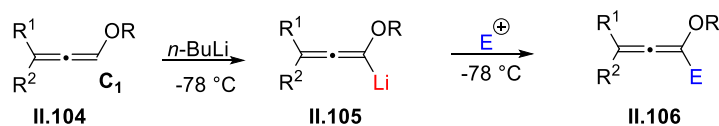


Schéma 67 : Cyclisations intramoléculaires à partir de dérivés d'allène possédant une fonction nucléophile avec divers électrophiles pour former des hétérocycles fonctionnalisés d'intérêt

Nous allons nous focaliser sur les applications des alcoxyallènes dans des réactions de cyclisation pour accéder à différents types d'hétérocycles substitués. La première étape est la génération d'alcoxyallènes lithiés, puis leurs réactions avec des électrophiles. Les premiers exemples ont été décrits par le groupe d'Arens.<sup>157</sup>

En général, le *n*-butyllithium dans les solvants tels que le THF ou l'éther diéthylique est utilisé pour déprotoner le proton en C-1 de l'alcoxyallène **II.104**. Il faut noter que ces intermédiaires lithiés tels que **II.105** ne sont pas très stables, puisqu'ils sont des carbénoïdes lithiés possédant un potentiel groupement partant OR. Les carbénoïdes sont des espèces très réactives possédant un carbone lié à la fois à un métal et à un groupement partant. Leurs réactions subséquentes devront être réalisées à des températures inférieures à -20 °C pour éviter la dégradation. (Schéma 68)



### alcoxyallène dérivés de

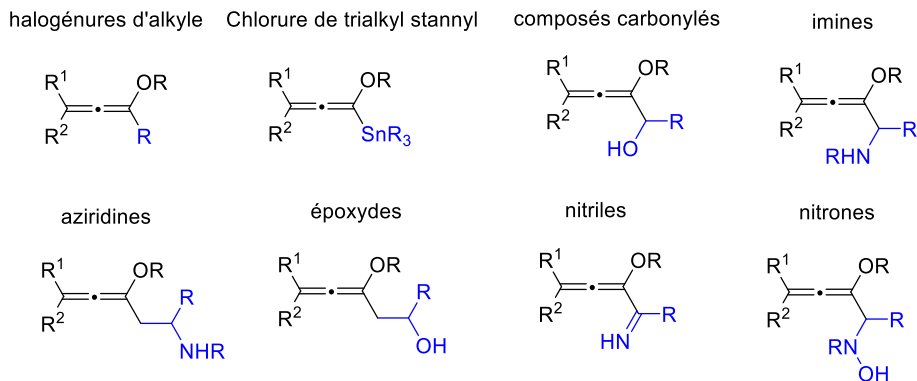


Schéma 68 : Génération d'alcoxyallènes lithiés et leurs réactions avec des électrophiles

Bien que l'addition d'halogénures d'alkyle ait été rapportée depuis très longtemps, l'addition sur des électrophiles tels que des composés carbonylés et leurs équivalents tels que les imines, les nitrones, les nitriles, les aziridines, les thiocétones ou les époxydes a pris beaucoup d'importance ces dernières années due à leur énorme potentiel synthétique en vue d'accéder à différents types d'hétérocycles.<sup>153</sup>

Des réactions avec des électrophiles tels que les chlorotrialkylsilanes ou les chlorotrialkylstannanes sont également possibles.<sup>158</sup>

#### 3.6.2.1 Addition sur des composés carbonylés et leurs transformations

Les allénylalcools ont été utilisés comme matières premières pour la synthèse de dérivés de dihydrofurane.

L'équipe de Reissig a rapporté en 2006 la cyclisation de l'alcool allénylique **II.109** généré *in situ* en raison du manque de stabilité des alcoxyallènes avec des substituants aromatiques. La réaction a été effectuée en présence de nitrate d'argent dans de l'acétonitrile à température ambiante pour conduire de manière stéréospécifique au dihydrofuranne **II.110** avec un bon rendement (Schéma 69).<sup>159</sup> Ce type de réaction peut être spontanée ou catalysée par différents métaux tel que l'Ag(I)<sup>160</sup> ou l'Au(I),<sup>160</sup> ou des conditions basiques avec *t*-BuOK.<sup>161</sup>

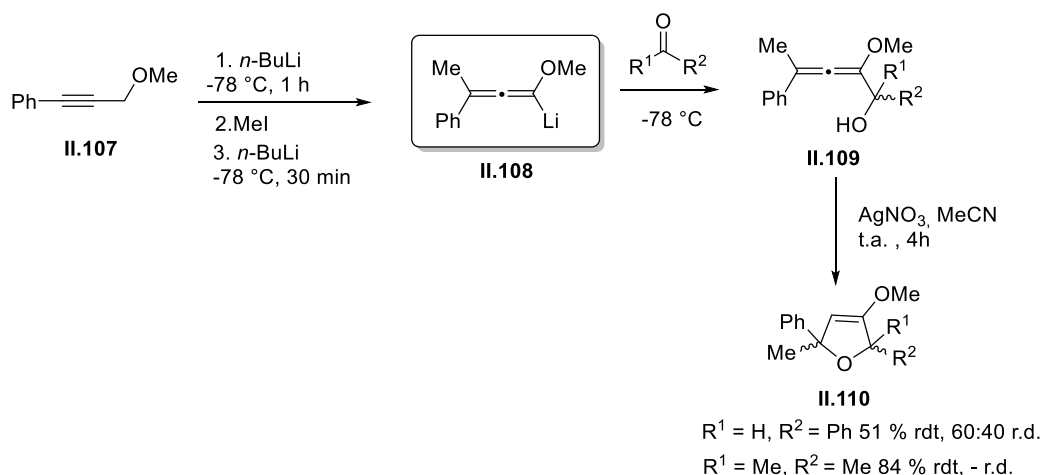


Schéma 69 : Cyclisation de l'alcool allénylique **II.109** généré *in situ* et la formation de dihydrofuranne

A partir de ces dihydrofurannes **II.110**, plusieurs synthèses de produits naturels ou analogues ont pu être effectuées (Schéma 70).<sup>162,163</sup>

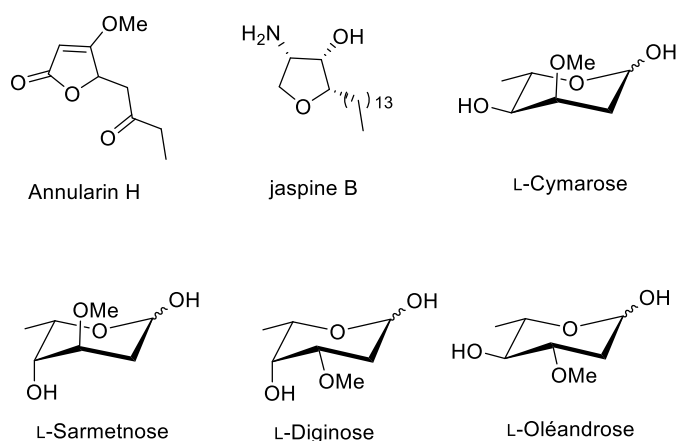


Schéma 70 : Les produits naturels préparés à partir d'intermédiaires de dihydrofuranne à base d'alcoxyallène

### 3.6.2.2 Addition sur des imines et leurs transformations

Dans mes travaux de thèse, nous avons privilégié cette voie comme applications de nos allènes synthétisés. La cyclisation avec des imines sera par conséquent exposée de façon détaillée.

Un grand nombre d'exemples ont été rapportés sur les cyclisations d'allènes pour accéder à des dérivés d'hétérocycles azotés.<sup>164</sup> De manière générale, un alcoxyallène lithié **II.111** est tout

d'abord généré en présence d'un réactif organolithien comme par exemple du *n*-BuLi dans un solvant tel que le THF ou l'éther diéthylique. L'addition de l'alcoxyallène lithié sur une imine **II.112** conduit ensuite à un dérivé de type allénylamine **II.113**.<sup>164–166</sup>

Ces allénylamines, contrairement à leurs analogues oxygénés, ne peuvent pas cycliser spontanément. La cyclisation peut généralement être réalisée soit dans des conditions basiques (*tert*-butoxyde de potassium dans le DMSO), soit en utilisant du nitrate d'argent dans l'acétone pour donner des dihydropyrroles **II.114**. Ces produits sont des intermédiaires clés dans plusieurs synthèses de produits naturels avec des squelettes complexes. (Schéma 71)

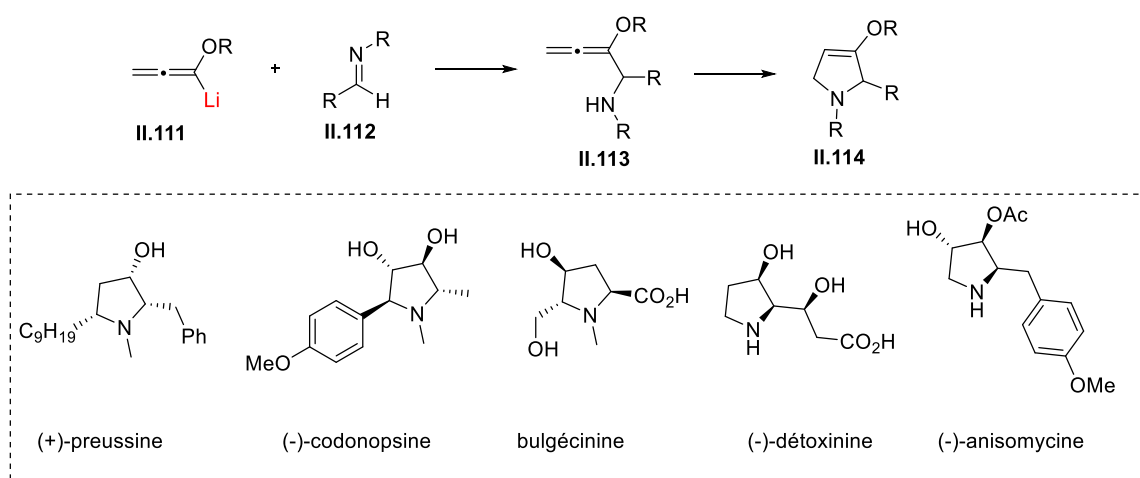


Schéma 71 : Synthèse de pyrrolidines à partir d'alcoxyallènes lithiés sur des imines *via* la formation d'allénylamines

Des dérivés de dihydropyrroles **II.115** substitués en C2 et en C5 ont également pu être synthétisés à partir d'alcoxyallènes chiraux disubstitués **II.117** (Schéma 72). La principale difficulté dans cette réaction est de trouver des conditions de cyclisation qui évitent la racémisation de l'allène chiral. Il faut noter qu'il existe d'autres travaux similaires avec des dérivés alléniques chiraux non alcoylés.<sup>167–173</sup>

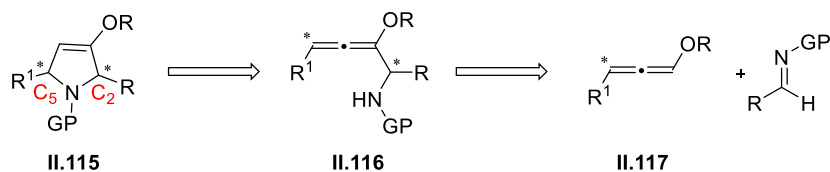


Schéma 72 : Applications d'alcoxyallènes chiraux disubstitués dans la formation de dihydropyrroles substitués

Ainsi, dès 1999, l'équipe de Reissig a décrit la préparation de pyrrolidines disubstituées à partir d'un éther propargylique **II.118** *via* la formation d'un alcoxyallène substitué par un groupement alkyle (Schéma 73). L'allénylamine **II.119** est ensuite obtenue sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (1 : 1) avec un rendement de 50 %.<sup>165</sup> La cyclisation catalysée par *t*-BuOK a conduit à un mélange de deux diastéréoisomères du 2,5-dihydropyrrole **II.120** (47 %) et **II.121** (10 %). Ce premier exemple a prouvé que la cyclisation n'est pas gênée par un substituant terminal sur la position 3 de l'alcoxyallène chiral. En revanche, la réaction est plus lente que dans la version avec un allène non substitué.

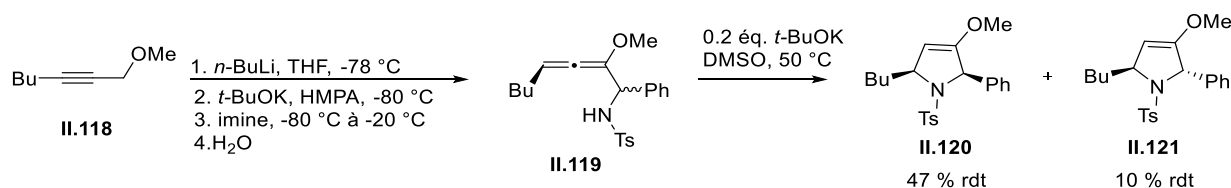


Schéma 73 : Synthèse de dérivés de 2,5-dihydropyrrole disubstitués

Un peu plus tard, en 2006, cette même équipe a décrit la préparation d'hétérocycles azotés substitués cette fois-ci par des groupements aromatiques à partir d'éthers propargyliques **II.122**. Du fait de son instabilité, l'alcoxyallène lithié **II.123** n'a pas été isolé et l'imine est additionnée *in situ* pour donner le dérivé allénylamine **II.124** correspondant (Schéma 74).<sup>159</sup> La cyclisation en hétérocycle disubstitué (**II.125**, **II.126**) est ensuite réalisée en présence de nitrate d'argent. Les diastéréoisomères obtenus ont été séparés puis utilisés dans la synthèse totale d'alcaloïdes telle que la ( $\pm$ )-codonopsine.

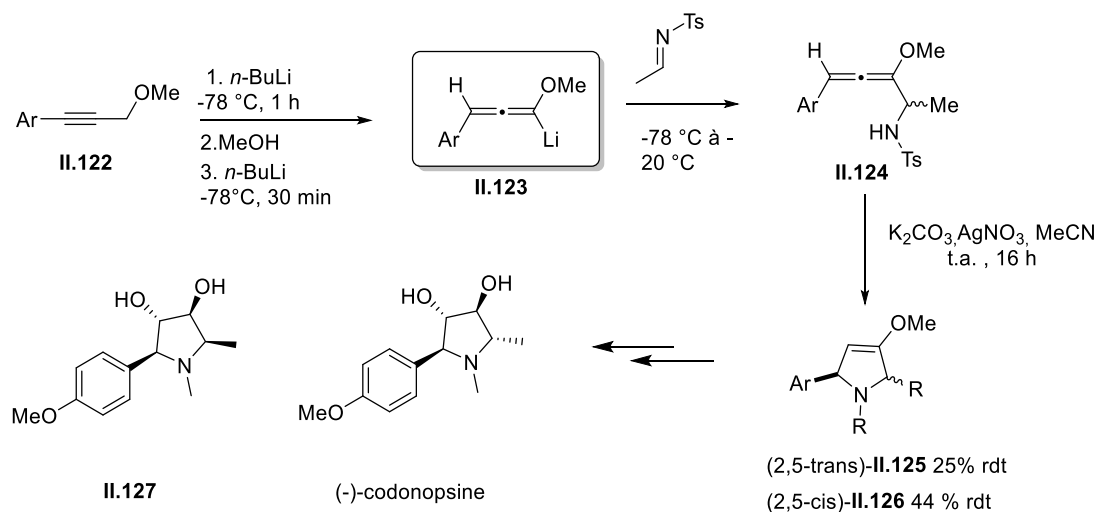


Schéma 74 : Synthèse totale de la ( $\pm$ )-codonopsine *via* la formation d'alcoxyallènes substitués par des groupements aromatiques.



Plus récemment, la même équipe, a mis en évidence que la stéréosélectivité de ces réactions de cyclisation dépendait des conditions réactionnelles utilisées.<sup>174</sup> Ainsi, les cyclisations dans des conditions basiques se sont déroulées de façon stéréospécifique, tandis qu'une épimérisation partielle a été observée lors des cyclisations catalysées par le nitrate d'argent. Les résultats expérimentaux de la cyclisation dans les conditions basiques sont expliqués en proposant le mécanisme ionique décrit dans le Schéma 75. La déprotonation de l'azote de l'allénylamine (**II.128**, **II.129**) donne l'anion qui subit une cyclisation 5-endo-trig en 2,5-dihydropyrrole correspondant (**II.132**, **II.133**). Sa protonation soit par le *tert*-butanol soit par la matière première (**II.128**, **II.129**) (le proton de l'amine) donne finalement le produit (**II.134**, **II.135**). Il ne semble pas y avoir de passage visible entre les séries *cis*-**II.130** et *trans*-**II.131**.

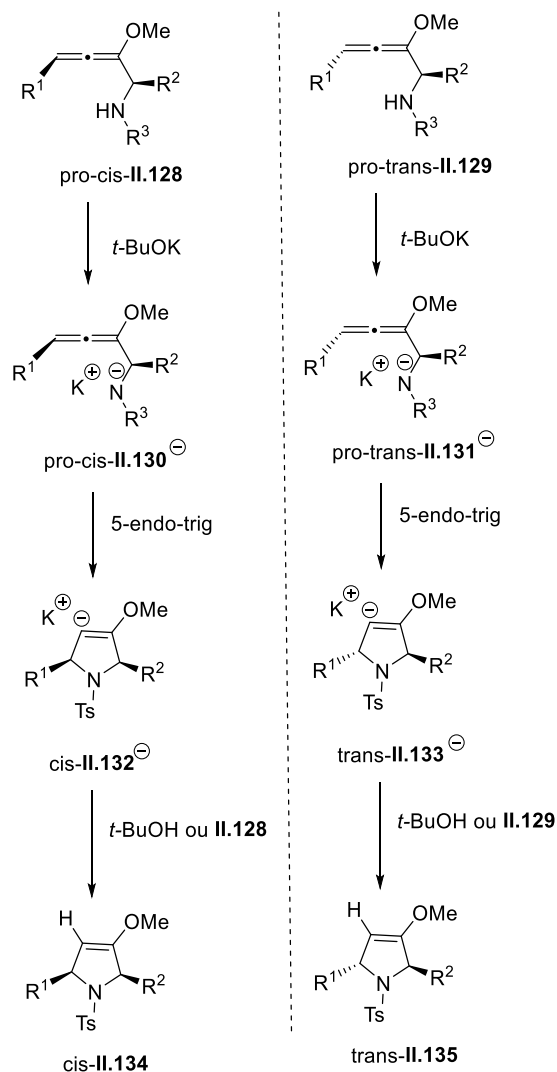


Schéma 75 : Mécanismes de cyclisation dans les conditions basiques

Un mécanisme différent de cyclisation des allénylamines en utilisant le nitrate d'argent a été proposé (Schéma 76). Ce mécanisme prend en compte la perte de la configuration observée. Les deux diastéréoisomères de l'allénylamine (**II.136**, **II.137**) et le cation argent forment les complexes pro-*cis*-**II.138** et pro-*trans*-**II.140**, respectivement, avec coordination du cation métallique à la double liaison allène terminale, améliorant ainsi l'électrophilie du C-3 de l'allène. Les cyclisations qui suivent conduisent soit à l'intermédiaire *cis*-**II.141**, soit à l'intermédiaire *trans*-**II.142** pour donner respectivement le 2,5-dihydropyrrole *cis*-**II.143** et le *trans*-**II.144**. Ce processus devrait être à son tour complètement stéréospécifique si le passage de la série *cis* à la série *trans* est impossible.

Il a été supposé que les intermédiaires pro-*cis*-**II.138** et pro-*trans*-**II.140** peuvent s'équilibrer *via* le cation allylique **II.139** correspondant qui est fortement stabilisé par le groupement méthoxy. Pour les allénylamines, cette isomérisation semble se produire dans une certaine mesure si l'étape de cyclisation est lente en raison de la faible nucléophilie de l'azote (en particulier pour le dérivé *N*-tosyl). L'isomérisation est moins évidente si la cyclisation est relativement rapide comme pour les dérivés *N*-benzyliques et *N*-phényliques plus nucléophiles.

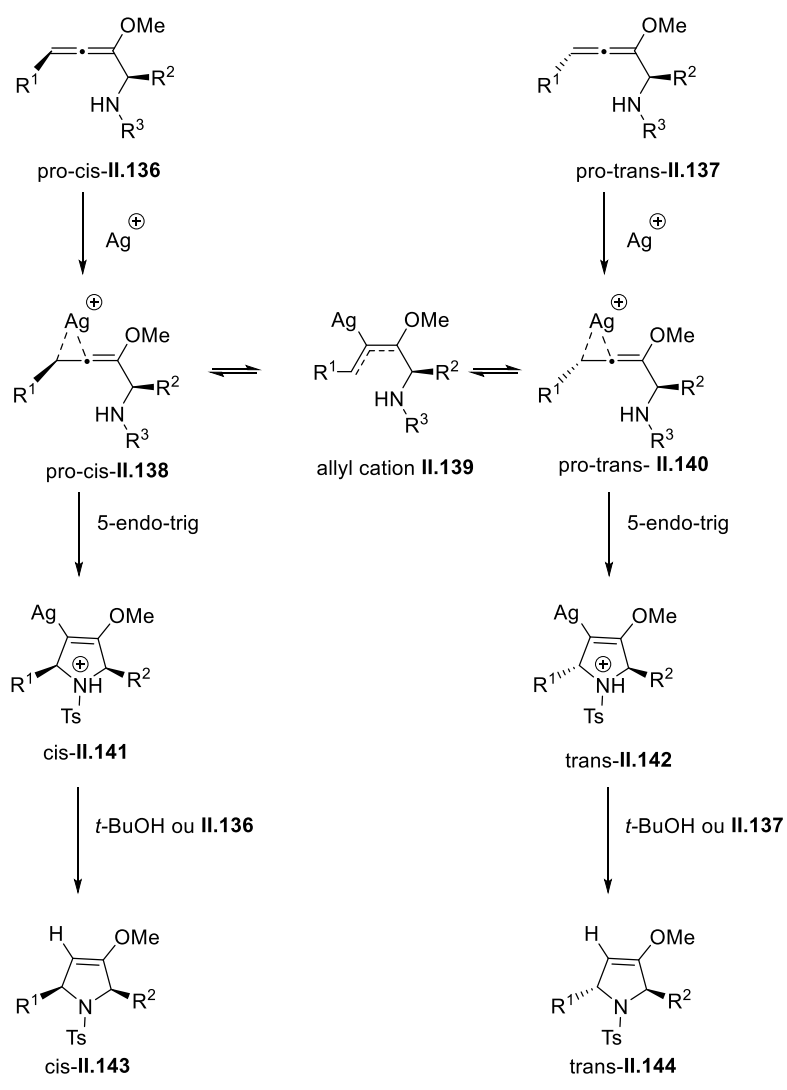


Schéma 76 : Mécanisme de la cyclisation dans les conditions avec le nitrate d'argent

## 4. Allènes dérivés de sucres

Les allènes comportant une partie sucre présentent un fort potentiel puisqu'ils combinent à la fois l'aspect synthétique des allènes (largement évoqué précédemment) et la chiralité centrale des sucres.

Il existe déjà quelques molécules, présentant à la fois une fonction allène et une partie sucre, qui ont démontré une activité biologique très intéressante. Certaines ont même été employées dans certains médicaments commercialisés, comme par exemple la Cinnamoside et la Citroside A (Schéma 77).<sup>91</sup>

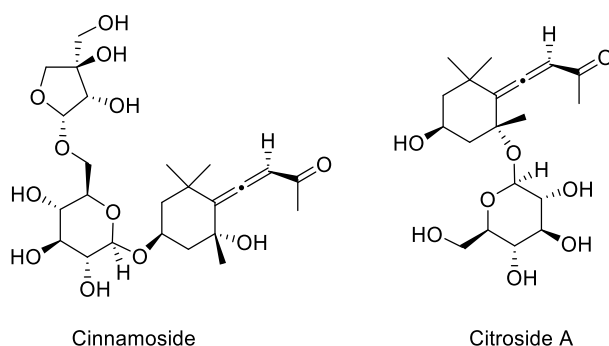


Schéma 77 : Sucres naturels ou non naturels contenant des motifs allènes avec des activités biologiques

Cependant, ces exemples d'allènes restent très peu nombreux. La majorité des structures décrites dans la littérature sont des alcoxyallènes intégrant le sucre comme auxiliaire chiral. Ces allènes sont principalement utilisés en synthèse comme intermédiaires vers des molécules plus complexes. La suite de ce manuscrit présentera ces travaux.

### 4.1 Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucre et leurs utilisations dans la synthèse d'alcoxy-alkyl-vinylcétones chirales.

Les premiers exemples d'allènes dérivés de sucre ont été décrits par l'équipe de Goré en 1992.<sup>175</sup> Ces travaux décrivent la préparation de divers alcoxyallènes terminaux comportant un auxiliaire chiral **II.147**. Ces composés alléniques ont été préparés à partir de dérivés propargyliques **II.146** par une réaction d'isomérisation basique en présence de *t*-BuOK avec des bons rendements de 70-90 %. Parmi les auxiliaires chiraux utilisés, ce sont principalement

des dérivés protégés de  $\alpha$ -D-glucofuranose,  $\alpha$ -D-allofuranose, et de  $\alpha$ -D-galactopyranose (Schéma 78).

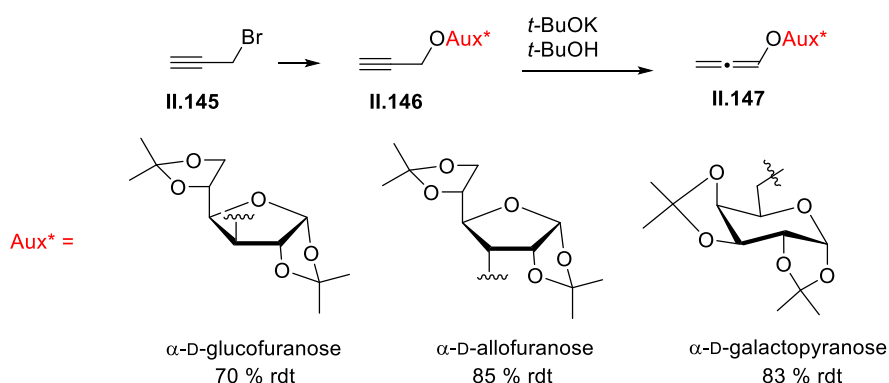


Schéma 78 : Synthèse d'alcoxyallènes terminaux comportant un auxiliaire chiral dérivé de D-glucose, D-allose et D-galactose

Ces alcoxyallènes ont été ensuite déprotonés **II.148** puis étudiés dans une réaction d'addition diastéréosélective sur différents aldéhydes. La stéréosélectivité de cette réaction dépend de l'auxiliaire chiral, la nature du solvant et la température. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le THF à  $-100$  °C. L'addition sur le benzaldéhyde se fait avec des rendements corrects (68-70 %) et des diastéréosélectivités acceptables (e.d. 47-85 %) (Schéma 79).

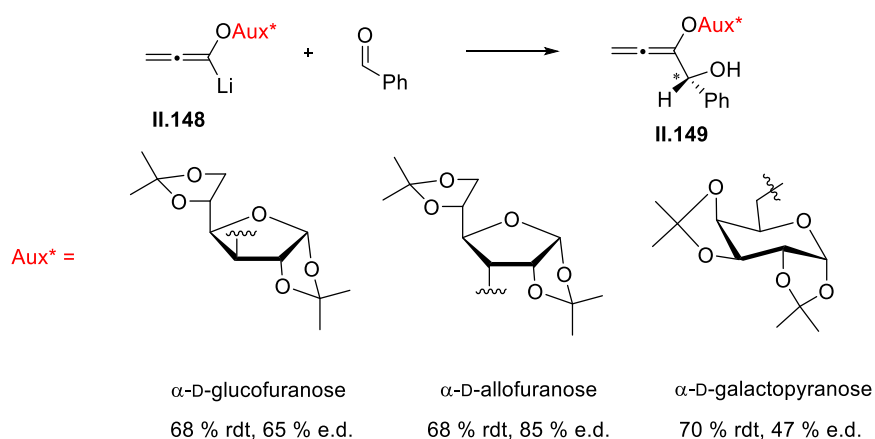


Schéma 79 : Additions d'alcoxyallènes dérivés de sucres sur le benzaldéhyde

L'hydrolyse acide du composé **II.149** dérivé de  $\alpha$ -D-glucofuranose permet d'éliminer l'auxiliaire chiral et conduit à l'alcool chiral correspondant **II.150** avec un très bon e.e. de 88 %. Ces alcoxy-alkyl-vinylcétones **II.150** sont d'intéressants diénophiles chiraux pour des applications dans des réactions de cycloaddition (Schéma 80).

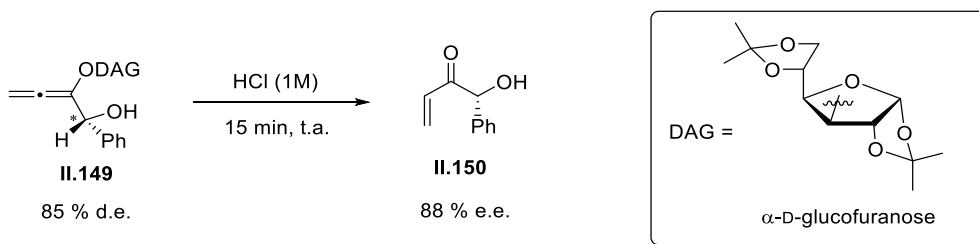


Schéma 80 : Hydrolyse acide de l'alcoxyallène **II.149** en alcool chiral

Dans une autre étude en 1994, l'équipe de Goré a optimisé les conditions réactionnelles de synthèse de ces alcoxyallènes terminaux dérivés de sucres.<sup>176</sup> La première étape a consisté à synthétiser le dérivé propargyl éther **II.151** à partir de bromure de propargyle par une réaction de Williamson.<sup>177</sup> Ensuite, la réaction d'isomérisation a été optimisée, en utilisant une quantité catalytique de *t*-BuOK dans le *t*-BuOH pendant 2 h à reflux, pour permettre l'obtention des allènes correspondants **II.152** avec des rendements de 66 à 80 % (Schéma 81).

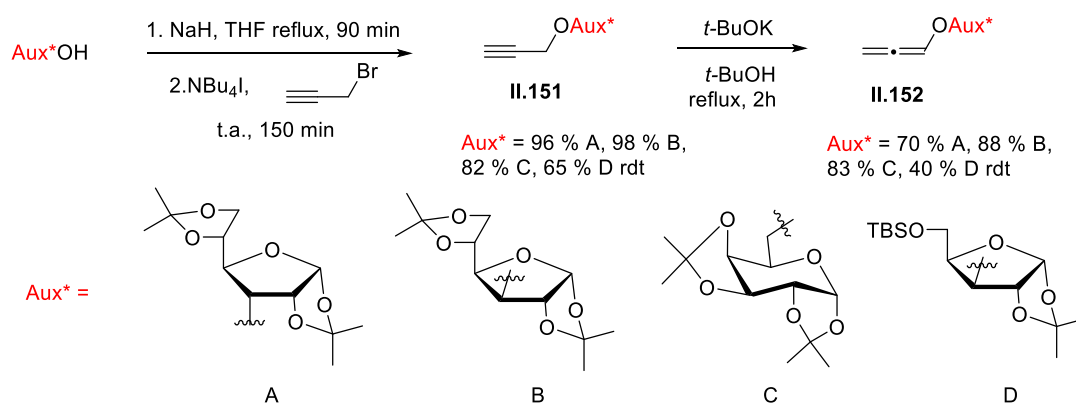


Schéma 81 : Synthèse des alcoxyallènes terminaux dérivés de sucres

## 4.2 Utilisation d'alcoxyallènes dérivés de sucre dans la synthèse totale du Goniodiol

En 1996, les équipes de Goré et Vatile ont rapporté la préparation du goniodiol en 15 étapes, avec un rendement global de 5 %, à partir de l'alcoxyallène dérivé du diacétone D-glucose **II.155**, synthétisé précédemment *via* l'addition diastéréosélective de l'espèce allénique lithiée sur le benzaldéhyde (cf. **chII.4.1** Schéma 79).<sup>178,179</sup>

L'étape clé de la synthèse du goniodiol est le transfert de l'information chirale contenue dans C<sub>1</sub> de **II.155** vers C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> par trois réactions hautement diastéréosélectives (Schéma 82).

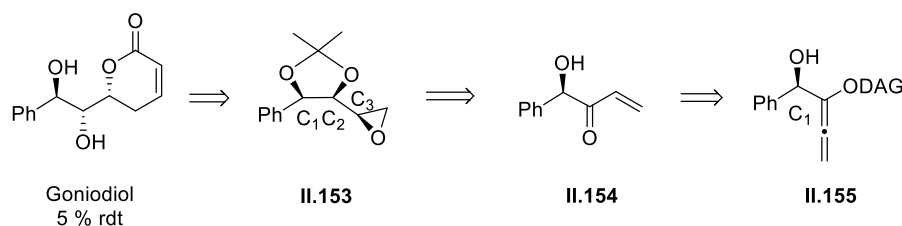


Schéma 82: Utilisation d'un alcoxyallène dérivé de sucre dans la synthèse totale du goniidiol

### 4.3 Déprotection d'éthers propargyliques *via* des intermédiaires alcoxyallènes

Une nouvelle méthode pour la déprotection des propargyl éthers dérivés de sucres a été décrite par l'équipe de Mereyala en 1999.<sup>180</sup> Cette méthode consiste d'abord en l'isomérisation des dérivés éthers propargyliques en alcoxyallènes **II.156**, suivie d'une réaction de déprotection. Différentes conditions expérimentales ont été étudiées (utilisation de  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ , aq.  $\text{HCl}$ , aq.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OsO}_4$  catalytique) et permettent d'accéder aux alcools correspondants **II.157**. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une quantité catalytique d' $\text{OsO}_4$  (0,05 éq.) en présence d'un co-oxydant, la *N*-méthyl morpholine *N*-oxyde (NMO) (2 éq.) à température ambiante dans un mélange acétone eau (4:1) avec d'excellents rendements (88-97 %) (Schéma 83).

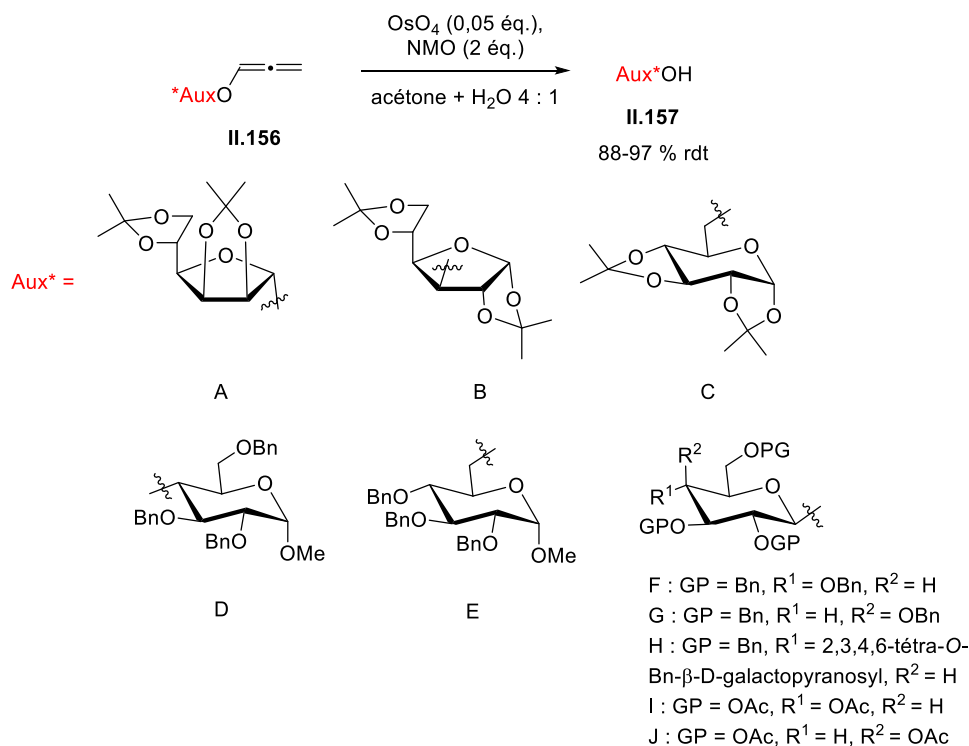


Schéma 83 : Déprotection d'éthers propargyliques *via* des intermédiaires alcoxyallènes

Le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse de l'allényléther catalysée par OsO<sub>4</sub> peut être rationalisé par une première étape de dihydroxylation par OsO<sub>4</sub> de l'éther d'énol riche en électrons pour former un acétal **II.160** suivie d'un clivage spontané pour donner l'alcool **II.157** (Schéma 84).

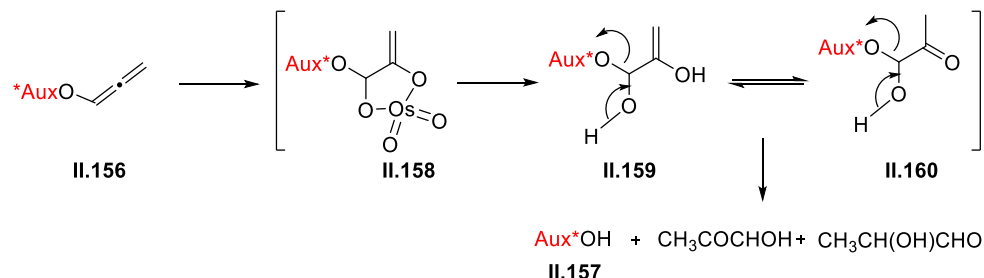


Schéma 84 : Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse de l'allényléther catalysée par OsO<sub>4</sub>

#### 4.4 Synthèse d'allènes substitués racémiques dérivés de D-xylofuranose et étude de leur conformation par RMN

En 1999, l'équipe de Chmielewski a rapporté une étude de la conformation la plus favorable de l'état fondamental d'alcoxyallènes dérivés de D-xylofuranose.<sup>181</sup> Leur stratégie a consisté d'abord à synthétiser les trois alcoxyallènes (**II.161- II.163**), en deux étapes, *via* une réaction d'isomérisation puis d'alkylation à partir de dérivés propargyliques (Schéma 85).

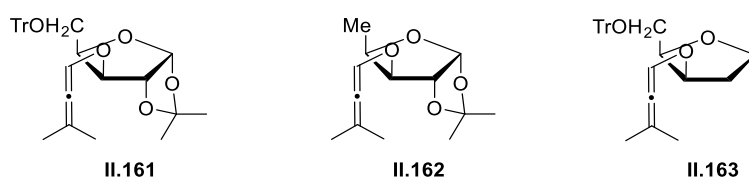
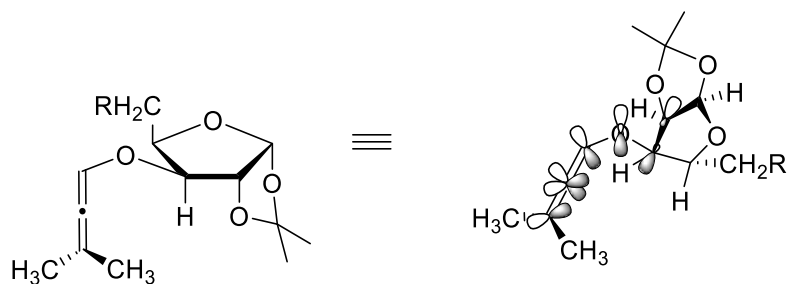


Schéma 85 : Alcoxyallènes racémiques dérivés de D-xylofuranose

Une structure de la molécule **II.161** a été déterminée à partir de la diffraction des rayons X. Ensuite, une géométrie a été assignée à partir des coefficients NOE, qui s'est montrée conforme avec la structure de DRX (Schéma 86).





**II.161**

Schéma 86 : La conformation des alcoxyallènes dérivés du D-xylofuranose

Cette étude a permis de proposer une conformation de l'état fondamental des alcoxyallènes, très utile pour la détermination et le calcul de leurs conformations dans un état de transition dans une variété de réactions de type cycloaddition [4+2] ou 1,3-dipolaire.

A notre connaissance, cet exemple correspond à la seule structure déterminée par diffraction des rayons X d'un allène dérivé de sucre.

#### 4.5 Synthèse d'allènes chiraux dérivés de sucre *via* la catalyse au cuivre

L'équipe de Ma a décrit récemment la synthèse d'allènes chiraux disubstitués dérivés de D-glucose à partir d'un dérivé propargylique **II.164** (Schéma 87).<sup>182</sup> La réaction est effectuée en présence d'une série d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques (1.4 éq.) et du (*S*)- $\alpha,\alpha$ -diphénylprolinol (1.2 éq.), catalysée par le CuBr<sub>2</sub> (20 mol%) dans le 1,4-dioxane à reflux, pour former des dérivés alléniques disubstitués dérivés de sucre **II.165** avec de très bon excès diastéréoisomériques (94-99%) (Tableau 1).

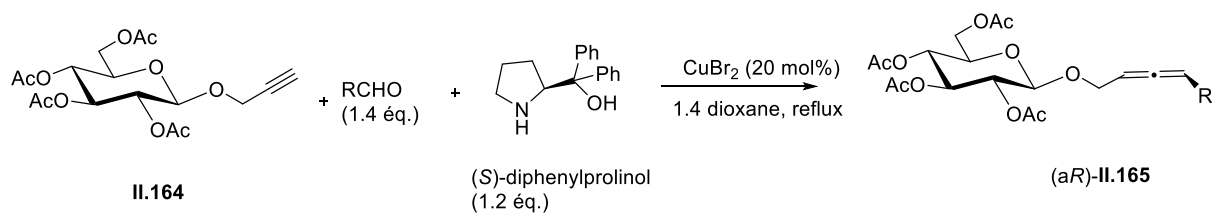


Schéma 87 : Synthèse d'allènes chiraux dérivés de sucre *via* la catalyse au cuivre

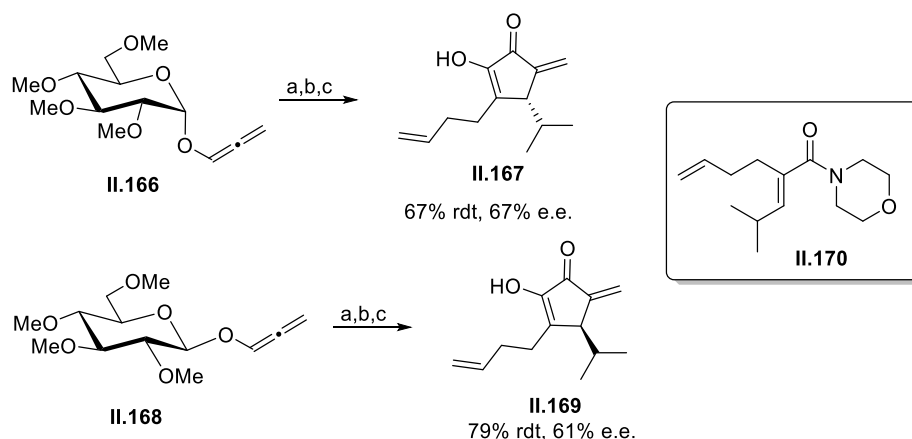
Entrée	R	Rdt (%)	e.d. (%)
1	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	49	98
2	Bn	55	97
3	Ph	50	99
4	<i>i</i> -Bu	54	97
5	Cy	57	99
6	<i>i</i> -Pr	53	99
7	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54	99
8	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	98

Tableau 1 : Rendements et excès diastéréoisomériques obtenus avec les différents groupements R

#### 4.6 Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucres et leur utilisation dans des réactions de cyclisation de Nazarov

L'équipe de Tius est connue pour ses nombreux travaux en synthèse totale et le développement de diverses méthodologies en synthèse organique. Une partie de leur travail s'est concentrée sur le développement de versions asymétriques catalytiques de la cyclisation de Nazarov très souvent à partir d'alcoxyallènes dérivés de sucres.<sup>150</sup>

En 2000, l'équipe de Tius a décrit pour la première fois l'emploi d'alcoxyallènes dérivés du D-glucose (anomères  $\alpha$  **II.166** et  $\beta$  **II.168**) dans ce type de cyclisation.<sup>183</sup> La première étape consiste en la déprotonation du proton allénique, suivie de l'addition sur un morpholino amide **II.170**, et pour finir la cyclisation de Nazarov en elle-même est réalisée dans des conditions acides (HCl dans HFIP à -78 °C). La cyclopenténone **II.167** est obtenue avec un rendement de 67 % et l'anomère  $\alpha$  est formé avec un ee de 67 %. Cette cyclopenténone est un intermédiaire clé dans la synthèse totale de la roséophiline. La réaction avec l'anomère  $\beta$  conduit à l'autre énantiomère de la cyclopenténone **II.169** avec 79 % de rendement et un ee de 61 % (Schéma 88).



a : *n*-BuLi, LiCl, THF, -78 °C, b : II.170, -78 °C, 1h, 1h; c : HCl, EtOH, -78 °C

Schéma 88 : Utilisation d'alcoxyallènes dérivés de D-glucose dans la réaction de Nazarov pour la formation énantiosélective de cyclopenténones

La voie d'accès à la (2*R*,2*R*)-roséophiline a été publiée en 2001, à partir des cyclopenténones décrites précédemment en 15 étapes avec un rendement global de 7 %.<sup>184</sup>

L'équipe de Tius a réussi en 2006 à optimiser la stéréosélectivité de la réaction de Nazarov en remplaçant l'auxiliaire chiral utilisé dans les premiers travaux, un dérivé du D-glucose avec des groupements protecteurs Me, par différents sucres possédant cette fois-ci des groupements protecteurs de type TBS II.171 (Schéma 89).<sup>185,186</sup> Des énantiosélectivités nettement meilleures ont ainsi été obtenues lors de cette réaction (ee = 85-90 %).

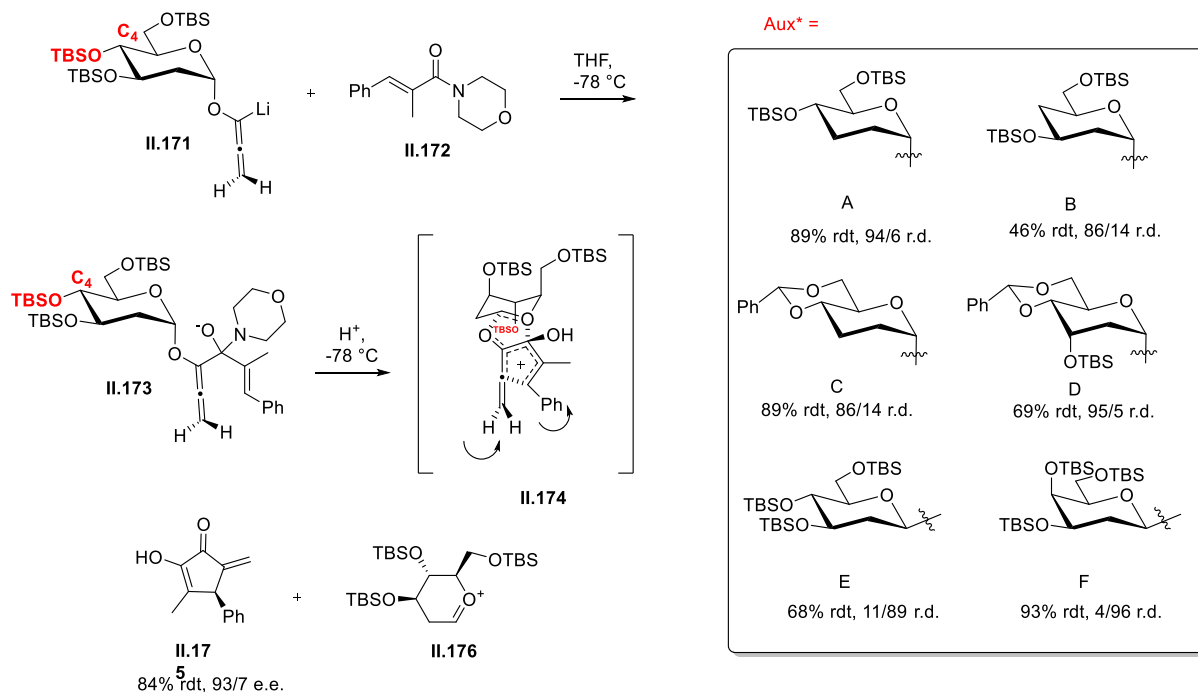


Schéma 89: Utilisation d'alcoxyallènes dérivés de D-glucose (possédant des groupements protecteurs de type TBS) dans la réaction de Nazarov pour la formation énantiosélective de cyclopenténones

Pour expliquer ces résultats, la même équipe a étudié le mécanisme de transmission de l'information stéréochimique de l'auxiliaire chiral avec les deux différents groupements protecteurs, pour expliquer la haute stéréosélectivité des groupements TBS par rapport aux groupements méthyles.<sup>187</sup>

L'étude s'est inspirée des travaux de Woerpel sur l'alkylation des ions pyrylium<sup>188</sup> qui montrent que les substituants de type éther silylé en C4 ont une préférence pseudo axiale. Les différentes expériences de modulation d'auxiliaire chiral ont permis de suggérer qu'une des clés d'une énantiosélectivité élevée était la présence d'un substituant volumineux en position axiale ou pseudo-axiale sur le cycle pyranosique et qui protège ainsi une face du cation pentadiényle dans l'état de transition (Schéma 90).

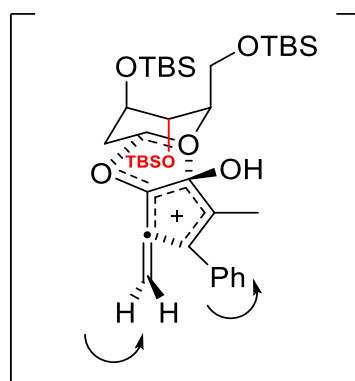


Schéma 90 : Etat de transition qui montre le substituant volumineux OTBS en position axiale ou pseudo-axiale sur le cycle pyranosique

## 4.7 Synthèse d'alcoxyallènes dérivés de sucre et leur utilisation dans des réactions de cyclisation [3+2]

### 4.7.1 Travaux de l'équipe de Reissig

L'équipe de Reissig a montré un savoir-faire unique dans le développement de la chimie des alcoxyallènes dérivés de sucres et a démontré que ces composés constituaient des outils potentiellement très efficaces pour la synthèse asymétrique. Parmi leurs travaux, de nombreux exemples d'alcoxyallènes dérivés de sucres ont été rapportés.

En 1992, l'équipe de Reissig a décrit, simultanément à l'équipe de Goré, la synthèse d'un allène terminal dérivé de diacétone-D-glucose (DAG) **II.177**.<sup>189</sup> Ces allènes ont été utilisés dans une réaction d'hétéro-Diels-Alder avec des hétérodiènes de type  $\alpha$ -nitrosoalcène **II.178** pour

obtenir des dérivés de 1,2-oxazine **II.179**. La stéréosélectivité de cette réaction est parfaitement contrôlée en présence du DAG comme auxiliaire chiral avec un r.d. de 95 : 5 (Schéma 91).

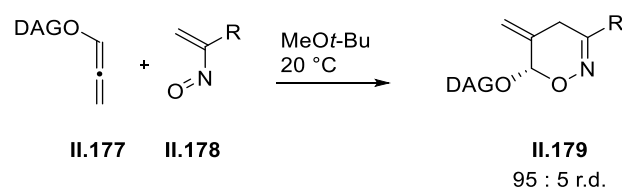


Schéma 91 : Réaction d'hétéro-Diels-Alder avec des hétérodiènes de type  $\alpha$ -nitrosoalcène pour obtenir des dérivés de 1,2-oxazine.

Un peu plus tard, en 2001, cette même équipe a préparé, en utilisant les conditions de Goré, une série d'alcoxyallènes terminaux **II.181** dérivés de  $\alpha$ -D-glucofuranose,  $\beta$ -D-fructopyranose,  $\alpha$ -D-mannofuranose avec des rendements modérés de 40 à 81 % (Schéma 92).<sup>190</sup>

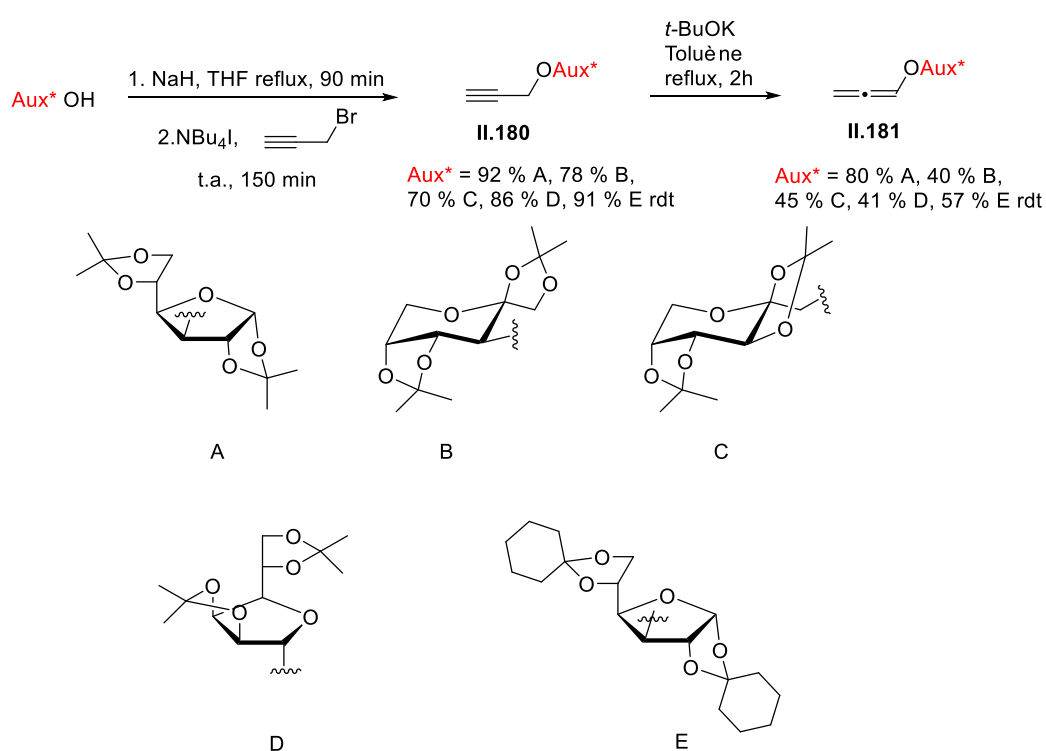


Schéma 92: Synthèse d'alcoxyallènes terminaux dérivés de  $\alpha$ -D-glucofuranose,  $\beta$ -D-fructopyranose,  $\alpha$ -D-mannofuranose

Par la suite, deux méthodes permettant d'accéder à des alcoxyallènes dans leur version disubstituée chirale ont été développées.

La première méthode consiste en une réaction d'isomérisation à partir d'un dérivé propargylique substitué **II.182** avec un groupement nonyle, *via* la formation d'un intermédiaire

lithié. Ensuite, la protonation avec de l'eau à très basse température entre  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , permet d'accéder à différents alcoxyallènes disubstitués dérivé de sucres **II.183**. Il faut noter l'absence de diastéréosélectivité pour cette stratégie, mis à part pour le dérivé du fructose B, qui est obtenu sous forme d'un mélange 75 : 25 de diastéréoisomères. Une configuration *aR* a été suggérée pour l'allène majoritaire, configuration déterminée à partir d'applications de ces allènes dans des réactions de cyclisation (Schéma 93).

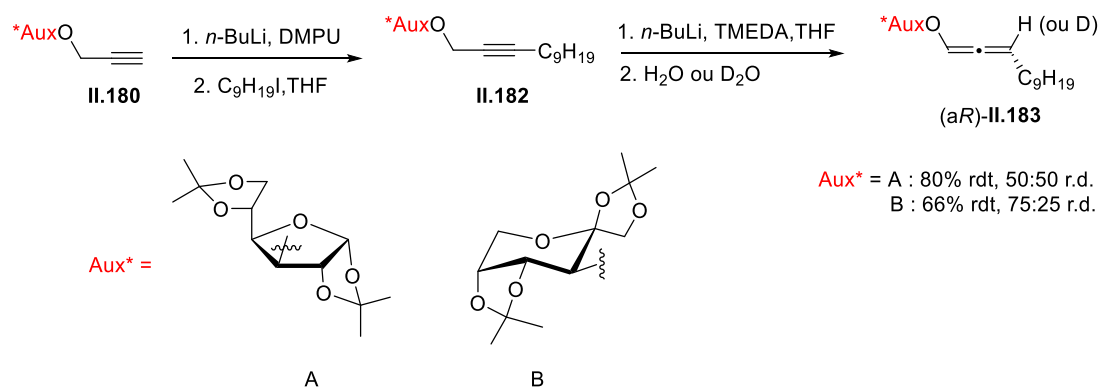


Schéma 93 : Synthèse d'un alcoxyallène disubstitué *via* une réaction d'isomérisation à partir d'un dérivé propargylique

La seconde méthode implique une fonctionnalisation directe d'un allène terminal dérivé du DAG **II.181**. Une première étape de déprotection du proton allénique à côté de l'oxygène est suivie de l'introduction d'un groupement triméthylsilyle TMS **II.184**. Puis, la lithiation en position C3 et l'alkylation avec de l'iodure de nonyle sont effectuées pour donner le dérivé allénique trisubstitué **II.185**. Enfin, la désilylation de cet intermédiaire avec du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) a fourni l'allène disubstitué **II.186** sous forme d'un mélange 70 : 30 de diastéréoisomères. Une configuration *aS* a été suggérée pour l'allène majoritaire (Schéma 94).

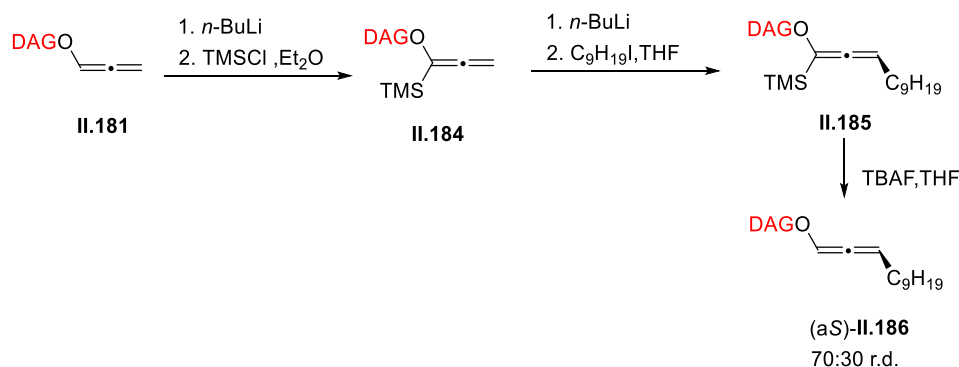


Schéma 94: Synthèse d'un alcoxyallène disubstitué par fonctionnalisation directe d'un allène terminal

Ensuite, cette même équipe a appliqué ces différents alcoxyallènes terminaux dérivés de sucres **II.187** à la réaction hétéro-Diels-Alder pour accéder à des dérivés de 1,2-oxazine **II.190**, qui a été déjà étudiée sur l'allène dérivé de diacétone-D-glucose.<sup>191</sup>

Les résultats ont montré que le choix du sucre comme auxiliaire chiral a une grande importance dans l'induction de chiralité sur ces dérivés d'alcoxyallènes. En effet, le dérivé du diacétone-D-glucose A permet d'obtenir majoritairement le cycloadduit avec la configuration *S* (r.d. 95 : 5), tandis que le diacétone-D-fructose B donne majoritairement la configuration *R* (r.d. 15 : 85). Cette différence est forcément due à l'approche des composés nitrosoalcènes sur la face *si* ou *ré* de la double liaison de l'allène contrôlée par la disposition spatiale de la copule chirale (Schéma 95).

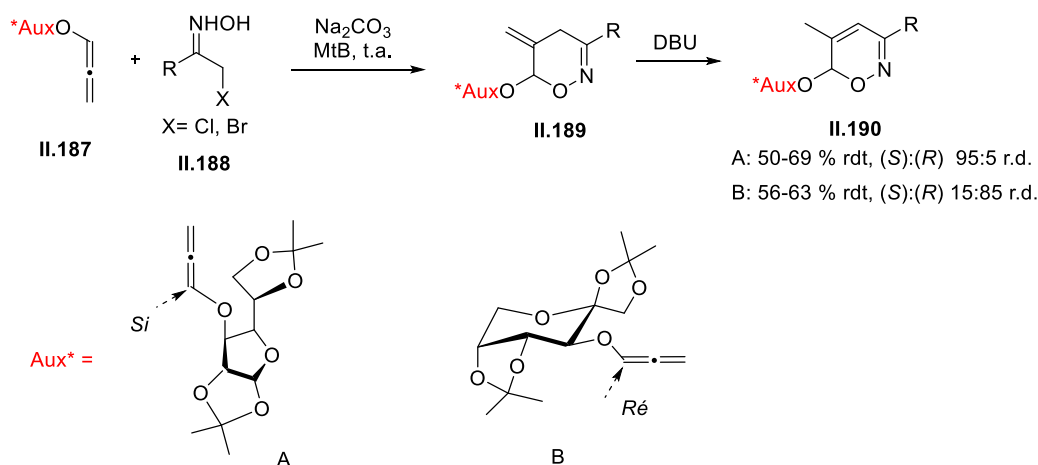


Schéma 95 : Réaction hétéro-Diels-Alder à partir d'un alcoxyallène dérivé de sucre et approche des composés nitrosoalcènes sur la face *si* ou *ré* de la double liaison de l'allène

En 2005, l'alcoxyallène terminal dérivé de diacétone-D-glucose **II.191** a été exploité dans la synthèse totale de l'Anisomycine sous ses deux formes énantiomériques.<sup>192</sup> L'étape clé de la synthèse est la lithiation de l'alcoxyallène suivie de l'addition sur les imines protégées (**II.192**, **II.193**) pour donner les intermédiaires allénylamines (**II.194**, **II.195**). La stéréosélectivité de cette étape est modeste, un mélange de diastéréoisomères d'allénylamines avec un rapport diastéréoisomérique 2 : 1 a été obtenu (Schéma 96).

La cyclisation de cet intermédiaire s'effectue dans une deuxième étape dans des conditions basiques (*t*-BuOK dans le DMSO) à 50 °C pendant 8 h avec un rendement de 65 % ou en présence d'un sel d'argent (AgNO<sub>3</sub>) et de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'acétonitrile avec un rendement de 68 %. Les dihydropyrrolidines (**II.196**, **II.197**) sont obtenues sous forme d'un mélange de deux

diastéréoisomères séparés par HPLC. Les deux énantiomères de l'Anisomycine sont obtenus après 7 étapes de synthèse supplémentaires avec un rendement global de 8 %.

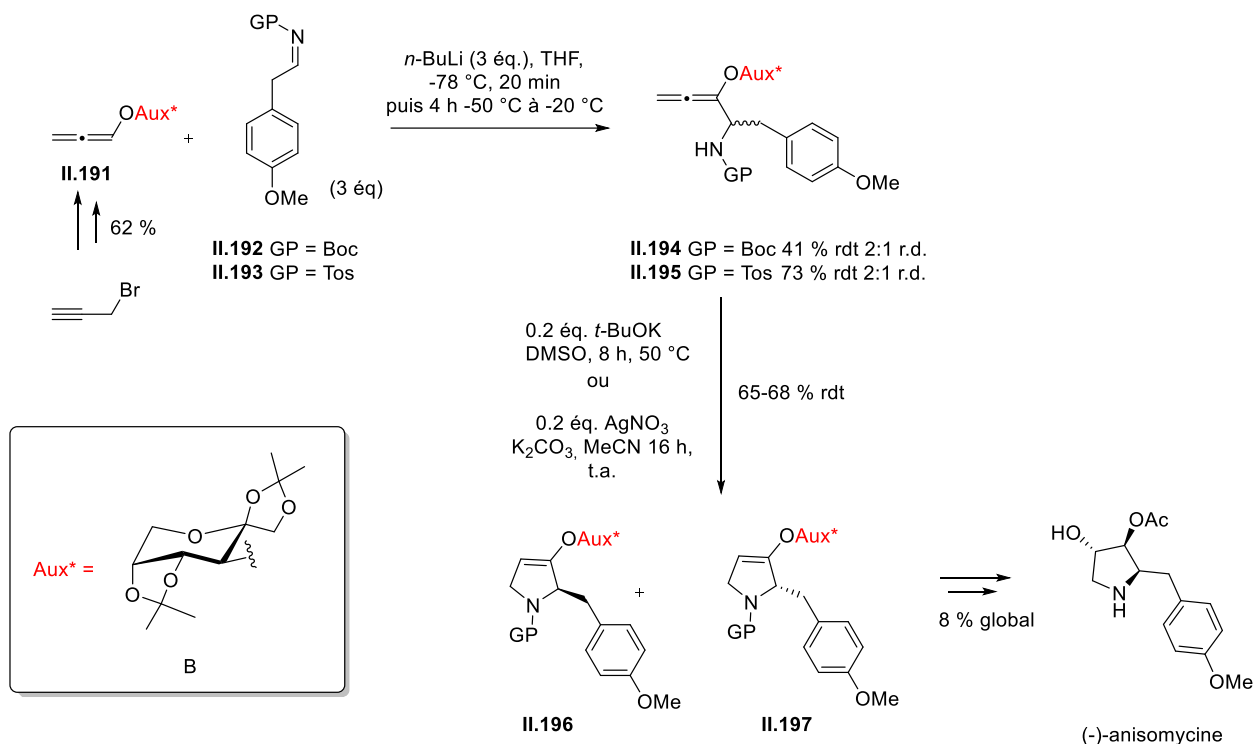


Schéma 96 : Synthèse d'un alcoxyallène terminal dérivé de diacétone-D-glucose et son utilisation dans la synthèse totale de l'anisomycine

A la fin 2018, l'équipe de Reissig a optimisé les conditions de synthèse des alcoxyallènes disubstitués chiraux avec un groupement nonyle dérivés du diacétone-D-fructose.<sup>193,194</sup> Ces nouvelles conditions consistent à ajouter, après l'isomérisation des espèces organolithiens, une base de Lewis forte telle que HMPA ou  $t\text{-BuOK}$ . Les espèces résultantes (paires d'ions séparés ou carbanions "libres") sont beaucoup plus basiques, ce qui va conduire à une migration d'un proton du carbone C1 au C3 pour obtenir les carbanions **II.201** ou **II.203**. Ces carbanions sont thermodynamiquement plus stables sous leur forme allénique que les espèces organométalliques lithiées **II.199** et **II.200**, en raison du positionnement de l'oxygène proche de la charge négative. Ensuite, la protonation avec  $\text{H}_2\text{O}$  dans le cas de l'espèce **II.201** en présence de HMPA aboutit à une rétention de la configuration pour obtenir l'allène **II.202** avec un rendement de 70 % avec une diastéréosélectivité  $aR/aS = 80 : 20$ . Avec l'espèce **II.203** en présence de  $t\text{-BuOK}$ , une inversion de configuration est observée pour **II.204** avec un rendement de 49 % et une diastéréosélectivité  $aR/aS = 10 : 90$  (Schéma 97).



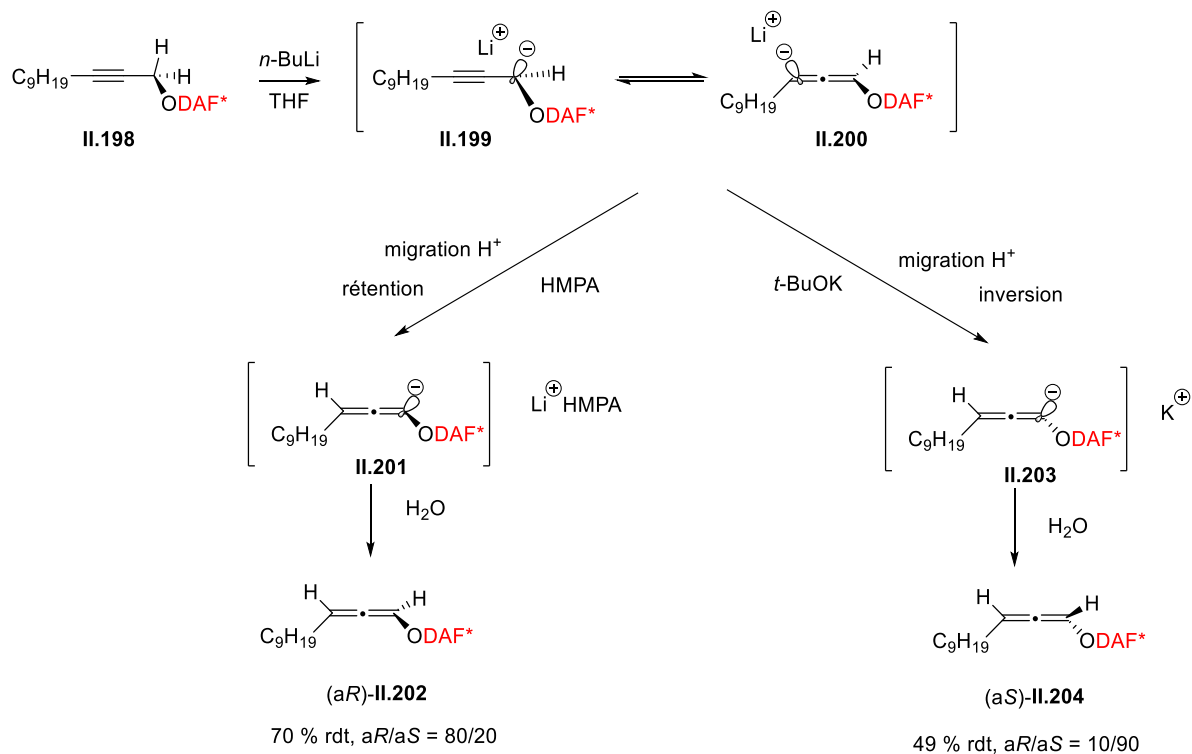


Schéma 97: Synthèse d'alloxyallènes disubstitués chiraux avec un groupement nonyle dérivés du diacétone D-fructose

Dans un autre article publié juste après en 2019,<sup>193</sup> ces alloxyallènes disubstitués ont été utilisés dans la synthèse d'hétérocycles azotés *via* des réactions d'addition sur l'imine **II.205** pour former des allénylamines sous forme de 4 diastéréoisomères, avec une stéréosélectivité *R/S* 79 : 21 sur le nouveau centre formé à partir de l'allène aS-**II.204** (aR/aS 85 : 15), et une stéréosélectivité *R/S* 76 : 24 à partir de l'allène aR-**II.202** (aR/aS 25 : 75) (Schéma 98). Ces allénylamines (**II.206-II.209**) ont été isolées et caractérisées par HPLC.

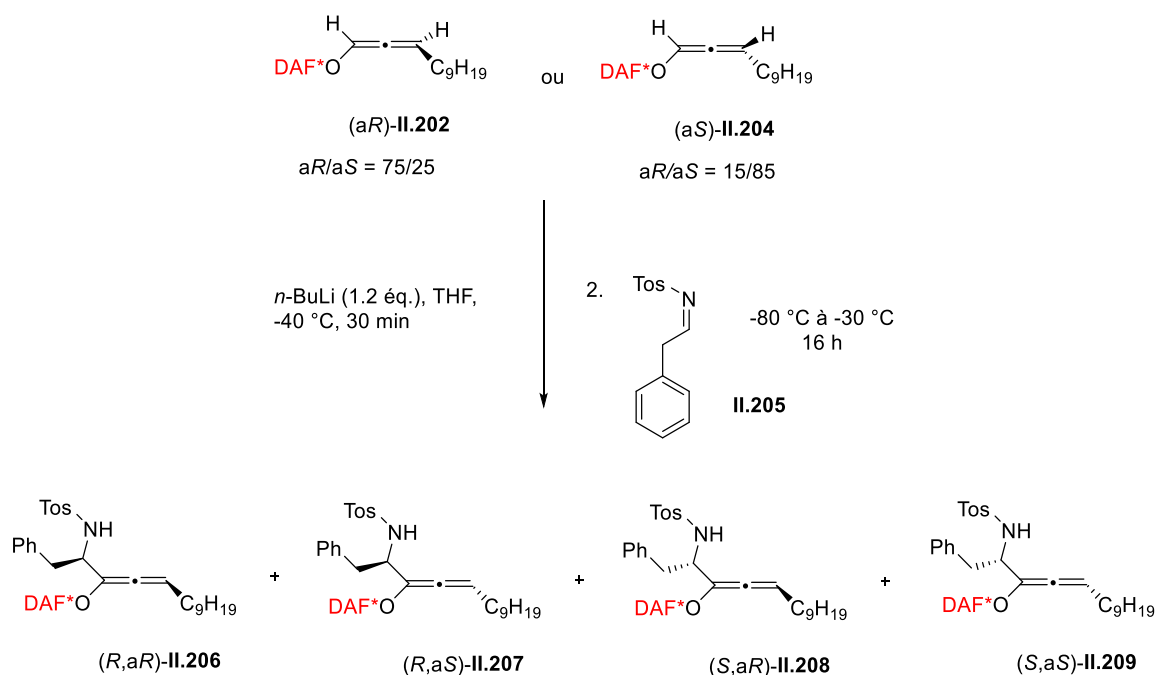


Schéma 98: L'addition sur l'imine **II.205** pour former les allénylamine

Ensuite, les différentes conditions de cyclisation en 2,5-dihydropyrrole ont été étudiées (Schéma 99). Dans les conditions A en présence de  $\text{AgNO}_3$  (0,2 éq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,2 éq.) dans l'acétonitrile, la cyclisation est effectuée avec un transfert total de la chiralité de l'allène (Tableau 2). Dans les conditions B, en présence de  $\text{AgNO}_3$  (0,2 éq.) dans l'acétone, une épimérisation de l'allène est observée pour former majoritairement le diastéréoisomère *cis* **II.210**. Dans les conditions C, avec *t*-BuOK (0,1 éq) dans le DMSO à 50 °C, seuls les hétérocycles *cis* **II.210** et **II.213** sont formés.

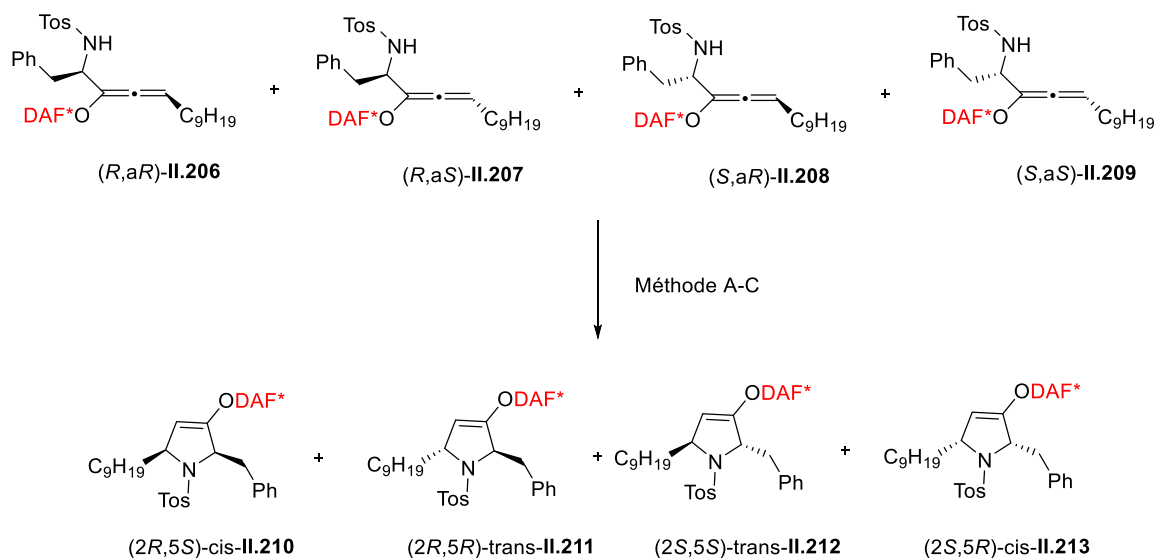


Schéma 99 : La cyclisation en dérivés d'hétérocycles azotés

Entrée	Allénylamine ( <i>R,aR/R,aS/S,aR/S,aS</i> ) <sup>a</sup>	Méthode <sup>b</sup>	Dihydropyrrole ( <i>2R,5S/2R,5R/2S,5S/2S,5R</i> ) <sup>c</sup>
1	54 : 22 : 21 : 3	A	54 : 24 : 14 : 8
2	11 : 68 : 0 : 21	B	68 : 12 : 3 : 17
3	54 : 22 : 21 : 3	C	90 : 0 : 0 : 10 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ratio déterminé par l'analyse HPLC (Tableau 2), dans le cas de l'entrée 1, le ratio calculé est indiqué.

<sup>b</sup> Méthode A : AgNO<sub>3</sub> (0,2), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 éq.), acétonitrile, t.a., 14 h ; Méthode B : AgNO<sub>3</sub> (0,2 éq.), acétone, t.a., 16 h ; Méthode C : *t*-BuOK (0,1 éq.), DMSO, 50 °C, 12 h.

<sup>c</sup> Rapport des diastéréoisomères dans le produit brut déterminé par HPLC.

<sup>d</sup> Ratio déterminé par l'analyse RMN <sup>1</sup>H des produits purifiés ; en outre, 33 % d'un mélange de (*R,aS*)-**II.210** et (*S,aR*)-**II.213** ont été récupérés.

Tableau 2 : Les r.d. des dérivés hétérocycliques

#### 4.7.2 Utilisation d'un alcoxyallène terminal dans des réactions de cyclisation [3+2]

L'équipe de Liu a rapportée en 2011, l'utilisation de l'alcoxyallène **II.214** décrit par l'équipe de Tius avec des groupements protecteurs TBS dans des réactions de cyclisation avec une large série d'imines (Schéma 100).<sup>195</sup> Ces réactions de cyclisation ont été effectuées dans le THF ou le toluène en présence de AgNO<sub>3</sub>, pour accéder à des dérivés de la pyrrolidine **II.215** avec des rendements très satisfaisants (62-85%) et d'excellentes diastéréosélectivités (e.d. = 90-95%). Par ailleurs, d'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues par la suite dans la formation des pyrrolidines **II.216** après l'élimination de l'auxiliaire chiral *via* une réaction de transglycosylation en présence d'un thiol et de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>.

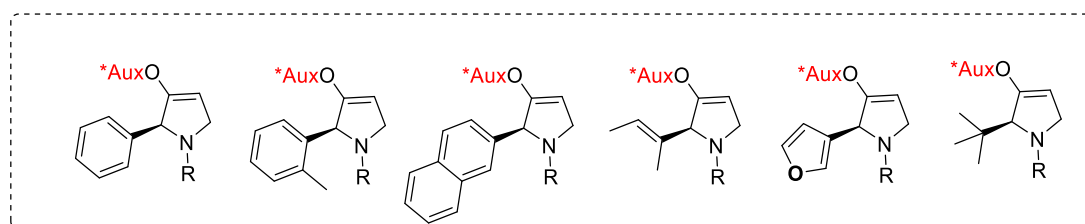
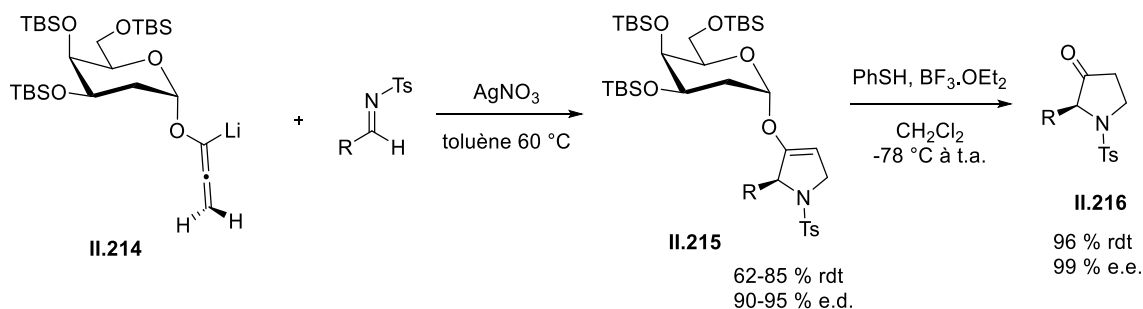


Schéma 100 : Utilisation d'un alcoxyallène terminal dans la synthèse de dérivés de pyrrolidines

Enfin, la réduction des dérivés pyrrolidines a été optimisée pour obtenir les alcools correspondants **II.217** avec des e.e. de l'ordre de 96-98 % (Schéma 101).

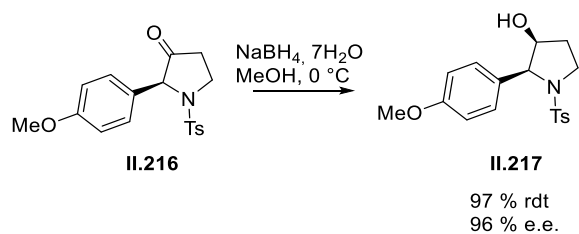


Schéma 101 : Réduction stéréosélective des dérivés pyrrolidines

## 5. Bilan

Cette partie bibliographique nous a permis de dresser un bilan sur l'importance et les voies de synthèse des allènes chiraux, ainsi que sur leur énorme potentiel synthétique pour des applications dans différents domaines de la chimie organique. Ce domaine a connu une grande évolution au cours des dernières années, à partir de simples allènes terminaux jusqu'aux allènes possédant une chiralité axiale.

L'étude bibliographique a démontré que plusieurs méthodes permettent d'accéder aux allènes chiraux. La réaction d'isomérisation s'est avérée l'une des stratégies les plus efficaces pour réaliser la synthèse d'allènes à partir de substrats propargyliques. Cependant, en raison de la sensibilité de cette réaction envers les nombreux paramètres réactionnels tels que la nature des substituants, la nature du métal, les effets électroniques, la température et le solvant, il reste très difficile d'élaborer un protocole général applicable sur tous types de dérivés propargyliques.

Par ailleurs, ce travail bibliographique a permis de mettre en évidence le potentiel des allènes dérivés de sucres en tant que précurseurs chiraux de molécules plus complexes. Il ressort que la littérature ne comporte que quelques exemples sur les allènes substitués dérivés de sucres. Les exemples précédemment décrits montrent clairement que la nature du sucre et les groupements protecteurs jouent un rôle essentiel pour l'induction de la stéréosélectivité. Comme à ce jour il n'existe pas d'étude concernant des allènes dérivés de xylosides, nous avons choisi d'explorer l'influence de ce sucre dans cette chimie en fonction des paramètres précédemment évoqués.

Il s'agit donc maintenant de développer et d'étudier, dans un premier temps, la synthèse d'allènes à chiralité axiale dérivés de D-xylose à partir des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, puis, dans un deuxième temps, de les utiliser dans des réactions de cyclisations intermoléculaires, pour accéder à des dérivés de pyrrolidines substituées.



# **Résultats et discussion**





## Résultats et discussions

Dans un premier temps, l'objectif de mon travail fut de trouver les conditions optimales de synthèse pour accéder aux divers propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides substitués par des groupements alkyles et aromatiques, qui serviront de molécules plateformes pour la synthèse des allènes (Schéma 102).

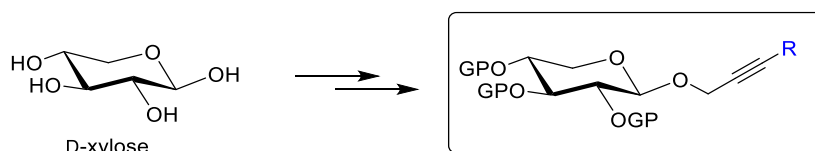


Schéma 102 : Synthèse de divers propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides substitués

### 1. Synthèse des dérivés propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides

Pour préparer ces dérivés propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, nous avons choisi d'utiliser deux voies de synthèse. Ces méthodes sont basées sur une réaction de glycosylation d'un alcool propargylique avec le xylose peracétylé **II.219** suivie d'étapes de déprotection et de protection. L'alcool propargylique utilisé sera substitué avant la réaction de glycosylation (Voie A) ou la triple liaison sera fonctionnalisée sur le propargyl xyloside préalablement préparé (Voie B) (Schéma 103).

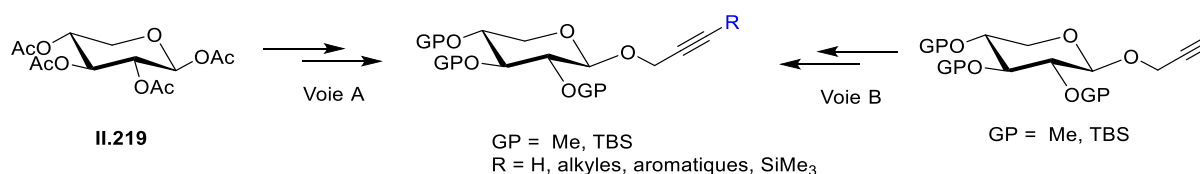


Schéma 103 : Préparation des dérivés propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides par les voies A et B

#### 1.1 Synthèse de dérivés propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides par la Voie A

Une synthèse directe et efficace des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides a été mise au point en trois étapes à partir du xylose peracétylé en présence de divers alcools propargyliques substitués préalablement préparés (Schéma 104).

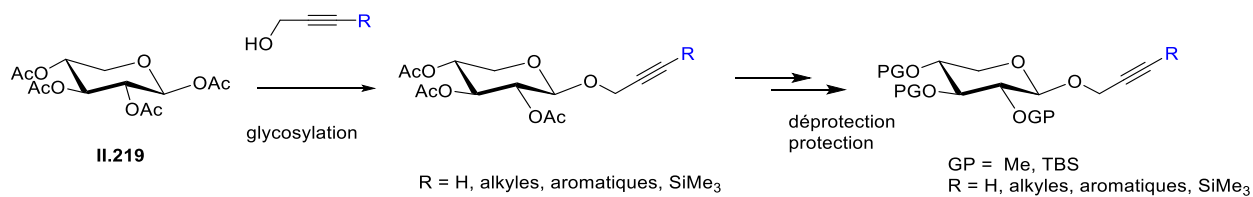


Schéma 104: Voie de synthèse A

### 1.1.1 Réaction de glycosylation

L'anomère  $\beta$  du xylose peracétylé **II.219** est obtenu avec un rendement de 82% à partir du D-xylose avec les conditions précédemment décrites (cf. chapitre I.2.1). L'acétylation du D-xylose est effectué, dans des conditions cinétiques, avec un excès d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique à 100 °C (Schéma 105).

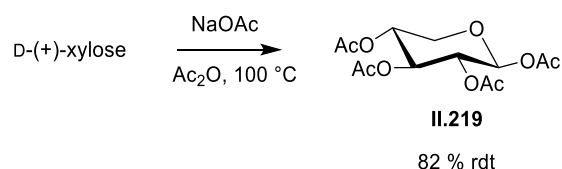
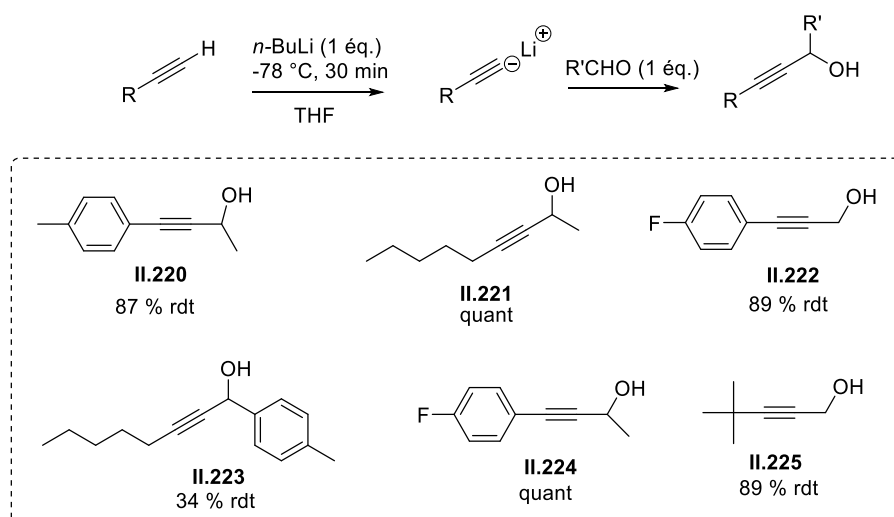
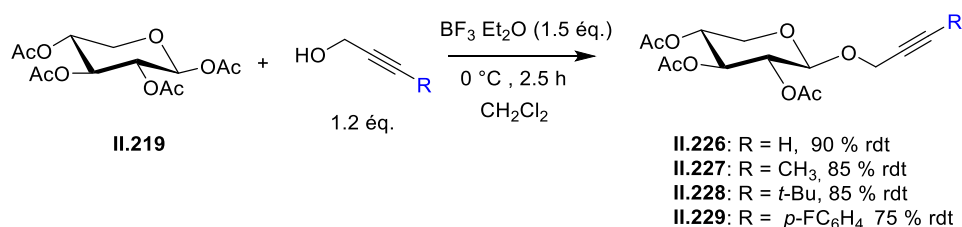


Schéma 105 : Synthèse du xylose peracétylé **II.219**

Un grand nombre d'alcools propargyliques substitués (**II.220-II.225**) avec différents groupements ont été synthétisés pour servir d'accepteurs dans les réactions de glycosylation. Une voie de synthèse par déprotonation d'un alcyne vrai avec du *n*-butyllithium suivie d'une condensation sur des aldéhydes a été utilisée pour obtenir les alcools propargyliques visés avec de bons rendements (Schéma 106).



La réaction de glycosylation du 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** a été effectuée dans des conditions optimisées précédemment décrites dans la littérature (Schéma 107). En présence d'un acide de Lewis tel que  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1,5 équ.), avec les différents alcools propargyliques (1,2 équ.), la réaction de glycosylation permet d'obtenir les propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides acétylés (**II.226-II.229**) avec des rendements compris entre 75 et 90 %.



### 1.1.2 Réactions de protection des groupements hydroxyles de la partie sucre

Au niveau stratégique, il est important de bien déterminer les groupements protecteurs à utiliser pour les propargyl xylosides, qui doivent être compatibles avec les conditions opératoires envisagées dans la suite de la synthèse. Pour les groupements acétates, la protection ne résiste pas aux conditions fortement basiques (organolithiens). Par conséquent, nous avons choisi de remplacer les groupements acétates par des groupements TBS ou  $\text{CH}_3$ . Nous avons vu précédemment dans le chapitre bibliographique (cf. **I.1.1**) que les groupements protecteurs

des différents hydroxyles du sucre peuvent avoir une importance fondamentale sur la stéréochimie de l'allène généré, en agissant sur la géométrie de la molécule ou en apportant des effets stériques ou électroniques différents.

La première étape est donc la déprotection des groupements hydroxyles (**II.230-II.233**), qui a été effectuée par une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol avec des rendements quantitatifs (Schéma 108).

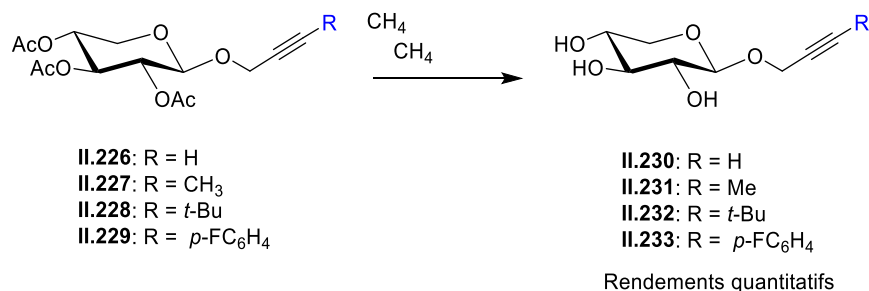


Schéma 108 : Déprotection des groupements hydroxyles

### 1.1.2.1 Utilisation de groupements éthers méthyliques

Dans un premier temps, nous avons souhaité protéger les groupements OH du propargyl β-D-xylopyranoside **II.233** sous forme d'éthers de méthyle (OMe). La synthèse du composé **II.234** s'effectue dans des conditions classiques de Williamson. La méthylation est réalisée dans du DMF, en présence de NaH comme base pendant une heure à 0 °C puis l'addition d'iodométhane et trois jours d'agitation à température ambiante. La réaction conduit alors à la formation du propargyl xyloside **II.234** méthylé sur les trois groupements hydroxyles avec un faible rendement de 20 % (Schéma 109).

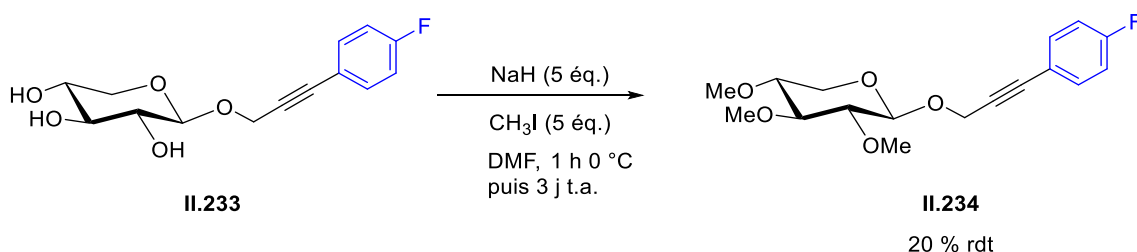


Schéma 109 : Méthylation dans les conditions de Williamson

Une alternative à cette synthèse a été réalisée dans les conditions décrites sur un galactopyranoside en présence d'oxyde d'argent comme catalyseur.<sup>196</sup> Dans le cas du propargyl

xyloside, la méthylation est effectuée en utilisant un excès d'oxyde d'argent et d'iodométhane, en présence de diméthylsulfure (DMS) en quantité catalytique, pour conduire au propargyl xyloside **II.234** avec un excellent rendement de 97 % (Schéma 110, Tableau 3).

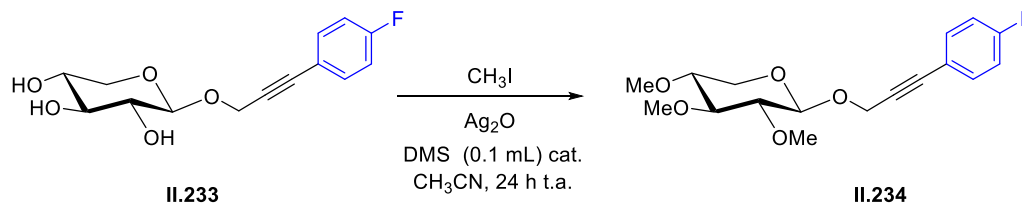


Schéma 110 : Optimisation de la réaction de méthylation en présence d'oxyde d'argent

Entrée	Ag <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> I	Rdt (%)
1	2 mmol/OH	50 éq.	97
2	1.2 mmol/OH	50 éq.	95
3	1.2 mmol/OH	20 éq.	97

Tableau 3 : Optimisation de la réaction de méthylation en présence d'oxyde d'argent

Les conditions réactionnelles ont été optimisées en modifiant certains paramètres comme le nombre d'équivalent d'oxyde d'argent et d'iodométhane (Schéma 110). Les rendements obtenus, présentés dans le Tableau 3, restent très élevés en réduisant la quantité d'oxyde d'argent (1.2 mmol/OH) et d'iodométhane (20 éq.) (Tableau 3).

Pour éviter l'utilisation d'oxyde d'argent coûteux, de nouvelles conditions ont été utilisées et optimisées,<sup>183</sup> en présence de KOH (5 éq.) et d'éther-couronne 18:6 (cat.) dans le THF, pour obtenir les propargyl xylosides (**II.234-II.236**) avec de très bons rendements (Schéma 111).

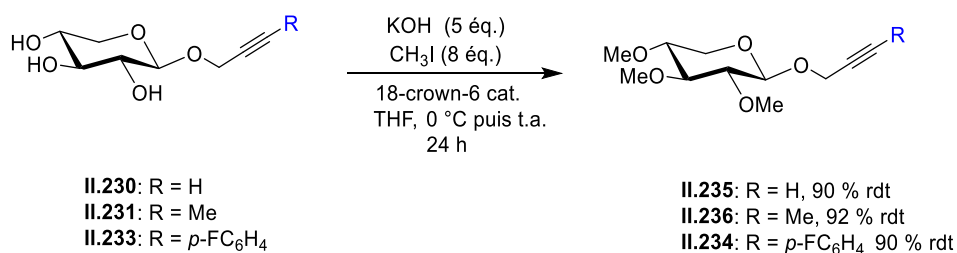
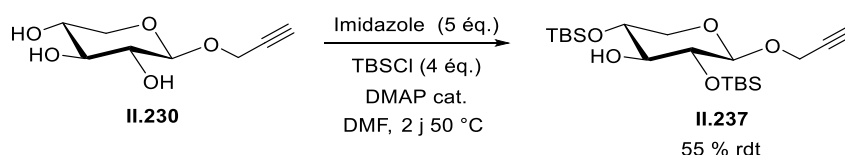


Schéma 111 : Méthylation en présence de l'éther-couronne 18:6 et de KOH

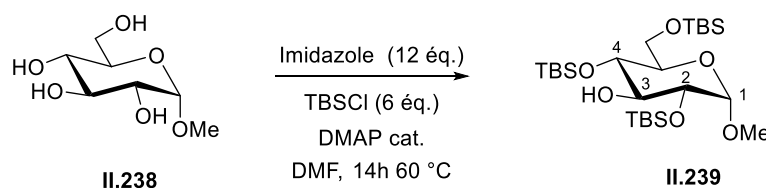
### 1.1.2.2 Utilisation de groupements éthers silylés

Les éthers de silyle sont très utilisés comme groupements protecteurs des fonctions OH des sucres (cf. I.1.1.2 et I.1.1.3).

Nous avons mis au point les conditions de protection avec des groupements *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS). En effet, aucune préparation dans la littérature de D-xylopyranoside protégé par des TBS n'avait été décrite. En utilisant des conditions décrites sur d'autres sucres,<sup>195</sup> nous avons fait réagir le xyloside **II.230** en présence de TBS-Cl (4 éq.), d'imidazole (5 éq.) et de DMAP (cat.) dans le DMF à 50 °C pendant 2 jours. La RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel et le suivi par CCM indiquent que la silylation s'est arrêtée à un xyloside di-protégé **II.237**, qui a été isolé par chromatographie avec un rendement de 55 % (Schéma 112).



D'après la littérature,<sup>197</sup> la silylation d'un dérivé de glucopyranoside **II.238** s'effectue en premier sur la position 2 puis ensuite en position 4. La silylation de la position 3 peut s'avérer plus difficile en raison de la gêne stérique provoquée par les deux groupements OTBS en position 2 et 4. L'équipe de McGarrigle a isolé glucoside tri-protégé **II.239** après 14 h de réaction à 60 °C (Schéma 113).



Afin d'obtenir le xyloside totalement protégé, une mise au point des conditions réactionnelles a été nécessaire (Schéma 114). Deux essais ont été effectués à 50 °C pendant 2 et 4 jours et ont conduit très majoritairement à la formation du sucre di-protégé **II.237** (Tableau 4, entrées 1 et 2). L'augmentation de la température à 80 °C n'a permis la formation que d'une faible quantité du sucre tri-protégé **II.240** (Tableau 4, entrée 3). Cependant, en augmentant à la fois le temps

de réaction à 6 jours et la température à 80 °C, les taux de conversion et les rendements en propargyl xyloside tri-protégé **II.240** ont été largement améliorés avec un rendement maximal de 91 % (Tableau 4, entrée 4).

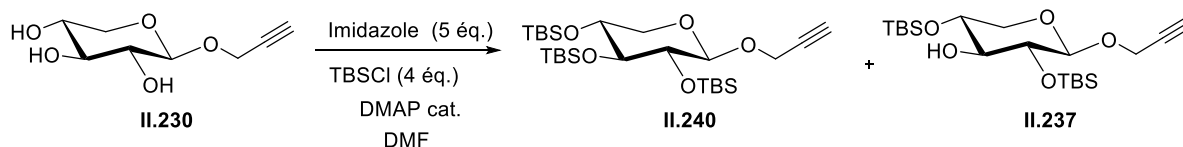


Schéma 114 : Protection du propargyl-β-D-xylopyranoside avec des groupements TBS

Entrée	T (°C)	Temps	Rdt <b>II.240</b> (%)	Rdt <b>II.237</b> (%)
1	50	2 j	-	55 %
2	50	4 j	-	-
3	80	4 j	20	-
4	80	6 j	91	--

Tableau 4 : Optimisation des conditions de silylation

Ces dernières conditions réactionnelles permettent d'obtenir les xylosides silylés sur des quantités plus importantes (> 10 g). Cette réaction de silylation a également donné des bons rendements avec les différents propargyl xylosides substitués sur la triple liaison par des groupements alkyles (**II.240-II.242**) (Schéma 115).

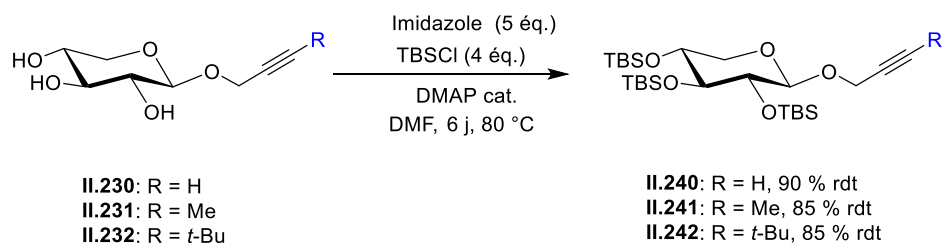


Schéma 115 : Silylation avec les propargyl xylosides substitués par différents groupements R

L'étude détaillée des spectres de RMN <sup>1</sup>H du composé **II.240** indique des constantes de couplage *J* faibles, inférieures à 4 Hz, entre les protons H-1, H-2, H-3 et H-4. D'après des données récentes de la littérature, il semblerait que les groupes silyles volumineux peuvent provoquer un changement dans la conformation du sucre avec une conformation majoritaire

présentant les groupements OTBS en position (pseudo-) axiale.<sup>23-27</sup> Ces faibles constantes de couplage observées entre les protons H-1, H-2, H-3 et H-4 sur le propargyl xyloside **II.240** semblent confirmer l'orientation (pseudo-)axiale des groupements OTBS. Une étude des constantes de couplage  $J$  sur les différents propargyl xylosides synthétisés (**II.226**, **II.230**, **II.235**, **II.237**, **II.240**) en fonction des différents groupes protecteurs utilisés a été entreprise (Schéma 116).

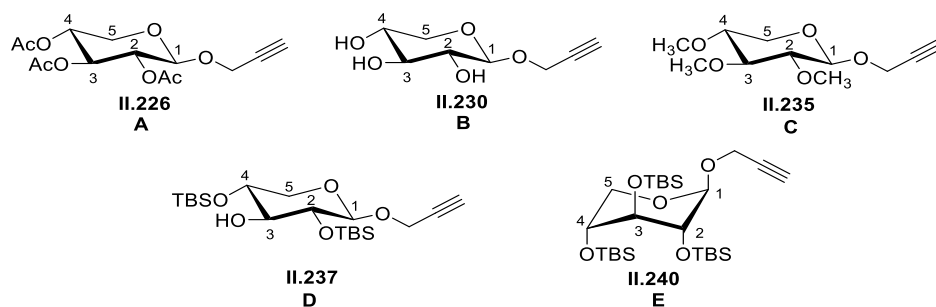


Schéma 116 : Propargyl xylosides avec différents groupes protecteurs

xyloside	GP	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5a}$ (Hz)
<b>A</b>	OAc	7.0	8.5	8.4	5.0
<b>B</b>	OH	7.5	9.0	9.0	5.0
<b>C</b>	OCH <sub>3</sub>	7.1	7.2	8.8	4.3
<b>D</b>	Di-OTBS	7.1	8.8	-	5.3
<b>E</b>	Tri-OTBS	3.3	3.3	3.9	2.9

Tableau 5 : Constantes de couplage avec les différents groupes protecteurs à t.a.

Pour les propargyl xylosides **A**, **B** et **C**, les constantes de couplage  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  et  $J_{3,4}$  se situent entre 7.0 et 9.0 Hz correspondant bien à un positionnement axial des H-1, H-2 et H-3 (Tableau 5). Par contre, pour le propargyl xyloside avec trois groupements protecteurs OTBS **E**, les constantes de couplage  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  et  $J_{3,4}$  se situent entre 3.0 et 4.0 Hz correspondant à un positionnement (pseudo-)axial de ces groupes silylés. De façon très intéressante, les constantes de couplage du sucre di-OTBS protégé **D** montrent à nouveau une orientation équatoriale avec des couplages  $J_{1,2}$  et  $J_{2,3}$  de 7.1 et 8.8 Hz respectivement. Ce résultat confirme bien que le changement de conformation est dû à la présence de deux groupements OTBS voisins sur le xyloside.



L'équipe de Crich a rapporté une étude similaire sur des xylopyranosyl sulfoxydes (**II.243**, **II.244**).<sup>198</sup> Les faibles constantes de couplages confirment bien l'orientation (pseudo-)axiale des groupements OBz du dérivé de xylose (Schéma 117, Tableau 6).

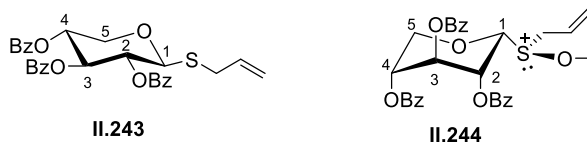


Schéma 117 : Les xylopyranosyl sulfoxydes **II.243** et **II.244**

xyloside	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5a}$ (Hz)
<b>II.243</b>	6.3	6.3	6.9	4.2
<b>II.244</b>	2.1	2.0	2.0	2.0

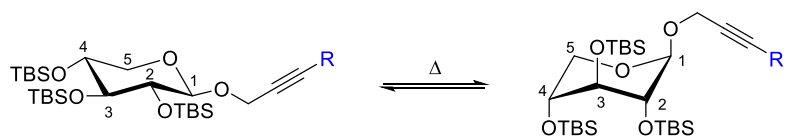
Tableau 6 : Constantes de couplage à t.a. dans  $\text{CDCl}_3$  pour les xylosides **II.243** et **II.244**

Pour compléter cette étude, des expériences de RMN  $^1\text{H}$  ont été effectuées sur les propargyl xyloside tri-OTBS **II.240** et **II.241** en enregistrant des spectres à différentes températures (Figure 3) pour mieux analyser l'évolution de la conformation du cycle pyranosique (Schéma 118). Les différentes constantes de couplage  $J_{1,2}$  mesurées à différentes températures par RMN  $^1\text{H}$  sont présentées dans le tableau 7.

La valeur de  $J_{1,2} = 3.8$  Hz et 4.0 Hz (**II.240** et **II.241**) à température ambiante montre le déplacement de l'équilibre vers le propargyl xyloside avec les substituants OTBS en position axiale. Avec la diminution de la température, la valeur de  $J_{1,2}$  augmente progressivement jusqu'à une valeur de 6.8 Hz et 6.1 Hz (**II.240** et **II.241**) à  $-40$  °C. Ces résultats montrent bien le déplacement de l'équilibre conformationnel dans le sens d'un positionnement équatorial des groupes silylés avec la diminution de la température.

Nous avons également étudié cet équilibre avec l'augmentation de la température. La valeur de  $J_{1,2}$  diminue jusqu'à une valeur de 3.3 Hz et 3.2 Hz (**II.240** et **II.241**) à  $+70$  °C, qui montre bien le déplacement de l'équilibre conformationnel dans le sens d'un positionnement axial des groupes silylés avec l'augmentation de la température.

Il faut noter qu'un shift des déplacements chimiques et une différence de multiplicité ont été observés à différentes températures, phénomènes liés aux différentes conformations.



II.240: R = H  
 II.241: R = CH<sub>3</sub>

Schéma 118 : Equilibre conformationnel

T (°C)	$J_{1,2}$ (Hz) II.241	$J_{1,2}$ (Hz) II.240
70	3.2	3.3
60	-	3.5
50	-	3.6
40	3.9	3.8
30	-	3.8
25	4.0	3.8
20	-	4.4
10	-	4.8
0	-	5.3
-10	5.0	5.6
-20	5.4	6.1
-30	5.8	6.4
-40	6.1	6.8

Tableau 7 : Valeur de la constante  $J_{1,2}$  mesurée à différentes températures

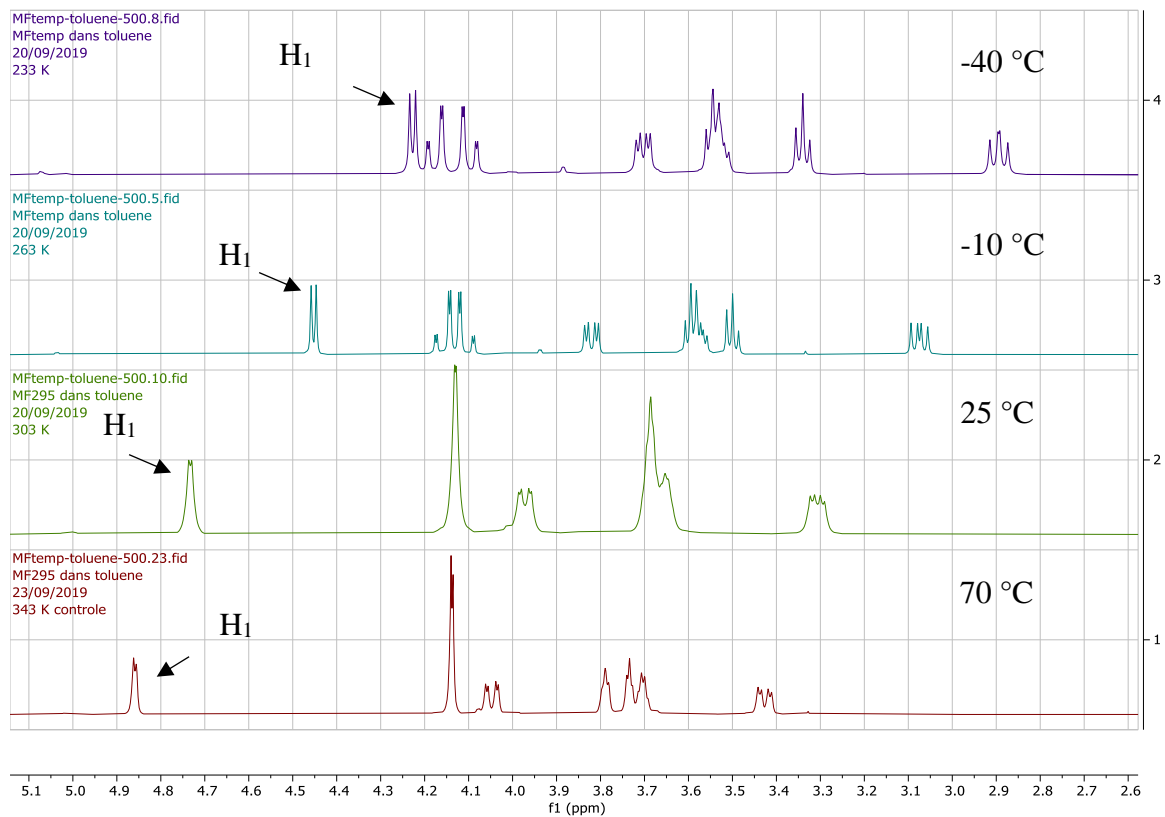
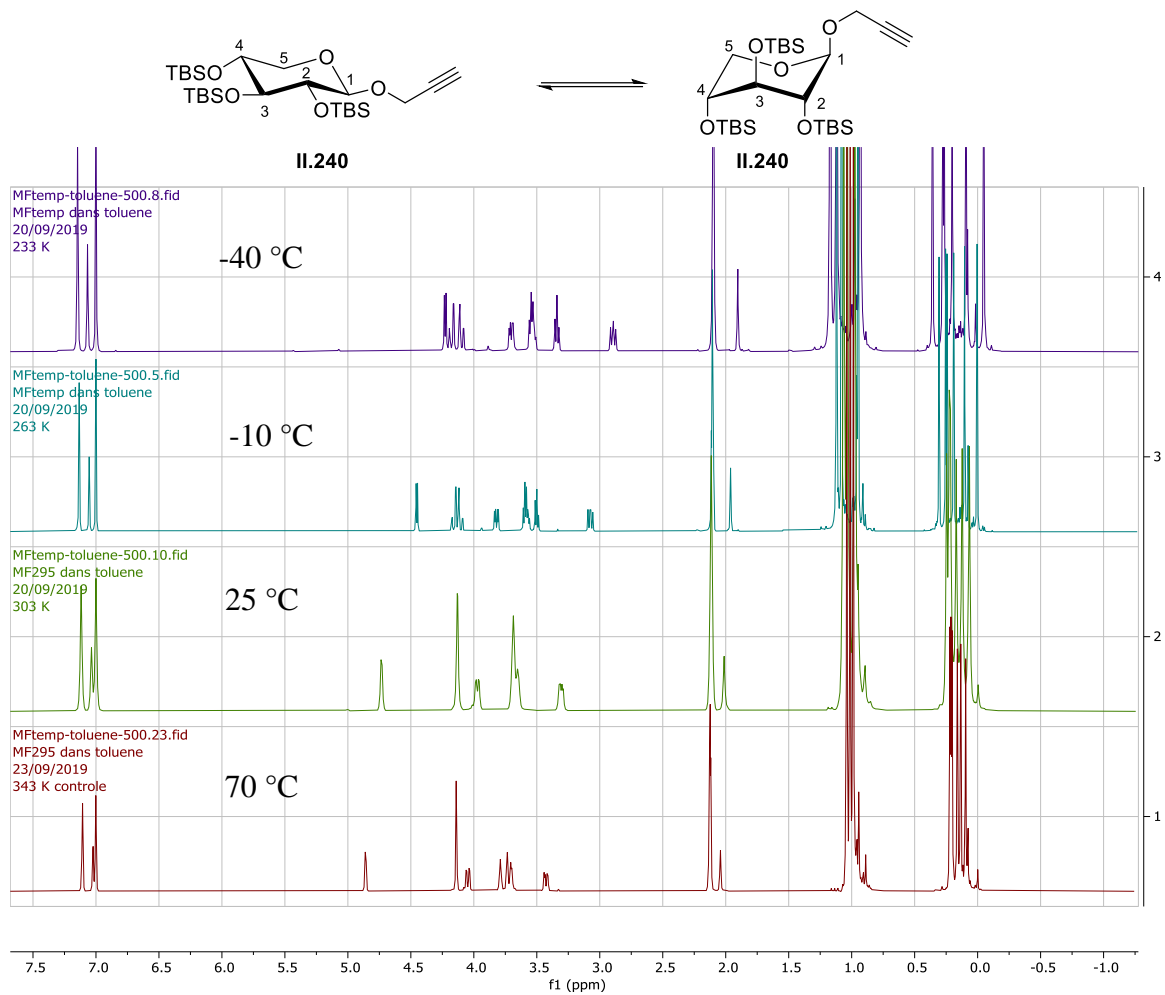


Figure 3 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du propargyle xyloside **II.240** dans le toluène- $d_8$  à différentes températures

Par ailleurs, une structure par DRX a été obtenue pour le propargyl xloside **II.240** à partir d'un monocristal obtenu par évaporation lente à température ambiante d'une solution concentrée d'éther de pétrole. La structure déterminée a montré une conformation avec un positionnement équatorial des groupes silylés (Figure 4).

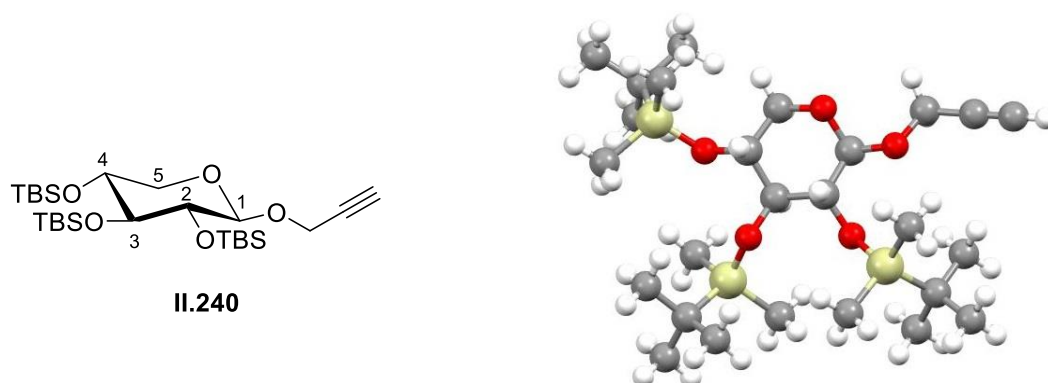


Figure 4 : Structure DRX du composé **II.240**

Longueur des liaisons sélectionnées (Å): C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> **1.40**, O<sub>1</sub>-C<sub>1'</sub> **1.43**, C<sub>1'</sub>-C<sub>2'</sub> **1.48**, C<sub>2'</sub>-C<sub>3'</sub> **1.16**, la valeur des angles sélectionnés O<sub>1</sub>-C<sub>1'</sub>-C<sub>2'</sub> **108.0°**, C<sub>1'</sub>-C<sub>2'</sub>-C<sub>3'</sub> **176.7°**.

Des études ont été effectuées en collaboration avec le Dr. Elodie Rousset (ICMR). Ayant observé, par RMN, un changement de conformation en solution de notre système, et les différentes structures de la littérature mesurées à plus « hautes » températures (173 K) présentant des conformations différentes, nous avons vérifié l'influence de la température sur un potentiel changement de phase à l'état par DRX sur des monocristaux. Une structure mesurée à 305 K révèle une connectivité des atomes inchangée, sans changement de configuration.

## 1.2 Synthèse de dérivés propargyl $\beta$ -D-xylopyranosides par la voie B (fonctionnalisation de l'alcyne vrai)

Une autre voie plus convergente pour préparer les différents propargyl xylosides substitués consiste à fonctionnaliser directement le propargyl xyloside protégé *O*-silylé **II.240** (Schéma 119). Ce xyloside a servi de molécule plateforme, et a donc été synthétisé en grande quantité (de l'ordre de 10 grammes). Deux voies de fonctionnalisation ont été étudiées : le couplage de Sonogashira et la réaction d'alkylation.

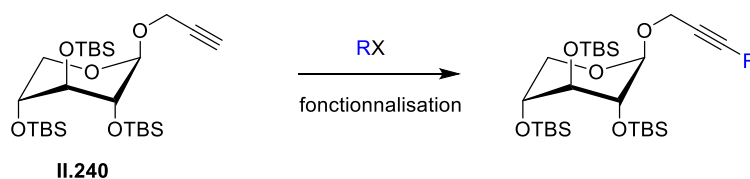


Schéma 119 : Voie de synthèse B

### 1.2.1 Couplage de Sonagashira

La méthode la plus utilisée pour insérer des noyaux aromatiques sur un alcyne vrai est le couplage de Sonagashira catalysé au Pd/Cu. Afin d'effectuer cette réaction avec des catalyseurs moins coûteux, nous avons dans un premier temps essayé des conditions sans palladium rapportées par l'équipe de Taillefer utilisant de l'acétylacétonate de cuivre (II) en présence d'une dicétone qui sert de ligand (Schéma 120).<sup>199</sup>

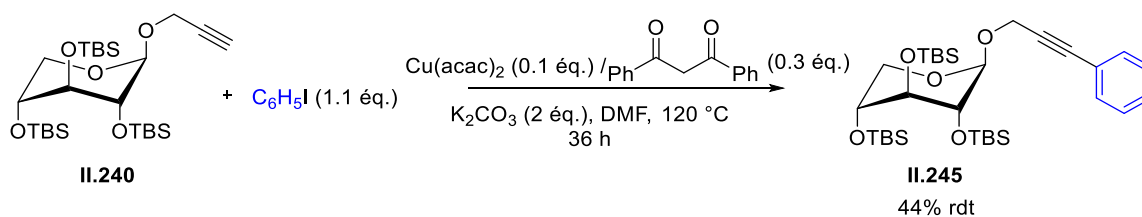


Schéma 120 : Couplage de Sonagashira dans des conditions Cu/ligand sans palladium

Le couplage est effectué en utilisant le  $Cu(acac)_2$  (0,1 équ.) et la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione (0,3 équ.), en présence de  $K_2CO_3$  (2 équ.) dans le DMF à 120 °C pendant 36 h, pour obtenir le xyloside **II.245** avec un rendement très moyen de 44 % en présence de sous-produits non identifiés. Une dégradation du sucre a aussi été constatée, probablement due à la haute température de réaction. Des essais ont alors été entrepris en modifiant la température et le

temps de la réaction, dans le but d'éviter cette dégradation. La diminution de la température à 80 °C permet d'obtenir le produit **II.245** visé avec un groupement phényle sur la triple liaison avec un rendement de 55 %.

Ces conditions ne permettant néanmoins pas d'obtenir un rendement satisfaisant, une stratégie classique impliquant le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et le CuI dans un mélange de Et<sub>3</sub>N et THF (4 : 1) à 55 °C a été finalement privilégiée (Schéma 121).<sup>200</sup> La formation du produit final **II.245** se fait avec un rendement quantitatif. Il faut noter que la distillation de la triéthylamine est cruciale pour le bon fonctionnement de la réaction.

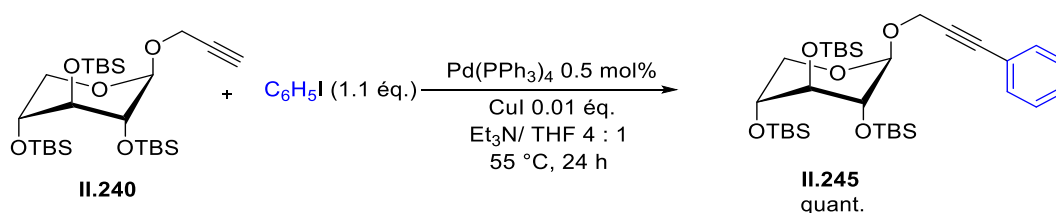


Schéma 121 : Couplage de Sonagashira dans des conditions classiques

Ces conditions optimisées ont été utilisées pour la préparation d'autres propargyl xylosides substitués (**II.245-II.247**) présentant des aromatiques avec un groupement électroattracteur (CF<sub>3</sub>) ou électrodonneur (OMe) en position *para*, avec d'excellents rendements (Schéma 122).

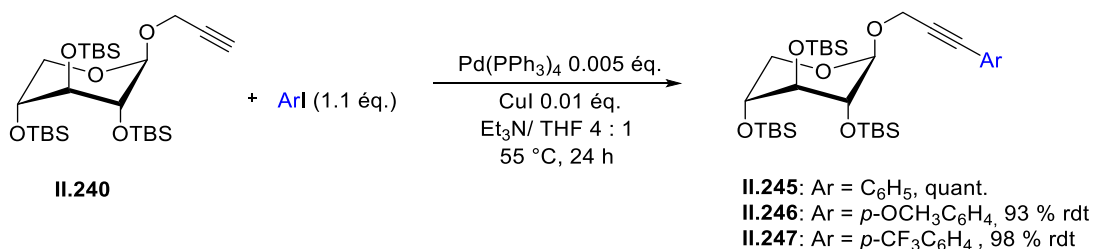
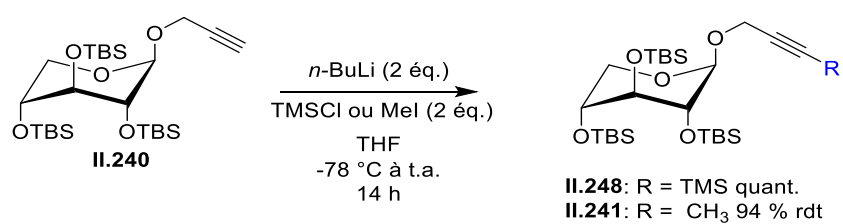


Schéma 122 : Couplage de Sonagashira avec les différents groupements aromatiques

### 1.2.2 Réaction d'alkylation/silylation

En plus d'introduire des groupements aromatiques, des groupements alkyles et silyles peuvent également être introduits sur le substrat **II.240**, par une déprotonation de l'alcyne vrai en présence de *n*-BuLi à basse température. L'addition d'iodométhane ou du chlorotriméthylsilane a permis la formation des produits **II.241** et **II.248** avec d'excellents rendements (Schéma 123).



Sch\u00e9ma 123 : R\u00e9action d'alkylation/silylation du propargyl xyloside **II.240**

Pour toutes les mol\u00e9cules synth\u00e9tis\u00e9es, nous n'avons constat\u00e9 aucune influence du groupement R sur la conformation du sucre et l'orientation axiale des OTBS, qui a \u00e9t\u00e9 confirm\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H.

## 2. Etude de la synthèse d'allènes chiraux

En s'inspirant de la littérature, nous avons choisi la voie de l'isomérisation métallique pour synthétiser les nouveaux allènes dérivés de xylosides à partir d'un dérivé propargylique. (cf. **chII.2.7**)

La déprotonation puis la lithiation en position 1' du substrat propargylique A permet la génération d'espèces intermédiaires lithiées propargyliques (deux diastéréoisomères B et C) et alléniques (deux diastéréoisomères D et E) en équilibre (Schéma 124).

Comme expliqué précédemment (cf. **chII.2.7.2**), cet équilibre peut être influencé par plusieurs paramètres (température, métal, base, solvant, ligand, substituants sur le substrat).

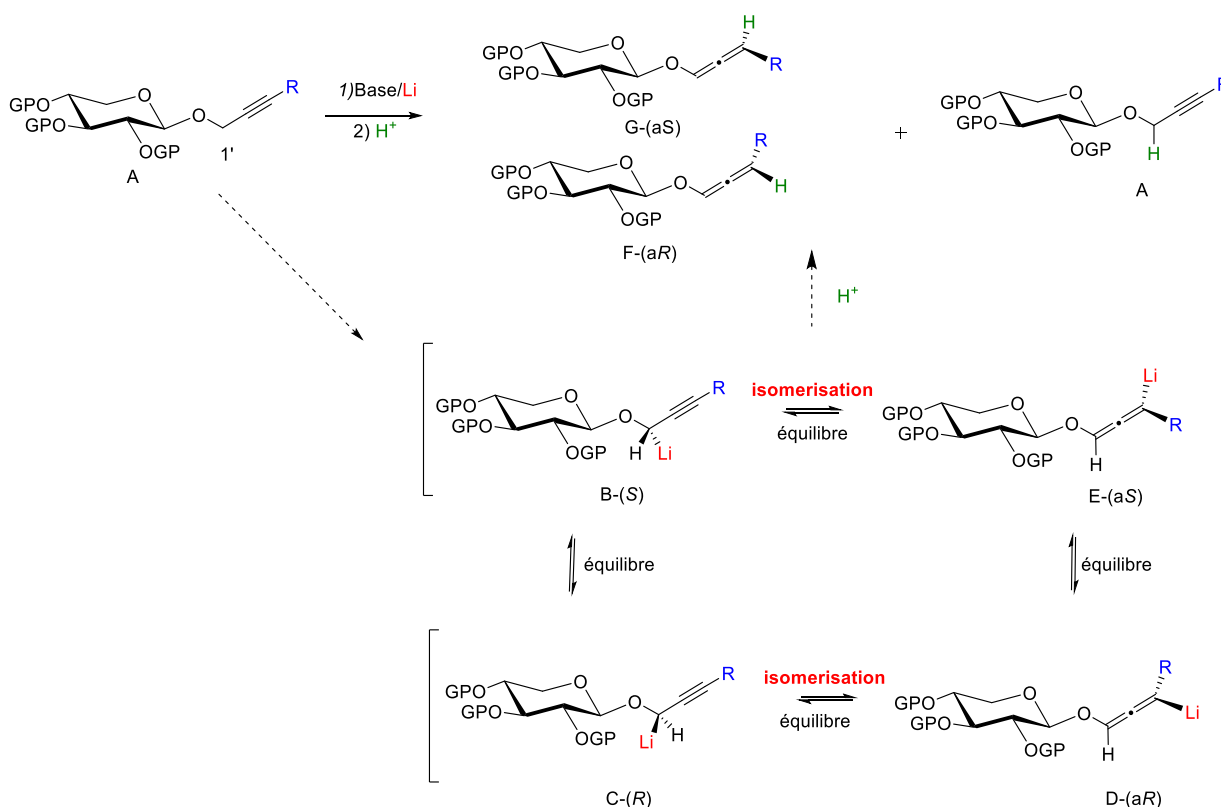


Schéma 124 : Mécanisme d'isomérisation métallique à partir d'un dérivé propargylique pour synthétiser des allènes dérivés de xylosides

Par la suite, l'étape de protonation peut se faire alors selon deux types de mécanisme : soit un mécanisme de type S<sub>E</sub>2' (Travaux de Tius)<sup>140</sup> ou soit un mécanisme de S<sub>E</sub>2 (Travaux de Reissig)<sup>193,194</sup> pour former l'allène sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères G et F et/ou le propargyl xyloside de départ A (non désiré). Nous avons présenté les deux mécanismes dans le Schéma 125 sur les deux diastéréoisomères B et E.



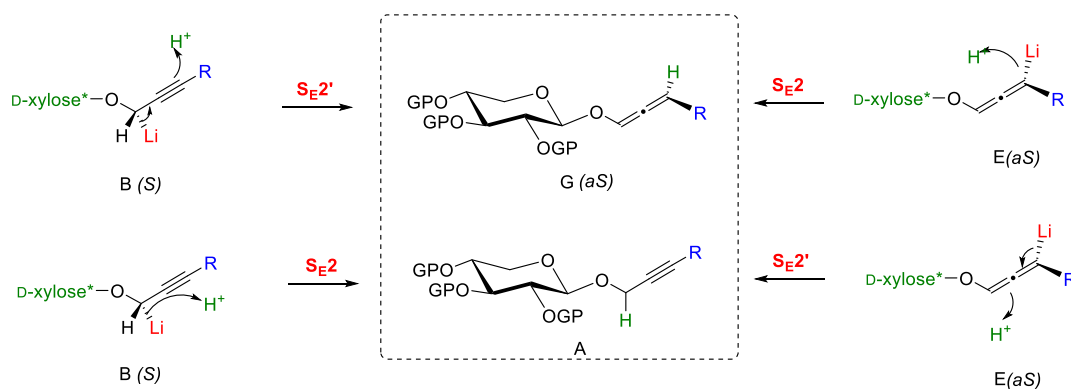


Schéma 125 : Les deux mécanismes  $S_{E2'}$  et  $S_{E2}$  possibles de la protonation sur B et E

Un des objectifs de ce travail de thèse a été d'étudier les différents paramètres expérimentaux pour mettre au point une réaction conduisant, après la protonation, très majoritairement à l'allène et de façon stéréosélective.

L'intérêt de l'utilisation d'un sucre comme copule chirale dans cette réaction d'isomérisation, réside dans la présence d'atomes d'oxygène avec différentes dispositions spatiales qui ont la capacité de coordonner le lithium afin de favoriser la formation d'espèces lithiées intermédiaires (allénique ou propargylique) stabilisées dans une configuration définie.

Plusieurs exemples ont été décrits dans la partie bibliographique montrant la coordination d'un atome d'oxygène voisin avec un atome de lithium, pour former un centre asymétrique de configuration stable possédant un atome de lithium (Schéma 126) (cf. **chII.2.7.2.3.c**). Notamment, l'équipe de Tius, a décrit une espèce propargylique lithiée chélatée avec l'oxygène cyclique du camphre **II.251** qui permet d'accéder, selon un mécanisme de type  $S_{E2'}$ , à l'allène correspondant. En analogie avec cet exemple, nous proposons pour nos dérivés, une structure du type **II.252** où l'oxygène cyclique du sucre pourrait stabiliser une forme propargylique lithiée.

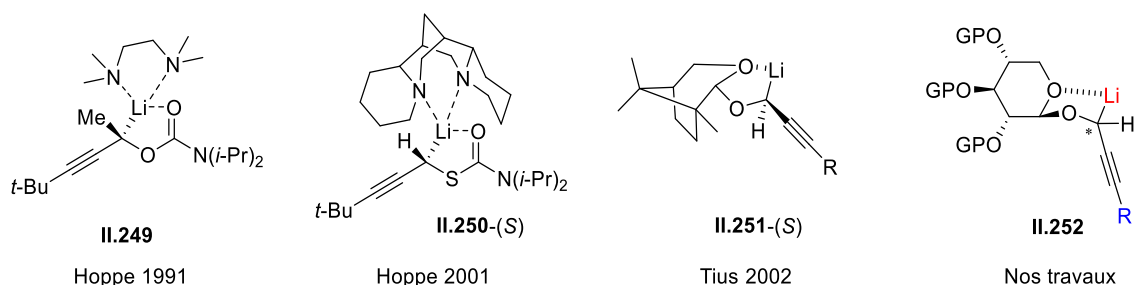


Schéma 126 : Les différents exemples impliquant la formation d'un carbone asymétrique grâce à la coordination de l'atome de lithium avec un oxygène

## 2.1 Utilisation de HCl comme source de protons

Notre travail a débuté par une étude préliminaire visant à déterminer l'influence du groupement R porté par la triple liaison et la température de la protonation sur l'équilibre métallotropique. Les premiers essais ont consisté à réaliser la protonation des espèces métalliques avec une solution aqueuse de HCl (1M) pour déterminer les proportions exactes des deux espèces métalliques propargylique et allénique au moment de la protonation.

Comme l'a démontré l'étude bibliographique, en utilisant HCl ou H<sub>2</sub>O (Travaux de Reissig), cette réaction de protonation devrait s'opérer *via* un mécanisme de type S<sub>E</sub>2 avec formation de l'allène à partir de la forme allénique lithiée. L'objectif ici est donc de déterminer les paramètres qui vont permettre de déplacer l'équilibre vers la formation de cette forme allénique lithiée.

Des expériences ont été réalisées avec le substrat **II.234** (R = *p*-F C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, GP = OCH<sub>3</sub>) dans le but de mettre en évidence l'influence de la température sur l'équilibre entre les formes lithiées (Schéma 127, Tableau 8). La réaction sur ce substrat peut ainsi être facilement suivie par la RMN <sup>19</sup>F. La conversion définie correspond au pourcentage d'allène **II.253** obtenu dans le mélange allène/alcyne de départ.

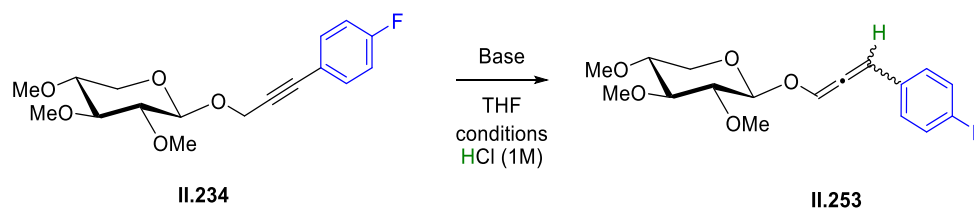


Schéma 127 : Réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.253**

Entrée	Base (éq.)	T <sup>a</sup> (°C)	Temps	Conv <sup>b</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	<i>t</i> -BuOK (0.2)	60	2 h	-	-
2	EtMgBr (1)	t.a.	40 min	-	-
3	LDA (1.1)	-78	30 min	30	60 : 40
4	<i>n</i> -BuLi (1.1)	-78	30 min	70	60 : 40
5	<i>n</i> -BuLi (1.1)	-35	30 min	93	60 : 40
6	<i>n</i> -BuLi (1.1)	0	30 min	-	-

<sup>a</sup> : température à laquelle la protonation est effectuée (°C) <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H et <sup>19</sup>F

Tableau 8 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.253**

Dans un premier temps, la déprotonation a été testée avec différentes bases. Dans les essais 1 à 4, nous avons observé une absence de déprotonation avec *t*-BuOK et EtMgBr, une conversion médiocre avec LDA, et une conversion de 70 % avec *n*-BuLi à -78 °C. Ces résultats montrent bien la nécessité d'utiliser une base très forte pour déprotoner en position 1'.

Ensuite, une étude de la température de protonation dans les essais 4 à 6 a montré une augmentation de la conversion en allène **II.253** avec l'augmentation de la température. En effet, la conversion passe de 70 % à -78 °C à 93 % à -35 °C. Cependant, l'augmentation de la température à 0 °C provoque une dégradation du substrat. Ces résultats nous permettent donc de montrer que l'équilibre métallotropique se déplace majoritairement vers la forme allénique avec l'augmentation de la température. Cette conclusion est confirmée par les travaux de Reich déjà décrits dans le chapitre II (cf. **2.7.2.3**).<sup>131-135</sup> Il faut également noter que, quelle que soit la température de protonation, l'allène **II.253** est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères avec un rapport de 60 : 40.

Malheureusement, l'allène **II.253** avec le groupement aromatique *p*-F C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> n'est pas stable sur gel de silice ou sur alumine, ce qui empêche sa purification. Les travaux de Reissig avaient déjà rapporté ce manque de stabilité des alcoxyallènes avec les groupements aromatiques.<sup>159</sup>

Nous avons donc réalisé le même type d'expériences en remplaçant le groupement aromatique *p*-F C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> par un groupement alkyle CH<sub>3</sub> **II.236**, pour former le produit allénique **II.254** (Schéma 128, Tableau 9).

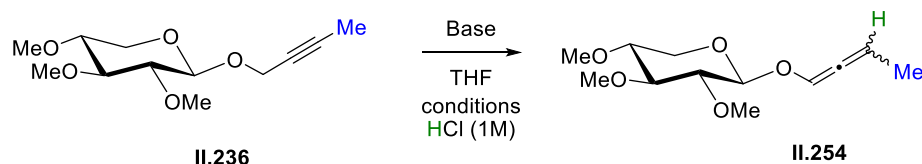


Schéma 128 : Réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.254**

Entrée	Base (éq.)	T <sup>a</sup> (°C)	Temps	Conv <sup>b</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	<i>n</i> -BuLi (1.1)	-35	1 h	40	50 : 50
2	<i>n</i> -BuLi (2)	-35	1 h	80	50 : 50
3	<i>n</i> -BuLi (3)	-35	1 h	80	50 : 50
4	<i>n</i> -BuLi (3)	-78	1 h	30	50 : 50
5	<i>n</i> -BuLi (2), ZnBr <sub>2</sub>	-35	30 min	80	50 : 50

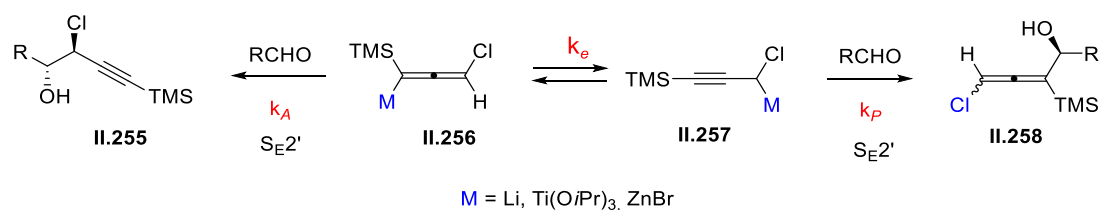
<sup>a</sup> : température à laquelle la protonation est effectuée (°C) <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 9 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.254**

Dans un premier temps, nous avons observé que le groupement méthyle sur la triple liaison avait une influence sur l'acidité des protons en position 1'. Ainsi, une heure de réaction à -35 °C en présence d'un excès de base (2-3 équivalents de *n*-BuLi) est nécessaire au lieu de 30 minutes, pour la déprotonation complète du substrat de départ **II.236** (voir essais 1, 2 et 3). En ce qui concerne la conversion, pour une température de -35 °C, après 1h de réaction, celle-ci est seulement de 80 % alors qu'elle était de 93 % dans le cas de l'allène substitué avec le groupement aromatique. Également, une diminution plus nette de la conversion en allène est observée avec la diminution de la température par rapport à précédemment. Ainsi, une diminution de la température de -35 °C à -78 °C se traduit par une chute de 50 % de la conversion tandis qu'elle baissait seulement de 23 % pour le propargyl xyloside avec le

substituant *p*-F C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **II.253**. Tous ces résultats montrent donc une dépendance de l'équilibre métallotropique avec la nature du groupement présent sur l'allène. Cet équilibre métallotropique semble être plus déplacé vers la forme allénique lithiée avec un groupement aromatique qu'avec un alkyle.

Nous avons aussi étudié l'effet du métal sur cet équilibre en remplaçant le lithium par du zinc (Tableau 9, essai 5). En effet, l'équipe de Chemla,<sup>201</sup> a décrit que selon la nature du métal (Li, Ti, Zn) les espèces métalliques formées (**II.256- II.257**) possèdent des réactivités et une stabilité configurationnelle différente. Le test de Hoffman (ce test consiste en une résolution cinétique d'un réactif organométallique avec un réactif électrophile en l'occurrence ici un aldéhyde RCHO) a ainsi montré que l'espèce Li **II.256** avait une configuration labile même à très basse température (-125 °C), l'espèce Zn était de configuration stable à -80 °C, et l'espèce Ti était de configuration stable à -40 °C (Schéma 129).



M = Li  $k_e \gg k_A > k_P$  à -95 °C dans l'Et<sub>2</sub>O

M = Ti(O*i*Pr)<sub>3</sub>  $k_e \gg k_A = k_P$  à -80 °C jusqu'à -40 °C dans le THF ou Et<sub>2</sub>O

M = ZnBr  $k_e \gg k_A \gg k_P$  à -95 °C dans l'Et<sub>2</sub>O

Schéma 129 : Stabilité configurationnelle de différentes espèces propargyl/allényl métal

Lorsque nous avons réalisé cette expérience, en ajoutant du ZnBr<sub>2</sub> de façon à remplacer l'atome de lithium par du zinc, des résultats similaires à ceux avec le lithium ont été obtenus, avec 80 % de conversion en allène et toujours une absence de stéréosélectivité.

Nous avons ensuite étudié l'influence du groupement protecteur, en remplaçant les CH<sub>3</sub> par des TBS (Schéma 130, Tableau 10). Le xyloside avec les groupements protecteurs TBS **II.241** possède un effet stérique plus important que les CH<sub>3</sub>.

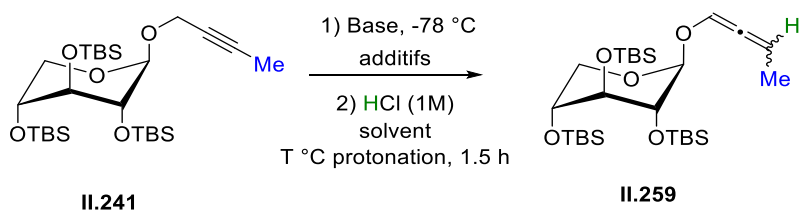


Schéma 130 : Réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Base (éq.)	Solvant	Additif	T <sup>a</sup> (°C)	Temps	Conv <sup>b</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	<i>n</i> -BuLi (3)	THF	-	-35	1 h	80	50 : 50
2	<i>n</i> -BuLi (3)	Et <sub>2</sub> O	TMEDA	-35	1 h	80	50 : 50
3	<i>n</i> -BuLi (3)	Et <sub>2</sub> O	TMEDA	-115	1 h	10	50 : 50

<sup>a</sup> : température à laquelle la protonation est effectuée (°C) <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 10 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Dans un premier temps, un essai dans le THF à -35 °C à partir du propargyl xyloside **II.241** a conduit à une conversion de 80 % (Tableau 10, entrée 1) similaire à celle obtenue avec les groupes protecteurs CH<sub>3</sub>, et aucun excès diastéréoisomérique n'a été observé. La réaction a été ensuite effectuée dans l'éther diéthylique à la place du THF en présence de TMEDA (essai 2), une conversion similaire de 80 % a été obtenue. Le TMEDA est un additif connu pour son affinité avec les ions lithium, sa présence est nécessaire dans les solvants comme le diéthyléther ou le toluène pour transformer le *n*-butyllithium en un agglomérat de plus haute réactivité que l'hexamère.<sup>202</sup> Dans le THF, les molécules de THF sont capables de transformer le *n*-butyllithium en agglomérat réactif. Enfin, un essai de protonation à très basse température (-115°C) a mené à une conversion très faible de seulement 10 % (essai 3).

Ces expériences en utilisant HCl (1M) comme source de protons nous ont permis :

- En premier lieu, de trouver les conditions de déprotonation, en présence de *n*-BuLi, de différents dérivés propargyl xylosides (**II.234**, **II.236**, **II.241**).
- D'accéder à des allènes dérivés de xylose substitués par des groupements alkyles **II.254** et **II.259** (-Me) et aromatiques **II.253** (-*p*-F C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) avec des conversions pouvant aller jusqu'à 90 %. Cependant, aucune diastéréosélectivité n'a été observée.

- De proposer que l'équilibre métallotropique soit plus déplacé vers la forme allénique lithiée avec l'augmentation de la température, et vers la forme propargylique en diminuant la température.
- Ces résultats montrent bien l'influence de la nature du groupement à l'extrémité de la triple liaison sur l'équilibre des espèces métalliques propargyliques et alléniques.

## 2.2 Protonation avec diverses sources de proton

En s'inspirant des travaux de la littérature (cf. **chII 2.7.2**), nous avons ensuite utilisé à la place de HCl, différents alcools comme source de protons et fait varier les autres paramètres tels que la température de réaction, la nature du solvant, de la base et de l'additif. Ces réactions ont été essentiellement étudiées à partir d'une molécule modèle, le propargyl xyloside **II.241** comportant des groupements protecteurs TBS sur le sucre et la fonction alcyne substituée par un groupement méthyle. La protonation peut alors se faire par deux types de mécanisme soit un mécanisme  $S_E2$ <sup>140</sup> (Travaux de Tius) ou soit un mécanisme  $S_E2$ <sup>193,194</sup> (Travaux de Reissig).

### 2.2.1 Variation de la température et du solvant

Dans une première étape, nous avons choisi de réaliser la protonation avec le *t*-BuOH (Schéma 131), précédemment utilisé par l'équipe de Yoshida (cf. **chII 2.7.2.1**)<sup>124</sup> puis l'équipe de Tius (cf. **chII 2.7.2.2**).<sup>140</sup> La source de proton a été ajoutée après déprotonation complète du propargyle **II.241**. Le *t*-BuOH est solubilisé dans un volume de solvant puis introduit au mélange réactionnel sous une vitesse d'agitation très élevée, ce qui est nécessaire pour éviter le gel de la solution à basse température. La conversion et les rapports diastéréoisomériques du composé **II.259** ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H. Les différents résultats sont rapportés dans le tableau 11.

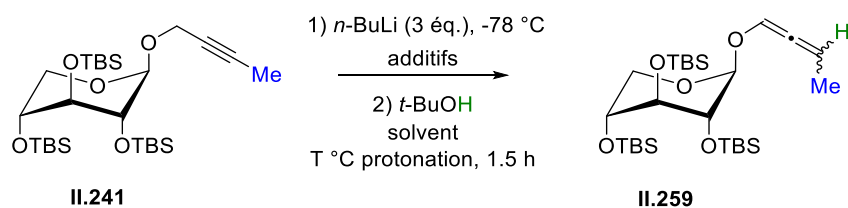


Schéma 131 : Réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Solvant	Additifs	T <sup>a</sup> (°C)	Conv <sup>b</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	THF	-	- 78	90	60 : 40
2	THF	-	- 115	91	60 : 40
3	THF	TMEDA	- 115	91	60 : 40
4	Et <sub>2</sub> O	TMEDA	- 78	91	70 : 30
5	Et <sub>2</sub> O	TMEDA	- 115	91	92 : 8
6	Toluène	TMEDA	- 115	75	50 : 50
7	Hexanes	TMEDA	- 115	55	67 : 33
8	Et <sub>2</sub> O (10×plus dilué)	TMEDA	- 115	91	92 : 8

<sup>a</sup> : température à laquelle la protonation est effectuée (°C) <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 11 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

La protonation avec le *t*-BuOH a d'abord été réalisée dans le THF à -78 °C, ce qui correspond aux conditions utilisées par Tius (essai 1). Dans ces conditions, une conversion de 90 % et un rapport diastéréoisomérique de 60 : 40 ont été déterminés. Également, à une température plus basse (-115 °C), nous obtenons les mêmes résultats. Encouragés par ces résultats, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions avec le *t*-BuOH comme source de proton.

Nous avons remplacé le THF par le diéthyléther et utilisé du TMEDA, pour obtenir une amélioration au niveau du rapport diastéréoisomérique (70 : 30) à -78 °C. La réaction est ensuite effectuée à -115 °C (température du bain), qui est la température la plus basse avant le gel du solvant. La diastéréosélectivité s'est trouvée significativement améliorée, avec un rapport diastéréoisomérique de 92 : 8 et toujours avec une très bonne conversion de 91 % (essai 5). La diminution de la température augmente donc, dans ce cas, considérablement la diastéréosélectivité, ce qui pourrait être expliqué par la stabilisation configurationnelle de



l'organolithien à basse température. D'autre part, la possibilité de favoriser une coordination du lithium est plus probable dans le diéthyléther que dans le THF. La coordination des molécules de THF au lithien pourrait empêcher la coordination avec les atomes d'oxygène de l'auxiliaire chiral. Dans les mêmes conditions, avec le THF, en présence ou non de TMEDA (essais 2 et 3), aucune amélioration significative de la diastéréosélectivité n'a été observée. Des essais dans le toluène et l'éther de pétrole ont montré une chute très significative dans la conversion et la diastéréosélectivité (essais 6 et 7). Enfin la dilution n'a aucun effet sur les résultats de cette réaction (essais 8).

Finalement, dans les meilleures conditions expérimentales (entrée 5), l'allène **II.259** a pu être isolé avec un rendement de 75 % par chromatographie sur gel de silice neutralisée par 1% de triéthylamine.

### 2.2.2 Variation de la base

Afin d'améliorer les conditions réactionnelles, des expériences ont ensuite été réalisées avec le *sec*-BuLi au lieu de *n*-BuLi comme base (Schéma 132). En effet, le *sec*-BuLi étant légèrement plus basique que le *n*-BuLi, nous avons pu réduire le nombre d'équivalent de base nécessaire à une déprotonation totale de 3 éq. à 1.1 éq. (Tableau 12) avec conservation de la conversion et du rapport diastéréoisomérique.

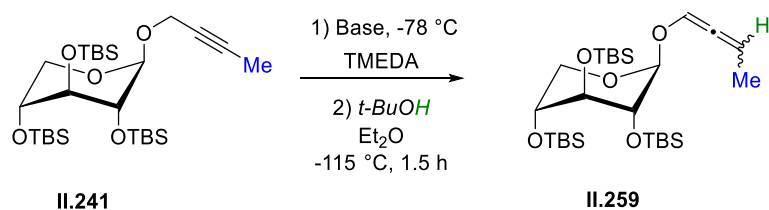


Schéma 132 : Variation de la base dans la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Base (éq.)	Conv <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>a</sup>
1	<i>n</i> -BuLi (3)	91	92 : 8
2	<i>sec</i> -BuLi (3)	91	92 : 8
3	<i>sec</i> -BuLi (2)	91	92 : 8
4	<i>sec</i> -BuLi (1.1)	91	92 : 8

<sup>a</sup> : température à laquelle la protonation est effectuée (°C) <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 12 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

### 2.2.3 Variation de l'additif

Par la suite, nous avons aussi étudié l'utilisation d'un autre additif que le TMEDA, une diamine chirale bien connue en synthèse asymétrique (cf. **chII 2.7.2.2**), la (+)-spartéine, pour complexer le lithium (Schéma 133).

Plusieurs essais ont été effectués en faisant varier le solvant (essais 4) et la nature de la source de proton (essais 3), malheureusement aucune conversion de l'espèce propargyle de départ en allène n'a été observée (Tableau 13). Ceci pourrait être due à une gêne stérique entre la spartéine et le sucre.

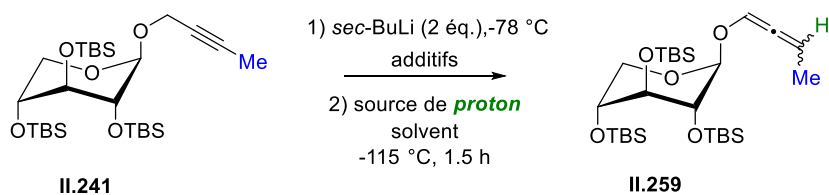


Schéma 133 : Variation de l'additif dans la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Solvant	Additifs	Source de proton	Conv (%)
1	Et <sub>2</sub> O	(+)-spartéine	<i>t</i> -BuOH	-
2 <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> O	(+)-spartéine	<i>t</i> -BuOH	-
3	Et <sub>2</sub> O	(+)-spartéine	HCl	-
4	THF	(+)-spartéine	<i>t</i> -BuOH	-

<sup>a</sup> la (+)-spartéine est ajoutée après déprotonation du propargyl **II.241**

Tableau 13 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

#### 2.2.4 Variation de la source de proton

Les conditions optimales définies ont ensuite été appliquées à d'autres sources de proton comme des alcools chiraux ou non chiraux et des acides (Schéma 134, Tableau 14). Plusieurs éléments peuvent être pris en considération pour rendre compte de ces résultats :

- La solubilité des sources de proton à très basse température (-115 °C) qui varie d'un alcool à un autre.
- L'hygroscopicité des différents alcools puisque l'eau pourrait interférer pour protoner les espèces organométalliques.

Dans un premier temps, des essais avec le butan-1-ol et méthanol (essais 1 et 2) ont été effectués. L'allène **II.259** a pu être observé en RMN <sup>1</sup>H pour donner un bon rapport diastéréoisomérique de 80 : 20 mais une chute importante de la conversion à 40 % a été obtenue. Ces résultats peuvent suggérer une faible influence de l'alcool sur la stéréosélectivité de la réaction. Cependant, l'encombrement stérique du *t*-BuOH peut jouer un rôle important sur la conversion en allène par rapport aux autres sources de proton.

Nous avons ensuite réalisé des essais avec l'isopropanol, le triphénylméthanol et le phénol, (essais 4-6). Il est très difficile de rationaliser les résultats de ces essais en tenant compte des paramètres évoqués précédemment. Certains de ces alcools présentent une mauvaise solubilité à très basse température dans le diéthyléther. Il faut néanmoins noter que nous observons toujours le diastéréoisomère majoritaire de la même configuration. Nous avons étudié aussi l'influence de l'acidité de la source de proton (essai 7). La protonation avec HCl (pKa = - 7) donne 10 % de conversion sans aucune diastéréosélectivité, tandis que l'acide acétique (pKa = 4.76) donne un résultat intermédiaire avec une conversion de 20 % avec un rapport diastéréoisomérique de 70 : 30. La protonation avec une source de proton acide ne semble pas permettre l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité de l'allène.

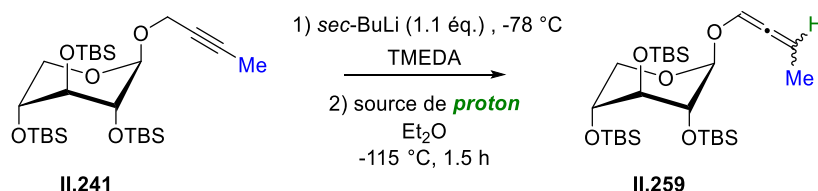


Schéma 134 : Variation de la source de proton dans la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Source de proton	Conv <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>a</sup>
1	<i>t</i> -BuOH	91	92 : 8
2	Butan-1-ol	40	80 : 20
3	Méthanol	40	80 : 20
4	Isopropanol	10	-
5	Triphénylméthanol	40	65 : 35
6	Phénol	60	66 : 34
7	Acide acétique	20	70 : 30

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 14 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

En s'inspirant de la méthode de Yoshida,<sup>124</sup> nous avons envisagé d'utiliser des alcools chiraux, (cf. **chII.2.7.2**) pour avoir une double induction asymétrique en plus du substrat, en espérant des effets « match » au niveau de la diastéréosélectivité (Schéma 135, Tableau 15). Les résultats

avec la (*R*)-pantolactone sont assez intéressants avec 90% de conversion (essai 1) et 80 :20 de rapport diastéréoisomérique tandis que l'autre énantiomère (*S*) a montré une perte totale de la stéréosélectivité, qui pourrait être attribuée à un effet « mismatch » (essai 2).

Les deux énantiomères du mandélate de méthyle ont également été utilisés. Des résultats similaires ont été observés pour les deux énantiomères, avec toujours la même configuration du diastéréoisomère majoritaire avec un r.d. de 65 : 35 et une excellente conversion de 90 %.

Ces résultats montrent bien l'absence d'influence de la chiralité des mandélates sur la stéréosélectivité de l'allène formé.

Cependant, l'encombrement stérique et la solubilité de la source de proton utilisée semblent être liés à la conversion en allène.

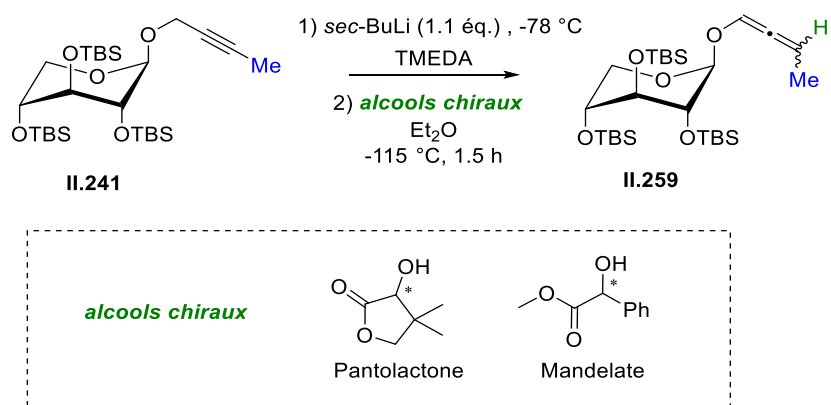


Schéma 135 : Utilisation d'alcool chiraux dans la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

Entrée	Source de proton	Conv <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>a</sup>
1	( <i>R</i> )-pantolactone	90	80:20
2	( <i>S</i> )-pantolactone	40	50:50
3	( <i>R</i> )- mandélate	90	65:35
4	( <i>S</i> )- mandélate	90	65:35

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 15 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259**

## 2.2.5 Variation du groupement protecteur sur le sucre

Dans les conditions optimisées sur la molécule **II.259**, l'influence du groupement protecteur a été également étudié en remplaçant les groupements TBS par des Me (Schéma 136). La conversion du propargyl en allène reste excellente (90 %). En revanche, le rapport diastéréoisomérique de l'allène **II.254** diminue significativement (65 : 35), et également la stabilité de l'allène envers la silice.

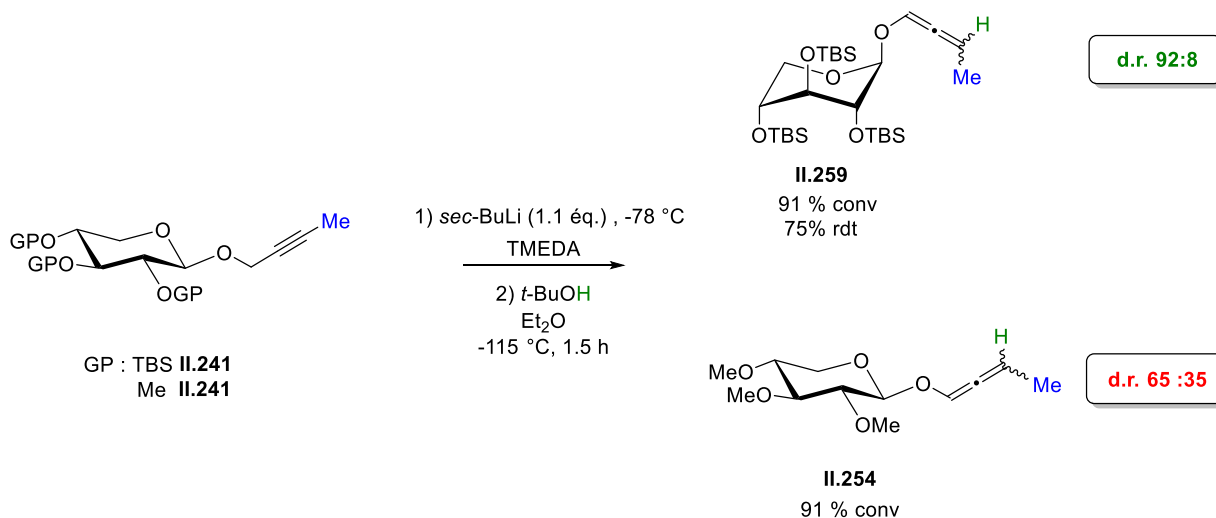


Schéma 136 : Variation des groupements protecteurs

Plusieurs hypothèses sont proposées sur l'influence des groupements protecteurs utilisés, que ce soit sur l'étape de génération des espèces métalliques chirales ou la protonation. L'utilisation des groupements TBS apporte une influence stérique en comparaison avec les groupements Me. Cet effet stérique peut avoir un impact sur la diastéréosélectivité de la réaction.

Il serait intéressant d'étudier l'influence d'autres groupes protecteurs tels que le groupe benzyle, ou un groupe silylé encore plus encombré tel que le TIPS, la taille du groupe silylé influençant encore plus la conformation du sucre avec les substituants en position axiale.

Cette partie nous a permis :

- En premier lieu, de déterminer de bonnes conditions de formation de l'allène **II.259** avec une excellente conversion et diastéréosélectivité sur le propargyl modèle **II.241**.
- De démontrer le rôle important du groupe protecteur TBS volumineux sur la diastéréosélectivité de la réaction de formation de l'allène **II.259** (Schéma 137).

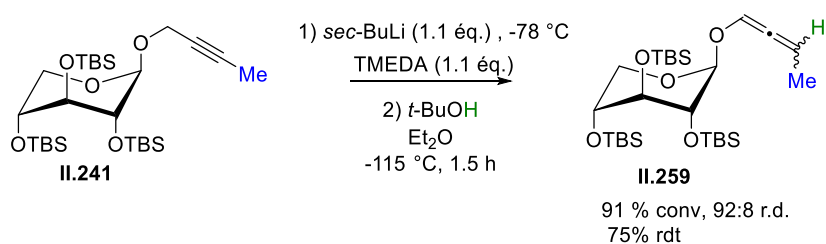


Schéma 137 : Réaction d'isomérisation pour former l'allène **II.259** avec une excellente conversion et diastéréosélectivité

- D'étudier diverses sources de proton tel que les alcool chiraux ou non chiraux ou encore des acides. Les résultats ont montré que le *t*-BuOH est la source de proton la plus adaptée à la réaction.

## 2.3 Détermination de la configuration

Après avoir défini les conditions expérimentales adéquates pour synthétiser l'allène **II.259** de façon hautement diastéréosélective à partir du propargyl xyloside **II.241**, nous avons envisagé de déterminer la configuration du diastéréoisomère majoritaire de cet allène notamment par des études poussées de RMN et également par DRX.

### 2.3.1 Structure déterminée par diffraction des rayons X

Pour étudier cette stéréochimie, nous avons envisagé de réaliser une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Pour le diastéréoisomère majoritaire de l'allène **II.259** (Tf : 56 °C) une recristallisation dans le pentane à 3 °C a permis l'obtention de monocristaux.

Plusieurs essais ont été menés sur le diffractomètre Bruker disponible à l'Institut. Malgré une diffraction correcte aux petits angles, l'intensité des pics de diffraction perd très vite en qualité, rendant la résolution impossible. Une maille orthorhombique a cependant pu être obtenue ( $a = 7.78$ ,  $b = 28.81$ ,  $c = 13.21$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90$ ,  $V = 6990 \text{ \AA}^3$ ). Le profil de diffraction et la rareté de ce type de structure dans la base de données de CSD (Cambridge Structural Database) nous ont poussé à tenter de mesurer les données au synchrotron, une source plus puissante de rayons X. Les cristaux ont donc été envoyés au synchrotron australien à Melbourne et mesurés sur la ligne de cristallographie MX2. Malgré un manque de résolution des données aux grands angles (qui d'après la loi de Bragg, informent sur les petites distances dans le modèle cristallographique), la connectivité des atomes a pu être déterminée.

D'après cette structure cristallographique, on peut déterminer la configuration absolue de l'allène majoritaire **II.259** (*aS*) (Figure 5). La structure montre des liaisons OTBS en conformation équatoriale similaire à la structure DRX déterminée du propargyle xyloside **II.240**. À notre connaissance c'est la première structure déterminée par DRX d'un allène chiral dérivé de sucre.



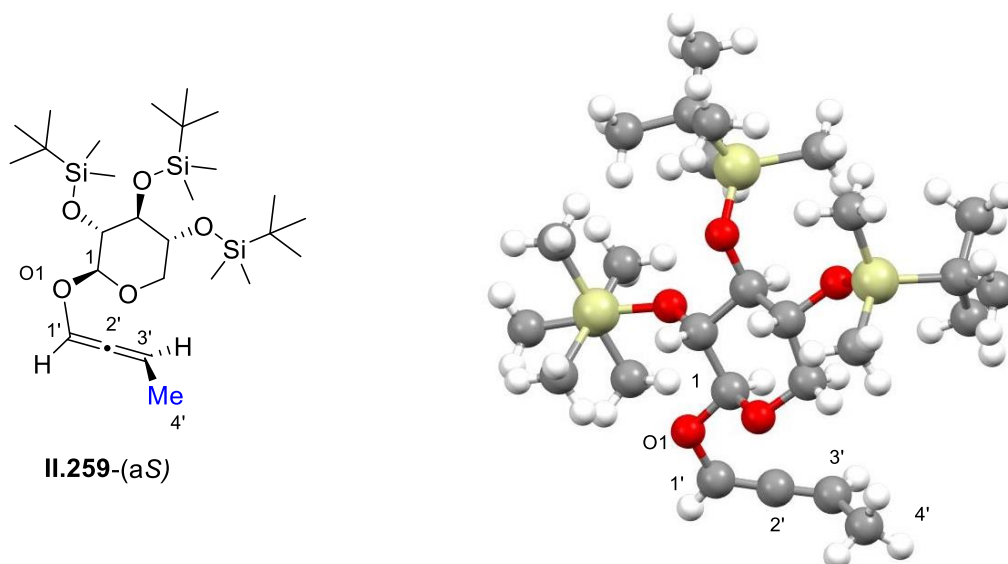


Figure 5 : Structure obtenue par DRX de **II.259**-(aS)

Longueur moyenne des liaisons sélectionnées (Å): C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> **1,38**, O<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>' **1,39**, C<sub>1</sub>'-C<sub>2</sub>' **1,32**, C<sub>2</sub>'-C<sub>3</sub>' **1,27**, C<sub>3</sub>'-C<sub>4</sub>' **1,38**. Valeur moyenne des angles sélectionnés : C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>' **112,2°**, C<sub>1</sub>'-C<sub>2</sub>'-C<sub>3</sub>' **173,5°**

Molécules	C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> '	C <sub>1</sub> '-C <sub>2</sub> '	C <sub>2</sub> '-C <sub>3</sub> '	C <sub>3</sub> '-C <sub>4</sub> '	C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> '	C <sub>1</sub> '-C <sub>2</sub> '-C <sub>3</sub> '
<b>1</b>	1.39	1.42	1.34	1.27	1.22	112.4	175.2
<b>2</b>	1.38	1.40	1.32	1.26	1.46	112.1	174.0
<b>3</b>	1.37	1.38	1.29	1.31	1.50	112.5	168.9
<b>4</b>	1.37	1.39	1.36	1.26	1.34	111.8	176.1
<b>Moyenne</b>	<b>1,38</b>	<b>1,39</b>	<b>1,32</b>	<b>1,27</b>	<b>1,38</b>	<b>112.2</b>	<b>173.5</b>

Tableau 16 : Les valeurs mesurées des liaisons et des angles sélectionnés

Dans la seule structure allène-sucre décrite (cf. **chII.4.4**),<sup>181</sup> les distances C=C sont de 1.303 Å et 1.287 Å, des valeurs assez proches des valeurs moyennes mesurées dans notre structure (C<sub>1</sub>'-C<sub>2</sub>') = 1,32 Å et C<sub>2</sub>'-C<sub>3</sub>' = 1,27 Å (Tableau 16).

### 2.3.2 Etude de la conformation par RMN <sup>1</sup>H

Nous avons effectué des expériences de RMN similaires à celles réalisées sur les propargyl xylosides tri-OTBS **II.240** et **II.241**, en enregistrant des spectres à différentes températures et en comparant la constante de couplage  $J^{1,2}$  (Schéma 138, Tableau 17) (cf. **chIII.1.2.2**).

L'étude a montré des résultats similaires, avec le déplacement de l'équilibre conformationnel dans le sens d'un positionnement équatorial des groupes silylés avec la diminution de la température, et le déplacement de l'équilibre conformationnel dans le sens d'un positionnement axial des groupes silylés avec l'augmentation de la température.

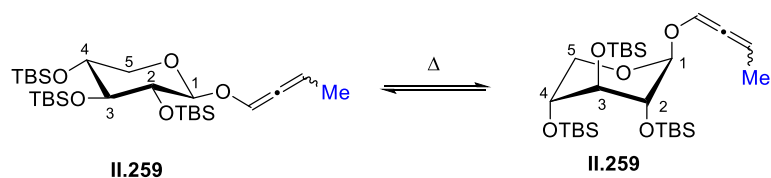


Schéma 138 : Equilibre conformationnel

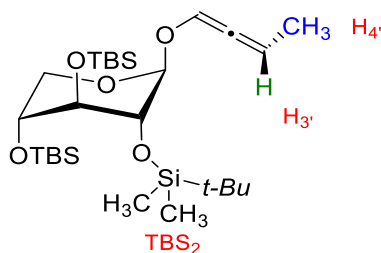
T (°C)	$J_{1,2}$ (Hz)
70	2.8
40	3.7
25	4.2
-10	5.5
-20	5.7
-30	6.1
-40	6.4

Tableau 17 : Constante de couplage  $J_{1,2}$  à différentes températures

### 2.3.1 Expérience RMN NOE

Des expériences de RMN NOESY ont également été effectuées sur le mélange racémique de l'allène **II.259** et sur le diastéréoisomère majoritaire. A notre connaissance, aucun exemple de détermination de la configuration axiale des allènes par RMN NOESY n'a été décrit dans la littérature.

Ces expériences de RMN NOESY nous ont permis d'observer des tâches de corrélation entre les protons **H<sub>3'</sub>** et **H<sub>4'</sub>** et le groupement *t*-Bu du groupement TBS<sub>2</sub> (Schéma 139). De façon intéressante, sur le mélange racémique, nous pouvons observer que ces tâches de corrélation ne possèdent pas la même intensité pour chacun des deux diastéréoisomères. Ces différences d'intensité des tâches sont liées à la distance entre les différents groupements. Une intensité plus élevée signifie une distance plus proche.



**II.259**-(aS)

Schéma 139 : l'allène **II.259**-(aS)

En parallèle, nous avons effectué de la modélisation moléculaire sur les deux diastéréoisomères de l'allène **II.259**, afin de déterminer les distances entre les différents groupements. Ces calculs ont été effectués par DFT (le logiciel working package Gaussian ).

Les distances calculées sur l'allène de configuration (aS) ont permis d'obtenir une distance entre le **CH<sub>3</sub>** allénique (**H<sub>4'</sub>**) et le *t*-Bu du groupement TBS<sub>2</sub> de 5.69 Å, tandis que la distance entre le **H** allénique (**H<sub>3'</sub>**) et le TBS<sub>2</sub> est de 5.23 Å (Figure 6). Ces résultats montrent bien que pour le diastéréoisomère (aS) majoritaire, le **CH<sub>3</sub>** allénique est plus loin du TBS<sub>2</sub> que le **H** allénique, et l'inverse devrait être observé sur le diastéréoisomère (aR) minoritaire.

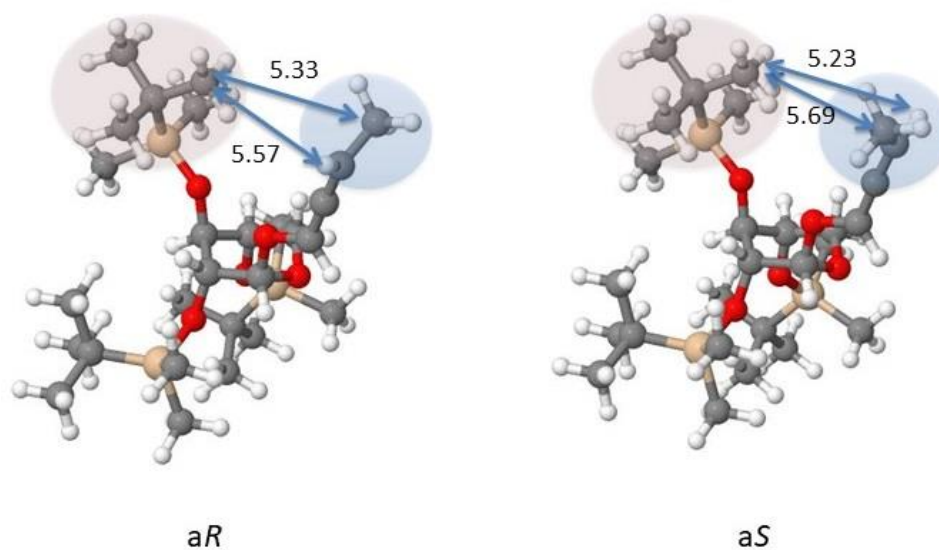


Figure 6 : Les distances mesurées par DFT sur l'allène **II.259** entre les groupements alléniques et le TBS en position 2

Voici le spectre RMN  $^1H$  de l'allène majoritaire **II.259**-( $aS$ ) superposé au spectre ( $aS$ )/( $aR$ ) 1 : 1 (Figure 7).

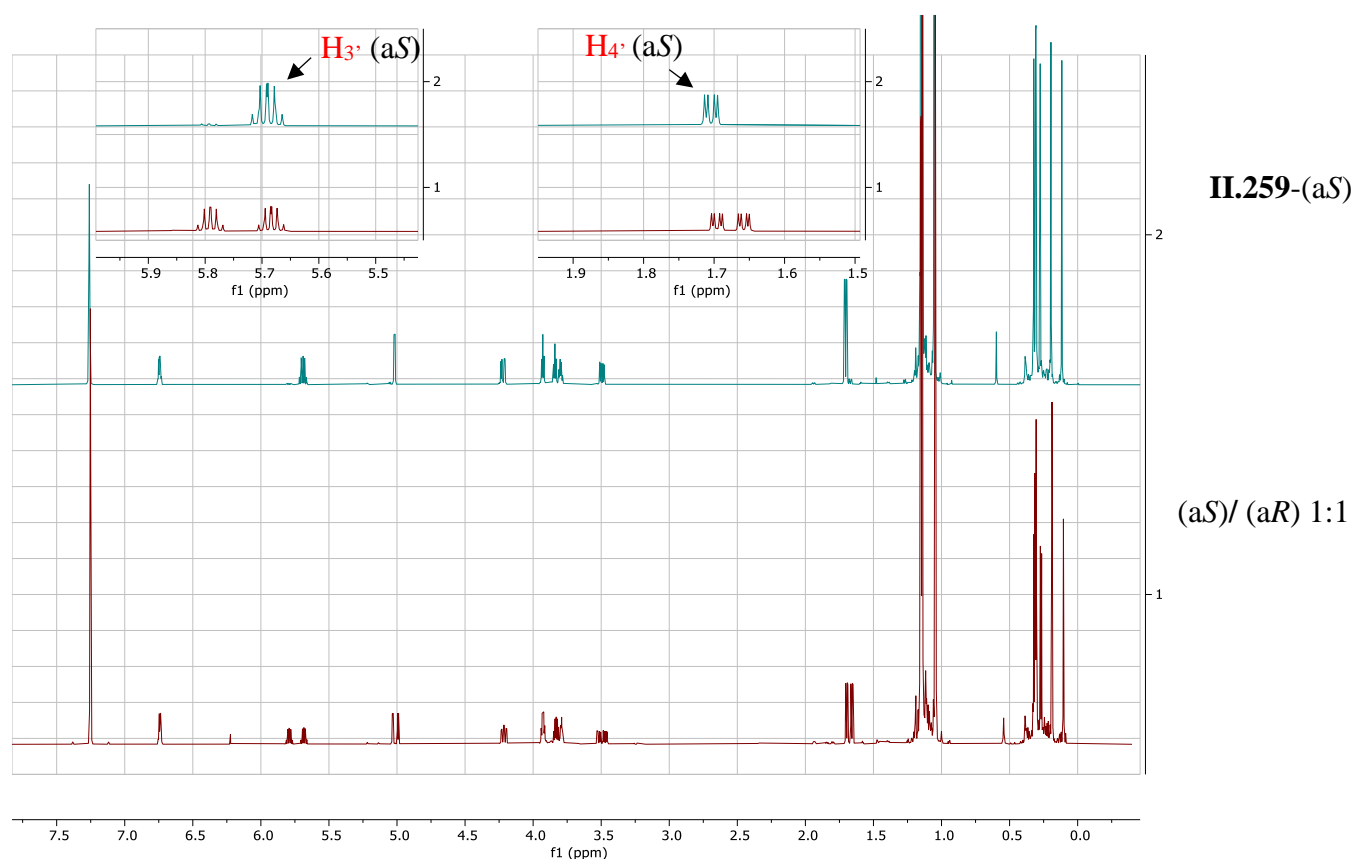


Figure 7 : RMN  $^1H$  de l'allène majoritaire ( $aS$ ) superposé au spectre ( $aS$ )/( $aR$ ) 1 : 1.

Pour le diastéréoisomère (a*S*) les tâches de corrélation entre le **CH<sub>3</sub>** allénique (**H<sub>4'</sub>**) et le groupement TBS<sub>2</sub> sont moins intenses que pour le diastéréoisomère (a*R*) (Schéma 140, Figure 8). Ceci permet d'indiquer une distance plus petite entre le **CH<sub>3</sub>** allénique (**H<sub>4'</sub>**) et les groupes Me et *t*-Bu du TBS pour le diastéréoisomère (a*S*).

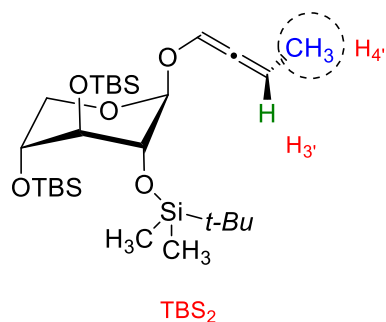


Schéma 140 : le CH<sub>3</sub> (H<sub>4'</sub>) de l'allène (a*S*)

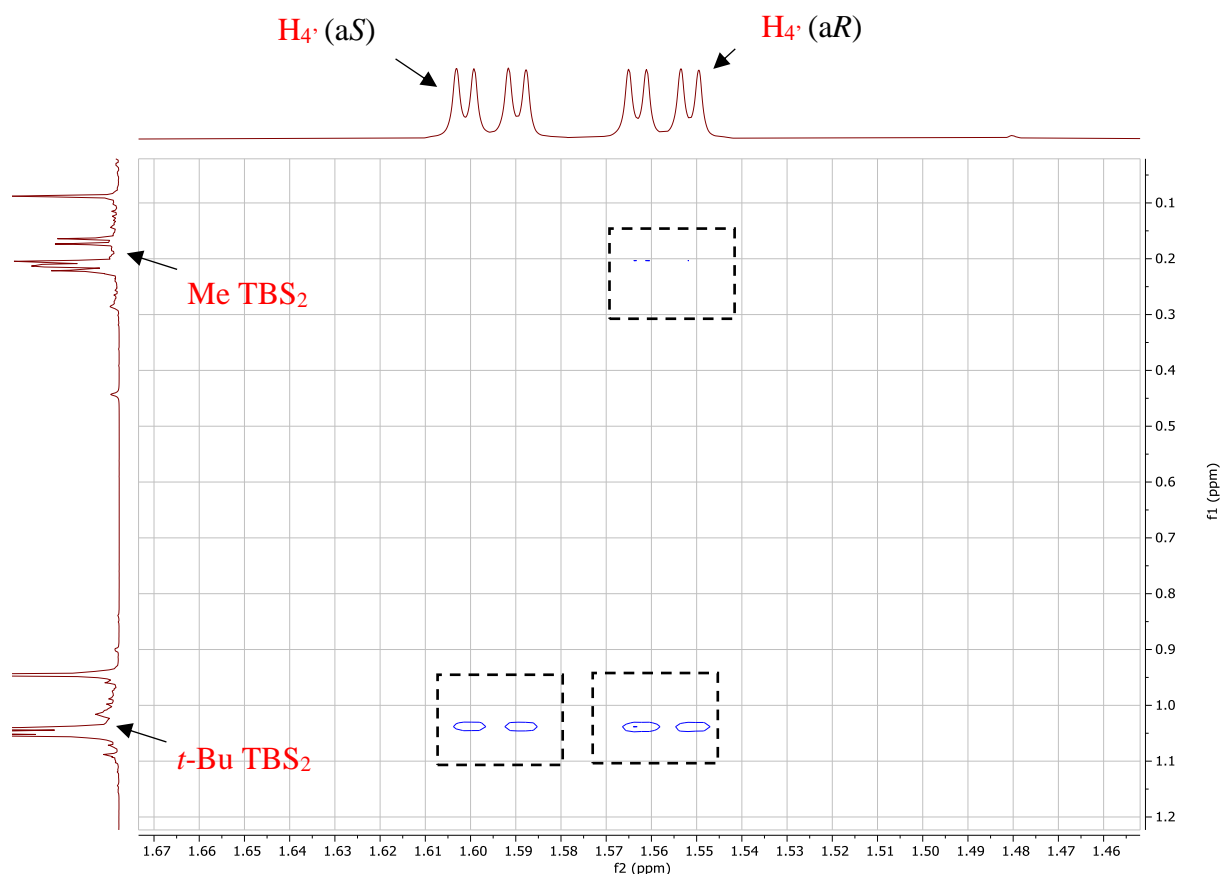


Figure 8 : RMN NOESY

Pour le diastéréoisomère (a*S*) les tâches de corrélation entre le **H** allénique (**H<sub>3'</sub>**) et le TBS en position 2 sont plus intenses que pour le diastéréoisomère (a*R*) (Schéma 141, Figure 9). Ceci permet d'indiquer une distance plus grande entre le le **H** allénique (**H<sub>3'</sub>**) et les groupes Me et *t*-Bu du TBS pour le diastéréoisomère (a*S*).

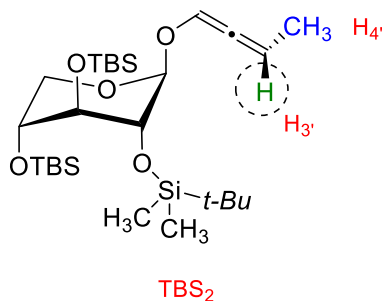


Schéma 141 : le proton (**H<sub>3'</sub>**) de l'allène (a*S*)

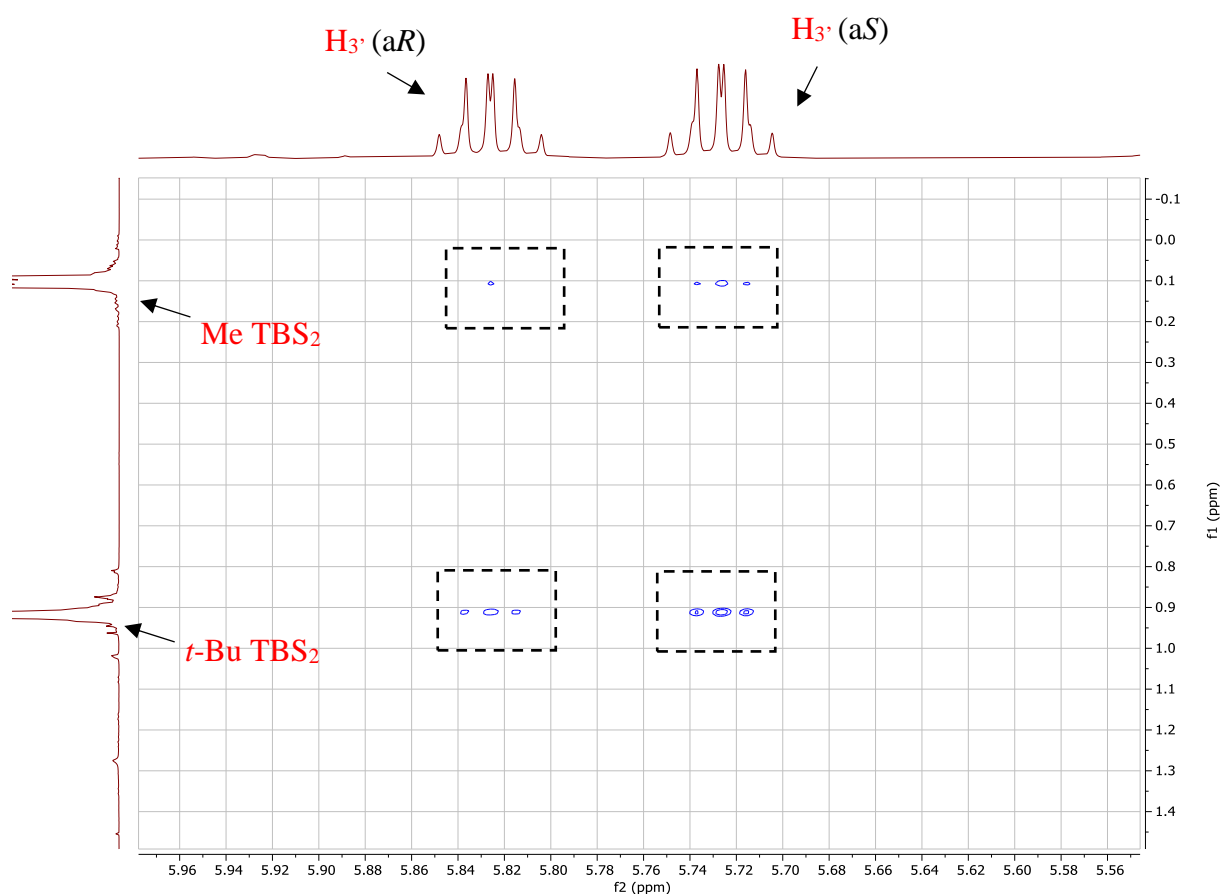
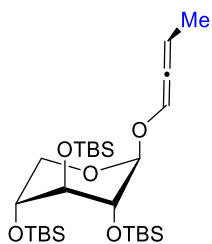


Figure 9 : RMN NOESY

Ces résultats obtenus par les expériences NOE sont en parfait accord avec l'étude de modélisation moléculaire qui permettent de confirmer une configuration (a*S*) pour l'allène **II.259** majoritaire (Schéma 142).



**II.259**-(a*S*)

Schéma 142 : l'allène **II.259**-(a*S*)

## 2.4 Les études mécanistiques

### 2.4.1 D'après les résultats expérimentaux et la littérature

D'après les informations précédemment décrites dans la littérature (cf. **chII.2.6** et **chII.4.7**) et les résultats expérimentaux que nous avons obtenus, nous pouvons proposer un mécanisme pour notre réaction d'isomérisation à partir du xyloside propargyl **II.241** pour former l'allène **II.259-(aS)**.

Ce mécanisme comprendrait deux étapes. La première étape consisterait en la déprotonation du propargyl xyloside **II.241** par le *sec*-BuLi permettant de former quatre espèces lithiées en équilibre, deux formes diastéréomères alléniques **II.261-(aS)** et **II.263-(aR)**, et aussi deux formes diastéréomères propargyliques **II.260-(S)** et **II.262-(R)** (Schéma 143). Cet équilibre dépendrait d'un certain nombre de paramètres comme la chélation du lithium par un ou plusieurs atomes d'oxygène du sucre mais aussi la nature du substrat de départ, la température, le solvant et l'utilisation d'un agent chélatant comme le TMEDA.

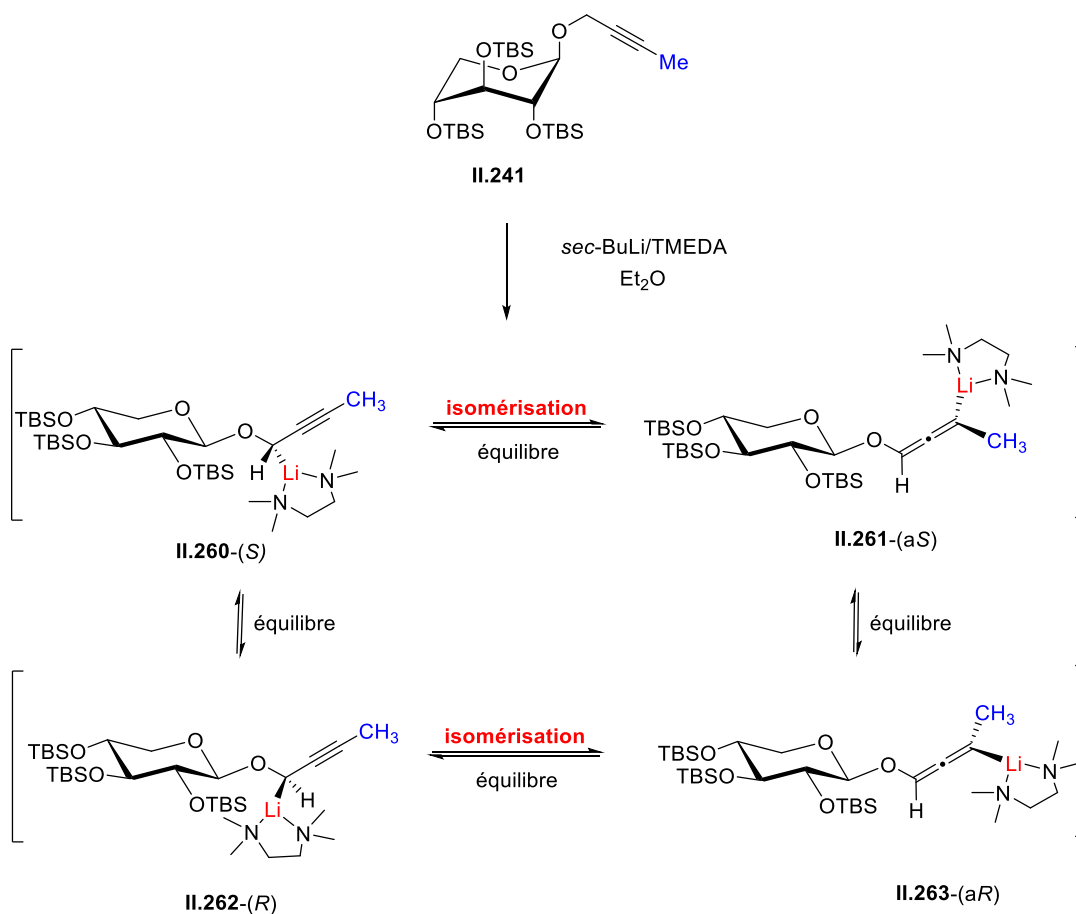


Schéma 143 : Formation des quatre espèces lithiées en équilibre



La seconde étape de ce mécanisme serait une étape de protonation. Les résultats obtenus à partir de la protonation avec HCl s'effectue *via* un mécanisme de type  $S_{E2}$ , avec une chute de la conversion en allène avec la diminution de la température (**cf. chII.2.1**). Ceci permet de proposer que les formes propargylique lithiée **II.260**-(*S*) et **II.262**-(*R*) sont les formes majoritaires à -115 °C (Schéma 144).

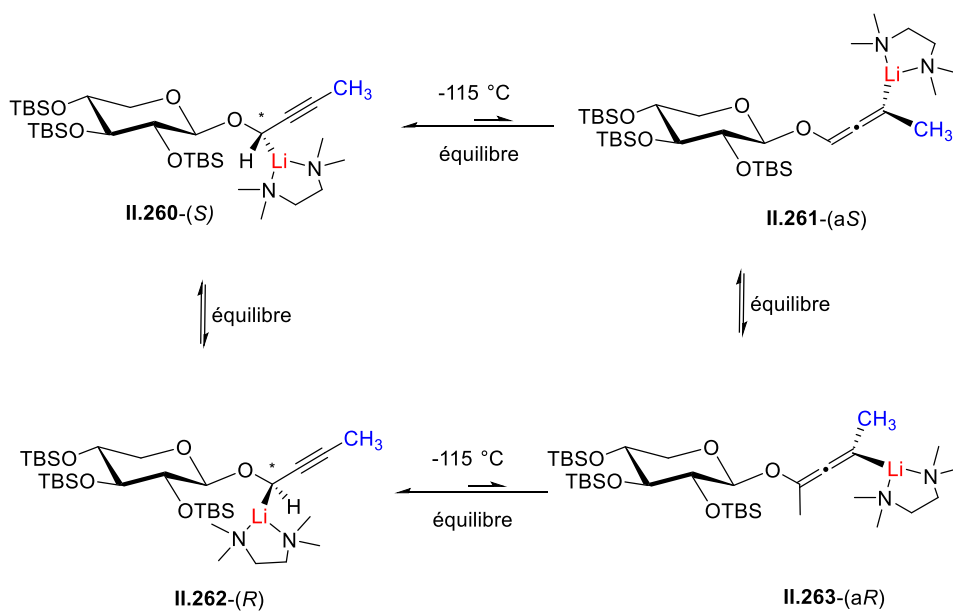


Schéma 144 : L'équilibre déplacé vers les formes **II.260**-(*S*) et **II.262**-(*R*)

Pour avoir des indications sur le nombre et la nature des espèces organolithiées présentes en solution à basse température, nous avons effectué plusieurs expériences de RMN de  $^7\text{Li}$  et  $^{13}\text{C}$  en collaboration avec le Dr. Pedro Lameiras (ICMR, Equipe Chimie des Substances Naturelles). Malheureusement, pour l'instant, les résultats ne sont pas concluants en raison de la vraisemblable décomposition de l'organolithien dans les conditions d'études utilisées.

Pour l'étape de protonation avec le *t*-BuOH, d'après la littérature, deux mécanismes seraient possibles : (i) le premier est de type  $S_{E2}'$  : la protonation des formes allénique et propargylique lithiées conduirait respectivement, à la formation du propargyl xyloside **II.241** et de l'allène **II.259** (Schéma 145); (ii) le deuxième mécanisme est de type  $S_{E2}$  : la protonation des formes allénique et propargylique lithiées conduirait cette fois-ci, respectivement à l'allène **II.259**, et au dérivé propargyl **II.241**.

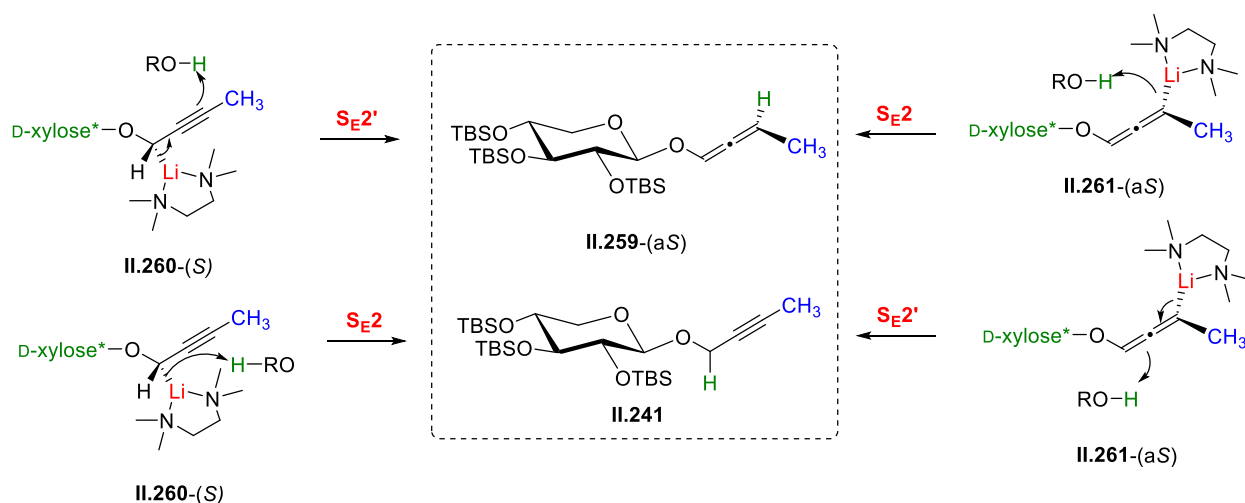


Schéma 145 : Les deux mécanismes  $S_{E2'}$  et  $S_{E2}$

D'après les résultats expérimentaux, et en prenant en compte que la forme propargylique lithiée **II.260-(S)** est majoritaire à  $-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ , nous pouvons proposer deux mécanismes pour l'étape de protonation.

Le premier mécanisme inspiré des travaux et propositions de l'équipe de Tius, consiste à une protonation de la forme propargylique lithiée **II.260-(S)** à  $-115\text{ }^{\circ}\text{C}$  par le *t*-BuOH dans un mécanisme de type  $S_{E2'}$  pour former majoritairement l'allène **II.259-(aS)** (Schéma 146).

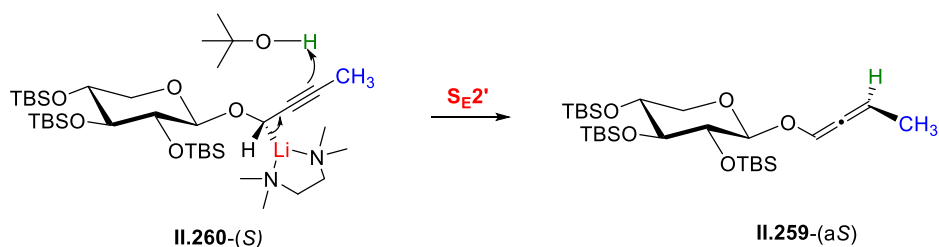


Schéma 146 : Mécanisme  $S_{E2'}$  pour former l'allène **II.259-(aS)**

Le deuxième mécanisme, inspiré des équipes de Yoshida et de Chemla, est un dédoublement cinétique dynamique, où le *t*-BuOH pourrait protoner la forme allénique lithiée **II.261-(aS)** via un mécanisme  $S_{E2}$  plus sélectivement que la forme propargylique **II.260-(S)**, pour déplacer l'équilibre en faveur de la forme allénique **II.261-(aS)** pour former majoritairement l'allène **II.259-(aS)** (Schéma 147).

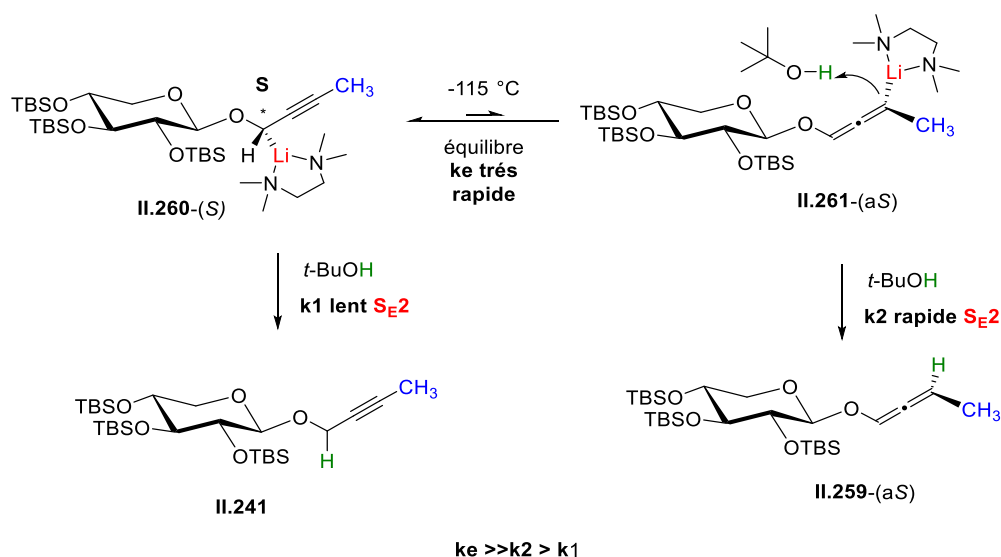


Schéma 147 : Mécanisme  $S_E2$

#### 2.4.2 Expériences de deutération

De plus, nous avons aussi réalisé des expériences de deutération en substituant le *t*-BuOH par son analogue deutéré, *t*-BuOD, qui ont permis de mettre en évidence l'existence de l'équilibre métallotropique (Schéma 148).

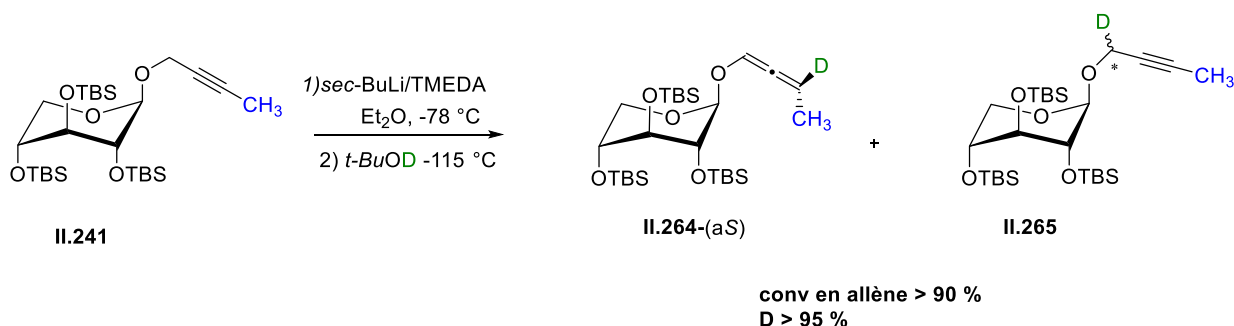


Schéma 148 : Réaction d'isomérisation avec *t*-BuOD pour former l'allène deutéré **II.264**

En effet, ces expériences de deutération ont permis d'obtenir des produits alléniques **II.264**-(aS) deutérés avec une conversion élevée (90 %) et un excellent rapport diastéréoisomérique (9 : 1). Le propargyle xyloside **II.265** récupéré (10 %) est également totalement deutéré, confirmant ainsi que la conversion de 90 % observée dans les meilleures conditions n'était pas due à une déprotonation incomplète du propargyle xyloside de départ, mais bien à l'existence d'un équilibre métallotropique.

De manière très intéressante, le deutérium incorporé en position 1' sur le propargyle **II.265** permet également de générer un nouveau centre asymétrique avec un rapport de 7 : 3.

Les données de RMN  $^1\text{H}$  permettent de distinguer la version deutérée de l'allène **II.264**-(aS) avec le spectre initial **II.259**-(aS) (Schéma 149) :

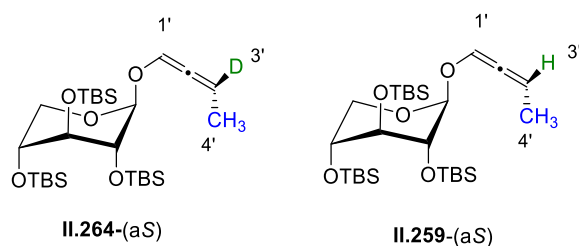


Schéma 149 : L'allène deutéré **II.264**-(aS) et non deutéré **II.259**-(aS)

**II.264**-(aS) (deutééré) :  $\delta$  6.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ), 1.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $H_{4'}$ ) avec la disparition de proton en  $H_{3'}$ .

**II.259**-(aS) (non deutéré) : 6.48 (dq,  $J = 5.5, 2.3$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ), 1.75 (dd,  $J = 6.9, 2.3$  Hz, 3H,  $H_{4'}$ ).

Nous avons distingué l'allène **II.264**-(aS) deutéré par l'apparition d'un doublet à la place du doublet de quadruplet pour la position  $1'$ , d'un doublet à la place du doublet dédoublé pour la position  $4'$ , et la disparition du signal pour la position  $3'$ .

Et pour la version deutérée du propargyl **II.265** (Schéma 150) :

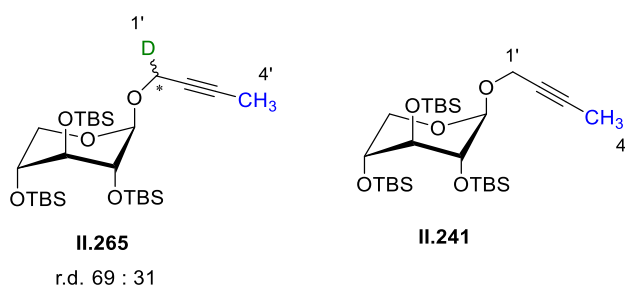


Schéma 150 : le propargyl deutéré **II.265** et non deutéré **II.241**

**II.265** (deutééré) :  $\delta$  1.82 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H,  $H_{4'}$ ), 4.19 (dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 1H), 4.15 (m, 1H).

**II.241** (non deutéré) : 1.82 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $H_{4'}$ ), 4.27 – 4.11 (m, 2H,  $H_{1'}$ )

### 2.4.3 D'après la DFT

Suite aux résultats expérimentaux concernant la caractérisation et la formation du diastéréoisomère majoritaire (aS) de l'allène **II.259**, nous avons effectué une étude théorique en collaboration avec le Dr. Yves Gimbert (DCM, Grenoble) afin d'obtenir une compréhension approfondie du mécanisme impliqué.

Les calculs théoriques ont été effectués avec le working package Gaussian 09 au niveau B3LYP/6-31g(d,p) pour les éléments du groupe principal (H, C, N, O, P, S, Cl, Si). Un tel niveau a pu permettre d'accéder à des minimisations dans un temps raisonnable étant donné la taille des systèmes que nous n'avons pas simplifié (conservation des tous les groupements TBS nécessaires)

L'influence du solvant (diéthyléther) a été prise en compte avec un calcul « single point » suivant la procédure SMD implémentée dans G09. La nature des espèces minimisées a été déterminée par leur fréquence. Pour les réactions de protonation avec MeOH, la procédure suivante a été employée : scan de la surface d'énergie en choisissant comme coordonnée réactionnelle la distance entre le H du MeOH et le C siège de la protonation.

#### 2.4.3.1 Etude de l'équilibre entre les formes allénique et propargylique lithiées

Nous nous sommes d'abord concentrés sur l'étude de l'équilibre entre les formes intermédiaires lithiées P', P'', A' et A'' qui devraient exister dans nos réactions à -115 °C (Schéma 151, Figure 10). Cette étude a été effectuée sur la conformation équatorial du sucre, qui s'est avérée, d'après les études RMN <sup>1</sup>H à température variable (cf **chII.1.1.2.2**), être la conformation majoritaire à basse température. Les calculs sur les quatre intermédiaires possibles ont révélé les points suivants :

- (i) Dans les formes alléniques lithiées A' et A'', le lithium n'est pas lié seulement au carbone C(t), comme souvent montré dans la littérature, mais il est coordonné dissymétriquement à la partie allénique avec les distances Li-C de 2,07, 2,09 et 2,55 Å pour A' et 2,04, 2,10 et 2,59 Å pour A''. On observe également des liaisons C-C de différentes longueurs pour la partie allényle de 1,29 et 1,34 Å. Les travaux de Reich ont indiqué des coordinations similaires du Li sur des allènes substitués, autres que des alcoxyallènes, par des études de RMN et de DRX.<sup>133,136</sup>

- (ii) Une interaction entre le lithium et l'oxygène du cycle xyloside a été observée pour P', avec une distance Li-O de 1,98 Å. Une telle interaction a été proposée par Tius dans des formes alléniques lithiées dérivées de camphre.<sup>140</sup> Par contre, pour P'' une telle interaction n'est pas présente.
- (iii) Parmi les quatre isomères, la forme propargylique lithiée P'' est thermodynamiquement le moins stable tandis qu'il y a une très faible différence d'énergies entre les formes P', A' et A''. Un équilibre rapide entre ces espèces est donc envisageable.

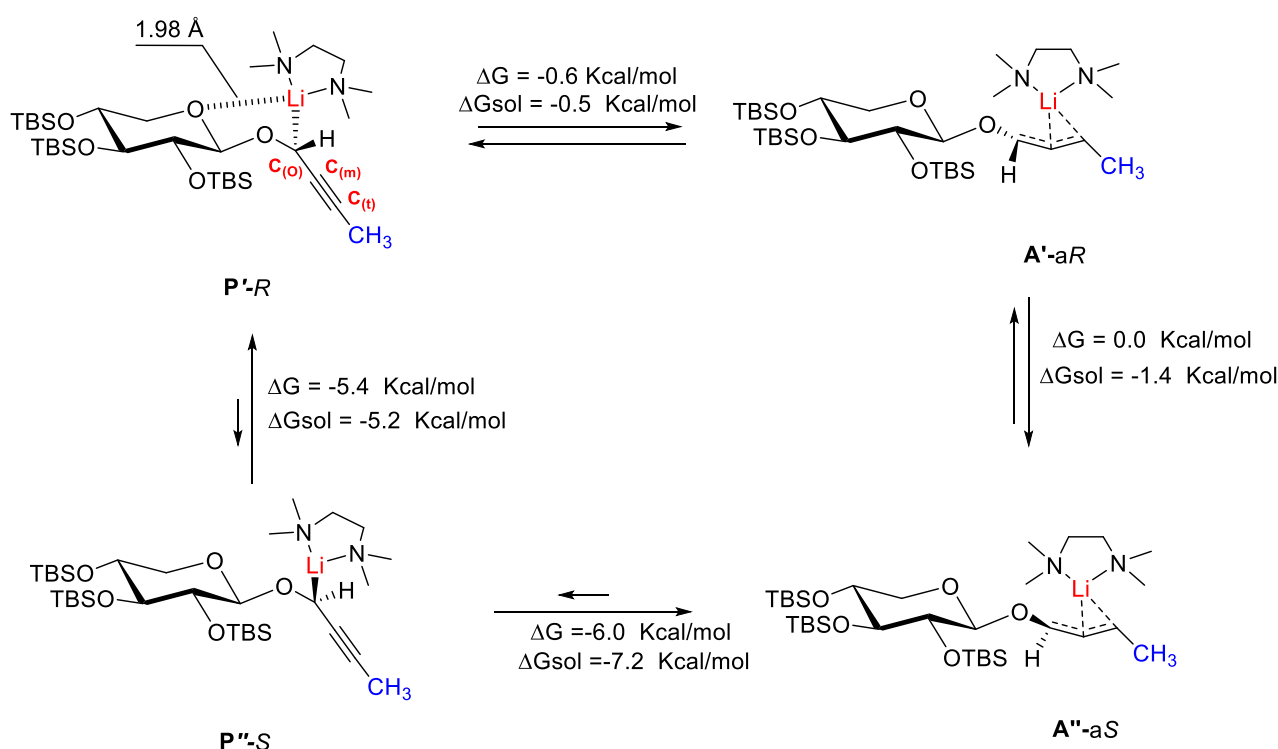
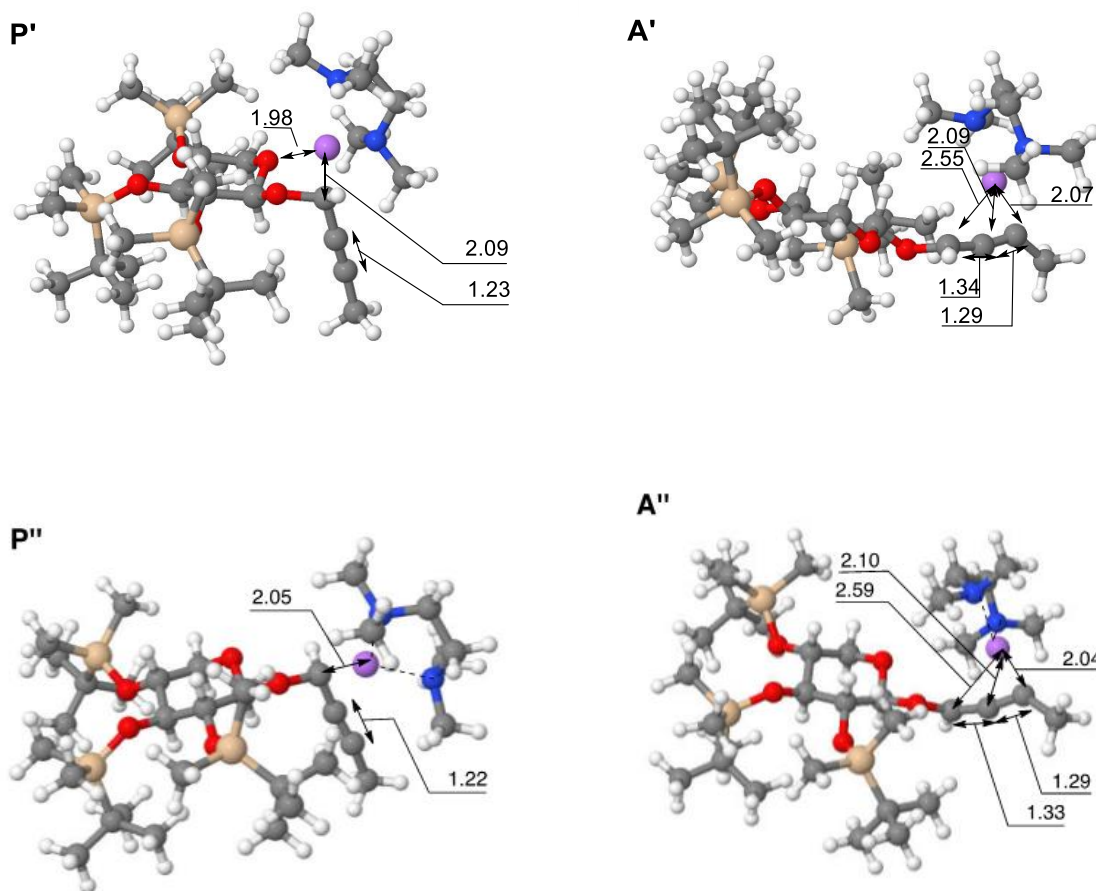


Schéma 151 : Equilibre entre les formes intermédiaires propargyloxy et alléniques lithiées P', P'', A' et A''



Jmol

Figure 10 : Les formes propargyliques et alléniques lithiées intermédiaires P', P'', A' et A''

### 2.4.3.2 Etudes de protonation

Nous avons ensuite étudié la protonation des complexes P'' et A'', qui pourraient mener à l'allène aS majoritaire **II.259**-(aS) par un mécanisme  $S_{E2'}$  ou  $S_{E2}$ , avec le méthanol comme agent de protonation. Deux approches possibles du méthanol vers le lithium ont été étudiées : a) arrivée du MeOH sur le même côté que le Li (dans Schéma 152 et Figure 11 (i), (ii)) et b) arrivée par le côté opposé du propargyle (dans Schéma 152 et Figure 11, (iii)).

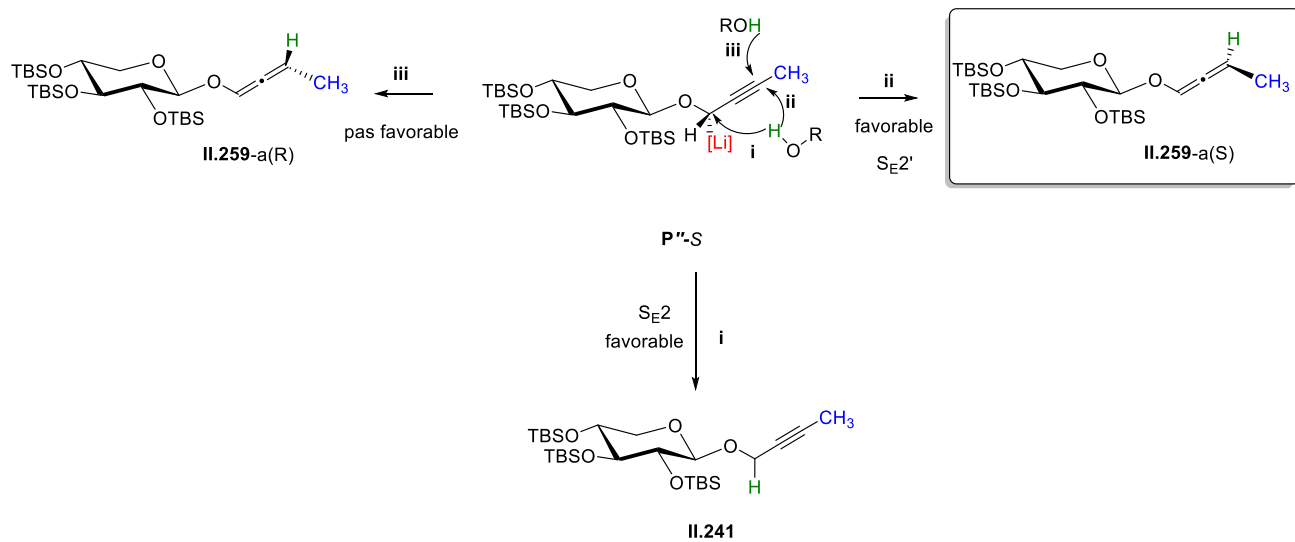


Schéma 152 : Protonation du complexe P''



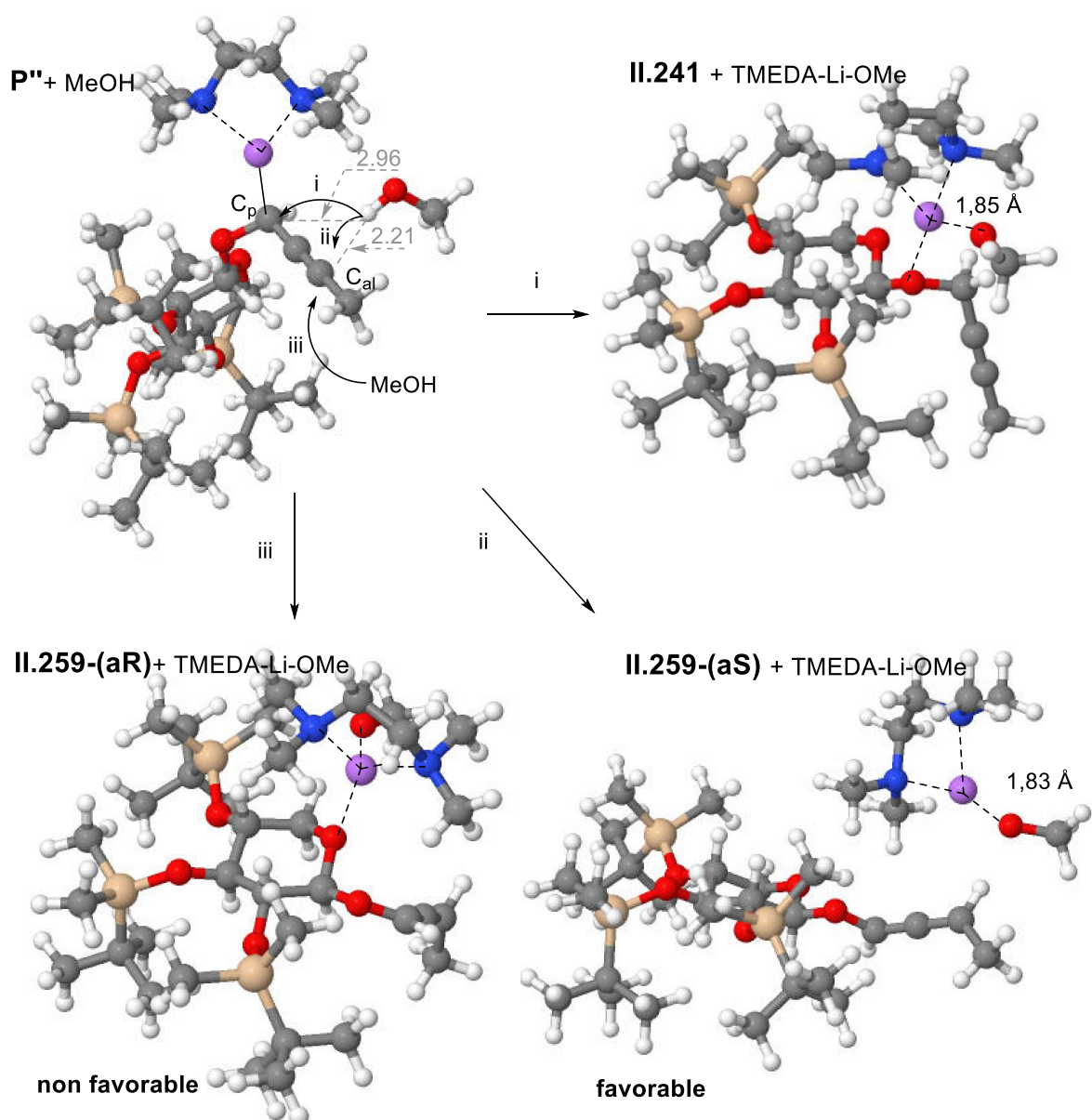


Figure 11 : Protonation de la forme lithiée  $P''$

Concernant le point a) nous avons d'abord cherché à obtenir une structure où une molécule de MeOH présente une situation stable en interaction avec la forme  $P''$  (Figure 11, structure  $P''$ -MeOH). A partir de cette structure, deux voies de protonation ont été étudiées : i) une protonation de  $P''$  conduisant à la formation du produit propargylique **II.241** ( $S_{E2}$ ), et ii) une protonation conduisant aux allènes **II.259-(aS)** et **II.259-(aR)** ( $S_{E2'}$ ). Ces deux voies ont positionné le MeOH dans l'environnement du chélate Li-TMEDA. Nous avons étudié ces processus en explorant la surface d'énergie potentielle correspondant à l'approche de MeOH sur

l'atome C(O) ou l'atome C(t) de la structure propargylique P". Le raccourcissement de la distance MeO-H----C, se fait consécutivement avec des pas de 0,1 Å.

Dans une première exploration, la molécule de MeOH est positionnée de façon à s'approcher du carbone C(O) et à permettre une interaction entre l'oxygène qui transférera un proton et le lithium ((i), Figure 11). Cette approche mène, après transfert du proton, au xyloside propargylique de départ et le complexe TMEDA-Li-OMe d'après dans un mécanisme S<sub>E</sub>2.

Ce processus est globalement sans barrière énergétique et la force motrice de cette réaction semblerait être la formation de la liaison Li-OMe (Figure 11, distance O-Li 1,85 Å juste avant le transfert du proton).

Dans une deuxième étude, nous avons rapproché le H du MeOH du carbone C(t) pour voir si la structure allénique pouvait être formée par cette voie ((ii), Figure 11). En effet, il est possible d'accéder à l'allène **II.259**-(aS) dans un mécanisme S<sub>E</sub>2'. Encore une fois, ce processus est quasi sans barrière à en juger par l'observation de l'évolution de l'énergie lors du raccourcissement de la liaison MeO-H---C(t). L'interaction entre l'oxygène du MeOH et le Li (Figure 11 distance O-Li de 1,83 Å) semble de nouveau jouer un rôle important pour stabiliser le système.

Concernant le point b) nous avons effectué une étude dans laquelle le MeOH est rapproché au carbone C(t), mais cette fois du côté opposé du chélate Li-TMEDA ((iii), figure 11). Dans ce cas, le MeO formé pendant le transfert du proton ne peut pas être stabilisé par le Li qui est très loin sur la face supérieure (voir Figure 11). Par conséquent, le coût énergétique de ce transfert s'est révélé beaucoup plus élevé (supérieur à 19 kcal/mol) et la formation de l'allène **II.259**-(aR) est très désavantagée.

Nous avons ensuite étudié la protonation à partir de la structure A'' (Schéma 153). Les études de la surface d'énergie potentielle ont été effectuées de la même façon que pour P''. Nous avons rapproché le H du MeOH au carbone C(t) pour voir si la structure allénique pouvait être formée par cette voie. En effet, il est possible d'accéder à l'allène **II.259**-(aS) dans un mécanisme (S<sub>E</sub>2), avec le même processus quasi sans barrière énergétique (Figure 12). Le rapprochement du MeOH par l'autre côté du chélate Li-TMEDA a montré des résultats similaires que pour P'', avec un coût énergétique très élevé et donc un mécanisme défavorable. Des études de protonation ont également été réalisées sur A' et P', menant aux mêmes conclusions que pour A'' et P'' (Figures 11 et 12).

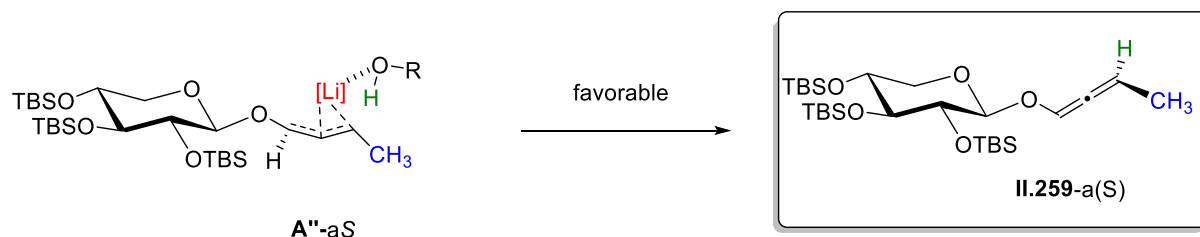


Schéma 153 : Protonation de la forme A''

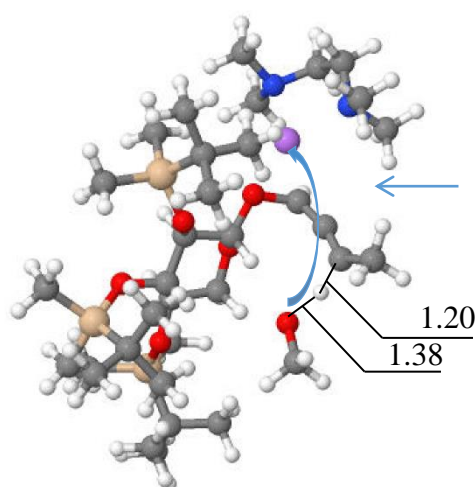
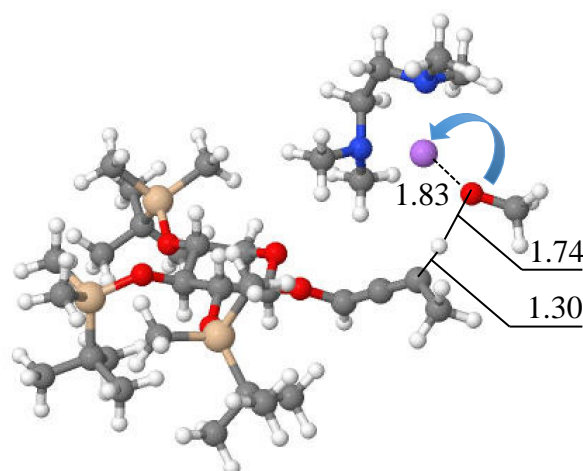


Figure 12 : Protonation de la forme A'

A ce stade de l'étude, il n'est pas possible de trancher définitivement entre les deux mécanismes  $S_{E2}$  et  $S_{E2'}$  pour la formation de l'allène **II.259**-(aS) obtenu expérimentalement. La grande taille du système et la protonation quasi sans barrière énergétique n'ont pas permis d'obtenir des états de transition de la réaction et ainsi des données concernant la cinétique de la réaction. En plus, d'autres paramètres, comme par exemple l'agrégation de l'alcool dans l'éther à  $-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ne sont pas connus.

Nous avons néanmoins obtenu des nouvelles indications sur les complexes allényllithiums (coordination sur tout le fragment allényle) et l'équilibre entre les espèces propargyl et alléniques lithiées. En plus, nous avons montré que l'approche de l'alcool doit se faire du même côté que le chélate Li-TMEDA pour favoriser la stabilisation du méthanolate après protonation par la formation du complexe LiOMe-TMEDA.

## 2.5 Applications à la synthèse d'allènes avec différents substituants

D'après la littérature, Tius a décrit seulement deux exemples d'alcoxyallènes chiraux dérivés du camphre substitués avec des groupements R = Me et *t*-Bu.<sup>140</sup> L'équipe de Reissig a présenté un exemple avec une chaîne nonyle d'alcoxyallène chiral dérivé du fructose.<sup>193,194</sup> En utilisant les conditions précédemment optimisées pour la préparation de l'allène **II.259**-(a*S*), nous avons synthétisé d'autres propargyl xylosides substitués par des groupements alkyles, aryles ou silyle. (Schéma 154, Tableau 18).

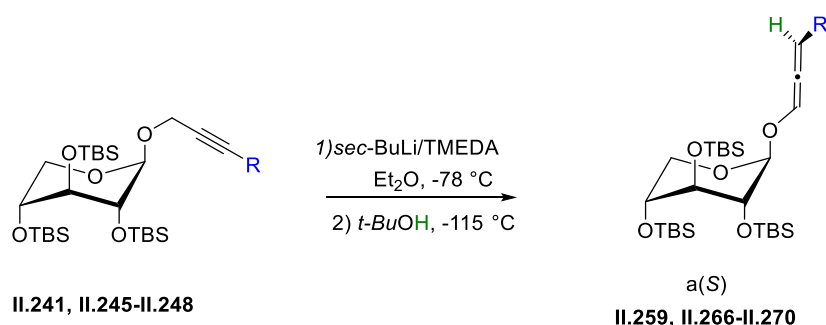


Schéma 154 : Synthèse d'allènes avec différents substituants

Entrée	Composé	R	Conv <sup>a</sup> (rdt isolé)	r.d. <sup>a</sup>
1	<b>II.259</b>	Me	<b>90 %</b> (75 %)	<b>92 : 8</b>
2	<b>II.266</b>	<i>t</i> -Bu	<b>100 %</b> (quant)	<b>80 : 20</b>
3	<b>II.267</b>	TMS	<b>42 %</b>	<b>73 : 27</b>
4	<b>II.268</b>	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	<b>50 %</b>	<b>70 : 30</b>
5	<b>II.269</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>65 %</b>	<b>70 : 30</b>
6	<b>II.270</b>	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub>	<b>100 %</b>	<b>60 : 40</b>

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 18 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'isomérisation avec différents substituants

Avec le groupement *t*-Bu, groupement plus encombrant que le Me, une conversion totale en allène **II.266**-(a*S*) a été observée, mais avec un rapport diastéréoisomérique légèrement

inférieur à celui du groupement méthyle (80 : 20, entrée 2). Il s'est avéré que cet allène **II.266** est plus stable pour la purification sur gel de silice et qu'un mélange des deux diastéréoisomères peut être obtenu avec un rendement quantitatif. Cependant la séparation de ces deux diastéréoisomères par chromatographie s'est avérée difficile et seule une petite quantité **II.266**-(aS) a été isolée.

Nous avons ensuite examiné le substrat **II.248** présentant un substituant TMS. Une faible conversion (42 %) en l'allène **II.267**-(aS) a été observée (entrée 3) ainsi qu'une chute du rapport diastéréoisomérique (73 : 27). Le groupement TMS est un groupement connu pour son influence électronique à stabiliser les carbanions en  $\alpha$  de l'atome de silicium. En théorie cette stabilisation devrait donc déplacer l'équilibre vers la forme allénique lithiée. Cette chute de la conversion pourrait s'expliquer par un mécanisme de type  $S_E2'$  observé par l'étude DFT lors de l'étape de protonation, avec l'obtention du propargyl xyloside à partir de la forme allénique lithiée majoritaire et de l'allène xyloside à partir de la forme propargylique lithiée. Le groupement TMS est moins encombrant que le groupement *t*-Bu, en raison de la liaison Si-carbone plus longue que la liaison carbone-carbone.

Avec un composé de départ présentant un substituant phényle **II.245**, nous avons obtenu des valeurs modérées de conversion (65 %) et de rapport diastéréoisomérique (70 : 30), la valeur la plus élevée par rapport à la littérature (entrée 4). Une substitution du noyau aromatique par un groupement électrodonneur OMe **II.246** en position *para* apporte une légère baisse de conversion tandis que la substitution par un groupement électroattracteur CF<sub>3</sub> **II.247** conduit à une conversion totale en allène avec un rapport diastéréoisomérique de 60 : 40 (entrées 5-7). L'instabilité des allènes présentant un substituant aromatique n'a pas permis d'isoler ces produits de façon pure. La caractérisation a été effectuée par RMN sur le brut réactionnel.

Plusieurs travaux dans la littérature décrivent la stabilisation des formes alléniques lithiées substituées par des groupements aromatiques.

Par exemple, les travaux de Reich montrent que les formes alléniques lithiées substituées par un groupement phényle sont généralement stabilisées. En effet, cette stabilisation serait probablement due à une délocalisation électronique de la charge négative portée par l'atome de carbone C1 sur le noyau aromatique proche.<sup>202,203</sup>

Également, l'équipe de Kuwajima a rapporté en 1980, la formation prépondérante d'une forme allénique lithiée **II.272** à partir d'une espèce triméthylsilylalcoxyallène substitué avec un phényle **II.271** pour donner l'allène correspondant **II.273** avec un rendement de 96 % (Schéma

155).<sup>204</sup> Dans ce cas, il semblerait donc que la réaction de l'espèce allénique lithiée substituée par un groupement aromatique s'effectue *via* un mécanisme de type S<sub>E2</sub> pour donner l'allène.

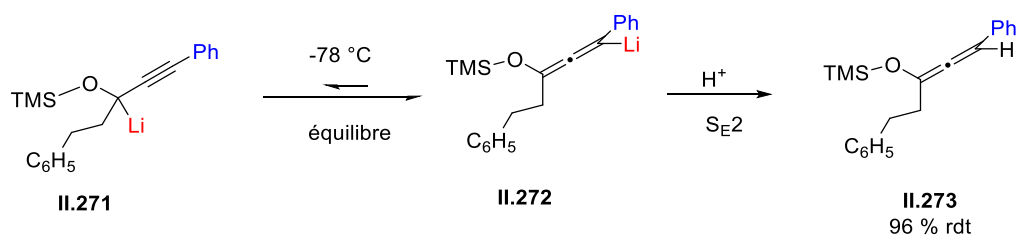


Schéma 155 : La génération de l'espèce triméthylsilylalcoxyallène substitué **II.273**

L'équipe de Reissig a également rapporté qu'en présence d'un groupement aromatique, la forme allénique lithiée est la forme très majoritaire (cf. **chII.3.6.2**).

Nos résultats (Tableau 18, entrées 4 et 5) semblent concorder avec ces résultats décrits dans la littérature à savoir la stabilisation de l'espèce allénique lithiée par les substituants aromatiques par rapport au groupement alkyle si la protonation s'effectue *via* un mécanisme de type S<sub>E2</sub> à partir de la forme allényllithium **II.275** (Schéma 156).

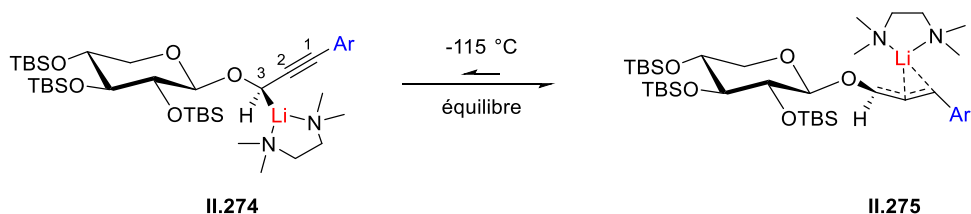
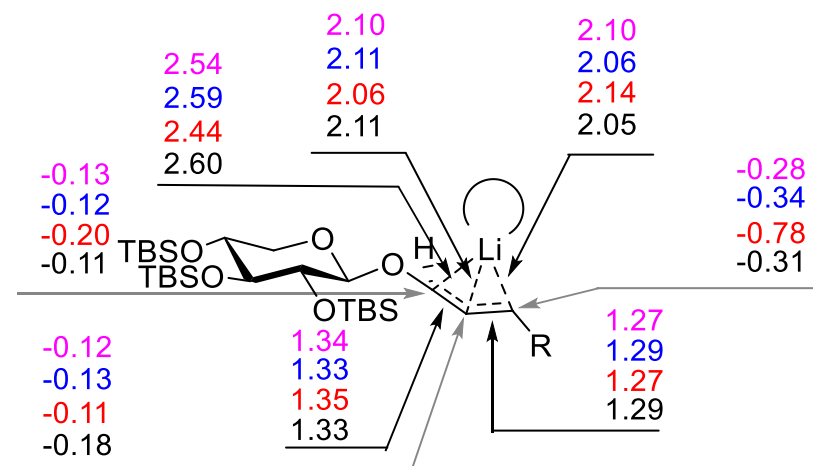


Schéma 156 : Stabilisation de l'espèce allénique lithiée par les substituants aromatiques

Pour les calculs DFT sur la forme lithiée A'' avec différents substituants, nous avons observé des résultats similaires à la forme avec le Me à l'exception du TMS (Schéma 157). La forme A'' avec le TMS a montré une charge NBO de -0.78 sur le carbone terminal de l'allène, qui est dû à la présence l'atome de silicium en alpha. La liaison Li-C(O) a fortement diminué (2.44 Å) par rapport aux autres substituants. Des calculs sur les différents formes (A', P', P'') s'avèrent nécessaires pour obtenir des informations supplémentaires sur l'effet des différents substituants sur l'équilibre entre les quatre espèces lithiées.



R= Me, TMS, Ph, Ph- $pCF_3$

Schéma 157 : L'étude DFT de la forme lithiée A'' avec les différents substituants (longueurs en Å, charges NBO)



### 3. Application vers la synthèse d'hétérocycles azotés

Les allènes obtenus ont ensuite été utilisés dans la synthèse d'hétérocycles azotés disubstitués, motifs que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives (Schéma 158) (cf. **chII.3.6.2.2**).

Cette réaction s'effectue en deux étapes : addition de l'allène **II.276** préalablement déprotoné sur une imine, puis cyclisation consécutive en présence d'un catalyseur afin de donner l'hétérocycle azoté correspondant **II.277**. En théorie, la chiralité du premier centre sera contrôlée par l'étape d'addition, et celle du deuxième centre par le transfert de la chiralité de l'allène. Il faut noter qu'au moment où ces travaux ont été effectués, l'équipe de Reissig n'avait pas encore publié ses travaux sur l'utilisation d'un allène disubstitué chiral dérivé du fructose dans la synthèse de dérivés de type pyrrolidine (cf. **chII.4.7.1**).

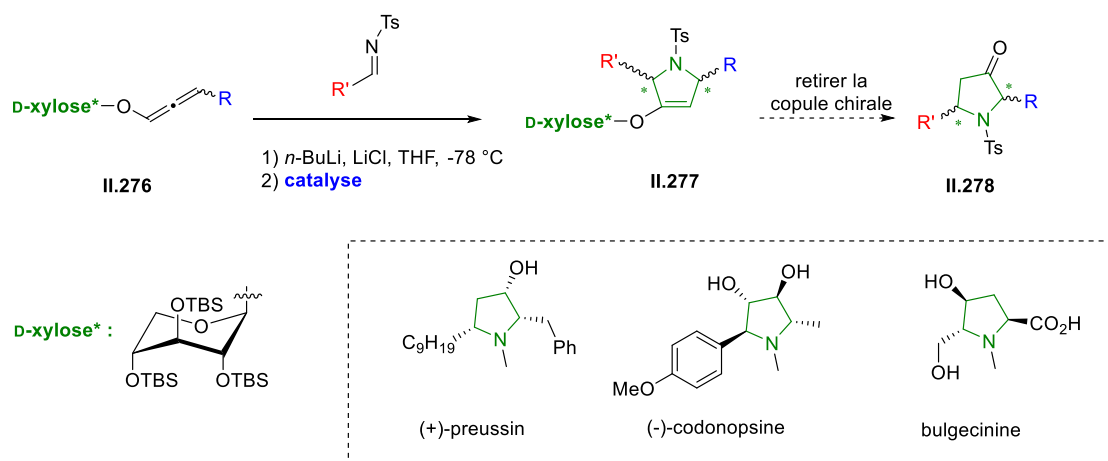


Schéma 158 : la synthèse d'hétérocycles azotés disubstitués

#### 3.1 Synthèse d'un hétérocycle azoté à partir d'un allène terminale **II.280**

##### 3.1.1 Synthèse du xyloside comportant une fonction allène terminale **II.280**

Pour mettre au point les conditions expérimentales de cyclisation, nous avons choisi de travailler dans un premier temps avec un xyloside méthylé comportant une fonction allène terminale **II.280**.

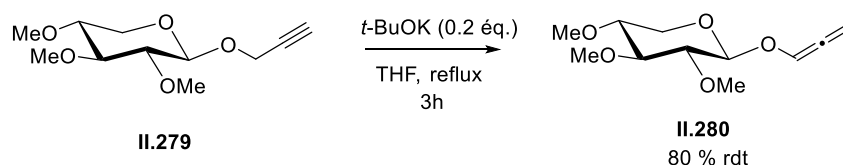


Schéma 159 : La réaction d'isomérisation pour former le xyloside **II.280**

Le propargyl xyloside **II.279** est isomérisé dans des conditions classiques basiques avec *t*-BuOK en quantité catalytique pour donner, après purification par chromatographie sur gel de silice, l'allène terminal correspondant **II.280** avec 80 % de rendement (Schéma 159).<sup>183</sup>

### 3.1.2 Addition et Cyclisation

Pour réaliser cette séquence réactionnelle, nous nous sommes inspirés des travaux décrits par l'équipe de Liu.<sup>195</sup> Dans un premier temps, l'allène **II.280** est déprotoné avec 2 équ. de *n*-BuLi puis la tosyl imine **II.281** est ajoutée à basse température (Schéma 160). L'intermédiaire allénylamine **II.282** est formé avec une conversion de 50 % sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (r.d. = 60 : 40). La cyclisation de cet intermédiaire a été ensuite réalisée dans les conditions décrites par Liu en présence d'une quantité catalytique de AgNO<sub>3</sub> pour conduire à la formation du dérivé hétérocyclique azoté **II.283** avec le même rapport diastéréoisomérique 60 : 40.

Nous pouvons constater que la stéréosélectivité au niveau de l'étape d'addition de l'allène sur l'imine est assez faible. La présence de groupements protecteurs plus encombrés tel que TBS, pourrait permettre d'avoir un meilleur contrôle de la stéréosélectivité de la réaction d'addition par effet stérique.

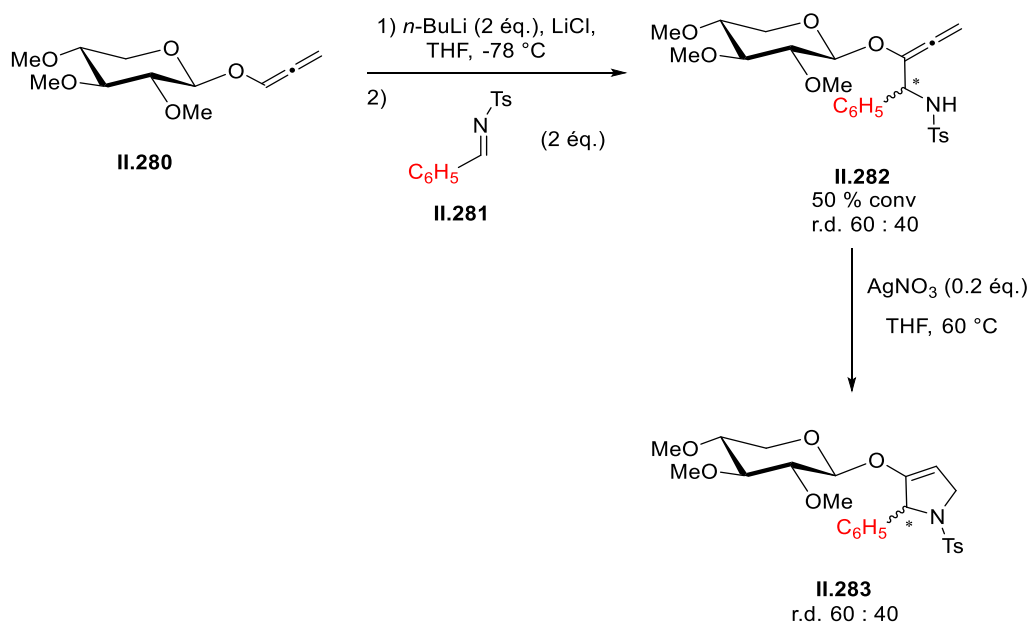


Schéma 160 : L'addition de **II.280** sur l'imine **II.281** puis la cyclisation

### 3.2 Synthèse d'hétérocycles azotés en deux étapes à partir d'allènes substitués

#### 3.2.1 Etape 1 : Réaction d'addition

Dans le but d'accéder à des hétérocycles azotés disubstitués, nous avons ensuite étudié l'addition de l'allène substitué avec un méthyle ayant des groupements protecteurs de type TBS **II.259** sur la tosyl imine **II.281** (Schéma 161).

Pour des raisons pratiques, cette étude a été effectuée à partir d'un mélange des deux épimères de l'allène méthylé **II.259** (*a*(*S*)/ *a*(*R*) 92 : 8) et du dérivé propargyle dans des proportions (90 : 10) (conditions optimisées pour la synthèse de l'allène méthylé **II.259** développées dans la section **ch II.2.2**).

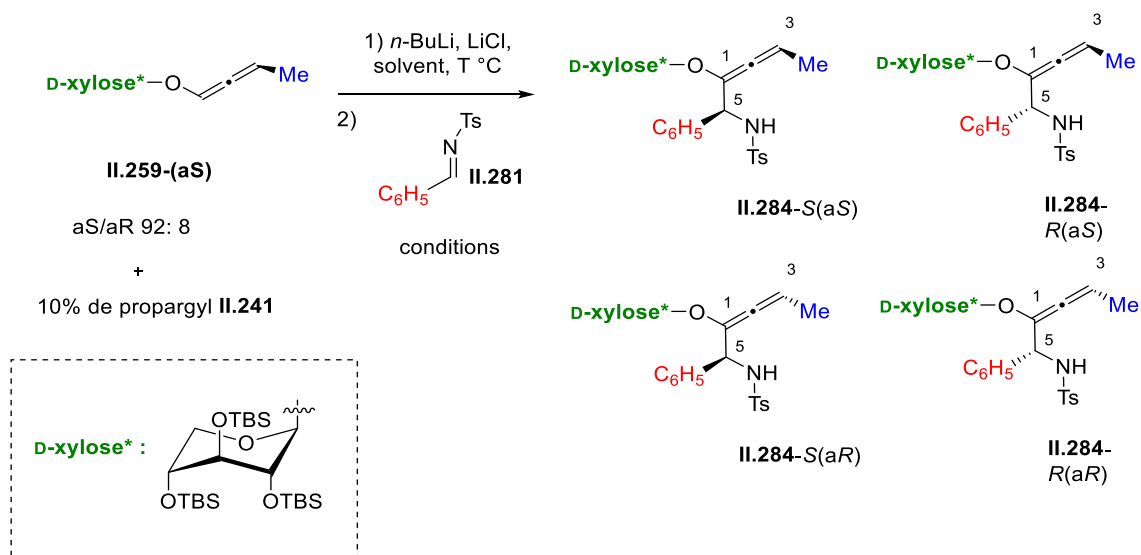


Schéma 161 : Réaction d'addition de **II.259** sur l'imine **II.281**

Entrée	Réactifs	Conditions	Solvant	Conv <sup>a</sup>
1	<i>n</i> -BuLi 1.1 éq., Imine 1.1 éq.	<b>-78 °C 1 h puis 2 h t.a.</b>	<b>THF</b>	<b>50 %</b>
2	<i>n</i> -BuLi 2 éq., TMEDA 2 éq., Imine 2.1 éq.	<b>-78 °C 2 h puis 3 h -78 °C puis nuit t.a.</b>	<b>THF</b>	<b>100 %</b>
3	<i>n</i> -BuLi 2 éq., TMEDA 2 éq., Imine 2.1 éq.	<b>-78 °C 2 h puis 3 h -78 °C puis nuit t.a.</b>	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	<b>100 %</b>
4	<i>n</i> -BuLi 2 éq., TMEDA 2 éq., Imine, 2.1 éq.	<b>-78 °C 2 h puis 3 h -115 °C puis nuit t.a.</b>	<b>THF</b>	<b>60 %</b>

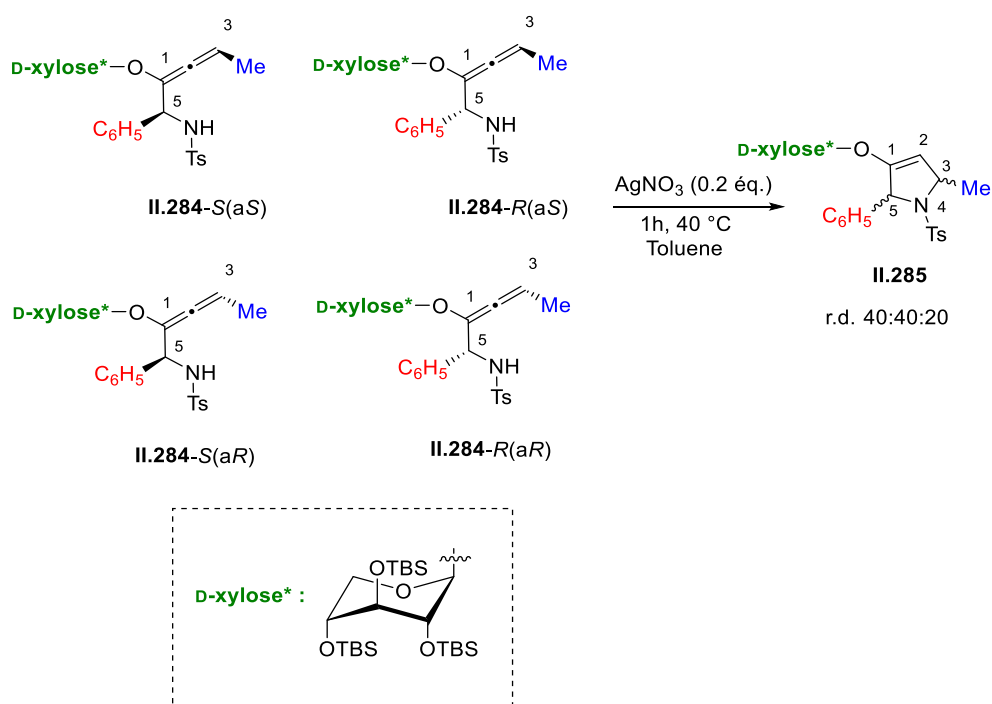
<sup>a</sup> conversion mesuré par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 19 : Résultats obtenus à partir de la réaction d'addition de **II.259** sur l'imine **II.281**

Deux équivalents de *n*-BuLi en présence de TMEDA se sont avérés nécessaires pour déprotoner complètement l'allène **II.259** en position 1 (entrées 1 et 2). L'addition sur l'imine (2 éq.) est effectuée en présence de LiCl pour augmenter la nucléophilie du substrat. L'excès d'imine sert à neutraliser l'excès de *n*-BuLi introduit. La conversion sur la première étape d'addition est mesurée par RMN <sup>1</sup>H en fonction de la quantité d'allène restante. La réaction d'addition est effectuée dans un premier temps dans le THF pendant 3 h à -78 °C suivie d'une nuit à température ambiante pour obtenir une conversion totale du substrat de départ en dérivé

allénylamine **II.284** (entrée 2). Des résultats similaires ont été obtenu en remplaçant le THF par de l'éther diéthylique (entrée 3). Une chute de la conversion a été observé quand l'étape de l'addition est effectuée à -115 °C (entrée 4).

Cette allénylamine **II.284** est ensuite cyclisée dans les conditions précédemment décrites (AgNO<sub>3</sub>, THF, 60 °C) pour conduire à l'hétérocycle azoté correspondant **II.285** avec un rendement de 60 % (le rendement a été calculé à partir des 90 % d'allène présent dans le mélange de départ, sans prendre en compte les 10 % du produit propargylique) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rapport de 40 : 40 : 20 déterminé par RMN <sup>1</sup>H (Schéma 162).



Les deux diastéréoisomères majoritaires de **II.285** qui intègrent chacun pour 40 devraient correspondre aux diastéréoisomères du cycloadduit, ayant la même configuration en C5. Ce carbone asymétrique correspond au nouveau centre asymétrique induit lors de l'étape d'addition sur l'imine.

Les deux autres diastéréoisomères minoritaires de **II.285** sont difficiles à intégrer séparément. Ces diastéréoisomères correspondraient alors à la configuration opposée au niveau du C5.

En utilisant ces conditions réactionnelles de cyclisation, nous ne constatons aucune diastéréosélectivité induite par la chiralité de l'allène (création du centre asymétrique en C3). Il semblerait que dans ces conditions réactionnelles la chiralité de l'allène soit perdue par une épimérisation totale avec le sel d'argent lors de l'étape de cyclisation. Cet aspect sera confirmé dans la suite du manuscrit (cf. 4.4).

En utilisant les conditions optimisées ci-dessus, nous avons également effectué cette réaction d'addition, à partir de l'imine fluorée **II.286** pour suivre la réaction par RMN  $^{19}\text{F}$  et déterminer les rapports de diastéréosélectivité (Schéma 163).

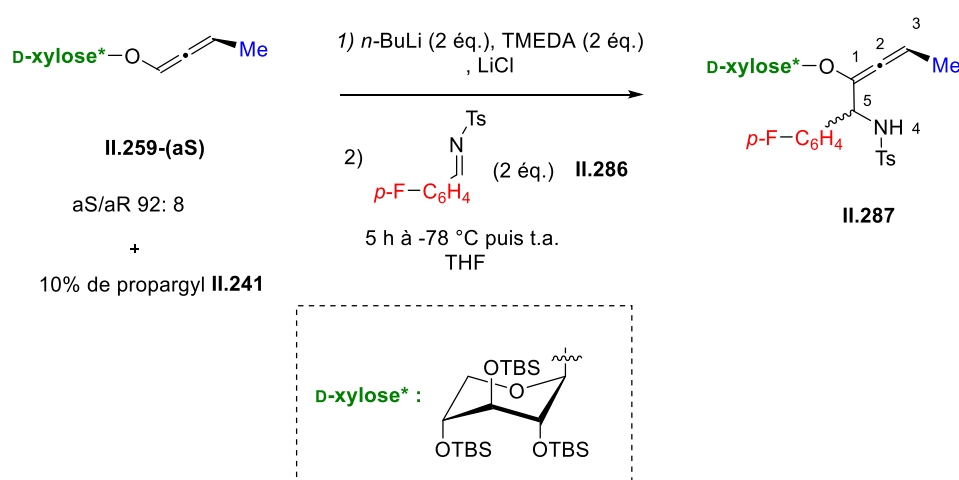


Schéma 163 : Réaction d'addition de **II.259** sur l'imine **II.286**

Le spectre de RMN  $^{19}\text{F}$  du mélange brut réactionnel a montré deux signaux dans un rapport 80 : 20 correspondants à un mélange de diastéréoisomères de l'allénylamine **II.287** (Figure 13).

La réaction d'addition sur l'imine **II.286** a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment. Le spectre de RMN  $^{19}\text{F}$  du mélange brut réactionnel a montré deux pics qui intègrent pour 80 : 20 correspondants aux mélanges de diastéréoisomères de l'allénylamine **II.287-S(aS)**, **II.287-S(aR)**, **II.287-R(aS)** et **II.287-R(aR)**.

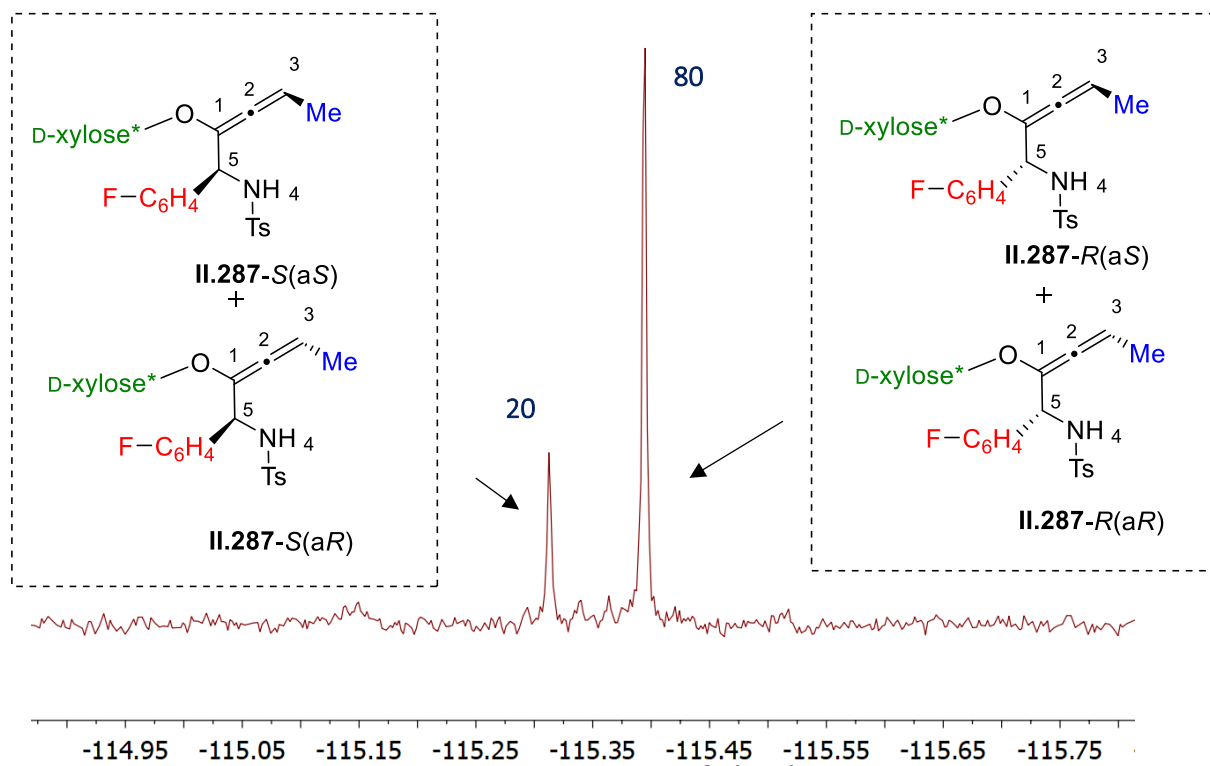


Figure 13: Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  du mélange de diastéréoisomères de l'allénylamine **II.287**

Pour plus de clarté dans la description des résultats, nous allons prendre en compte la configuration de l'allène majoritaire (aS) et les résultats des cyclisations, pour supposer pour la suite que les diastéréoisomères avec le groupement fluoré  $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$  en C5 pointant vers l'arrière (*R*) intègrent pour 80. Ce signal représente donc deux épimères de l'allénylamine **II.287-R** en position C3 (Me pointant vers l'arrière (aR) et vers l'avant (aS)) issus de l'addition. Tandis que pour le signal qui intègre pour 20, il représente aussi deux épimères de l'allénylamine **II.287-S** en position C3, et avec la même configuration minoritaire en C5 ( $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$  en C5 pointant vers l'avant (*S*)) issue de l'addition.

Ces hypothèses de travail seront vérifiées dans la suite du manuscrit par la détermination de la configuration relative des cycloadduits correspondants par des expériences NOE en RMN

### 3.2.2 Etape 2 : Réaction de cyclisation

Nous avons ensuite exploré les conditions opératoires de l'étape de cyclisation, dans le but d'avoir un transfert maximal de la chiralité de l'allénylamine précédemment obtenue et minimiser son épimérisation (Schéma 164). Ces réactions ont été effectuées à partir d'un mélange 80 : 20 de l'allénylamine fluorée **II.287** synthétisée précédemment.

Pour la suite de la description des résultats, nous avons nommé comme indiqué sur le schéma 154 les différents cycloadduits obtenus à partir de cette allénylamine **II.287**. Les cycloadduits **II.288-5R,3R TRANS** et **II.288-5R,3S CIS** seraient donc issus de la cyclisation des diastéréoisomères de l'allénylamine **II.287-R(aS)** et **II.287-R(aR)** ayant le groupement fluoré *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> en C5 pointant vers l'arrière *R* (majoritaire intégrant pour 80) et les cycloadduits *cis* **II.288-5S,3R** et *trans* **II.288-5S,3R**, quant à eux seraient issus des diastéréoisomères de l'allénylamine **II.287-S(aS)** et **II.287-S(aR)** ayant le groupement fluoré *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> en C5 pointant vers l'avant *S* (Schéma 164).

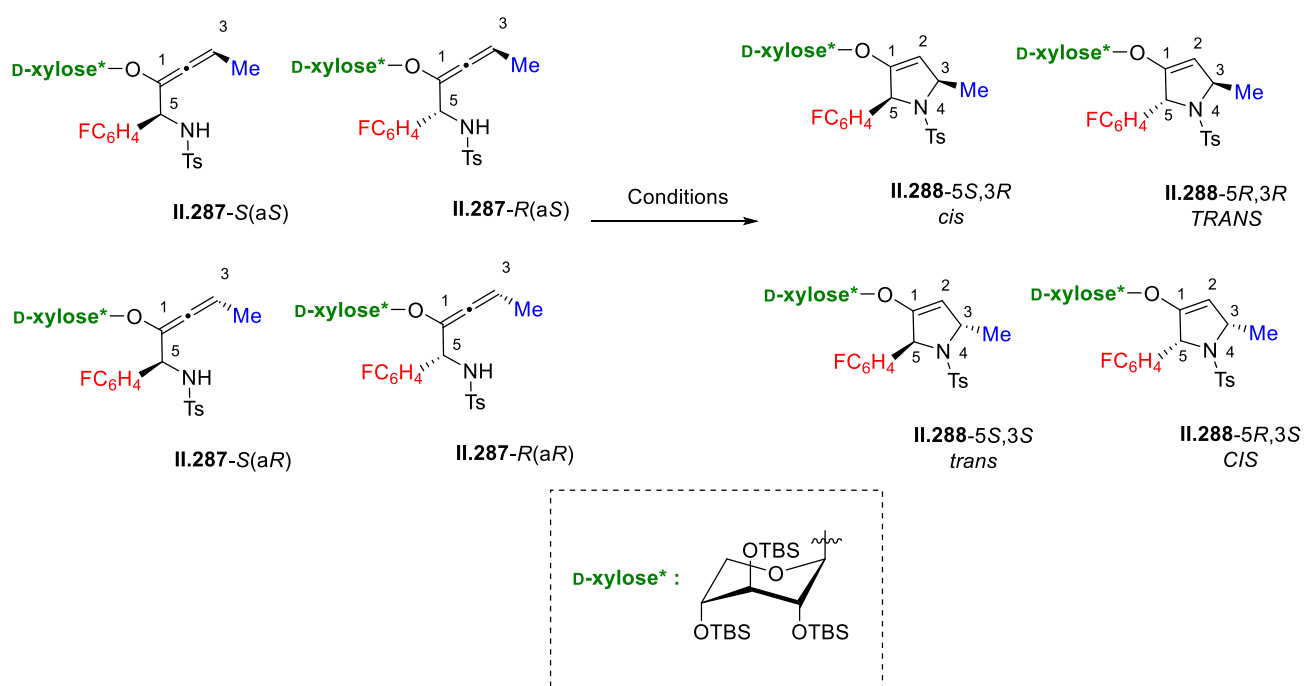


Schéma 164 : Réaction de cyclisation de **II.287**



Les différentes conditions étudiées sont présentées dans le tableau 20 et les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  sont présentés dans la figure 14. Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  ont été calibrés par l'utilisation de l'imine fluorée comme référence (-101.1 ppm).

Dans un premier temps, nous avons utilisé les conditions décrites par Liu qui consistent à faire réagir l'allénylamine trisubstituée obtenue précédemment **II.287** avec  $\text{AgNO}_3$  dans le toluène ou le THF en chauffant à 60 °C. Des essais multiples avec ces conditions ont conduit à chaque fois à la dégradation ou l'épimérisation complète de l'allène de départ. (Tableau 20, entrée 1)

Ce résultat nous a conduit à tester d'autres conditions de cyclisation. Nous avons ainsi fait varier la nature du sel ou du complexe métallique, du solvant et de la base.

Entrée	Catalyseur	Solvant	T(°C)	Temps	r.d. <sup>a</sup>
					<i>TRANS : cis ou/et trans : CIS</i>
1	$\text{AgNO}_3$ (1 mol%)	Toluène ou THF	40	3 h	<b>40 : 20 : 40</b>
2	<i>t</i> -BuOK	DMSO	t.a.	12 h	<b>65 : 35 : 0<sup>b</sup></b>
3	$\text{AgNO}_3$ (1 mol%)	Acétone + $\text{H}_2\text{O}^c$	t.a.	12 h	<b>60 : 20 : 20</b>
4	$\text{KAuCl}_4$ (1 mol%)	Acétone + $\text{H}_2\text{O}^c$	t.a.	12 h	<b>80 : 15 : 5</b>
5	$\text{KAuCl}_4$ (1 mol%)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	t.a.	12 h	-
6	(DMS)AuCl (1 mol%)	Acétone + $\text{H}_2\text{O}^c$	t.a.	12 h	<b>65 : 20 : 15</b>
7	AuCl (1 mol%)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	t.a.	12 h	<b>60 : 20 : 20</b>
8	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}$ (1 mol%)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	t.a.	12 h	<b>12 : 20 : 68</b>
9	Complexe d'Echavarren (1 mol%)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	t.a.	12 h	<b>6 : 20 : 74</b>

<sup>a</sup> : Proportion déterminée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  sur le produit brut. <sup>b</sup> 50 % de l'allénylamine **II.287** n' a pas cyclisé <sup>c</sup>  $\text{CaCO}_3$  (2 éq.)

Tableau 20 : Résultats obtenus à partir de la réaction de cyclisation de **II.287** dans différentes conditions

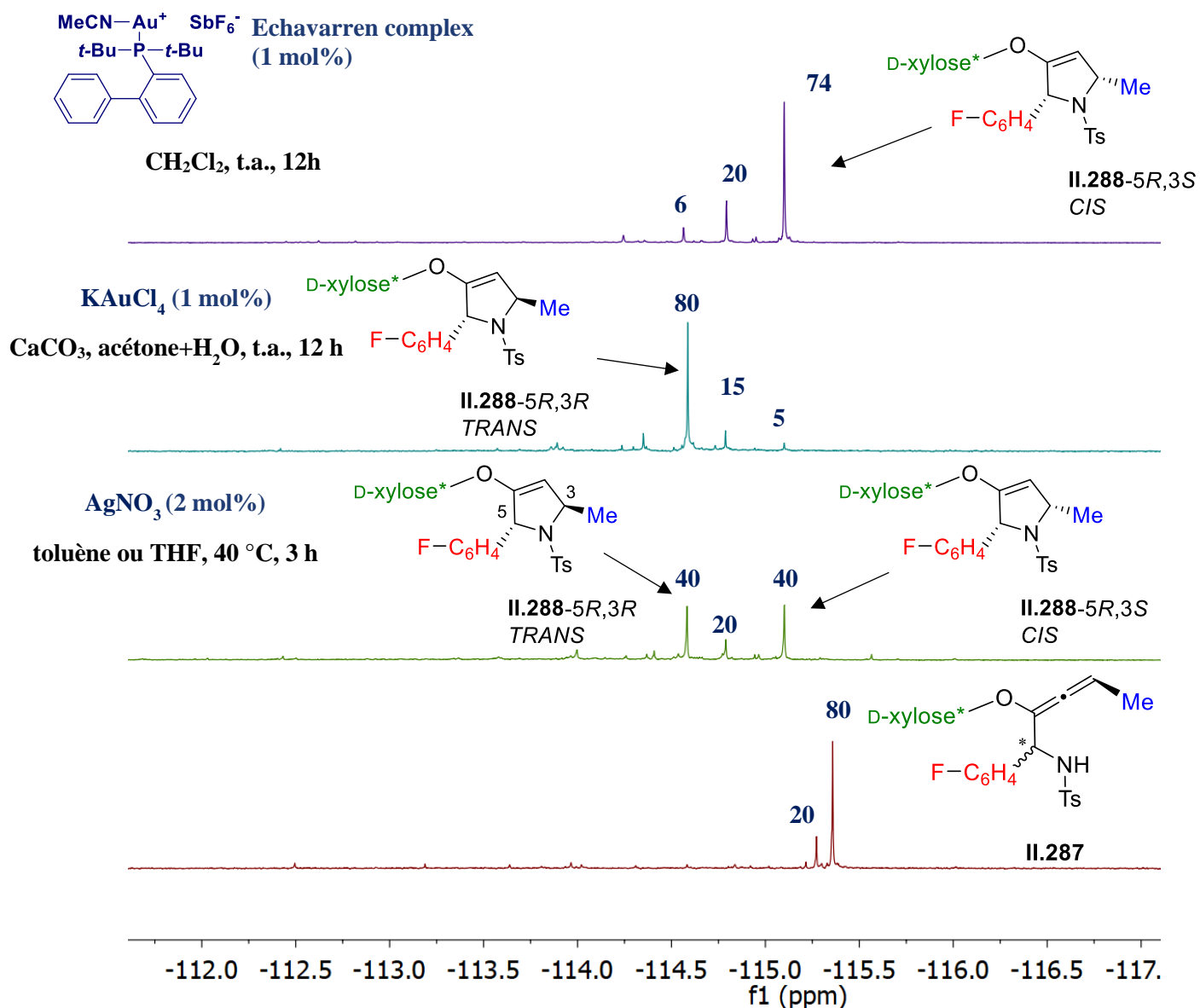


Figure 14 : Spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  de brut des réactions de cyclisation

Ensuite, la réaction a été effectuée dans les conditions de Toshiro où aucune épimérisation des dérivés allénylamines **II.289** utilisés n'était observée (Schéma 165).<sup>171</sup> Dans un mélange acétone /  $\text{H}_2\text{O}$  en présence de  $\text{CaCO}_3$  (2 équ.) à t.a., avec le nitrate d'argent comme catalyseur, nous avons ainsi observé une baisse de l'épimérisation de notre allénylamine **II.287** (mélange de diastéréoisomères) avec un rapport diastéréoisomérique de (60 : 20 : 20) (Tableau 20, entrée 3).

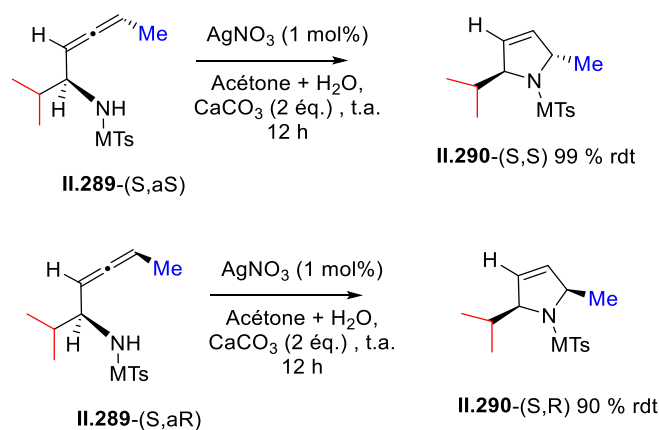


Schéma 165 : Cyclisation des dérivés allénylamine **II.289** rapporté par Toshiro

En conservant ces conditions (mélange acétone + eau) et en remplaçant le nitrate d'argent par un sel d'or tel que  $\text{KAuCl}_4$  (1 mol%) ou  $(\text{DMS})\text{AuCl}$  (1 mol%), nous obtenons cette fois-ci une épimérisation partielle dans le cas du  $(\text{DMS})\text{AuCl}$ , et quasiment aucune épimérisation avec  $\text{KAuCl}_4$  (Tableau 20, entrées 4 et 6). Avec ce dernier sel d'or nous avons pu également isoler majoritairement le cycloadduit **II.288-5R,3R TRANS** avec un très bon rapport diastéréoisomérique (80 : 15 : 5 déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$ , Figure 14), avec un rendement global de 69 % sur les 3 étapes. Ce diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie et caractérisé par RMN. La configuration relative *trans* a pu être attribuée grâce à des séquences de RMN NOESY décrites dans la suite de ce manuscrit (cf. 4.3). Par corrélation avec la configuration de l'allène majoritaire **II.259-(aS)**, nous avons proposé que les deux centres asymétriques formés en 2 et 4 présentaient respectivement les configurations 5R et 3R (résultat en attente d'une confirmation par la DRX). A l'inverse de ce qui est fait dans la littérature,<sup>193</sup> nous avons déterminé la configuration des cycloadduits par corrélation à partir de l'allène méthylyé de départ. Malheureusement, nous n'avons pas pu isoler les autres diastéréoisomères minoritaires de façon pure pour les caractériser.

Ensuite nous avons réalisé la cyclisation en présence de  $\text{KAuCl}_4$  et d' $\text{AuCl}$  en remplaçant le mélange acétone / eau par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tableau 20, entrées 5 et 7). Ce changement a conduit à une dégradation des allénylamine dans l'expérience réalisée avec  $\text{KAuCl}_4$  et une épimérisation partielle avec un rapport diastéréoisomérique de 60 : 60 : 20 avec celle utilisant  $\text{AuCl}$ .

De façon très intéressante, l'utilisation des complexes d'or cationiques tels que  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}$  (1 mol%) ou le complexe d'Echavarren (1 mol%) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ont permis la formation du cycloadduit **II.288-5R,3S CIS** majoritairement avec de bons rapports diastéréoisomériques (74

: 20 : 4) et (68 : 20 : 12) (Tableau 20, entrées 8 et 9). Ce diastéréoisomère majoritaire CIS a été isolé par chromatographie et caractérisé par RMN. Nous pouvons constater qu'il est de configuration *cis* grâce à la NOESY (décrit dans la suite du manuscrit (cf. 4.3). Par corrélation avec la configuration de l'allène majoritaire, nous avons attribué la configuration des deux centres asymétriques formés pour les carbones en position 2 et 4 respectivement comme 5*R* et 3*S*.

Ces résultats pourraient être attribués à une inversion de la chiralité de l'allène pendant l'épimérisation. Une étude mécanistique sera effectuée dans la suite de ce manuscrit (cf. 4.5)

Enfin, nous avons testé des conditions basiques, avec *t*-BuOK, pour obtenir la formation de deux diastéréoisomères avec un rapport diastéréoisomérique de 65 : 35. Cependant sur le spectre de RMN <sup>19</sup>F, les signaux des diastéréoisomères de l'allénylamine de départ représentent 50 % de l'intégration totale. Dans les travaux récents de Reissig, il a été constaté que la cyclisation des allénylamines pour aboutir à une configuration *trans* était très lente dans ces conditions, ce qui peut expliquer les 50 % d'allénylamine restant.

Pour compléter cette étude, nous avons réalisé quelques études mécanistiques expérimentales et théoriques. Dans un premier temps, nous avons étudié l'épimérisation de l'allène en présence du nitrate d'argent (Schéma 166). La réaction a été réalisée à partir de l'allène sous la forme d'un mélange d'épimères (en position C3 : Me pointant vers l'avant et Me pointant vers l'arrière). Au bout de 15 minutes, le ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H des deux épimères a évolué de 92 : 8 en début de réaction à 50 : 50 à la fin.

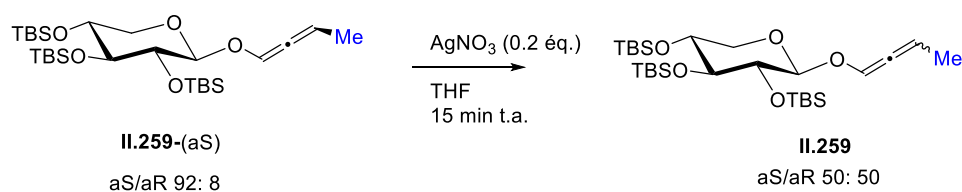


Schéma 166 : Epimérisation de l'allène **II.259**-(aS) en présence du nitrate d'argent

Nous avons ensuite engagé ce mélange 50 : 50 d'épimères **II.259** dans la réaction d'addition sur l'imine fluorée (Schéma 167). La RMN <sup>19</sup>F a montré deux signaux dans un rapport 80 : 20, de façon similaire au spectre obtenu précédemment en partant d'un mélange d'épimères 92 : 8. Ceci permet de confirmer que le rapport diastéréoisomérique 80 : 20 correspond à la diastéréosélectivité du centre formé après l'addition sur l'imine, et ne prend pas en compte la chiralité de l'allène.

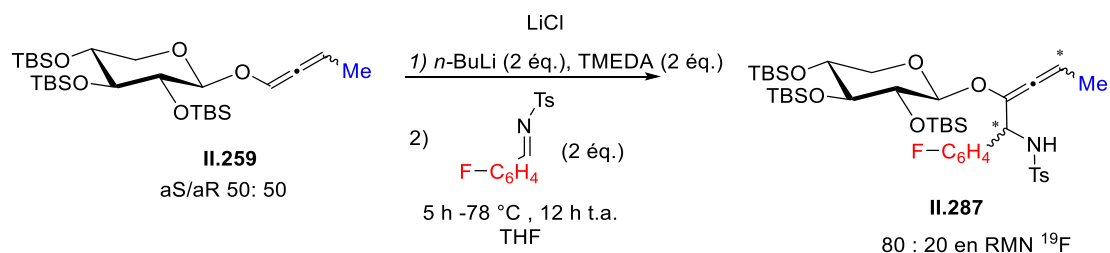


Schéma 167 : Réaction d'addition de **II.259** sur l'imine **II.286**

Nous avons ensuite effectué une réaction de cyclisation à partir de l'allénylamine obtenue précédemment **II.287** en présence de  $\text{KAuCl}_4$  (Schéma 168). Nous avons obtenu un ratio des diastéréoisomères du cycloadduit de (40 : 20 : 40), qui correspond au résultat obtenu en présence d' $\text{AgNO}_3$  (Tableau 20, entrée 1) après épimérisation complète de l'allène.

En utilisant le complexe d'Echavarren, nous obtenons un résultat équivalent avec un rapport diastéréoisomérique identique. Ce résultat nous a quelque peu surpris compte tenu du mécanisme de cyclisation décrit dans la littérature et évoqué précédemment en présence de complexes cationiques qui devrait conduire de façon sélective à un diastéréoisomère majoritaire.

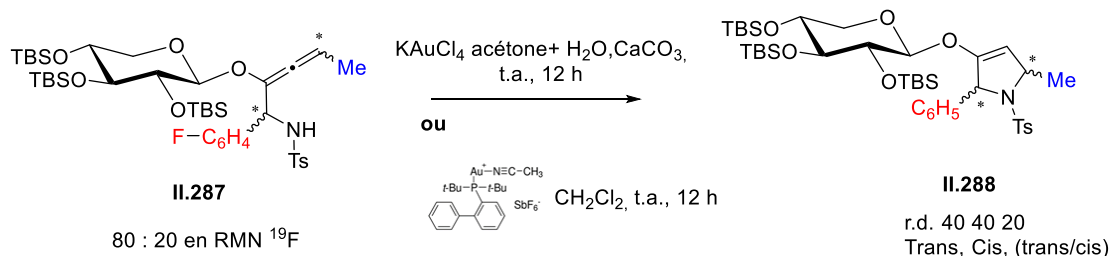


Schéma 168 : Réaction de cyclisation de **II.287**

### 3.3 Détermination de la configuration *cis* et *trans* des hétérocycles azotés

Les différentes expériences de RMN NOESY ont permis de déterminer la configuration (*trans* ou *cis*) des hétérocycles obtenus.

Les expériences de RMN NOESY effectuées sur le cycloadduit **II.288-5R,3R TRANS** isolé après cyclisation en présence de  $\text{KAuCl}_4$  ont montré des tâches de corrélation d'une part entre les protons en position 7' et 11' avec le proton 3', et d'autre part, entre le proton en 5' et le groupement méthyle en 4' (Schéma 169). De ces observations, nous en déduisons que les substituants méthyle (en 4') et  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$  (en 5') ont une configuration relative *trans*. Cette configuration a été confirmée en effectuant les mêmes expériences sur le diastéréoisomère majoritaire du cycloadduit **II.288-5R,3S CIS** obtenu par cyclisation en présence du complexe d'Echavarren. Dans ce cas, nous avons noté l'absence des mêmes tâches de corrélation et en revanche, la présence de nouvelles corrélations entre les protons en 8' et 10' avec le  $\text{CH}_3$  en 4' permettant d'attribuer une configuration relative *cis* cette fois-ci pour les deux substituants méthyle (en 4') et  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$  (en 5').

A l'inverse de ce qui est proposé dans la littérature,<sup>193</sup> nous avons déterminé la configuration des cycloadduits par corrélation à partir de l'allène méthylé de départ. Des expériences supplémentaires seront effectuées pour confirmer la configuration absolue du centre chiral en 5'.

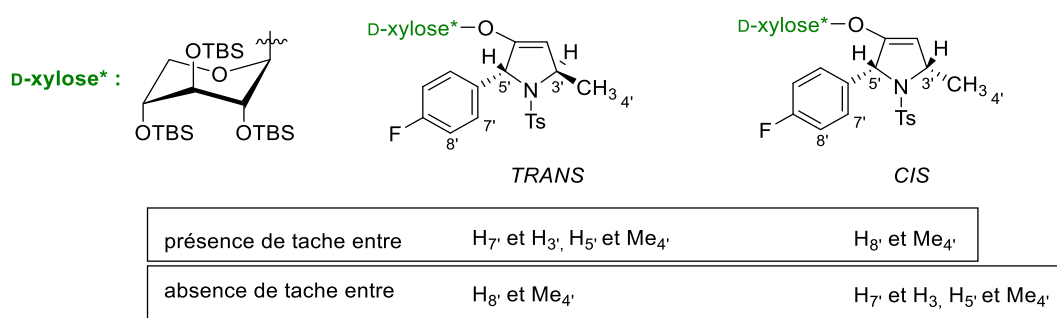


Schéma 169 : Détermination de la configuration *cis* et *trans* des hétérocycles azotés

### 3.4 Les études mécanistiques

#### 3.4.1 D'après les résultats expérimentaux et la littérature

Pour essayer de rationaliser les résultats de cyclisation, nous avons aussi étudié les différents travaux dans la littérature.

Les équipes de Krause et Widenhoefer ont rapporté de nombreuses études sur les réactions d'allènes chiraux catalysés à l'or, en particulier des réactions de cyclisation d'hydroxy-allènes et d'amino-allènes.

L'équipe de Krause a rapporté la cyclisation d'hydroxy-allènes **II.289** et d'amino-allènes **II.291** chiraux catalysée en présence de sels d'or (I) et (III) pour former des hétérocycles correspondants **II.290** et **II.292** (Schéma 170).<sup>170,205,206</sup> En cours de ces réactions, une épimérisation de l'allène a été observée, surtout avec certains substituants sur l'allène tels que les groupements aromatiques. La présence d'additif tel que *i*-Pr<sub>2</sub>NH, pyridine et 2,2'-bipyridine a montré des capacités pour minimiser l'épimérisation de l'allène pour permettre un transfert total de la chiralité. Par sa coordination au proton de la fonction hydroxyle ou amine (déprotonation partielle) l'additif permet d'augmenter la nucléophilie et d'accélérer l'étape de l'addition et ainsi stabiliser le complexe d'or. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la 2,2'-bipyridine.

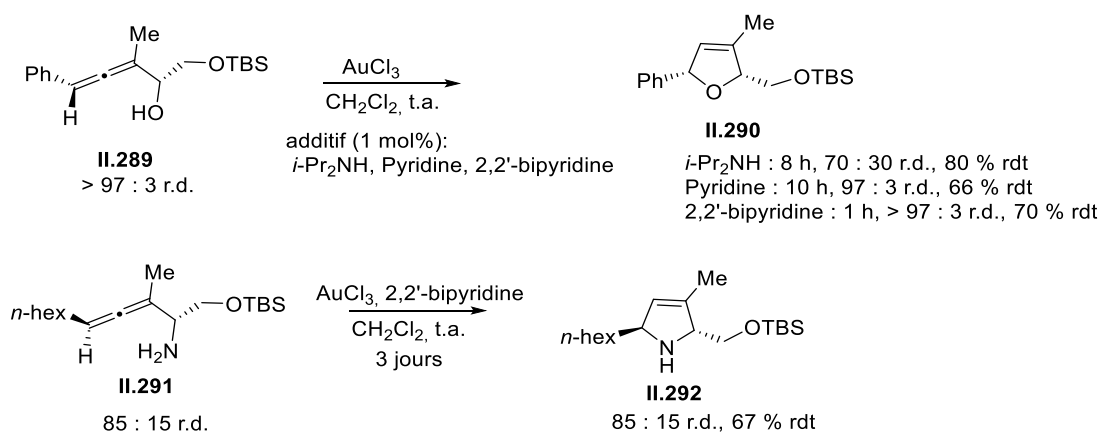


Schéma 170 : Cyclisation d'hydroxy-allènes et d'amino-allènes chiraux catalysée en présence de sels d'or (I) et (III)

L'utilisation de CaCO<sub>3</sub> comme additif dans des réactions de cyclisation d'amino-allènes **II.293** et d'hydroxy-allènes **II.295** a été rapportées de nombreuse fois dans la littérature (Schéma 171).<sup>207-211</sup> Comme pour les additifs précédemment décrits, le CaCO<sub>3</sub> n'est pas assez basique

pour déprotoner le proton d'une amine protégée, mais assez pour coordonner le proton et augmenter la nucléophilie de l'azote pour activer l'étape de l'addition.

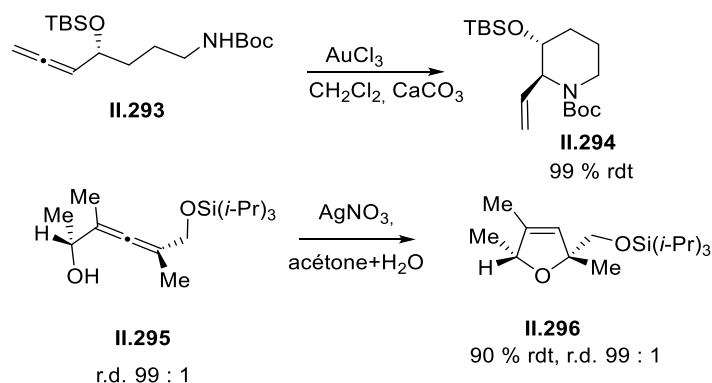


Schéma 171 : Cyclisation d'hydroxy-allènes et d'amino-allènes chiraux catalysée en présence de  $\text{CaCO}_3$

L'utilisation de l'eau comme solvant en présence de  $\text{HAuCl}_4$  comme catalyseur a permis de réduire l'épimérisation d'hydroxy allène et allénylamine.<sup>212</sup> L'emploi d'un mélange eau/THF pour des raisons de solubilité a permis de cycliser l'allénylamine **II.297** protégés de façon efficace sans aucune épimérisation avec d'excellents rendements (Schéma 172). En effet, les solvants faiblement coordonnants permettent de diminuer la réactivité du catalyseur à base d'or et d'argent, ce qui a permis d'améliorer la diastéréosélectivité

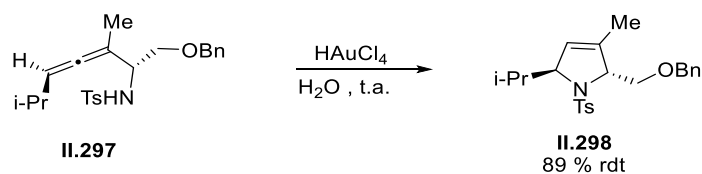


Schéma 172 : Cyclisation d'allénylamine **II.298**

En conclusion de la littérature, les résultats obtenus avec les conditions de cyclisation en présence de  $\text{KAuCl}_4$  va dans le même sens pour permettre d'effectuer la cyclisation sans épimérisation de l'allène. En effet, l'utilisation d'un mélange acétone eau en présence de  $\text{CaCO}_3$  permet la diminution de l'épimérisation tout en activant l'étape de l'addition.



L'équipe de Widenhofer a rapporté plusieurs études sur la cinétique de la racémisation d'allènes 1,3-disubstitués par des complexes d'or (Schéma 173).<sup>213-215</sup> Il a été montré l'existence d'un mécanisme d'échange rapide et réversible d'allènes à partir de complexes cationiques d'or (I)  $\pi$ -allène **II.299**. Dans un premier temps, les études de RMN à température variable du complexe d'or(I) ont montré la possibilité d'échanges de face  $\pi$  ( $\Delta G < 10$  kcal mol) par des intermédiaires chiraux  $\eta^1$ -allène **II.300**. Par contre, la racémisation de l'allène par la formation d'un intermédiaire **II.302** achiral  $\eta^1$ -allylic cationique (II) s'effectue avec des barrières énergétiques plus élevées ( $\Delta G = 17.4$  kcal mol).

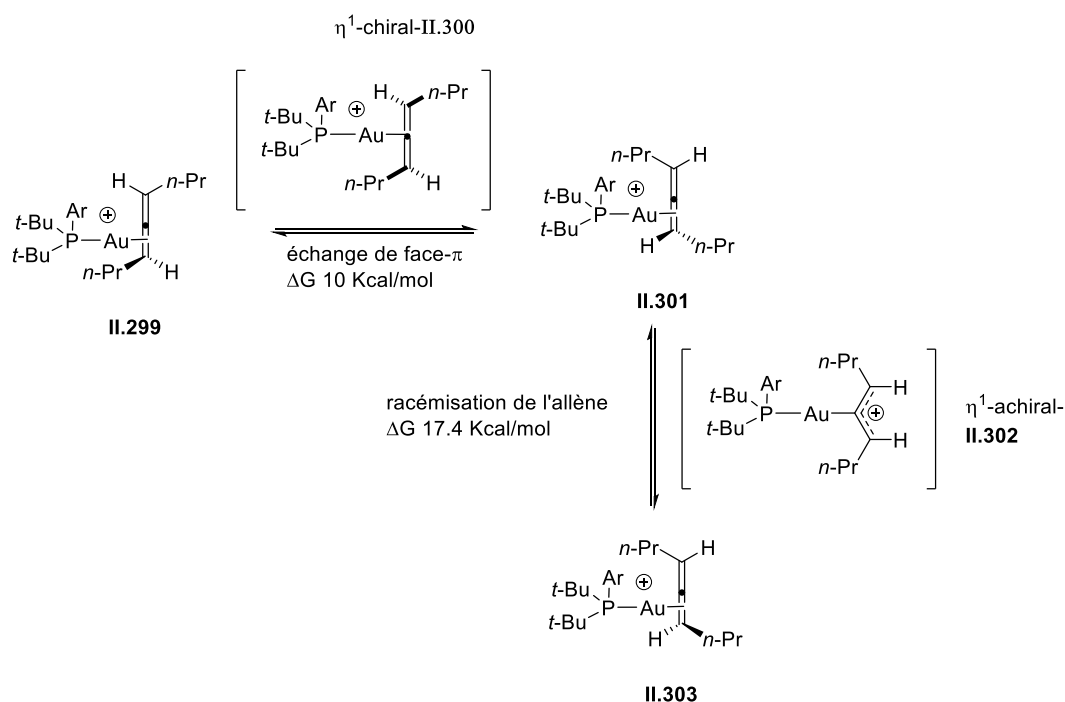


Schéma 173 : Racémisation d'allènes 1,3-disubstitués par des complexes d'or

Dans notre cas, le mécanisme de cyclisation en présence des complexes d'or cationiques tels que  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}$  ou le complexe d'Echavarren procéderait *via* un intermédiaire de type allyl cation **II.306** en équilibre avec des formes *pro-cis*-**II.305** et *pro-trans*-**II.305** (Schéma 174). Nous pouvons supposer que l'inversion de la chiralité de l'allène doit se produire lors du passage par l'intermédiaire allyl cation **II.306**, la forme *pro-cis*-**II.305** doit réagir plus rapidement pour des raisons stériques ou électroniques, en présence du complexe d'or cationique encombré. Ceci pourrait déplacer l'équilibre pour former majoritairement le diastéréoisomère *cis*-**II.307** du cycloadduit. L'équipe de Reissig a reporté que dans son cas la

cyclisation catalysée par  $\text{AgNO}_3$  des allénylamines *cis* est plus favorable que des allénylamines *trans*.

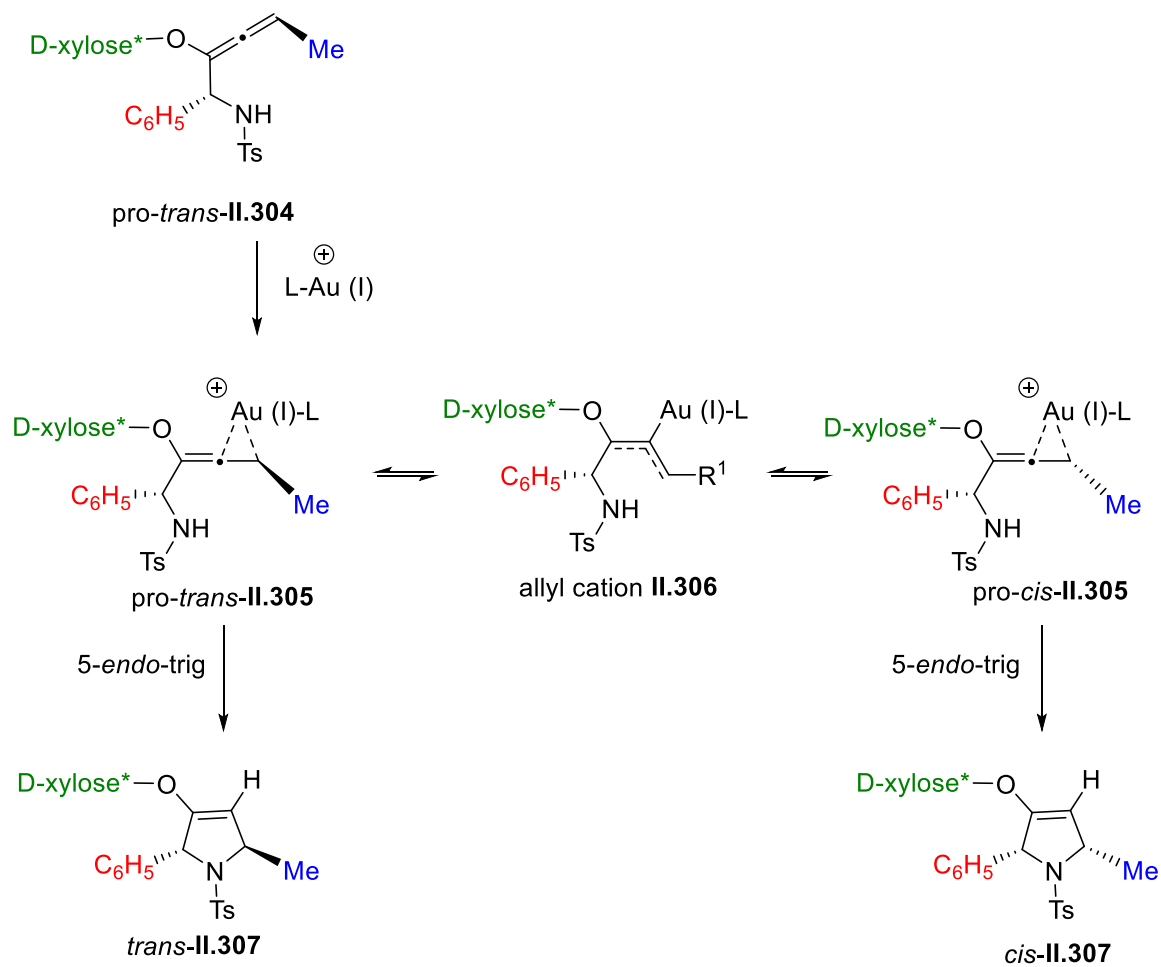
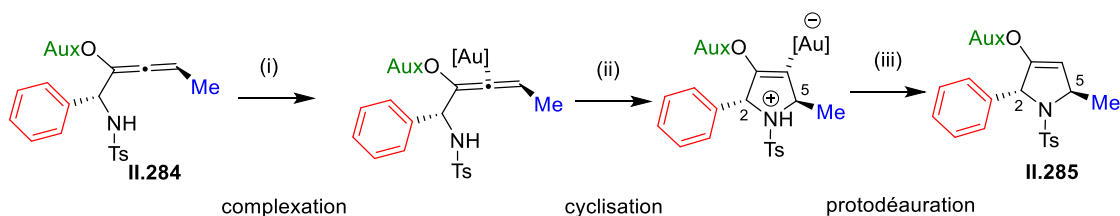


Schéma 174 : Mécanisme proposé pour la cyclisation des xylosides allénylamines

### 3.4.2 D'après la DFT

L'objectif de ce travail, est d'apporter une meilleure compréhension de la réaction de cyclisation qui a permis d'accéder à différents hétérocycles azotés **II.285** avec de bonnes diastéréosélectivités en fonction du catalyseur d'or et des conditions réactionnelles. Pour atteindre cet objectif, les méthodes de chimie quantique (DFT) ont été utilisées, en collaboration avec le Dr. Yves Gimbert (DCM, Grenoble), de manière à étudier : (i) la complexation de différents fragments d'or ( $\text{AuCl}_3$  ou  $\text{PPh}_3\text{Au}^+$ ) à des allénylamine **II.284** et (ii) leur cyclisation pour former les intermédiaires or-hétérocycle (Schéma 175). La dernière étape de protodéauration (iii) n'a pas été calculée dans le cadre de ce travail. Ces études devraient nous permettre d'émettre des hypothèses quant à la stéréosélectivité de ces réactions.



Les calculs théoriques ont été effectués avec le working package Gaussian 09 au niveau B3LYP/6-31g(d,p) pour les éléments du groupe principal (H, C, N, O, P, S, Cl, Si) et SDD pour l'au. Un tel niveau a pu permettre d'accéder à des minimisations dans un temps raisonnable étant donné la taille des systèmes que nous n'avons pas simplifié (conservation de tous les groupements TBS).

L'influence du solvant (dichlorométhane ou acétone) a été prise en compte avec un calcul « single point » suivant la procédure SMD implémentée dans G09.

La nature des espèces minimisées a été déterminée par leur fréquence.

Pour les cyclisations, une approche par rapprochement des atomes impliqués dans la future liaison C-N a été employée.

Lié à la présence des multiples liaisons Si-CH<sub>3</sub> et une structure présentant un nombre très important de degrés de liberté, toutes les tentatives de localisation d'états de transitions pour ces cyclisations ont échouées, par l'impossibilité de stabiliser une structure proche d'un état de transition, point de départ obtenu après un scan de la surface d'énergie.

### Mécanisme conditions A (AuCl<sub>3</sub>) (Schéma 176):

Dans un premier temps, nous avons étudié la coordination de AuCl<sub>3</sub> à l'allénylamine majoritaire (2*R*,5*S*) pour former le complexe **C** (Figure 15) avec le sucre en conformation axiale qui, d'après les études RMN <sup>1</sup>H, devrait prévaloir à température ambiante, c'est-à-dire les conditions catalytiques employées. Cette coordination de l'or mène à une déformation de l'allène avec des distances C-C de 1.34 Å et 1.43 Å et un angle C-C-C de 127 ° avec une liaison Au-C(m) de 2.07 Å (Tableau 21, Schéma 176).

Afin de vérifier que le complexe **C** est en effet le composé majoritaire en solution, nous avons d'abord calculé l'énergie du complexe **A** avec le sucre en conformation équatoriale. Ce complexe est de 6.5 kcal/mol plus haut en énergie, mais il n'y a pas de grandes différences structurales concernant le fragment Au-allényl entre **A** et **C**.

Comme nous avons montré que, sous certaines conditions, AuCl<sub>3</sub> peut induire une épimérisation de l'allène nous avons ensuite étudié les structures des complexes **B** et **D** avec la configuration *aR* sur l'allène. Tandis qu'il n'y a pas de différence importante entre les structures **C** et **D**, pour **B** l'angle C-C-C a fortement diminué (118 °) et la liaison Au-C(m) est la plus courte des quatre complexes avec 2,04 Å.

D'un point de vue thermodynamique, le complexe **C** est le plus stable, mais un équilibre avec **D** (et **B**) est envisageable à température ambiante, d'où le problème potentiel d'épimérisation. Il est à noter que par rapport à **A** et **C**, l'influence de la conformation du sucre est moindre pour les complexes **B** et **D**.

Par la suite, nous avons étudié la cyclisation des complexes **C** et **D** aux hétérocycles correspondants **E** (*trans*) (Figure 15) et **F** (*cis*). Dans les complexes **E** et **F**, on observe un raccourcissement de la liaison Au-C à 2,01 Å et de la liaison C(m)-C(O) 1,34 Å, ainsi qu'un rallongement considérable de la liaison C(O)-O 1,35 Å. La charge négative semblerait donc être distribuée sur le fragment O-C-C-[Au].

Le complexe **E** est faiblement plus stable que son précurseur **C** (-1,9 kcal/mol), tandis que la cyclisation de **D** au complexe **F** est fortement exothermique (-16,9 kcal/mol). La taille des complexes n'a pas permis d'obtenir des états de transitions pour la cyclisation et nous ne disposons pas, pour le moment, d'information sur la cinétique de la réaction. Des études supplémentaires seront donc à mener. Il semblerait néanmoins que les conditions de la catalyse, présence ou non de CaCO<sub>3</sub> et utilisation d'un solvant polaire (acétone/eau) jouent un rôle important - et encore à élucider - sur l'équilibre entre les complexes **C** et **D**.

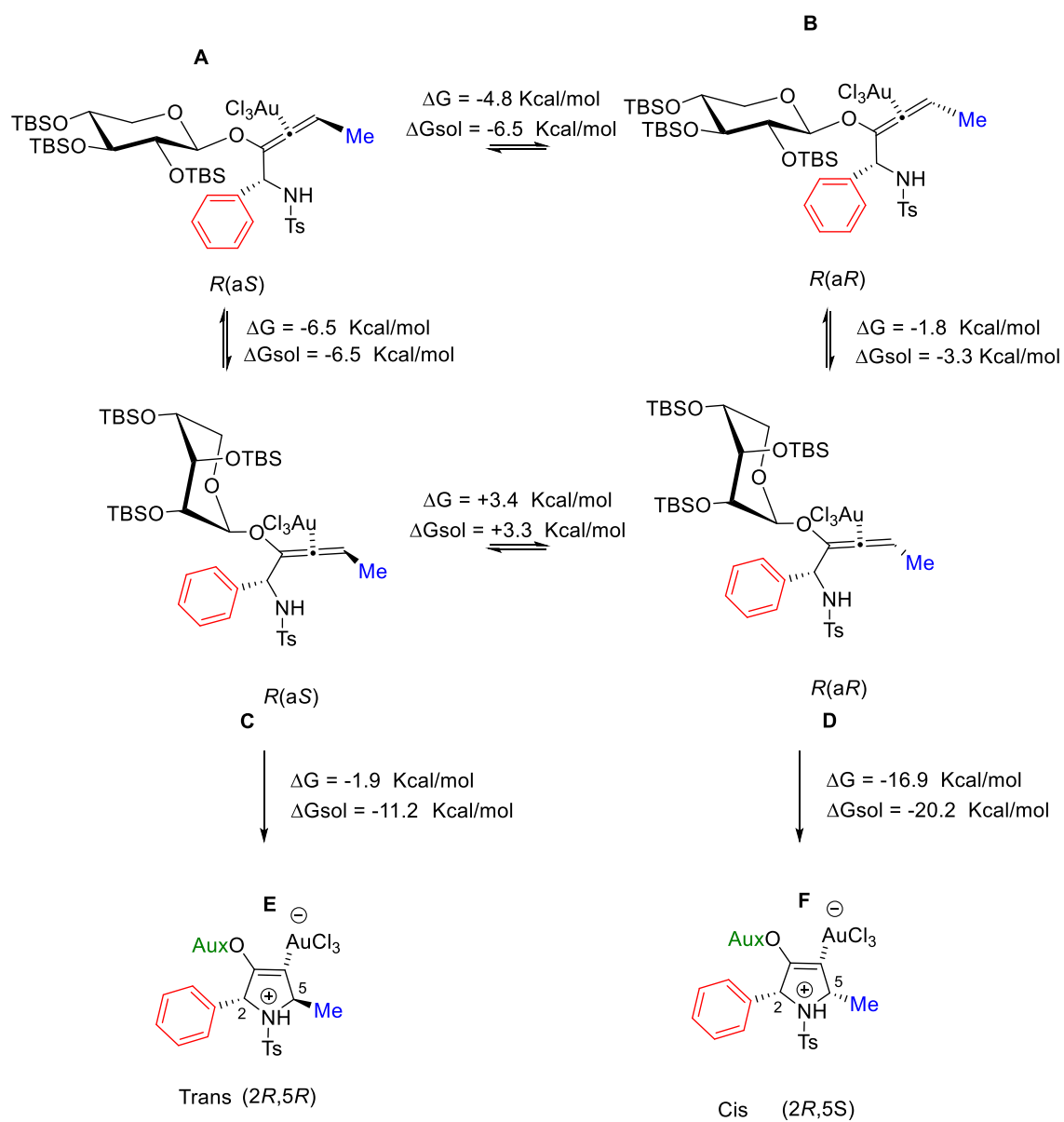


Schéma 176 : Les différents complexes avec  $\text{AuCl}_3$

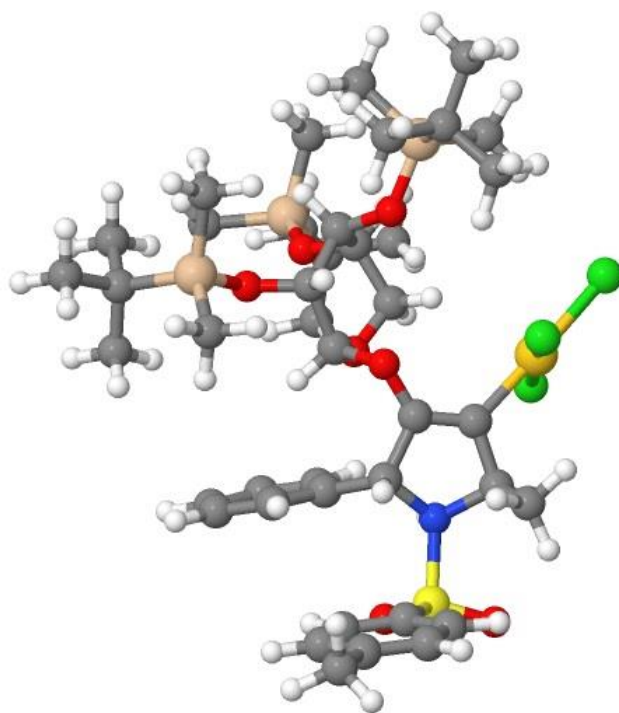
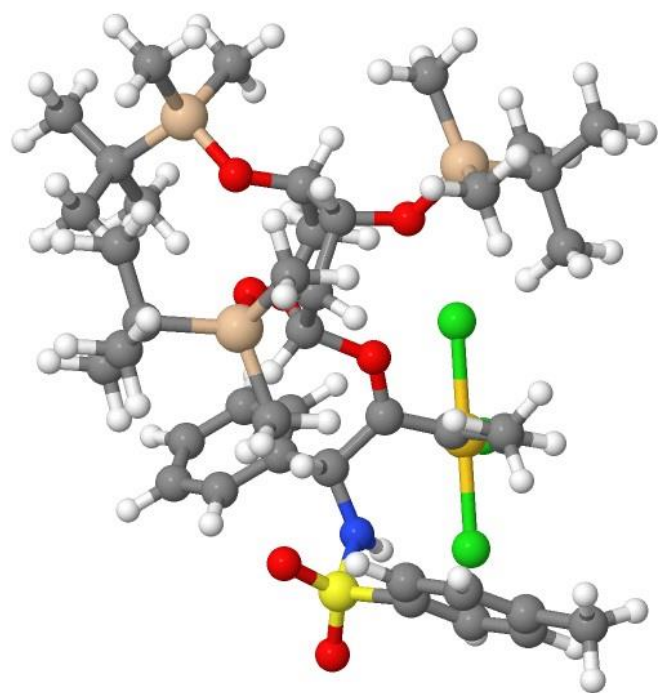


Figure 15 : Structures calculées des complexes **C** et **E**

Les longueurs des différentes liaisons et l'angle de la liaison allénique sont rapportées dans le tableau 21

Complexe	Au-C(m)	C(t)-C(m)	C(m)-C(O)	C(t)-C(m)-C(O)	C(O)-O	Au-Cl
<b>A</b>	0.207	0.134	0.142	125.9 °	0.13	0.234
<b>B</b>	0.204	0.136	0.142	118.6°	0.13	0.235
<b>C</b>	0.207	0.134	0.143	127.1°	0.128	0.234
<b>D</b>	0.209	0.133	0.144	130.3°	0.128	0.234
<b>E</b>	0.201	0.15	0.134	111.9 °	0.135	0.236
<b>F</b>	0.201	0.149	0.134	111.8 °	0.135	0.235

C(m) = Carbon au centre de l'allène, C(t) = Carbon terminal de l'allène, C(O) = Carbon de l'allène lié à l'oxygène

Tableau 21 : Les longueurs des différentes liaisons en Å et l'angle de la liaison allénique

### **Mécanisme conditions B (AuPPh<sub>3</sub>) (Schéma 177) :**

Tout comme pour les conditions avec AuCl<sub>3</sub>, nous avons commencé par étudier la coordination de PPh<sub>3</sub>Au<sup>+</sup> à l'allénylamine majoritaire (2*R*,5*S*) pour former le complexe **C'** avec le sucre en conformation axiale. Cette coordination de l'or mène à une déformation semblable à **C** de l'allène avec des distances C-C de 1.34 Å et 1.4 Å. Cependant, l'angle C-C-C et la liaison Au-C(m) sont supérieurs à ceux du complexe **C** avec angle de 140 ° (127 ° pour **C**) et une liaison de 2.12 Å (2.04 pour **C**) (Tableau 22, Schéma 177).

Dans la même démarche que précédemment, nous avons vérifié que le complexe **C'** est le composé majoritaire en solution. Nous avons d'abord calculé l'énergie du complexe **A'** avec le sucre en conformation équatoriale. Comme pour les conditions AuCl<sub>3</sub>, ce complexe est de 5.2 kcal/mol plus haut en énergie, en revanche cette fois nous avons observé de grandes différences structurales concernant le fragment Au-allényle entre **A'** et **C'**. En effet, **A'** possède un angle C-C-C de 163° largement supérieur à **C'** (140 °). De façon intéressante, **A'** a montré une coordination supplémentaire de l'or avec le carbone terminal de l'allène avec une distance de 2.33 Å.

Nous avons ensuite étudié les structures des complexes **B'** et **D'** avec la configuration *aR* sur l'allène. Dans un premier temps, la structure **B'** n'a pas montré une différence importante avec **A'**, avec toujours la double coordination de l'or avec le carbone terminal et central.

En revanche, pour **D'** l'angle C-C-C a fortement augmenté (148 °) et une nouvelle coordination entre l'or et le carbone C(O) à côté de l'oxygène avec une liaison Au-(CO) de 2.51 Å (Figure 16).

D'un point de vue thermodynamique, le complexe **C'** est légèrement plus stable, mais un équilibre avec **D'** est envisageable à température ambiante.

Par la suite, nous avons étudié la cyclisation des complexes **C'** et **D'** aux hétérocycles correspondants **E'** (*trans*) et **F'** (*cis*). Comme pour les conditions avec AuCl<sub>3</sub>, dans les complexes **E'** et **F'** on observe un raccourcissement de la liaison Au-C à 2,05 Å et de la liaison C(m)-C(O) 1,34 Å, ainsi qu'un rallongement considérable de la liaison C(O)-O 1,35 Å. La charge négative semblerait donc être distribuée sur le fragment O-C-C-[Au].

Dans ces conditions, la cyclisation des deux complexes **C'** et **D'** vers les complexes **E'** et **F'** est exothermique (-9,6 et -10.4 kcal/mol).



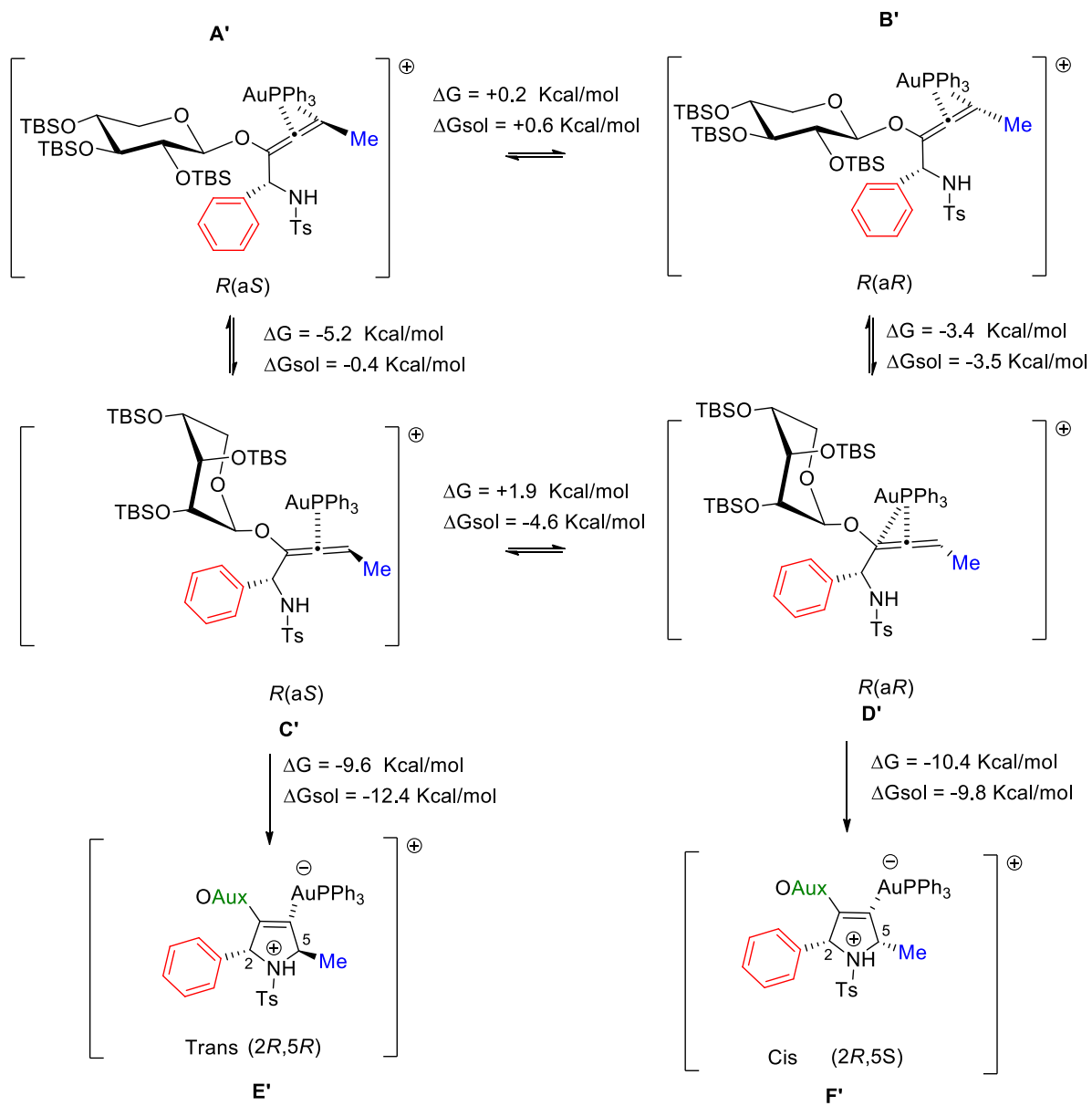


Schéma 177 : Les différents complexes avec AuPPh<sub>3</sub>

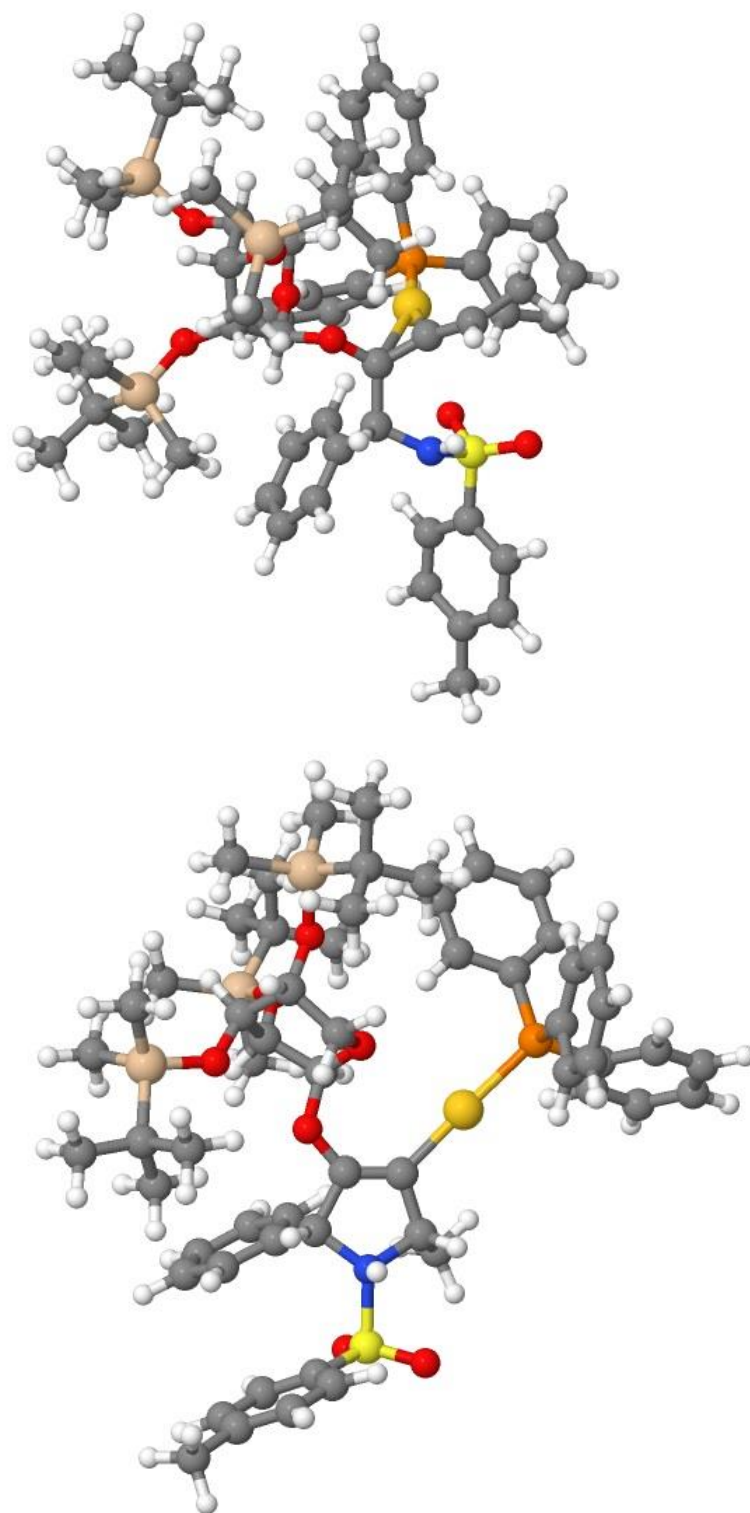


Figure 16 : Structures calculées des complexes **D'** et **F'**

Les longueurs des différentes liaisons et l'angle de la liaison allénique sont rapportées dans le tableau 22

Complexe	Au-P	C(t)-C(m)	C(m)-C(O)	C(t)-C(m)-C(O)	C(O)-O	Au-C(m)	Au-C(t)	Au-C(O)
<b>A'</b>	0.233	0.135	0.132	163.6 °	0.137	0.22	0.233	-
<b>B'</b>	0.233	0.136	0.132	162.5 °	0.136	0.22	0.232	-
<b>C'</b>	0.233	0.133	0.14	140.3 °	0.131	0.212	-	-
<b>D'</b>	0.233	0.132	0.138	148.2 °	0.134	0.216	-	0.251
<b>E'</b>	0.233	0.151	0.134	108.9 °	0.135	0.205	-	-
<b>F'</b>	0.233	0.15	0.134	109.3 °	0.135	0.205	-	-

C(m) = Carbon au centre de l'allène, C(t) = Carbon terminal de l'allène, C(O) = Carbon de l'allène lié à l'oxygène

Tableau 22 : Les longueurs des différentes liaisons en Å et l'angle de la liaison allénique



## 4. Conclusion sur le chapitre II. Les allènes

Les travaux de ce chapitre nous ont permis :

➤ En premier lieu, d'accéder à différents propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides substitués sur la triple liaison (**II.266-II.236**) à partir du D-xylose, en 4 étapes par la voie A avec un rendement global de 75-quant %, et en 5 étapes par la voie B à partir de **II.236** avec un rendement global de 94-quant %. Ces deux voies de synthèse reposent sur une étape de glycosylation, et sur des étapes de protection/déprotection des groupements hydroxyles du sucre. Ces séquences réactionnelles représentent donc une méthode efficace pour accéder à des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, qui constituent des briques élémentaires dans ces travaux de thèse. La conformation des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides en fonctions de différents groupements protecteurs a été étudiée. Dans le cas de la protection des xylosides avec des groupements OTBS (**II.240, II.241**), un équilibre conformationnel entre le positionnement pseudo-axial et équatorial des OTBS a été étudié par RMN et DRX (Schéma 178).

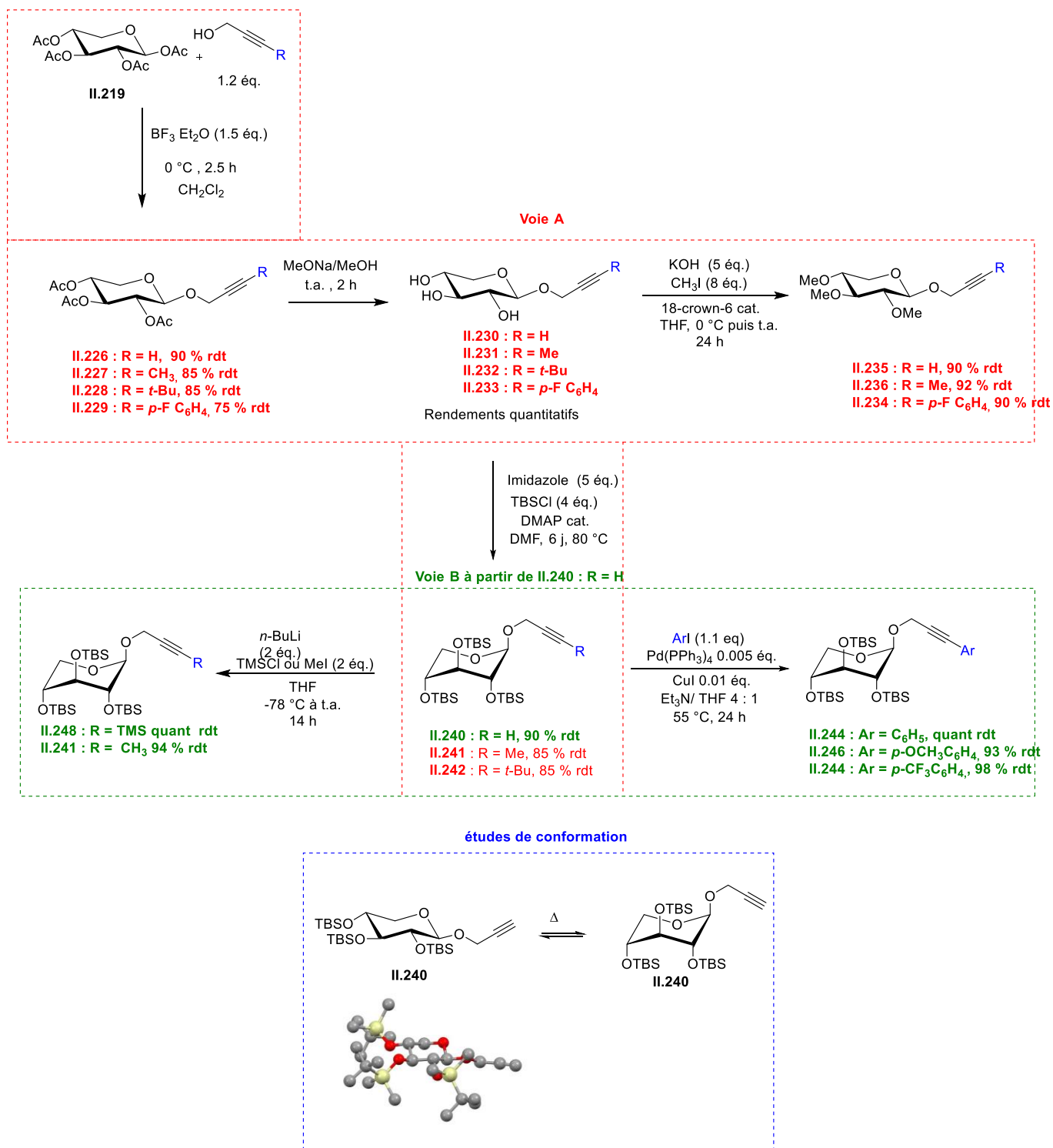


Schéma 178 : Synthèse des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides

➤ Dans un second temps, d'étudier la synthèse par voie d'isomérisation métallique de nouveaux allènes chiraux dérivés de D-xylose à partir de la molécule modèle le propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside **II.240**. L'étude préliminaire par protonation avec HCl a permis d'étudier l'équilibre métallotropique en fonction de différents paramètres (la température et la nature de la base, du métal et du substrat).

Une voie de synthèse permettant l'obtention d'un allène substitué par un groupement méthyle a été mise au point à partir d'un dérivé du propargyl  $\beta$ -D-xylopyranoside **II.240**. Nous avons étudié l'influence des différents paramètres tels que la température, la base, l'agent chélatant, la source de proton et la nature des groupements protecteurs sur la conversion et la diastéréosélectivité de l'allène formé. Les meilleures conditions ont permis d'obtenir cet allène **II.259** avec une conversion de 92 % sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (r.d. = 92 : 8). Nous avons également pu par la suite utiliser ces conditions optimisées pour préparer des allènes substitués par des groupements aromatiques et silylés (**II.259**, **II.266-II.270**) (Schéma 179).

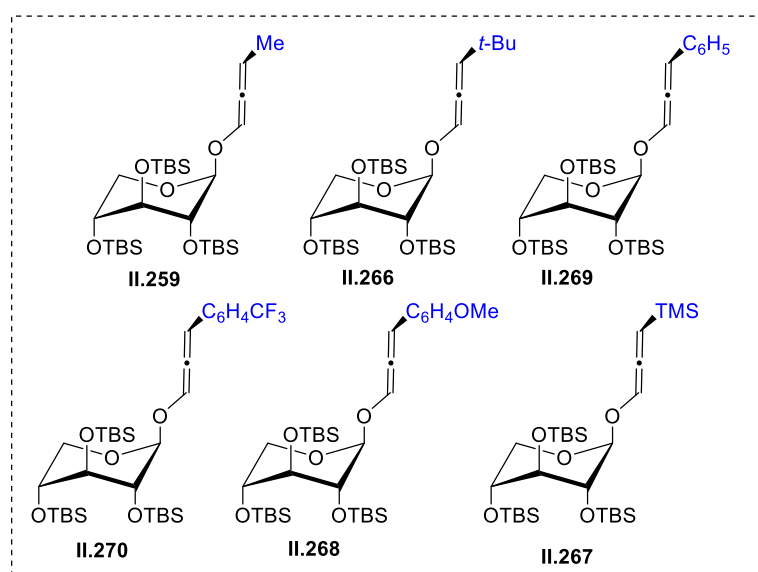
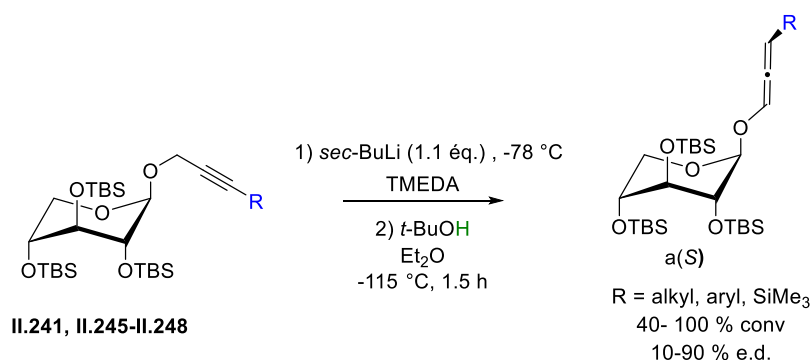


Schéma 179 : Synthèse d'allènes chiraux dérivés de D-xylose

Les études de RMN et DRX ont permis de déterminer la configuration  $a(S)$  de l'allène majoritaire **II.259** formé. Afin de tenter de comprendre la réaction de formation de l'allène, des études expérimentales et théoriques (DFT) ont permis de proposer des mécanismes pour les deux étapes de la réaction d'isomérisation (mécanisme de type  $S_E2'$  et  $S_E2$ ).

Comme pour les propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, un équilibre conformationnel entre le positionnement pseudo-axial et équatorial des OTBS a été étudié par RMN et DRX (Schéma 180).

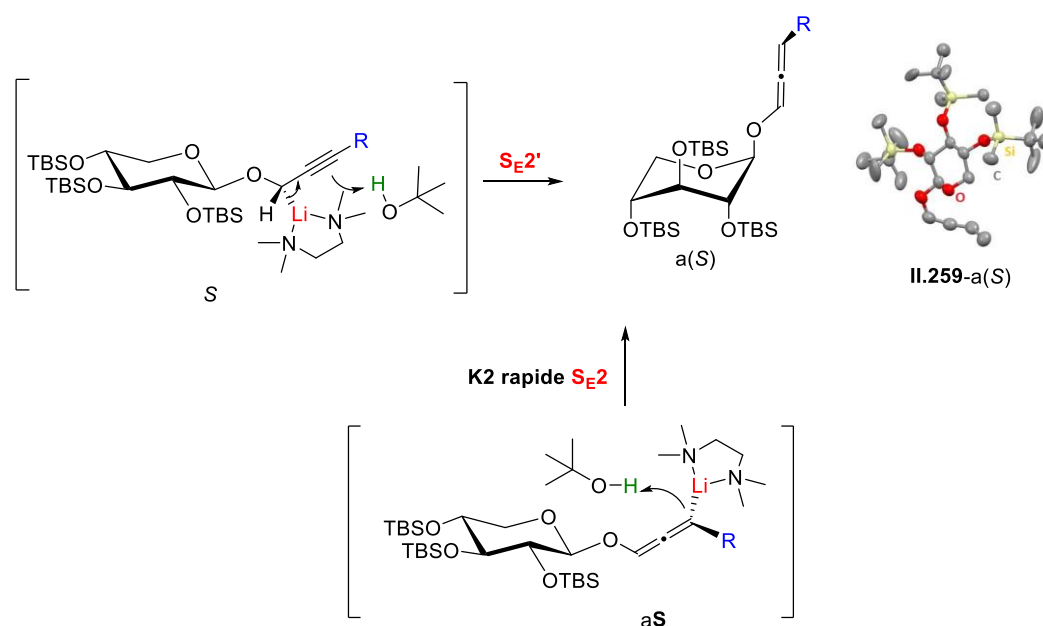


Schéma 180 : Mécanisme de la formation de l'allène (aS)

➤ Et enfin, de développer la synthèse d'hétérocycles azotés disubstitués à partir de l'allène modèle méthylé **II.259-a(S)** en deux étapes (Schéma 181).

La première étape s'effectue *via* l'addition de l'allène déprotoné sur une imine **II.281**, dans des conditions qui ont pu être optimisées pour arriver à une conversion complète de l'allène de départ. La deuxième étape consiste en une réaction de cyclisation catalysée, différentes conditions ont été étudiées. Des conditions ont pu être trouvées pour minimiser l'épimérisation de l'allène de départ et ainsi accéder aux hétérocycles azotés avec une bonne diastéréosélectivité. L'hétérocycle majoritaire **II.288-5R,3R TRANS** de configuration relative *trans* a pu être isolé et caractérisé. D'autres conditions ont montré une capacité à inverser la configuration de l'allène (épimérisation complète) pour obtenir des hétérocycles azotés avec une bonne diastéréosélectivité. L'hétérocycle majoritaire **II.288-5R,3S CIS** de configuration



relative *cis* dans ce cas a pu être isolé et caractérisé. Des études mécanistiques (DFT) et expérimentales ont permis de proposer un mécanisme en fonction des différentes conditions de cyclisation.

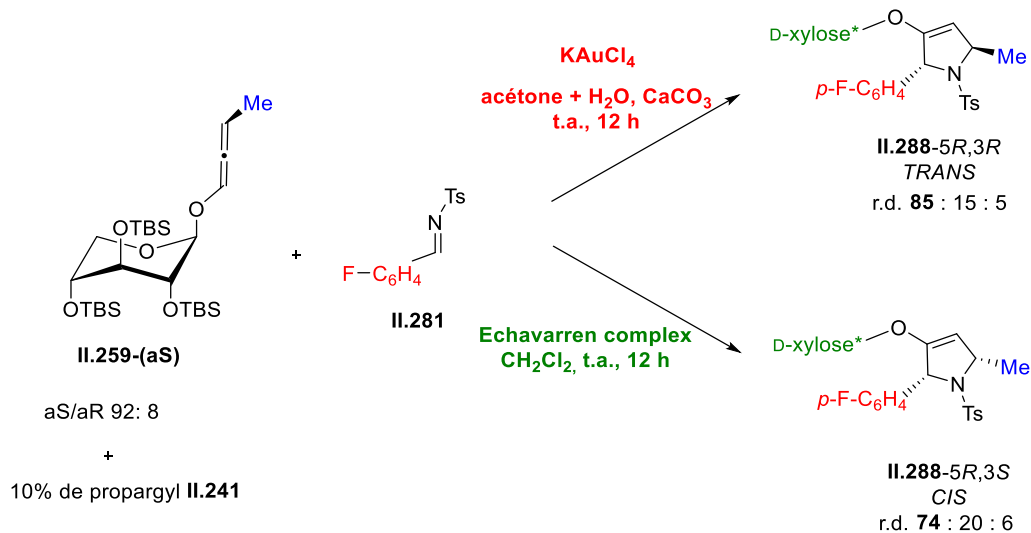


Schéma 181 : Synthèse d'hétérocycles azotés disubstitués à partir de l'allène méthylé



# Experimental Part

## 1. General

All manipulations were performed under strict exclusion of air or moisture on a vacuum line using Schlenk techniques or in dry boxes under purified argon atmosphere. All solvents (THF, diethyl ether, toluene, methanol and dichloromethane) were dispensed by a solvent dispenser (PureSolv™ by Innovative Technology). Deuterated solvents ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , toluene- $d_8$  and acetone- $d_6$ ) were purchased from Sigma-Aldrich and dried over molecular sieves.

The reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminum-backed silica gel plates (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 - 0.2 mm silica gel). TLC spots were viewed under ultraviolet light or by heating the plate after treatment with a solution of *p*-anisaldehyde or phosphomolybdic acid. Product purifications by gravity column chromatography were performed using silica gel POLYGOPREP® 60-50 (40-63  $\mu\text{m}$ ).

NMR measurements were obtained using a Bruker Avance I spectrometer equipped with a QNP sonde (250 MHz for the  $^1\text{H}$ , 62 MHz for the  $^{13}\text{C}$  and 235 MHz for the  $^{19}\text{F}$ ), a Bruker Avance III spectrometer equipped with a BBFO+ sonde (500 MHz for  $^1\text{H}$ , 125 MHz for  $^{13}\text{C}$  and 470.6 MHz for  $^{19}\text{F}$ ) or a Bruker Avance III spectrometer equipped with a CPTCI Cryosonde (600.16 MHz for  $^1\text{H}$  and 150.9 MHz for  $^{13}\text{C}$ ). The spectra were recorded at 298 K unless mentioned otherwise. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm). The following abbreviations are used for the description of the NMR spectra: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quin (quintuplet), m (multiplet) and br (broad).

High resolution ESI-MS spectra were recorded on a hybrid tandem quadrupole/time-of-flight (Q-TOF) instrument, equipped with a pneumatically assisted electrospray (Z-spray) ion source (Micromass, Manchester, UK) operated in positive mode. High resolution EI-MS spectra were obtained on a GCT-TOFmass spectrometer (Micromass, Manchester, UK) with EI source.

X-ray diffraction measurement was performed on a Bruker D8 Venture diffractometer equipped with a kappa goniometer and a PHOTON100 CMOS detector and using  $\text{Cu K}\alpha$  radiation (from a microsource tube with multi-layer mirror focalizing opticals).

The melting points were measured in capillary tubes with an SMP3 melting point device from Stuart Equipment.

Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter. Infrared spectra were obtained from neat compounds, on a Nicolet 'Magna 550' spectrometer using an ATR

(Attenuated Total Reflexion) module. Elemental Analyses was performed on a Thermo Electron Flash EA.

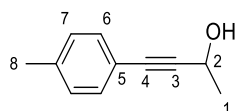
All reagents were purchased from commercial sources and were used as received, unless noted otherwise.

## 2. Experimental details and analytical data (chapters 2)

### 2.1 General procedure for the synthesis of substituted propargylic alcohols (II.220-II.225)<sup>216</sup>

To a solution of the alkyne in dry THF, was slowly added *n*-butyllithium (1 eq at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After 30 min, aldehyde (2 eq) was added pure. The mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 21 h. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added, the organic phase was separated and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether ( $3 \times 15\text{ mL}$ ). The combined organic phases were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the corresponding propargyl alcohol.

#### Synthesis of 4-(*p*-tolyl)but-3-yn-2-ol II.220<sup>217</sup>

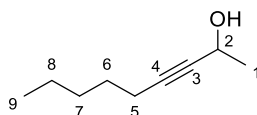


According to the general procedure, 4-(*p*-tolyl)acetylene (1 g, 8.62 mmol), *n*-butyllithium (3.5 mL, 8.62 mmol) and acetaldehyde (1 mL, 17.24 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.220** as a yellow oil in 87 % yield (1.19 g, 7.43 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 7.11 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 4.75 (q,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.94 (br, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ), 1.55 (d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{H}_1$ )

The NMR data agree with those described in the literature.

#### Synthesis of non-3-yn-2-ol II.221<sup>218</sup>

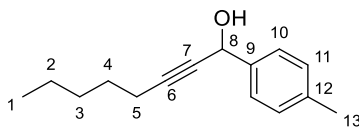


According to the general procedure, 1-heptyne (1 g, 10.41 mmol), *n*-butyllithium (4.3 mL, 10.41 mmol) and acetaldehyde (1.2 mL, 20.83 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.221** as a colorless oil in 99 % yield (1.45 g, 10.35 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 – 4.49 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.21 (dt,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.84 (br, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ), 1.54-1.47 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.43 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_1$ ), 1.40-1.26 (m, 4H,  $\text{H}_6 + \text{H}_7$ ), 0.92-0.88 (m, 3H,  $\text{H}_9$ )

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 1-(*p*-tolyl)oct-2-yn-1-ol **II.223**<sup>219</sup>

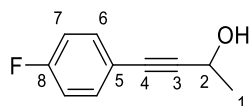


According to the general procedure, 1-heptyne (1.41 mL, 10.68 mmol), *n*-butyllithium (4.4 mL, 10.68 mmol) and *p*-tolualdehyde (2.53 mL, 21.37 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.223** as a yellow oil in 34 % yield (782 mg, 3.62 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 5.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.26 (dt,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.05 (br, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ), 1.65–1.49 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 1.47–1.28 (m, 4H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_1$ ).

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-ol **II.224**<sup>217</sup>

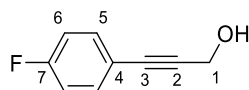


According to the general procedure, 1-ethynyl-4-fluorobenzene (940 mg, 7.73 mmol), *n*-butyllithium (3.3 mL, 7.73 mmol) and acetaldehyde (1 mL, 17.46 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.224** as an orange solid in 92 % yield (1.17 g, 7.13 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45–7.36 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7.05–6.93 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 4.76 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.99 (br, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ), 1.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_1$ ).

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 3-(4-fluorophenyl)prop-2-yn-1-ol II.222 <sup>217</sup>



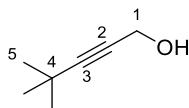
According to the general procedure, 1-ethynyl-4-fluorobenzene (1.04 g, 8.33 mmol), *n*-butyllithium (3.5 mL, 8.33 mmol) and *para*-formaldehyde (500 mg, 16.7 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.222** as a orange solid in 89 % yield (1.11 g, 7.40 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.36 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 6.97–6.93 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 4.50 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 3.40 (br, 1H, H<sub>OH</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -110.6

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol II.225 <sup>220</sup>



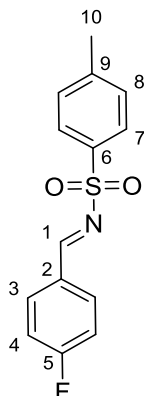
According to the general procedure, 3,3-dimethyl-1-butyne (3 mL, 24.41 mmol), *n*-butyllithium (10.7 mL, 26.84 mmol) and *para*-formaldehyde (1.5 g, 48.8 mmol) were reacted in THF (10 mL) to afford product **II.225** as a colorless oil in 90 % yield (2.46 g, 21.96 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 1.41 (br, 1H, H<sub>OH</sub>), 1.21 (9H, H<sub>5</sub>).

The NMR data agree with those described in the literature.

## 2.2 Synthesis of substituted imines

### Synthesis of (*E*)-*N*-(4-fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide **II.281**<sup>221</sup>



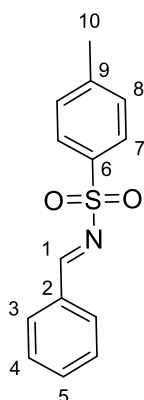
Fluorobenzaldehyde (1.1 g, 13.2 mmol) and pyrrolidine (0.1 mL, 1.2 mmol) were added under Argon to a solution of 4-methylbenzenesulfonamide (2.1 g, 12.0 mmol) and activated molecular sieves 4 Å (12 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL). The mixture was stirred in a sealed vial at 60 °C during 24 h. The crude product was then recrystallized in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) to afford product **II.281** as a white solid in 90 % yield (3.3 g, 11.91 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.99–7.92 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.17 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -101.1.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of (*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide **II.286**<sup>221</sup>



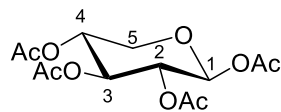
After a mortar was charged with anhydrous  $\text{AlCl}_3$  (4 g, 29.25 mmol), 4-methylbenzenesulfonamide (10 g, 58.5 mmol) and benzaldehyde (6 mL, 58.5 mmol), the mixture was ground with a pestle at room temperature for 20 min. The solid crude product was then recrystallized in EtOAc/DCM (1 : 1) to afford product **II.286** as a white solid in 69 % yield (10.5 g, 40.5 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.98–7.88 (m, 4H,  $\text{H}_8 + \text{H}_4$ ), 7.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ).

The NMR data agree with those described in the literature.



## Synthesis of 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** <sup>222</sup>



To a stirred suspension of anhydrous sodium acetate (11 g, 133 mmol) in acetic anhydride (70 mL, 740 mmol) heated at reflux was added D-xylose (5 g, 33.3 mmol). The reaction mixture was heated for 3 h before cooling to room temperature and immediately transferred to an ice-water mixture and stirred vigorously until the formation of a gum. After decanting the aqueous portion, the gum was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed successively with a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and brine. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude product was then recrystallized in EtOAc to afford product **II.219** as a white solid in 77 % yield (8.1 g, 25.47 mmol).

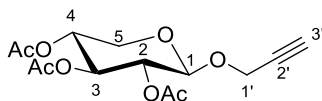
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.20 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.03 (dd,  $J = 8.4, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.97 (dt,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.15 (dd,  $J = 12.0, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.52 (dd,  $J = 12.0, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.04 (s, 6H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ).

The NMR data agree with those described in the literature.

### 2.3 General procedure for the glycosylation reactions

To a solution of 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** and the propargyl alcohol (1.2 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at 0 °C, was added dropwise  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. The reaction mixture was warmed to r.t. then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$ ), washed with 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$ ) and brine (3  $\times$ ). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the corresponding acetylated xyloside.

## Synthesis of (prop-2-ynyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.226** <sup>222</sup>

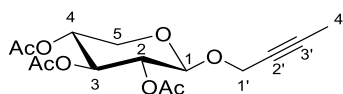


According to the general procedure, 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** (6.05 g, 19.02 mmol), propargyl alcohol (1.4 mL, 22.76 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.76 mL, 14.23 mmol) were reacted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) to afford product **II.226** as a white solid in 97 % yield (5.81 g, 18.50 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.97–4.86 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ), 4.73 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.12 (dd,  $J = 11.9, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.39 (dd,  $J = 11.9, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.45 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ).

The NMR data agree with those described in the literature.

## Synthesis of the (but-2-ynyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.227**



According to the general procedure, 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** (6.0 g, 18.86 mmol), 2-butyne-1-ol (1.7 mL, 22.63 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3.53 mL, 28.29 mmol) were reacted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) to afford product **II.227** as a white solid in 92 % yield (5.69 g, 17.35 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.97–4.88 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ), 4.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.28 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.14 (dd,  $J = 11.9, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.39 (dd,  $J = 11.9, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 1.86 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 169.6 (C=O), 98.2 ( $\text{C}_1$ ), 83.6 ( $\text{C}_2$ ), 73.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 71.5 ( $\text{C}_3$ ), 70.7 ( $\text{C}_2$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 62.2 ( $\text{C}_5$ ), 56.4 ( $\text{C}_{1'}$ ), 20.9 ( $2 \times \text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 3.8 ( $\text{C}_{4'}$ ).

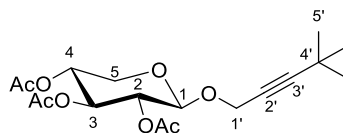
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}$ : calc. (m/z) 351.1050; found (m/z) 351.1056.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29$  ( $c$  0.752,  $\text{CHCl}_3$ );

**m.p.** 108 °C ;

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 2822, 1744, 1460, 1368, 1219, 1157, 1046, 904, 879.

### Synthesis of (4,4-dimethylpent-2-ynyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.228**



According to the general procedure, 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** (4.0 g, 12.58 mmol), propargyl alcohol **II.225** (2 mL, 15.09 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.4 mL, 18.87 mmol) were reacted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) to afford product **II.228** as a white solid in 68 % yield (3.13 g, 8.45 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.96–4.89 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ), 4.74 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.30 (s, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.12 (dd,  $J = 11.9, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.39 (dd,  $J = 11.9, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 1.22 (s, 9H,  $\text{H}_{5'}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 169.7 (C=O), 97.9 ( $\text{C}_1$ ), 96.4 ( $\text{C}_2$ ), 73.0 ( $\text{C}_{3'}$ ), 71.4 ( $\text{C}_3$ ), 70.6 ( $\text{C}_2$ ), 69.1 ( $\text{C}_4$ ), 62.1 ( $\text{C}_5$ ), 56.4 ( $\text{C}_{1'}$ ), 31.0 ( $\text{C}_{5'}$ ), 27.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 21.0 ( $2 \times \text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ).

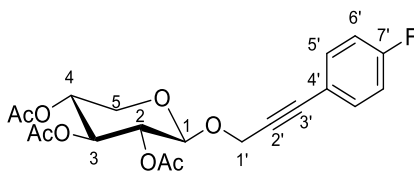
HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$ : calc. (m/z) 393.1525; found (m/z) 393.1526.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -17$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ )

m.p. 117  $^\circ\text{C}$  ;

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3320, 2971, 1771, 1444, 1357, 1161, 1104, 1038, 637, 615.

### Synthesis of (3-(4-fluorophenyl)prop-2-ynyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.229**



According to the general procedure, 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose **II.219** (668 mg, 2.16 mmol), propargyl alcohol **II.222** (357 mg, 2.38 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.41 mL, 3.24 mmol) were reacted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) to afford product **II.229** as a white solid in 62 % yield (548 mg, 1.35 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>6'</sub>), 5.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.00 – 4.91 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>4</sub>), 4.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.16 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.43 (dd, *J* = 11.9, 8.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.06 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>(OAc)), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(OAc)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 162.8 (d, *J* = 250.0 Hz, C<sub>7'</sub>), 133.8 (d, *J* = 8.4 Hz, C<sub>5'</sub>), 118.4 (d, *J* = 3.4 Hz, C<sub>4'</sub>), 115.8 (d, *J* = 22.2 Hz, C<sub>6'</sub>), 98.5 (C<sub>1</sub>), 86.0 (C<sub>2'</sub>), 83.4 (C<sub>3'</sub>), 71.3 (C<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>4</sub>), 62.1 (C<sub>5</sub>), 56.5 (C<sub>1'</sub>), 20.9 (2 × CH<sub>3</sub>(OAc)), 20.8 (CH<sub>3</sub>(OAc)).

**<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -110.2.

**HRMS (EI)** for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>NaF: calc. (*m/z*) 431.1118; found (*m/z*) 431.1122.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -28 (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>);

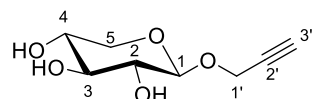
**m.p.** 85 °C ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3478, 2960, 2239, 1754, 1602, 1508, 1433, 1224, 1077, 840, 757.

## 2.4 General procedure for the deacetylation reactions of the xylosides (II.226-II.229)

To a solution of the acetylated xyloside derivatives (II.226-II.229) in methanol was added Na (0.3 eq.). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. The resulting mixture was filtered through a short pad of DOWEX-50H<sup>+</sup> resin, concentrated under reduced pressure and the residue was then purified by flash column chromatography over silica gel (5 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the unprotected xyloside.

### Synthesis of 2-(prop-2-yn-1-yl)-β-D-xylopyranoside II.230<sup>222</sup>

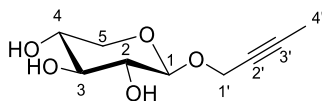


According to the general procedure, acetylated xylose derivative **II.226** (2.61 g, 8.28 mmol), and Na (5 mg) were reacted in methanol (20 mL) to afford product **II.230** as a white solid in quantitative yield (1.55 g, 8.28 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 4.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.37 (dd, *J* = 15.5, 2.4 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.89 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.54–3.46 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.32 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.25–3.18 (m, 2H, H<sub>5</sub> + H<sub>2</sub>), 2.89 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>).

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 2-(but-2-yn-1-yl)- $\beta$ -D-xylopyranoside II.231



According to the general procedure, acetylated xylose derivative **II.227** (2.87 g, 8.75 mmol) and Na (5 mg) were reacted in methanol (20 mL) to afford product **II.231** as a white solid in quantitative yield (1.76 g, 8.75 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.31 (dq,  $J = 15.2, 2.3$  Hz,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.87 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.51–3.47 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.33–3.31 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.23–3.14 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_5$ ), 1.84 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  102.6 ( $\text{C}_1$ ), 83.6 ( $\text{C}_{2'}$ ), 77.7 ( $\text{C}_3$ ), 75.2 ( $\text{C}_{3'}$ ), 74.7 ( $\text{C}_2$ ), 71.2 ( $\text{C}_4$ ), 66.9 ( $\text{C}_5$ ), 57.1 ( $\text{C}_{1'}$ ), 3.1 ( $\text{C}_{4'}$ ).

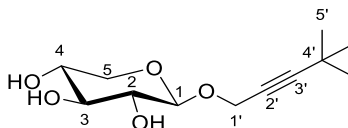
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ : calc. ( $m/z$ ) 225.0739; found ( $m/z$ ) 225.0742.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -54$  ( $c$  0.60,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

**m.p.** 152  $^\circ\text{C}$  ;

**IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3385, 2959, 2925, 2869, 1435, 1359, 1243, 1164, 1109, 1046, 975.

### Synthesis of 2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl) $\beta$ -D-xylopyranoside II.232



According to the general procedure, acetylated xylose derivative **II.228** (3.13 g, 8.45 mmol), and Na (10 mg) were reacted in methanol (30 mL) to afford product **II.232** as a white solid in quantitative yield (2.06 g, 8.45 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.37–4.27 (m, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.88 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.53–3.46 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.34–3.29 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.22–3.16 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_5$ ), 1.23 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  102.7 ( $\text{C}_1$ ), 96.4 ( $\text{C}_{2'}$ ), 77.7 ( $\text{C}_3$ ), 74.9 ( $\text{C}_{3'}$ ), 74.6 ( $\text{C}_2$ ), 71.2 ( $\text{C}_4$ ), 66.9 ( $\text{C}_5$ ), 57.1 ( $\text{C}_{1'}$ ), 31.3 ( $\text{C}_{5'}$ ), 28.4 ( $\text{C}_{4'}$ ).

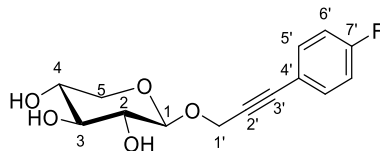
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ : calc. ( $m/z$ ) 267.1208; found ( $m/z$ ) 267.1215.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -21$  ( $c$  0.7,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

**m.p.** 102  $^\circ\text{C}$  ;

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2971, 2925, 2864, 1444, 1359, 1248, 1138, 1071, 1053, 615.

### Synthesis of 2-((3-(4-fluorophenyl) prop-2-yn-1-yl)- $\beta$ -D-xylopyranoside II.233



According to the general procedure, acetylated xylose derivatives **II.229** (260 mg, 0.63 mmol) and Na (2 mg) were reacted in methanol (20 mL) to afford product **II.233** as a white solid in quantitative yield (176 mg, 0.63 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46–7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{5'}$ ), 7.07 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{6'}$ ), 4.58 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.53 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.46 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.89 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.50 (ddd,  $J = 10.1, 8.7, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.33–3.36 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.20–3.24 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_5$ ),

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  164.9 (d,  $J = 248.5$  Hz,  $\text{C}_{7'}$ ), 134.9 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{C}_{5'}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 116.6 (d,  $J = 22.5$  Hz,  $\text{C}_{6'}$ ), 103.0 ( $\text{C}_1$ ), 86.2 ( $\text{C}_{2'}$ ), 85.2 ( $\text{C}_{3'}$ ), 77.6 ( $\text{C}_3$ ), 74.7 ( $\text{C}_2$ ), 71.1 ( $\text{C}_4$ ), 66.9 ( $\text{C}_5$ ), 57.2 ( $\text{C}_{1'}$ )

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -112.9.

HRMS (EI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NaF}$ : calc. ( $m/z$ ) 305.0801; found ( $m/z$ ) 305.0803.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29$  ( $c$  0.65,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

m.p. 181  $^\circ\text{C}$ ;

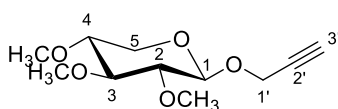
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2926, 2868, 2780, 1597, 1510, 1361, 1234, 1159, 1046, 977, 837.

### 2.5 General procedure for the methylation reactions of xylosides (II.230-II.233).

**Procedure A** : To a solution of the unprotected xyloside (1 eq) in dry THF, was added 18-crown-6 ether (0.05 eq) and the solution was transferred *via* canula to a suspension of potassium hydroxide (9 eq) in THF at 0  $^\circ\text{C}$ . Methyl iodide (7 eq) was added and the reaction mixture was warmed to room temperature. After 21 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$ ) and the combined organic extracts were washed with brine (3  $\times$ ), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the corresponding methylated xyloside.

**Procedure B :** To a solution of unprotected D-xyloside (1 eq) in dry acetonitrile (1 mL / 0.06 mmol), was added MeI (20 eq), followed by Ag<sub>2</sub>O (1.2 mmol/OH) and a catalytic amount of Me<sub>2</sub>S. The mixture was stirred in the dark at room temperature. After 21 h, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the corresponding methylated xyloside.

### Synthesis of 2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-O-methyl-β-D-xylopyranoside II.235



According to the general procedure **A**, unprotected D-xyloside **II.230** (100 mg, 0.53 mmol), potassium hydroxide (270 mg, 4.78 mmol), 18-crown-6 ether (15 mg, ca) and methyl iodide (0.25 mL, 4.25 mmol) were reacted in THF (2 mL) to afford product **II.235** as a white solid in 81 % yield (93 mg, 0.44 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.37–4.28 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22–3.26 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.19–3.12 (m, 2H, H<sub>2</sub> + H<sub>5</sub>), 3.02 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 101.7 (C<sub>1</sub>), 84.9 (C<sub>3</sub>), 83.0 (C<sub>2</sub>), 79.4 (C<sub>4</sub>), 79.0 (C<sub>2'</sub>), 74.9 (C<sub>3'</sub>), 63.2 (C<sub>5</sub>), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 60.5 (OCH<sub>3</sub>), 58.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sub>1'</sub>).

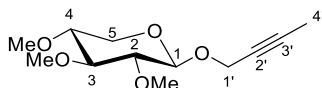
**HRMS (EI)** for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na: calc. (*m/z*) 253.1056; found (*m/z*) 253.1052.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -45 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>);

**m.p.** 71 °C ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2976, 2834, 1463, 1398, 1162, 1097, 1016.

### Synthesis of 2-(but-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.231



According to the general procedure **B**, unprotected D-xyloside **II.227** (753.7 mg, 3.73 mmol), Ag<sub>2</sub>O (3.12 g, 1.2 mmol/OH), Me<sub>2</sub>S (0.1 mL, ca) and methyl iodide (12 mL, 186 mmol), were reacted in acetonitrile (60 mL), to afford product **II.231** as a white solid in 95 % yield (856 mg, 3.51 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.24 (dq,  $J = 15.2, 2.4$  Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.90 (dd,  $J = 11.6, 5.1$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17-3.18 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.11–3.05 (2H, H<sub>2</sub> + H<sub>5</sub>), 2.95 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.79 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H, H<sub>4'</sub>).

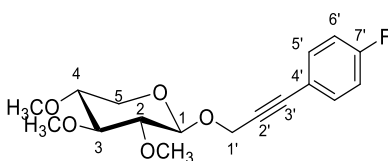
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  101.4 (C<sub>1</sub>), 84.9 (C<sub>3</sub>), 83.00 (C<sub>2</sub>), 82.9 (C<sub>2'</sub>), 79.3 (C<sub>4</sub>), 74.2 (C<sub>3'</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 60.6 (OCH<sub>3</sub>), 60.3 (OCH<sub>3</sub>), 58.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C<sub>1'</sub>), 3.7 (C<sub>4'</sub>).

HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na: calc. (m/z) 267.1208; found (m/z) 267.1213.

$[\alpha]^{20}_D = -49$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>);

m.p. 65 °C.

### Synthesis of 2-(3-(4-fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.234



According to the general procedure **B**, unprotected D-xyloside **II.233** (280 mg, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (1.4 g, 1.2 mmol/OH), Me<sub>2</sub>S (0.1 mL, ca) and methyl iodide (3.2 mL, 50 mmol), were reacted in acetonitrile (20 mL), to afford product **II.234** as a white solid in 97 % yield (313 mg, 0.96 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43–7.38 (m, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.02–6.95 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 4.59–4.51 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.52 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.99 (dd,  $J = 11.6, 5.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30–3.23 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.21–3.14 (m, 2H, H<sub>2</sub> + H<sub>5</sub>), 3.05 (dd,  $J = 8.7, 7.1$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 162.7 (d,  $J = 249.7$  Hz,  $\text{C}_{7'}$ ), 133.8 (d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{C}_{5'}$ ), 118.7 (d,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{C}_{4'}$ ), 115.7 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $\text{C}_{6'}$ ), 101.7 ( $\text{C}_{1'}$ ), 85.6 ( $\text{C}_{2'}$ ), 84.8 ( $\text{C}_3$ ), 84.0 ( $\text{C}_{3'}$ ), 83.0 ( $\text{C}_2$ ), 79.4 ( $\text{C}_4$ ), 63.2 ( $\text{C}_5$ ), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.5 ( $\text{C}_{1'}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.5.

HRMS (EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NaF}$ : calc. (m/z) 347.1271; found (m/z) 347.1264.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -47$  ( $c$  0.62,  $\text{CHCl}_3$ );

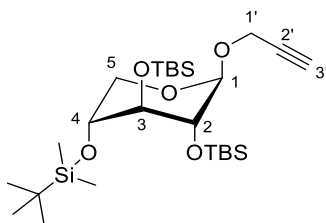
m.p. 85 °C ;

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3100, 3065, 2930, 2859, 2745, 2222, 1600, 1506, 1462, 1368, 1221, 1096, 890, 637.

## 2.6 General procedure for the silylation reactions

To a solution of the unprotected xyloside in DMF were added imidazole (5 eq.), TBSCl (4 eq.) and DMAP (0.02 eq.) and the mixture was stirred for 5 d at 60 °C. Then, the resulting mixture was diluted with water, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$ ), washed with 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$ ) and brine (3  $\times$ ). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10 % EtOAc in hexanes) to afford the TBS-protected xyloside.

### Synthesis of the 2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.240**



According to the general procedure, unprotected D-xyloside **II.230** (1.61 g, 8.56 mmol), imidazole (2.9 g, 42.8 mmol), TBSCl (5.18g, 34.24 mmol) and DMAP (45 mg, 0.17 mmol ca) were reacted in DMF (10 mL) to afford product **II.240** as a colorless solid in 91 % yield (4.15 g, 7.83 mmol).

Colorless solid

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.28–4.19 (m, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.02 (dd,  $J = 11.6, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.61 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.58–3.55 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.52 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.40 (dd,  $J = 11.6, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.37 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 0.90–0.74 (27H, 3  $\times$   $\text{CH}_3(\text{Si-}t\text{-Bu})$ ), 0.12–0.06 (18H, 6  $\times$   $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>) -40 °C δ 4.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.13 (qd, *J* = 15.4, 2.4 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.70 (dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.58–3.48 (m, 2H, H<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>), 3.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.89 (dd, *J* = 11.4, 9.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.90 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.17 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 1.12 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.93 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), -0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, Toluene-*d*<sub>8</sub>) +70 °C δ 4.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.05 (dd, *J* = 11.6, 3.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.79 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.43 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.04 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 1.01 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.99 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 99.7 (C<sub>1</sub>), 79.5 (C<sub>2'</sub>), 74.3 (C<sub>3'</sub>), 74.1 (C<sub>3</sub>), 73.3 (C<sub>2</sub>), 70.5 (C<sub>4</sub>), 63.2 (C<sub>5</sub>), 54.4 (C<sub>1'</sub>), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.2 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 18.4 (2 × C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), 18.0 (C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), -3.8 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.0 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.1 (2 × CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**HRMS (EI)** for C<sub>26</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 553.3177; found (*m/z*) 553.3190.

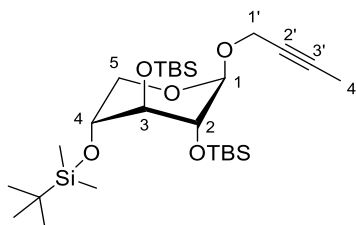
[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -12.5 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>);

**m.p.** 37 °C;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2928, 2855, 1471, 1463, 1389, 1256, 1251, 1091, 1011, 831, 673.

Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by solvent evaporation method in PE.

### Synthesis of 2-(but-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-β-D-xylopyranoside **II.241**



According to the general procedure, unprotected D-xyloside **II.231** (3.05 g, 15.09 mmol), imidazole (5.11 g, 75.48 mmol), TBSCl (9.14 g, 60.38 mmol) and DMAP (80 mg, 0.30 mmol ca) were reacted in DMF (20 mL) to afford product **II.241** as a colorless oil in 85 % yield (7.1 g, 13.1 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.27–4.11 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.00 (dd, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.62–3.58 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.58–3.53 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.49 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.37 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.82 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, H<sub>4'</sub>), 0.95–0.84 (27H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.12–0.05 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

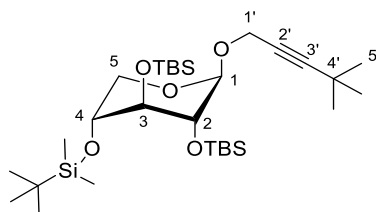
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 99.3 (C<sub>1</sub>), 82.4 (C<sub>2'</sub>), 74.9 (C<sub>3'</sub>), 74.2 (C<sub>3</sub>), 73.5 (C<sub>2</sub>), 70.6 (C<sub>4</sub>), 63.3 (C<sub>5</sub>), 55.0 (C<sub>1'</sub>), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.2 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 18.5 (C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), 18.4 (C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), 18.0 (C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), 3.7 (C<sub>4'</sub>), -3.8 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.0 (2 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.1 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**HRMS (EI)** for C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 567.3333; found (*m/z*) 567.3340.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -27 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>) ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2928, 2894, 1472, 1463, 1389, 1256, 1255, 1096, 1011, 939, 836, 776.

### **Synthesis of 2-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-β-D-xylopyranoside II.242**



According to the general procedure, unprotected D-xyloside **II.232** (230 mg, 0.87 mmol), imidazole (300 mg, 4.35 mmol), TBSCl (530 mg, 3.48 mmol) and DMAP (5 mg, 0.02 mmol ca) were reacted in DMF (1 mL) to afford product **II.242** as a colorless oil in 97 % yield (501 mg, 0.85 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.99 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.62–3.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.57–3.50 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.49 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.36 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.20 (s, 9H, H<sub>5'</sub>), 0.96–0.85 (27H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 0.14–0.04 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 99.2 (C<sub>1</sub>), 95.0 (C<sub>2'</sub>), 74.2 (C<sub>3</sub>), 74.1 (C<sub>3'</sub>), 73.4 (C<sub>2</sub>), 70.6 (C<sub>4</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 54.8 (C<sub>1'</sub>), 31.1 (C<sub>5'</sub>), 26.4 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sir*-Bu)), 22.7 (C<sub>4'</sub>), 18.5 (2 × C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), 18.0 (C<sub>q</sub>(*Sir*-Bu)), -3.7 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.0 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.5 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**HRMS (EI)** for C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 609.3796; found (*m/z*) 609.3803.

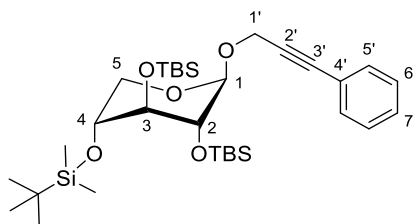
**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -30 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>) ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2953, 2856, 1472, 1251, 1085, 1011, 969, 832.

## 2.7 General procedure for the Sonagashira coupling reactions with **II.240**

A dry Schlenk tube under inert Argon atmosphere was charged with Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.005 eq.) and CuI (0.01 eq.), **II.240** (1 eq) and iodobenzene (1 eq) were added followed by a mixture of THF/Et<sub>3</sub>N (1 : 1). After 24 h stirring at 55 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with an aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with diethyl ether (3 ×). The organic phase was washed with a saturated NaCl solution (3 ×), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by a flash column chromatography over silica gel (eluent : PE/EtOAc 9 : 1) to afford the substituted alkyne.

### Synthesis of 2-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-β-D-xylopyranoside **II.244**



According to the general procedure, **II.240** (210 mg, 0.39 mmol), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg), CuI (6 mg) and iodobenzene (0.05 mL, 0.44 mmol) were reacted in a mixture of THF (0.5 mL) and Et<sub>3</sub>N (2 mL) to afford product **II.244** as a colorless oil in 98 % yield (223 mg, 0.37 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43–7.39 (m, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.32–7.28 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 4.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.50–4.40 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.64–3.59 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.59–3.56 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.54 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.41 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.90 (27H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-*Bu*)), 0.13 – 0.03 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)) ;

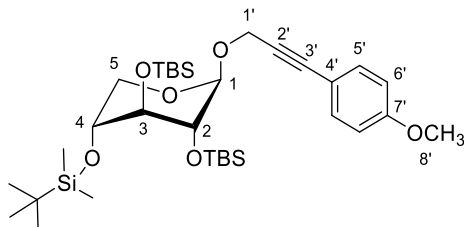
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.8 (C<sub>7'</sub>), 128.4 (C<sub>5'</sub>), 128.3 (C<sub>6'</sub>), 99.6 (C<sub>1</sub>), 86.2 (C<sub>2'</sub>), 85.0 (C<sub>3'</sub>), 74.1 (C<sub>3</sub>), 73.4 (C<sub>2</sub>), 70.6 (C<sub>4</sub>), 63.3 (C<sub>5</sub>), 55.1 (C<sub>1'</sub>), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-*Bu*)), 26.2 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-*Bu*)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-*Bu*)), 18.5 (2 × C<sub>q</sub>(*Si*-*Bu*)), 18.0 (C<sub>q</sub>(*Si*-*Bu*)), -3.7 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.0 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**HRMS (EI)** for C<sub>32</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 629.3490; found (*m/z*) 629.3488.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -30 (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>) ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2928, 2856, 1748, 1471, 1361, 1251, 1043, 1078, 831.

**Synthesis of 2-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.246**



According to the general procedure, **II.240** (370 mg, 0.69 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg), CuI (6 mg) and 1-iodo-4-methoxybenzene (180 mg, 0.76 mmol) were reacted in a mixture of THF (1 mL) and Et<sub>3</sub>N (3.5 mL) to afford product **II.246** as a colorless oil in 93 % yield (409 mg, 0.64 mmol). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 6.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H<sub>6'</sub>), 4.82 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.46 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.41 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.04 (dd,  $J$  = 11.6, 2.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>8'</sub>), 3.61 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.57 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.53 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.40 (dd,  $J$  = 11.6, 3.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.90 (s, 27H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>(Si-*t*-Bu)), 0.13–0.03 (18H, 6  $\times$  CH<sub>3</sub>(SiMe)).

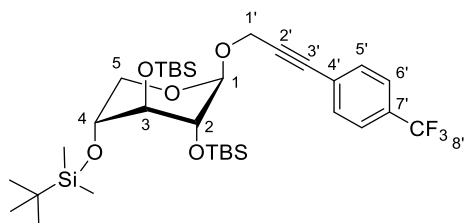
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.7 (C<sub>7'</sub>), 133.3 (C<sub>5'</sub>), 114.0 (C<sub>6'</sub>), 99.5 (C<sub>1</sub>), 86.1 (C<sub>2'</sub>), 83.5 (C<sub>3'</sub>), 74.1 (C<sub>3</sub>), 73.4 (C<sub>2</sub>), 70.6 (C<sub>4</sub>), 63.3 (C<sub>5</sub>), 55.4 (C<sub>1'</sub>), 55.2 (OC<sub>8'</sub>), 26.3 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(Si-*t*-Bu)), 26.2 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(Si-*t*-Bu)), 26.1 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(Si-*t*-Bu)), 18.5 (2  $\times$  C<sub>q</sub>(Si-*t*-Bu)), 18.4 (C<sub>q</sub>(Si-*t*-Bu)), -3.8 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.9 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.0 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**HRMS (EI)** for C<sub>33</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (m/z) 659.3595; found (m/z) 659.3599.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -19 (*c* 0.263, CHCl<sub>3</sub>);

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2929, 2895, 2857, 1509, 1404, 1388, 1322, 1250, 1079, 774

**Synthesis of 2-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.244**



According to the general procedure, **II.240** (370 mg, 0.69 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg), CuI (6 mg) and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene (0.12 mL, 0.76 mmol) were reacted in a mixture of THF (1 mL) and Et<sub>3</sub>N (3.5 mL) to afford product **II.244** as a colorless oil in 98 % yield (459 mg, 0.68 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>6'</sub>), 4.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.54–4.40 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.65–3.60 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.59–3.56 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.54 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.42 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.90 (s, 27H, 3 × CH<sub>3</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 0.15–0.00 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(SiMe)).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.0 (C<sub>7'</sub>), 125.3 (C<sub>5'+9'</sub>), 125.3 (C<sub>6'+8'</sub>), 99.7 (C<sub>1</sub>), 87.7 (C<sub>2'</sub>), 84.8 (C<sub>3'</sub>), 73.9 (C<sub>3</sub>), 73.3 (C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>4</sub>), 63.2 (C<sub>5</sub>), 54.9 (C<sub>1'</sub>), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 26.2 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 26.0 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 18.5 (C<sub>q</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 18.4 (C<sub>q</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 18.0 (C<sub>q</sub>(Si<sub>t</sub>-Bu)), 1.2 (C<sub>8'</sub>), -3.8 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.0 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.1 (2 × CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.9.

HRMS (EI) for C<sub>33</sub>H<sub>57</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (m/z) 697.3364; found (m/z) 697.3365 ;

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -29 (c 0.476, CHCl<sub>3</sub>) ;

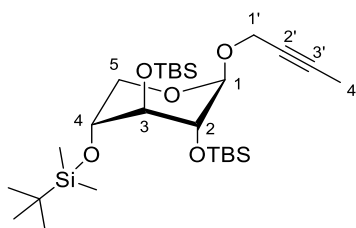
IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2929, 2895, 2857, 1471, 1322, 1079, 1065, 774, 657, 439.

## 2.8 General procedure for the alkylation/silylation reactions with **II.240**

To a solution of **II.240** in dry THF, was slowly added *n*-butyllithium (1.1 eq) at -78 °C. After 1h, the corresponding CH<sub>3</sub>I or TMSCl (2 eq) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h whilst being allowed to warm to room temperature. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the two phases were separated. The aqueous phase was then extracted with Et<sub>2</sub>O (3 ×). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated. The crude reaction mixture was purified by a flash column chromatography over silica gel (eluent : PE/EtOAc 9 : 1) to afford the substituted alkyne.

## Synthesis of 2-(but-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside

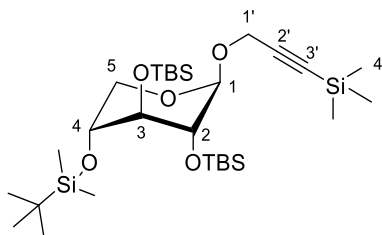
### II.241



According to the general procedure, **II.240** (1.47 g, 2.79 mmol), *n*-butyllithium (1.34 mL, 3.32 mmol) and methyl iodide (0.6 mL, 5.58 mmol) were reacted in THF (15 mL) to afford product **II.241** as a colorless oil in 97 % yield (1.46 g, 2.68 mmol).

Analytical data see above.

## Synthesis of the 2-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.248**



According to the general procedure, **II.240** (175 mg, 0.33 mmol), *n*-butyllithium (0.19 mL, 0.36 mmol) and TMSCl (0.05 mL, 0.36 mmol), were reacted in THF (1 mL) to afford product **II.248** as a colorless oil in quantitative yield (199 mg, 0.33 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.74 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.37–4.13 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.99 (dd,  $J$  = 11.4, 2.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.56–3.52 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.50 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.37 (dd,  $J$  = 11.4, 3.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.86 (3s, 27H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 0.15 (s, 9H, 3  $\times$  H<sub>4'</sub>), 0.11–0.05 (18H, 6  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  101.4 (C<sub>2'</sub>), 99.3 (C<sub>1</sub>), 91.1 (C<sub>3'</sub>), 73.7 (C<sub>3</sub>), 73.1 (C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>4</sub>), 62.8 (C<sub>5</sub>), 54.9 (C<sub>1'</sub>), 26.3 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 26.2 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 26.0 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 18.5 (C<sub>q</sub>(*Si*-Bu)), 18.5 (C<sub>q</sub>(*Si*-Bu)), 18.0 (C<sub>q</sub>(*Si*-Bu)), -0.0 (3  $\times$  C<sub>4'</sub>), -3.8 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -3.9 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.0 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.1 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**HRMS (EI)** for C<sub>29</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>4</sub>: calc. (m/z) 625.3572; found (m/z) 625.3580.

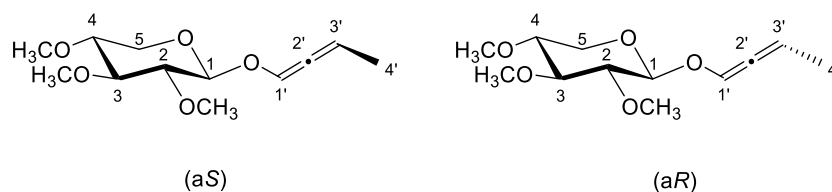
**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$**  = -31 (c 0.64, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2953, 2928, 2895, 1732, 1472, 1462, 1388, 1360, 1250, 1094, 1011, 938, 832, 773.



## 2.9 Synthesis of disubstituted allenes

### Synthesis of 2-(buta-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.254



To a solution of **II.236** (99.8 mg, 0.45 mmol) in THF (1 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added *n*-BuLi (0.6 mL, 1.35 mmol). The resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min then warmed to  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 2 h. A HCl (1M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) solution was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and diluted with diethyl ether (5 mL) and water (5 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted again with diethylether. The combined organic extracts were washed with 10 %  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (99.8 mg) as a mixture of allene **II.254** aS/aR (50 : 50) /propargyl (80 : 20). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the pure substituted allene as a colorless oil for analyses.

#### Diastereomer (aR)-II.254

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.55 (tq,  $J = 5.2, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 5.83 (qd,  $J = 6.9, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.00–3.98 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31–3.20 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.17–3.08 (2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_2$ ), 1.77 (t,  $J = 2.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ),

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.6 ( $\text{C}_{2'}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{1'}$ ), 101.9 ( $\text{C}_{3'}$ ), 101.7 ( $\text{C}_1$ ), 85.0 ( $\text{C}_3$ ), 82.7 ( $\text{C}_2$ ), 79.3 ( $\text{C}_4$ ), 63.3 ( $\text{C}_5$ ), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 16.9 ( $\text{C}_{4'}$ ),

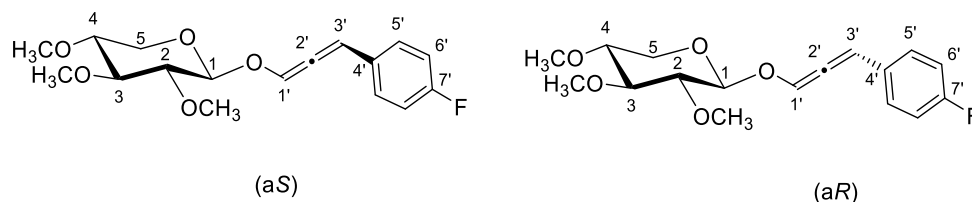
#### Diastereomer (aS)-II.254

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.55 (tq,  $J = 5.2, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 5.75 (qd,  $J = 6.9, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.97–3.95 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31–3.20 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.17–3.08 (2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_2$ ), 1.75 (t,  $J = 2.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{1'}$ ), 101.9 ( $\text{C}_{3'}$ ), 101.3 ( $\text{C}_1$ ), 85.0 ( $\text{C}_3$ ), 82.7 ( $\text{C}_2$ ), 79.3 ( $\text{C}_4$ ), 63.3 ( $\text{C}_5$ ), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 16.6 ( $\text{C}_{4'}$ ).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2972, 2931, 2836, 1970, 1736, 1460, 1383, 1324, 1165, 1096, 1020.

**Synthesis of 2-(3-(4-fluorophenyl)propa-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **II.253****



To a solution of **II.234** (98.7 mg, 0.31 mmol) in THF (1mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added *n*-BuLi (0.18 mL, 0.37 mmol). The resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 15 min then warmed to  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 25 min. Then a HCl (1M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) solution was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and diluted with diethyl ether and water. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted again with diethylether. The combined organic extracts were washed with 10 %  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (95.4 mg) as a mixture of allene **II.253** aS/aR (60 : 40)/propargyl (93 : 7). The allene **II.253** was not isolated as a pure compound, due to its low stability on silica gel or alumina.

**Diastereomer (aS)-II.253**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$ ), 7.05–6.97 (m, 2H,  $\text{H}_{6'}$ ), 6.66 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.00 (dd,  $J = 11.8, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32–3.22 (1H,  $\text{H}_3$ ), 3.21–3.08 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ), 2.99 (dd,  $J = 11.8, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.5 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{C}_{2'}$ ), 163.7 (d,  $J = 249.7$  Hz,  $\text{C}_{7'}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{1'}$ ), 130.6 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{C}_{4'}$ ), 129.3 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{C}_{5'}$ ), 121.8 ( $\text{C}_1$ ), 115.7 (d,  $J = 22.0$  Hz,  $\text{C}_{6'}$ ), 107.4 ( $\text{C}_{3'}$ ), 85.1 ( $\text{C}_3$ ), 82.7 ( $\text{C}_2$ ), 79.3 ( $\text{C}_4$ ), 63.3 ( $\text{C}_5$ ), 60.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{OCH}_3$ ).

$^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.7.

**Diastereomer (aR)-II.253**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 7.37–7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{5'} + \text{H}_{9'}$ ), 7.05–6.97 (m, 2H,  $\text{H}_{6'} + \text{H}_{8'}$ ), 6.75 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.85 (dd,  $J = 11.8, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32–3.22 (3H,  $\text{H}_5 + \text{H}_3$ ), 3.21–3.08 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ).

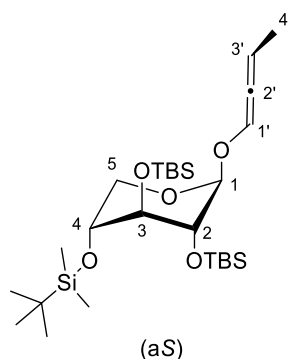
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{C}_{2'}$ ), 161.8 (d,  $J = 249.7$  Hz,  $\text{C}_{7'}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{1'}$ ), 130.4 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{C}_{4'}$ ), 29.2 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{C}_{5'}$  +  $\text{C}_{9'}$ ), 121.7 ( $\text{C}_1$ ), 115.8 (d,  $J = 21.9$  Hz,  $\text{C}_6$  +  $\text{C}_8$ ), 107.4 ( $\text{C}_{3'}$ ), 84.8 ( $\text{C}_3$ ), 82.7 ( $\text{C}_2$ ), 79.2 ( $\text{C}_4$ ), 63.3 ( $\text{C}_5$ ), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{OCH}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.5

### General procedure for the synthesis of disubstituedallenes (II.259, II.266-II.270)

To a solution of the (II.241, II.245-II.248) (1 eq) and TMEDA (1.1 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-78$  °C was added *sec*-BuLi (1.1 eq). The resulting mixture was stirred at  $-78$  °C for 1 h, and then the temperature was decreased to reach  $-115$  °C. After 30 min at  $-115$  °C, a solution of *t*-BuOH (20 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  was added dropwise. The reaction mixture was stirred over 1 h, warmed to r.t. and diluted with diethyl ether and water. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted again with ether (3  $\times$ ). The combined organic extracts were washed with 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$ ) and brine (3  $\times$ ), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a mixture allene (two diastereoisomers aS : aR) /propargyl.

### Synthesis of 2-(buta-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.259



According to the general procedure, II.241 (177 mg, 0.325 mmol), TMEDA (0.1 mL, 0.65 mmol), *sec*-Buli (0.46 mL, 0.65 mmol) and *t*-BuOH (1 mL) were reacted in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL + 2 mL) to obtain the crude product (177 mg) as a mixture of allene II.259 aS/aR (92 : 8)/propargyl (91 : 9). The crude product was purified by flash column chromatography on silica

gel (1 % Et<sub>2</sub>O, 1 % Et<sub>3</sub>N in PE) and the major diastereoisomer of the allene **aS-II.259** was isolated as a white solid (158.6 mg, 75 %).

#### Diastereomer (aS)-II.259

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 6.64 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 5.59 (qd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.12 (dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.83 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.74 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.70 (td, *J* = 5.0, 3.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.39 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.60 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 3H, H<sub>4'</sub>), 1.05 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 1.04 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 0.95 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 0.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 195.7 (C<sub>2'</sub>), 118.0 (C<sub>1'</sub>), 100.8 (C<sub>1</sub>), 75.8 (C<sub>3</sub>), 74.2 (C<sub>2</sub>), 71.6 (C<sub>4</sub>), 64.4 (C<sub>5</sub>), 26.6 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 26.4 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 26.3 (3 × CH<sub>3</sub>(Si<sup>*t*</sup>-Bu)), 16.8 (C<sub>4'</sub>), -3.2 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.5 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.6 (2 × CH<sub>3</sub>(SiMe)), -3.8 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**HRMS (EI)** for C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 567.3333; found (*m/z*) 567.3329.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -5.5 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>);

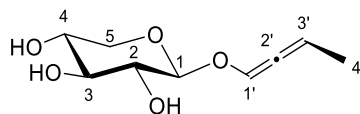
**m.p.** 54 °C ;

**IR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2891, 2931, 2836, 1981, 1471, 1250, 830.

**Elemental analysis** calcd (%) C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>: C 59.50, H 10.36; found: C 59.30, H 10.66.

Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by crystallization in pentane.

#### Synthesis of 2-(buta-1,2-dien-1-yl)-β-D-xylopyranoside II.308



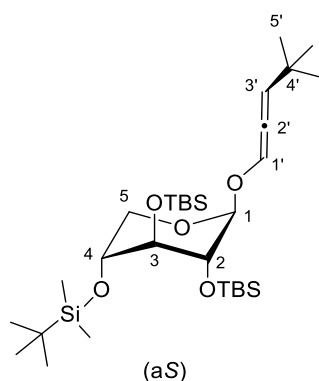
(aS)

To a solution of the allene (aS)-**II.259** (177 mg, 0.32 mmol) in THF (2 mL) at room temperature was added TBAF trihydrate (250 mg, 0.97 mmol). The resulting mixture was stirred for 1.5 h, then concentrated under reduced pressure and washed with petroleum ether to obtain the product **II.308** as a white solid (51 mg, 79 %).

#### Diastereomer (aS)-II.308

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.63 (dq, *J* = 4.6, 2.2 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 5.82–5.74 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.55 – 3.47 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.33–3.14 (m, 3H, H<sub>2</sub> + H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub>), 1.77 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 3H, H<sub>4'</sub>).

**Synthesis of 2-(4,4-dimethylpenta-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-β-D-xylopyranoside II.266**



According to the general procedure, **II.242** (90 mg, 0.17 mmol), TMEDA (0.1 mL, 0.25 mmol), *sec*-Buli (0.25 mL, 0.25 mmol) and *t*-BuOH (0.25 mL) were reacted in Et<sub>2</sub>O (1 mL + 0.5 mL) to obtain the crude (90 mg) as a mixture of allene aS : aR (80 : 20). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (1 % Et<sub>2</sub>O, 1 % Et<sub>3</sub>N in PE) and a small amount of the major diastereoisomer of the allene **II.266**-(aS) was isolated in a pure form as a white solid (13 mg, 14 %) and mixture of allene (75 mg).

**Diastereomer aS-II.266**

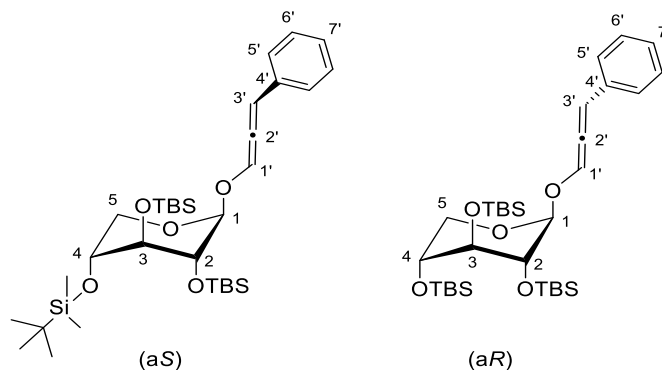
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 5.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.04 (dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.62–3.56 (m, 3H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>), 3.39 (dd, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.04 (s, 9H, H<sub>5'</sub>), 0.93–0.87 (27H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 0.10–0.04 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2 (C<sub>2'</sub>), 119.1 (C<sub>1'</sub>), 117.3 (C<sub>3'</sub>), 99.9 (C<sub>1</sub>), 74.2 (C<sub>3</sub>), 73.2 (C<sub>2</sub>), 70.5 (C<sub>4</sub>), 63.6 (C<sub>5</sub>), 29.7 (C<sub>5'</sub>), 26.3 (6 × CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-Bu)), 18.5 (2 × C<sub>q</sub>(*Si*-Bu)), 18.4 (C<sub>q</sub>(*Si*-Bu)), 18.0 (C<sub>4'</sub>), -3.7 (CH<sub>3</sub>TBS), -3.9 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.0 (2 × CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.2 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)), -4.5 (CH<sub>3</sub>(*Si*Me)).

**HRMS (EI)** for C<sub>30</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>3</sub>: calc. (*m/z*) 609.3803; found (*m/z*) 697.3815.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** -19.4 (*c* 0.175, CHCl<sub>3</sub>).

## Synthesis of 2-(3-phenylpropa-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.269



According to the general procedure, **II.244** (76 mg, 0.12 mmol), TMEDA (0.02 mL, 0.13 mmol), *sec*-Buli (0.1 mL, 0.13 mmol) and *t*-BuOH (0.4 mL) were reacted in Et<sub>2</sub>O (1 mL + 0.8 mL) to obtain the crude product **II.269** (75 mg) as a mixture of allene aS/aR (70 : 30)/propargyl (65 : 35). The allene was not isolated, due to its low stability on silica gel (or alumina).

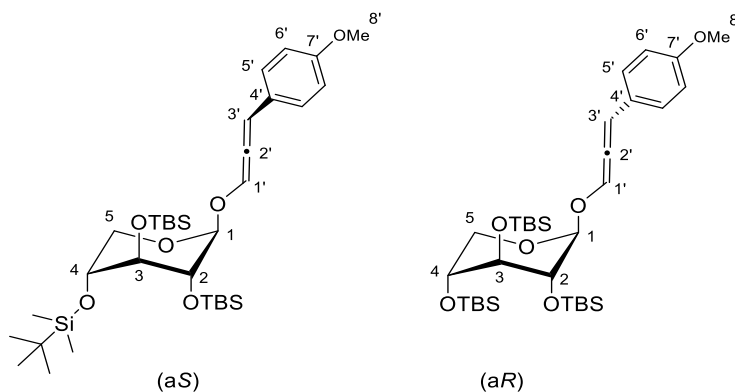
Essential signals assigned to Diastereomer aS- II.269

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 6.66 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.89 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.34 (dd,  $J = 11.5, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>).

Essential signals assigned to Diastereomer aR- II.269

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 6.66 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.86 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>)

## Synthesis of 2-(3-(*p*-methoxy)propa-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.268



According to the general procedure, D-xyloside **II.246** (62 mg, 0.1 mmol), TMEDA (0.05 mL, 0.12 mmol), *sec*-Buli (0.1 mL, 0.13 mmol) and *t*-BuOH (0.3 mL) were reacted in Et<sub>2</sub>O (1 mL + 0.6 mL) to obtain the crude product **II.268** (62 mg) as a mixture of allene *aS/aR* (70 : 30)/propargyl (51 : 49). The allene was not isolated, due to its low stability on silica gel (or alumina).

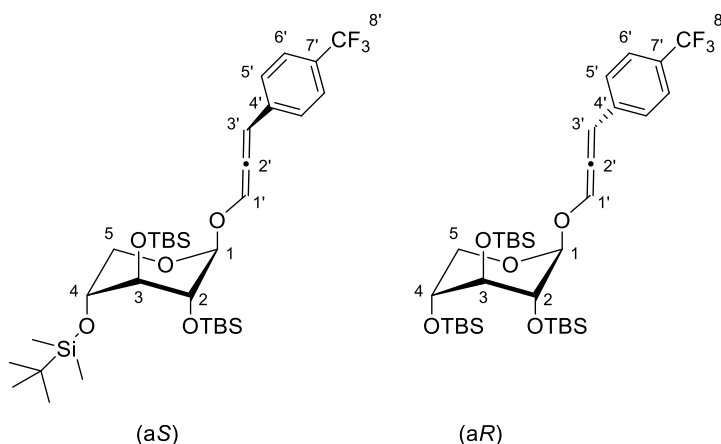
Essential signals assigned to Diastereomer *aS*-**II.268**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 6.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.88 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.36 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.25 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

Essential signals assigned to Diastereomer *aR*-**II.268**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 6.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

Synthesis of the 2-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propa-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-β-D-xylopyranoside **II.270**



According to the general procedure, D-xyloside **II.244** (52 mg, 0.08 mmol), TMEDA (0.05 mL, 0.09 mmol), *sec*-Buli (0.07 mL, 0.09 mmol) and *t*-BuOH (0.3 mL) were reacted in Et<sub>2</sub>O (1 mL + 0.6 mL) to obtain the crude product **II.270** as a mixture of allene *aS/aR* (55 : 45). The allene was not isolated, due to its low stability on silica gel (or alumina).

Diastereomer *aS*-**II.270**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.52–7.44 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 6.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.05 (dd, *J* = 11.6, 3.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.87–3.84 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.83–3.82 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.81–3.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>),

3.36 (dd,  $J = 11.2, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.01 – 0.69 (27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>TBS), 0.25–0.11 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(SiMe)).

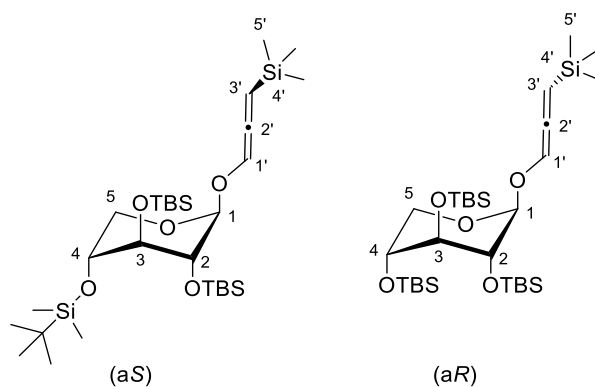
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.4.

#### Diastereomer aR-II.270

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 7.52–7.44 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 7.03 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 6.81 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.88 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.12 (dd,  $J = 11.6, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.87–3.84 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.83–3.82 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.81–3.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.36 (dd,  $J = 11.2, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.01–0.69 (27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>TBS), 0.25–0.11 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(SiMe)).

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.5.

### Synthesis of the 2-(3-trimethylsilylpropa-1,2-dien-1-yl)-2,3,4-tri-*O*-tert-butyltrimethylsilyl-β-D-xylopyranoside II.267



According to the general procedure, D-xyloside **II.248** (159 mg, 0.26 mmol), TMEDA (0.08 mL, 0.52 mmol), *sec*-Buli (0.1 mL, 0.52 mmol) and *t*-BuOH (0.3 mL) were reacted in Et<sub>2</sub>O (1 mL + 0.6 mL) to obtain the crude product **II.267** (159 mg) as a mixture of allene (r.d.: 73/27) /propargyl (42/58). The allene has not been isolated, due to its low stability against silica gel (or alumina).

#### Diastereomer aS-II.267

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H H<sub>1'</sub>), 5.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.99 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.56–3.52 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.50 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.37 (dd,  $J = 11.4, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.86 (27H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Si*-*t*-Bu)), 0.15 (s, 9H, H<sub>5'</sub>), 0.11–0.05 (18H, 6 × CH<sub>3</sub>(SiMe)).

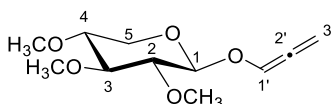
#### Diastereomer aR-II.267

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 5.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.67 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.99 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.56–



3.52 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.50 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.37 (dd,  $J = 11.4, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.86 (27H,  $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 0.15 (s, 9H, H<sub>5'</sub>), 0.11–0.05 (18H,  $6 \times \text{CH}_3(\text{Si}i\text{Me})$ ).

## 2.10 Synthesis of 2-(propa-1,2-dien-1-yloxy)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside II.280



To **II.279** (561 mg, 2.67 mmol) in THF (6 mL) was added *t*-BuOK (60 mg, 0.53 mmol). After 6 h stirring at reflux, the reaction mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with 10 % NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10% EtOAc in PE) to afford **II.280** as a white solid (500 mg, 89 %).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 5.43 (qd,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, 2H, H<sub>3'</sub>), 4.52 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.99 (dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.02 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub>).

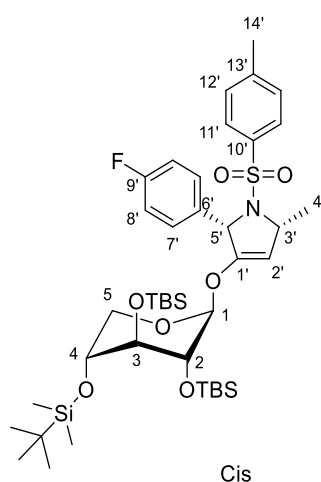
## 2.11 Procedure for the synthesis of sugar incorporated 2,5-dihydropyrroles

To a Schlenk tube containing flame-dried LiCl (20 mg) were added a mixture of allene (r.d.: 92/8)/propargyl (91/9) (100 mg, 0.18 mmol), TMEDA (0.1 mL, 0.36 mmol) and THF (10 mL). The mixture was then cooled to -78 °C and stirred for 15 min, then *n*-BuLi (0.18 mL, 0.36 mmol) was added dropwise into the mixture. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then imine **II.281** (120 mg, 0.36 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise over a period of 15 min. The reaction mixture was stirred for another 3 h at -78 °C. The resulting mixture was then warmed to r.t. and stirred for 16 h. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (3  $\times$ ), washed with 10 % NaHCO<sub>3</sub> (3  $\times$ ) and brine (3  $\times$ ). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure and used directly in the following cyclization step.

Two methods (A and B) were used for the cyclization reactions to obtain **II.288-5R,3R TRANS** and **II.288-5R,3S CIS** :

**Method A :** To the crude residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added (Acetonitrile)[(2-biphenyl)di-*t*-Bu-phosphine]gold(I) hexafluoroantimonate catalyst (15 mg, 0.2 eq.). After 12 h of stirring in the dark at r.t., the reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the pyrrolidine compounds **II.288** as a mixture of diastereoisomers (74 : 20 : 6). The major diastereoisomer **II.288-5*R*,3*S* CIS** was isolated as a colored oil (25 mg, 35 % yield)

### Synthesis of the compound **II.288-5*R*,3*S* CIS** via Method A



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.56 (m, 2H, H<sub>12'</sub>), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 2H, H<sub>8'</sub>), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11'</sub>), 6.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>7'</sub>), 5.18 (s, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.97 (s, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.85 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.66–4.60 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.81 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.55 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.42 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 3.33 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.25 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>14'</sub>), 1.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H<sub>4'</sub>), 0.88 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 0.82 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 0.80 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), -0.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)), -0.09 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>(SiMe)), -0.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5 (d, *J* = 245.7 Hz, C<sub>9'</sub>), 151.8 (C<sub>1'</sub>), 143.4 (C<sub>12'</sub>), 135.9 (C<sub>13'</sub>), 135.8 (C<sub>10'</sub>), 135.7 (C<sub>6'</sub>), 129.6 (C<sub>7'</sub>), 127.7 (C<sub>11'</sub>), 115.1 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>8'</sub>), 101.3 (C<sub>1</sub>), 71.3 (C<sub>3</sub>), 70.9 (C<sub>2</sub>), 69.2 (C<sub>4</sub>), 67.6 (C<sub>5'</sub>), 61.2 (C<sub>5</sub>), 61.0 (C<sub>3'</sub>), 29.9 (C<sub>14'</sub>), 26.2 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 26.1 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 25.8 (3 × CH<sub>3</sub>(*Sit*-Bu)), 21.6 (C<sub>4'</sub>), 18.5 (C<sub>q</sub>(*Sit*-Bu)), 18.4 (C<sub>q</sub>(*Sit*-Bu)), 17.9 (C<sub>q</sub>(*Sit*-Bu)), -4.4 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.6 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.7 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.7 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.9 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.3

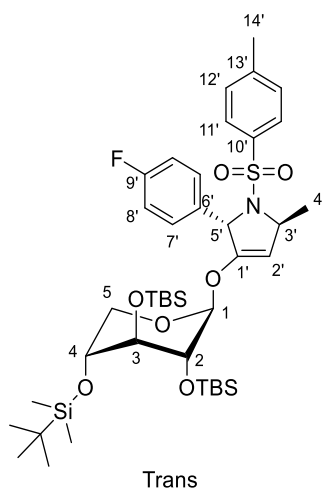
**HRMS** (EI) for C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>NO<sub>7</sub>NaSi<sub>3</sub>SF: calc. (*m/z*) 844.3906; found (*m/z*) 844.3870.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -20$  ( $c$  0.312,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 2928, 2894, 1734, 1667, 1509, 1294, 1075, 666, 586.

**Method B :** To the crude residue in acetone (1 mL) and water (1 mL) was added the catalyst ( $\text{KAuCl}_4$ ) (10 mg, 0.2 eq.) and  $\text{CaCO}_3$  (24 mg, 2 eq.). After 12 h stirring in the dark at room temperature, the reaction mixture was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (10% EtOAc in PE) to afford the compounds **II.288** as a mixture of diastereoisomers (80 : 15 : 5) (48 mg, 69 % yield). The major diastereoisomer **II.288-5R,3R TRANS** was isolated (32 mg, 46 % yield)

### Synthesis of the pyrrolidine II.288-5R,3R TRANS via Method B



**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{12'}$ ), 7.00–6.95 (m, 4H,  $\text{H}_{8'} + \text{H}_{11'}$ ), 6.74 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{7'}$ ), 5.33 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.02 (s, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.82 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.62 (td,  $J = 6.4, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.03 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.56–3.40 (m, 4H,  $\text{H}_5 + \text{H}_4 + \text{H}_3 + \text{H}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{H}_{14'}$ ), 1.62 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ), 0.88 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 0.81 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 0.76 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 0.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), 0.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), -0.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), -0.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), -0.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ), -0.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{SiMe})$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6 (d,  $J = 245.7$  Hz,  $\text{C}_{9'}$ ), 152.7 ( $\text{C}_{1'}$ ), 142.3 ( $\text{C}_{12'}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{13'}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{10'}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{6'}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{7'}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{11'}$ ), 114.8 (d,  $J = 21.5$  Hz,  $\text{C}_{8'}$ ), 101.9 ( $\text{C}_1$ ), 71.1 ( $\text{C}_3$ ), 70.7 ( $\text{C}_2$ ), 69.2 ( $\text{C}_4$ ), 68.2 ( $\text{C}_5$ ), 61.2 ( $\text{C}_5$ ), 61.1 ( $\text{C}_{3'}$ ), 29.1 ( $\text{C}_{14'}$ ), 26.2 ( $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 26.1 ( $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 25.8 ( $3 \times \text{CH}_3(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 24.1 ( $\text{C}_{4'}$ ), 21.5 ( $\text{C}_{14'}$ ), 18.6 ( $\text{C}_q(\text{Si}t\text{-Bu})$ ), 18.4

(C<sub>q</sub>(Si*t*-Bu)), 16.8 (C<sub>q</sub>(Si*t*-Bu)), -4.4 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.62 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.64 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.68 (CH<sub>3</sub>(SiMe)),  
-4.7 (CH<sub>3</sub>(SiMe)), -4.9 (CH<sub>3</sub>(SiMe)).

**<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.8.

**HRMS** (EI) for C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>NO<sub>7</sub>NaSi<sub>3</sub>SF: calc. (m/z) 844.3906; found (m/z) 844.3895.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -65 (c 0.622, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2953, 2927, 2854, 1754, 1604, 1388, 1253, 1091, 1074, 775, 594.

### 3. X-ray Diffraction and Structure Solution

The crystallographic details for compound **II.259**-(aS) are available in Tables 23. Data were collected on the MX2 beamline at the Australian Synchrotron with the wavelength tuned to  $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$ .<sup>223</sup> Data reduction was performed using XDS.<sup>224</sup> Using Olex2,<sup>225</sup> the structures were solved with the ShelXT<sup>225</sup> structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL<sup>226</sup> refinement package using Least Squares minimization on  $F^2$ , using all data. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters, while all hydrogen atoms were placed at geometrical estimates and refined using the riding model.

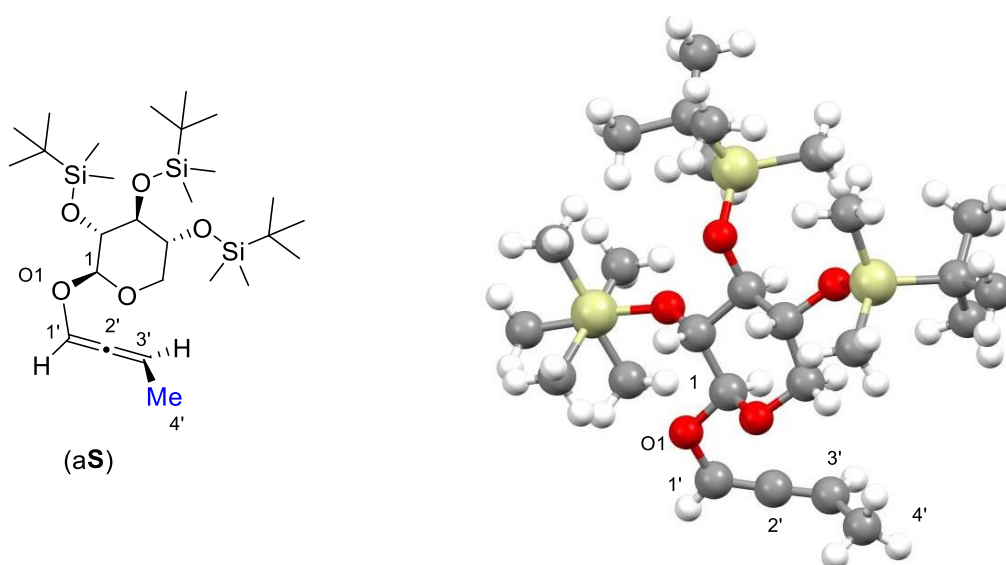


Figure 17 : **II.259**-(aS)

Crystal data and structure refinement for **II.259**-(aS)

<b>II.259-(aS)</b>	
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>56</sub> Si <sub>3</sub>
Formula weight	524.21
Temperature/K	100(1)
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
<i>a</i> /Å	7.8580(16)
<i>b</i> /Å	28.576(6)
<i>c</i> /Å	31.257(6)
$\alpha$ /°	90.04(3)
$\beta$ /°	90.14(3)
$\gamma$ /°	90.04(3)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	7019(2)
<i>Z</i>	8
$\rho_{\text{calc}}$ g/cm <sup>3</sup>	0.922
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.160
F(000)	1946.0
Radiation	Synchrotron ( $\lambda = 0.7107$ )
2 $\theta$ range for data collection/°	1.302 to 64.846
Index ranges	-10 $\leq h \leq$ 10, -38 $\leq k \leq$ 38, -45 $\leq l \leq$ 45
Reflections collected	152540
Independent reflections	72927 [ $R_{\text{int}} = 0.0787$ , $R_{\sigma} = 0.1724$ ]
Data/restraints/ Parameters	72927/3/2493
Goodness-of-fit on $F^2$	1.133
Final <i>R</i> indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.1368$ $wR_2 = 0.3252$
Final <i>R</i> indexes [all data]	$R_1 = 0.1487$ , $wR_2 = 0.3519$
Largest diff. peak/ hole / e Å <sup>-3</sup>	2.19/-0.56
Flack parameter	0.03(4)

Tables 23 : Crystallographic details of compound **II.259**-(aS)

The crystallographic details for compound **II.240** are available in Tables 24. Data were collected on a Bruker D8 Venture Dual Wavelength single crystal X-ray diffractometer equipped with a Photon II detector at 110 K using Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.5418$  Å). The APEX3 software was used for data reduction using a multi-scan ‘weak absorber’ absorption correction. Using Olex2,<sup>225</sup> the structures were solved with the ShelXT<sup>225</sup> structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL<sup>226</sup> refinement package using Least Squares minimization on  $F^2$ , using all data. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters, while all hydrogen atoms were placed at geometrical estimates and refined using the riding model.

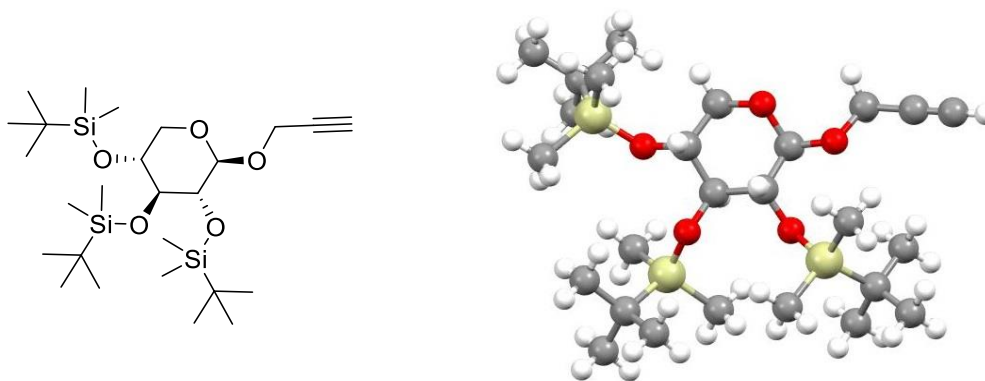


Figure 18 : **II.240**

<b>II.240</b>	
Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>54</sub> O <sub>5</sub> Si <sub>3</sub>
Formula weight	521.21
Temperature/K	110.0(1)
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2
<i>a</i> /Å	28.9222(10)
<i>b</i> /Å	7.8099(3)
<i>c</i> /Å	31.9633(10)
<i>α</i> /°	90
<i>β</i> /°	113.747(2)
<i>γ</i> /°	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	6608.6(4)
<i>Z</i>	8
$\rho_{\text{calc}}$ g/cm <sup>3</sup>	1.047
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	1.552
F(000)	2243.0
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ = 1.54178)
2 $\theta$ range for data collection/°	6.042 to 136.7
Index ranges	-34 ≤ <i>h</i> ≤ 34, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -38 ≤ <i>l</i> ≤ 38
Reflections collected	37670
Independent reflections	12012 [ $R_{\text{int}}$ = 0.0554, $R_{\text{sigma}}$ = 0.0536]
Data/restraints/ Parameters	12012/1/705
Goodness-of-fit on $F^2$	1.177
Final <i>R</i> indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1$ = 0.0592, $wR_2$ = 0.1499
Final <i>R</i> indexes [all data]	$R_1$ = 0.0650, $wR_2$ = 0.1549
Largest diff. peak/ hole / e Å <sup>-3</sup>	1.07/-0.66
Flack parameter	0.124(11)

Tables 24 : Crystallographic details of compound **II.240**





# **Les phospholes**



# Chapitre III. Les Phosholes

## 1. Introduction

Les phosholes sont des hétérocycles insaturés à cinq chaînons comportant un atome de phosphore **III.1**. La structure, la réactivité et les propriétés physiques des phosholes sont bien différentes de leurs analogues azotés, oxygénés et soufrés. Le premier dérivé de phosphole, le phényl-dibenzophosphole **III.2** a été préparé par Wittig et Geisler en 1953,<sup>227</sup> ce qui est bien tard comparé aux premiers hétérocycles analogues, tels les pyrroles en 1834,<sup>228</sup> les furanes en 1780,<sup>229</sup> et les thiophènes en 1883 (Schéma 182).<sup>230</sup>

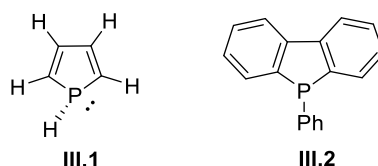


Schéma 182 : Structure d'un phosphole **III.1** et du phényl-dibenzophosphole **III.2**

Le phosphole est l'hétérocycle le moins aromatique des cycles à 5 chaînons, en raison de la structure pyramidale du phosphore, qui entraîne un mauvais recouvrement entre sa paire libre et le système diénique. La première structure par DRX d'un composé contenant un phosphole, le 1-benzyl-phosphole **III.3** en 1970,<sup>231</sup> s'est révélée être une véritable référence, dans la mesure où le caractère pyramidal du centre phosphoré était confirmé sans ambiguïté (Schéma 183).

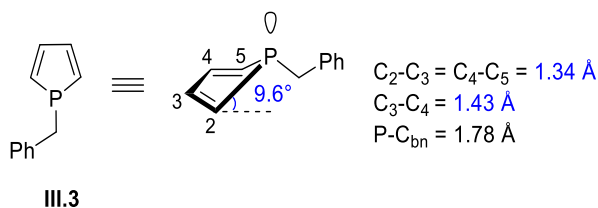


Schéma 183: Analyse structurale du 1-benzyl-phosphole

En raison de sa faible aromaticité, le centre tricoordonné ( $\sigma 3$ ) pyramidal du phosphore des phosholes peut être converti en diverses formes tétracoordonnées ( $\sigma 4$ ) par de simples modifications chimiques telles que la P-oxygénation (à  $\sigma 4$ -P=O), la P thioxygénation (à  $\sigma 4$ -P=S), la P-coordination métallique (à  $\sigma 4$ -P-métal) avec sa seule paire d'électrons actifs.<sup>232-234</sup>

L'oxydation du centre pyramidal du phosphore à son état d'oxydation +V, par exemple par l'oxygène ou le soufre, modifie l'état électronique du cycle de légèrement aromatique à légèrement anti-aromatique. En raison de cette structure électronique, le système diénique des oxydes de phosphore peut effectuer des réactions de Diels-Alder, et par conséquent, une dimérisation est généralement observée. Notre équipe a rapporté récemment une étude sur la cycloaddition [4+2] de phospholes oxydés **III.5**, et la cycloaddition [2+2] sous lumière de phospholes soufrés **III.7** (Schéma 184).<sup>235</sup>

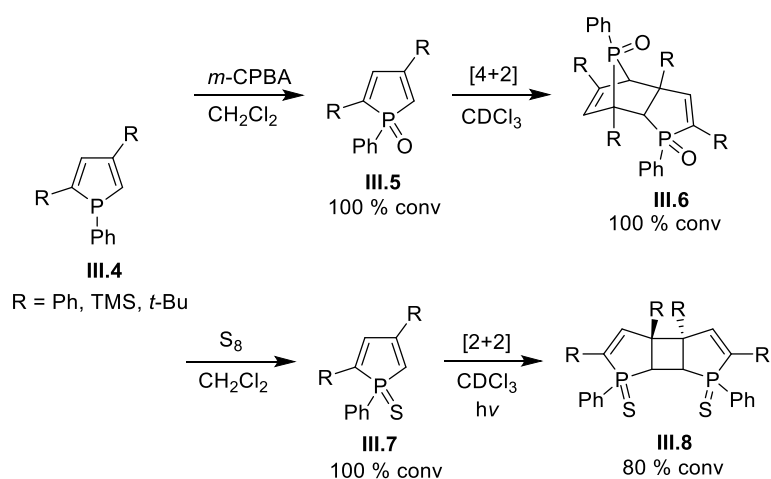


Schéma 184 : Cycloaddition [4+2] de phospholes oxydés **III.5**, et cycloaddition [2+2] de phospholes soufrés **III.7**

En général, l'absorption et l'émission électroniques des phospholes sont à des longueurs d'ondes relativement longues en raison du faible écart énergétique HOMO-LUMO. La LUMO du phosphole se situe à un niveau d'énergie inférieur, ce qui entraîne une réduction de l'écart HOMO-LUMO par rapport au pyrrole, au furane et au thiophène (Schéma 185).<sup>233</sup>

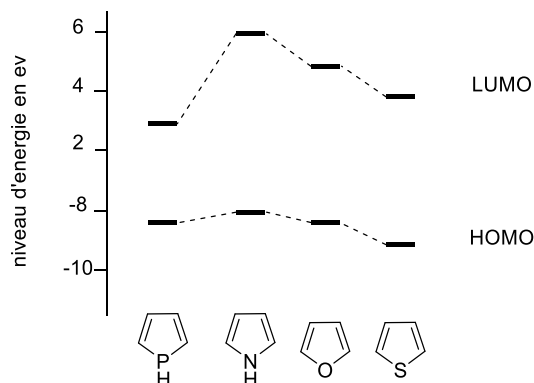


Schéma 185 : Ecart HOMO-LUMO du phosphole par rapport au pyrrole, au furane et au thiophène<sup>233</sup>

Ainsi, les phospholes possèdent des caractéristiques optiques<sup>236</sup> et électroniques qui permettent leurs incorporations dans des matériaux  $\pi$  conjugués. Des applications récentes des phospholes et leurs dérivés ont été rapportés dans les domaines de l'électronique moléculaire<sup>237</sup> en particulier dans les transistors à effet de champ (OFET),<sup>238</sup> les cellules solaires organiques (OSCs),<sup>239</sup> les diodes électroluminescentes organiques (OLED)<sup>240–244</sup> et dans les matériaux optiques non-linéaires (NLO).<sup>245</sup>

Les propriétés photophysiques et électroniques des phospholes peuvent être largement modulées par diverses modifications structurales sur l'atome de phosphore. Un exemple récent, le phosphole **III.9** illustre bien ces propriétés de manière extrêmement visuelle (Schéma 186).<sup>246,247</sup>

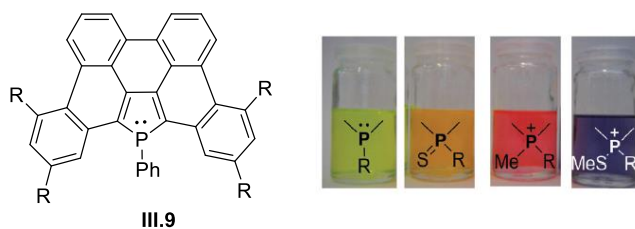


Schéma 186 : Les propriétés photophysiques et électroniques des différents dérivés du phosphole

**III.9**<sup>246,247</sup>

## 2. La chimie des phospholes

### 2.1 Chimie de coordination des phospholes

Une application majeure des phospholes est leur utilisation en tant que ligands en chimie de coordination.<sup>248-251</sup> En effet, la présence à la fois du phosphore et du système diénique confère aux phospholes une riche chimie de coordination. Les trois modes de coordination les plus observés ( $\eta^1$ ,  $\eta^5$ ,  $\eta^1$ - $\eta^5$ ) seront présentés ci-dessous.

#### 2.1.1 Coordination de type $\eta^1$

La paire libre de l'atome de phosphore sur le phosphole peut effectuer une coordination de type  $\eta^1$ -phosphine (comparable aux phosphines) avec de nombreux métaux du tableau périodique, notamment les métaux de transitions « de type mou ». <sup>252-254</sup> Le Schéma 187 montre quelques exemples avec une variété de ligands phospholes (**III.10- III.12**). Il est intéressant à noter, la coordination préférentielle du métal aux atomes de phosphore et d'azote, et non aux atomes de soufre et d'azote dans le complexe de Rh **III.12**. Dans cette thèse, la coordination de type  $\eta^1$  avec l'or, le platine et le palladium est envisagée sur les phospholes visés.

coordination de type  $\eta^1$

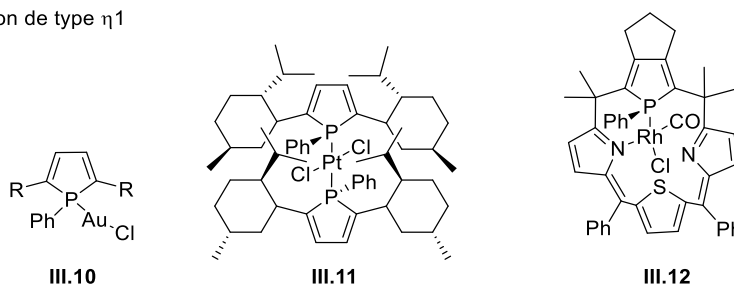
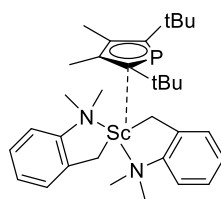


Schéma 187 : Exemples de complexes avec une coordination de type  $\eta^1$ - phosphine

#### 2.1.2 Coordination de type $\eta^5$

Les phospholes peuvent également former des complexes  $\eta^5$ -phospholyle (mode de coordination comparable aux ligands cyclopentadiényles) avec presque tous les métaux tels que des métaux alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition et des éléments du bloc principal. <sup>255-258</sup> Le complexe avec le scandium **III.13** de type  $\eta^5$  est présenté (Schéma 188).



III.13

coordination de type  $\eta^5$

Schéma 188 : Exemple d'un complexe  $\eta^5$ -phospholyle à base de scandium

Les  $\eta^5$ -phospholyles sont formés à partir de la réaction de l'anion phospholure **III.15** avec un métal. L'anion phospholure **III.15** est souvent générés *in situ* par la coupure par un métal alcalin de la liaison P-R exocyclique d'un phosphole **III.14** (Schéma 189) et d'un métal. Contrairement aux phospholes, les anions phospholures sont aromatiques, ce qui apporte un avantage thermodynamique à leur formation. Des liaisons P-Ph,<sup>259</sup> P-Me,<sup>260</sup> P-Cl,<sup>261</sup> P-Br<sup>262</sup> ou P-P peuvent être ainsi coupées.<sup>263</sup>

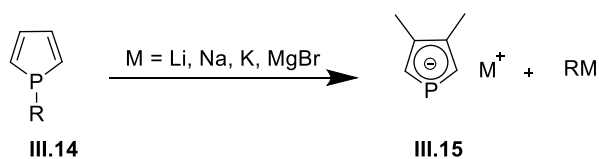


Schéma 189 : Coupure de la liaison P-R exocyclique d'un phosphole **III.14** pour donner l'anion phospholure **III.15**

Nous verrons que dans le projet de cette thèse des complexes de type phosphoferrocène sont visés. Le phosphoferrocène est l'un des complexes dérivés des phospholes de type  $\eta^5$  le plus étudié. En 1976, le groupe de Mathey a synthétisé l'analogue phosphoreux du cymantène, le phosphacymantrène **III.17**, par la coordination de type  $\eta^5$  d'un phosphole **III.16** substitué avec le dimanganèse décacarbonyle (Schéma 190).<sup>264</sup>

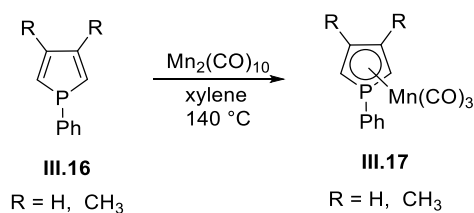


Schéma 190 : Synthèse de phosphacymantrènes **III.17** par le groupe de Mathey

Suite à ces travaux, le groupe de Mathey a étendu la voie du phosphacymantrène en utilisant le dimère cyclopentadiényl-fer dicarbonyle comme source métallique pour la préparation des premiers phosphaferrrocènes **III.18** (Schéma 191).<sup>265,266</sup>

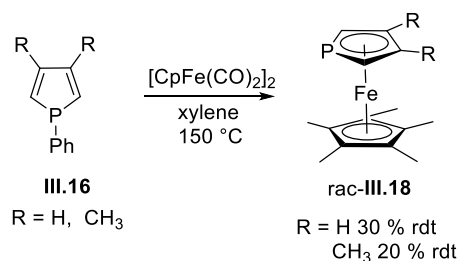


Schéma 191 : Première synthèse de phosphaferrrocènes **III.18** développée par le groupe de Mathey

Depuis, les quatre équipes de Mathey,<sup>267</sup> Fu,<sup>268–270</sup> Ganters,<sup>271,272</sup> et Ogasawara<sup>273–277</sup> ont été les principaux promoteurs du développement et de l'étude de divers dérivés du phosphaferrrocène. Ils se sont principalement focalisés sur la synthèse de ces composés et l'étude de leur capacité de coordination avec les différents métaux de transition, puis ensuite sur leurs applications en catalyse.

Si le caractère  $\pi$ -accepteur élevé est l'un des intérêts majeurs des ligands à phosphore  $sp^2$ , il peut, dans certains cas, poser des problèmes quant à la stabilité de ces espèces.<sup>258</sup> La stabilisation du phosphore  $sp^2$  dans un cycle à cinq chaînons (phospholyle) offre donc un certain nombre d'avantages : les phosphaferrrocènes peuvent être très stables, peu encombrés et souvent chiraux.

Le fait d'avoir un groupement sur l'un des carbones en positions alpha sur le cycle phosphole, permet d'avoir une chiralité planaire, qui est une structure unique comparé aux phosphines tertiaires chirales. L'équipe de Ogasawara a rapporté de nombreux phosphaferrrocènes (**III.19-III.21**) à chiralité planaire, ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique (Schéma 192).<sup>273–277</sup>



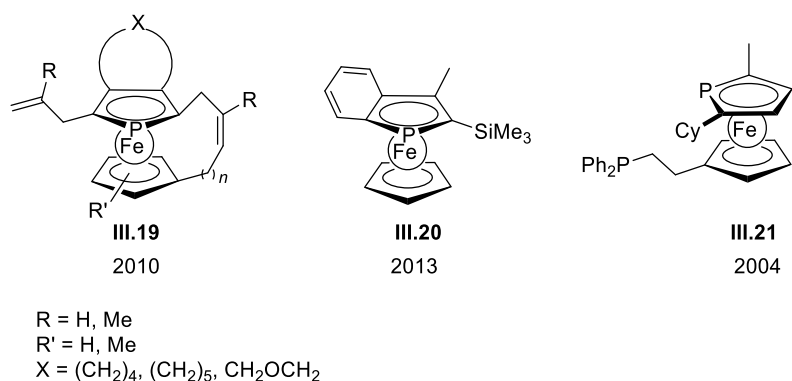


Schéma 192 : Phosphaferrocènes à chiralité planaire rapportés par l'équipe de Ogasawara

### 2.1.3 Coordination de type $\eta^1$ - $\eta^5$

Enfin les phospholes peuvent aussi combiner les deux modes de coordination  $\eta^1$ - $\eta^5$ , comme présenté dans le Schéma 193 par les complexe bimétalliques Ru/Rh **III.22** et Fe/Mo **III.23**.<sup>278</sup>

coordination de type  $\eta^1$  et  $\eta^5$

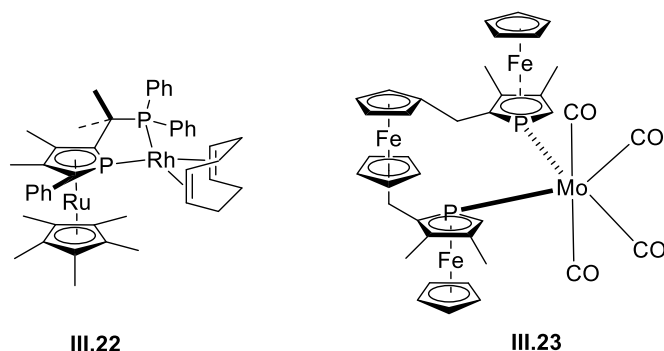


Schéma 193 : Structures chimiques de complexes Ru/Rh **III.22** et Fe/Mo **III.23** possédants des ligands phosphaferrocènes

## 2.2 Applications des phospholes

Les phospholes peuvent être utilisés en tant que ligands en catalyse,<sup>253,279-283</sup> en chimie médicinale,<sup>284-290</sup> et dans de nouveaux matériaux grâce à leurs propriétés luminescentes.<sup>234,291-</sup>

### 2.2.1 Applications des phospholes en catalyse homogène

Les applications des phospholes et leurs complexes métalliques en catalyse homogène ont été explorées depuis les années 1970. Même si leur utilisation reste largement moins importante que celle des phosphines, des résultats comparables, voire supérieurs, ont été obtenus dans certaines réactions, et ont rendu les phospholes très populaires comme ligands.

Des phospholes fonctionnalisés ont été utilisés comme ligands efficaces dans la catalyse de nombreuses réactions organiques. Le complexe Pd-phosphole **III.26** présente une excellente activité dans le couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 194).<sup>283</sup> Avec seulement 0,001 mol% de catalyseur, la réaction des halogénures d'aryle **III.24** avec le pinacolborane **III.25** est terminée en 48h à 80 °C avec 100% de rendement.

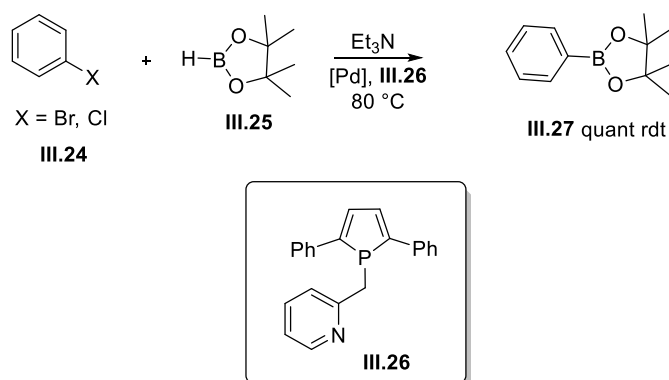


Schéma 194 : Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura catalysée par un complexe Pd/phosphole **III.26**

Le complexe de ruthénium du ligand phosphole **III.26** décrit ci-dessous a également été capable de catalyser l'hydrogénation de diverses cétones **III.28** (Schéma 195).<sup>282</sup> L'activité était si élevée que le nombre de cycles catalytiques pouvait aller jusqu'à  $1 \times 10^6$  selon les cétones utilisées.

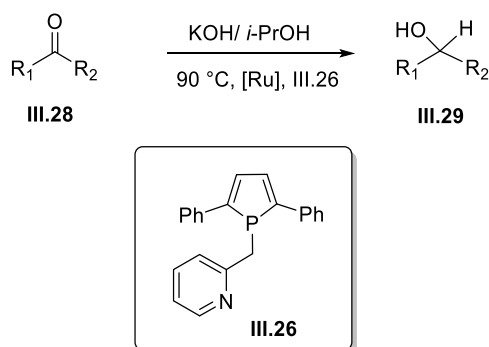


Schéma 195 : Réaction d'hydrogénation de cétones catalysée par un complexe Ru/phosphole **III.26**

De plus, la popularité des complexes de phosphore connaît une croissance dans le domaine de la catalyse asymétrique. Par exemple, dans cette réaction d'alkylation allylique asymétrique utilisant le phosphore chiral **III.31** comme ligand, des excès énantiomériques de 89 % ont été obtenus (Schéma 196).<sup>281</sup>

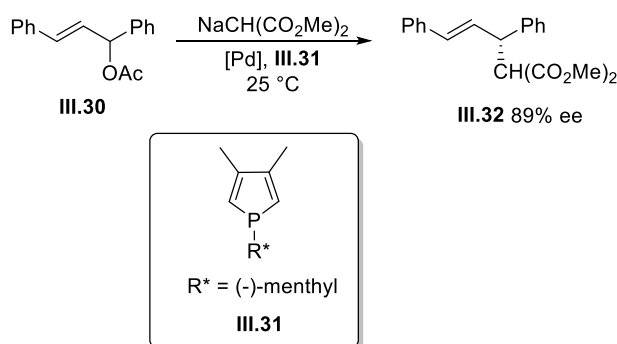


Schéma 196 : Alkylation allylique asymétrique par un complexe Pd/phosphore **III.31**

L'équipe de Ogasawara a employé le ligand phosphoferrocène chiral **III.35** dans des réactions d'hydrosilylation asymétriques catalysées au palladium, pour réaliser la synthèse énantiosélective d'allènes chiraux **III.34** (Schéma 197).<sup>294</sup> Les ligands phosphoferrocènes énantio-purs ont été employés dans la catalyse asymétrique, dans des réactions de type isomérisation des alcools allyliques,<sup>295</sup> pour la formation de  $\beta$ -lactames par la réaction de Kinugasa,<sup>270</sup> pour les cycloadditions dipolaires<sup>268</sup> et en hydrosilylation des énynes.<sup>294</sup>

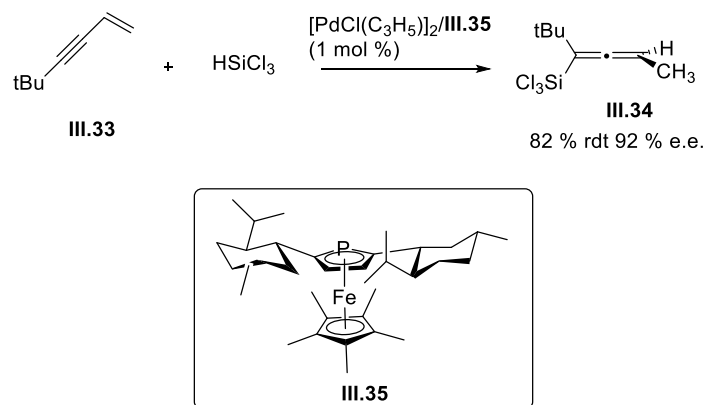


Schéma 197 : Hydrosilylation asymétrique catalysée au Pd en présence d'un ligand phosphaferrrocène chiral

Les quatre exemples ci-dessus ne sont que les quelques exemples de réactions catalysées par les phospholes. Il existe de nombreux exemples obtenus dans diverses autres réactions de catalyse tels que la cycloisomérisation, la réaction de Heck, l'hydroformylation, l'hydrogénation, etc. Des récentes réactions de catalyse impliquant des phospholes ont été résumées en détail dans des revues.<sup>253,279,280</sup>

### 2.2.2 Applications biologiques des phospholes

Les phospholes et leurs dérivés sont entrés récemment dans le domaine de la biologie et de la médecine.

Un grand intérêt s'est manifesté sur l'utilisation des phospholes et de leurs complexes métalliques comme inhibiteurs des disulfure-réductases<sup>284,288</sup> ou dans des médicaments antitumoraux.<sup>287,290</sup>

De plus, les polypeptides qui incorporent des phospholes attirent de plus en plus l'attention dans les applications biologiques. Ainsi, des alanines **III.36**, et des phénylalanines **III.37** substituées par des phospholes ont été préparées (Schéma 198).<sup>285,289</sup>

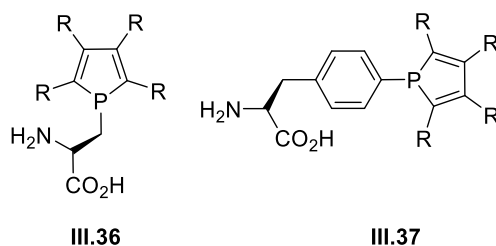


Schéma 198 : Des alanines **III.36** et des phénylalanines **III.37** substituées par un phosphole

L'équipe de Rémond a décrit récemment la synthèse des esters aminés et des dipeptides dérivés de phospholyl(borane) (**III.38**, **III.39**) (Schéma 199).<sup>286</sup> Ces molécules ont montré des propriétés de fluorescence remarquable avec une émission maximale à 535 nm (vert) et un décalage de Stokes de 160 nm. Ces dérivés de phosphole sont des candidats prometteurs pour le marquage par fluorescence de peptides.

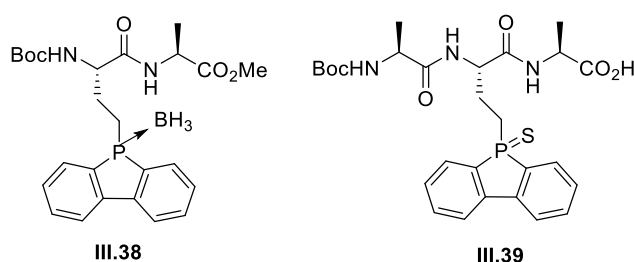


Schéma 199 : Des esters aminés et des dipeptides dérivés de phospholyl

### 2.2.3 Application des phospholes dans les matériaux

L'utilisation des matériaux à base de phosphole dans le domaine de l'électronique organique, y compris les diodes électroluminescentes organiques (OLED)<sup>240-244</sup> et le photovoltaïque, constitue une évolution importante dans la chimie des matériaux. L'équipe de Réau et Hissler a rapporté le premier exemple d'utilisation de matériaux contenant un phosphole (le 2,5-diarylphospholes) dans les OLEDs en 2003.<sup>241</sup> Ces matériaux à base de phosphole ont montré une tolérance suffisante pour une utilisation dans les OLEDs.

Le groupe a également fabriqué des OLEDs blanches en utilisant ces matériaux (**III.40-III.42**) (Schéma 200).<sup>243,296</sup> Le dispositif utilisant un matériau à base de phosphole **III.42** a montré une émission blanche avec un rendement quantique externe de 2,4 %.

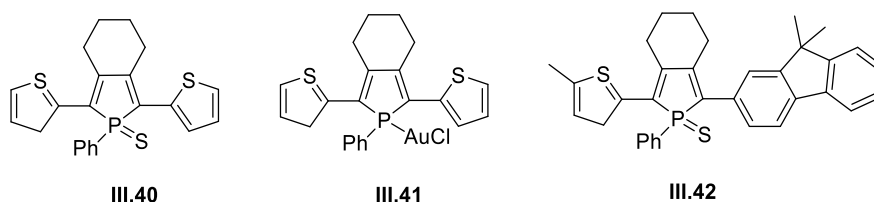


Schéma 200 : Des phospholes utilisés dans les matériaux pour la fabrication des OLED blanches

En 2004, l'équipe de Baumgartner a décrit la synthèse des dithiénylphospholes **III.43** et **III.44** et étudié leurs propriétés photophysiques remarquables (Schéma 201).<sup>297,298</sup> Contrairement aux

2,5-arylphospholes faiblement fluorescents, les dithiénophospholes **III.43** et **III.44** ont des rendements quantiques de fluorescence élevés de 58-78%, quel que soit le stade de l'oxydation de l'atome de phosphore. Depuis, cette équipe a décrit un certain nombre de phospholes émissifs à base de thiophène.

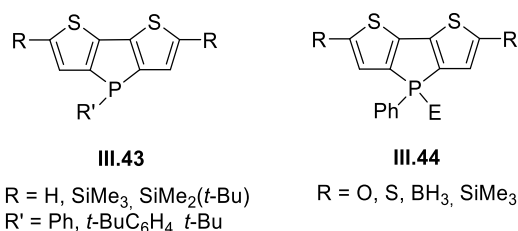


Schéma 201 : Les dithiénophospholes **III.43** et **III.44** émissifs

En plus de leurs applications dans les OLEDs, les matériaux à base de phosphore sont de bons candidats pour les matériaux semi-conducteurs de type n. L'équipe de Nakamura a étudié la mobilité électronique de l'oxyde et du sulfure de benzophosphole **III.45** et **III.46** (Schéma 202).<sup>299</sup> Alors qu'un oxyde de benzophosphole **III.45** ne montre qu'une mobilité de  $5 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/Vs, le sulfure **III.46** présente une mobilité importante de  $2 \times 10^{-3}$  cm<sup>2</sup>/Vs. Ces exemples montrent le grand potentiel des matériaux à base de phosphore dans le domaine de l'électronique organique.

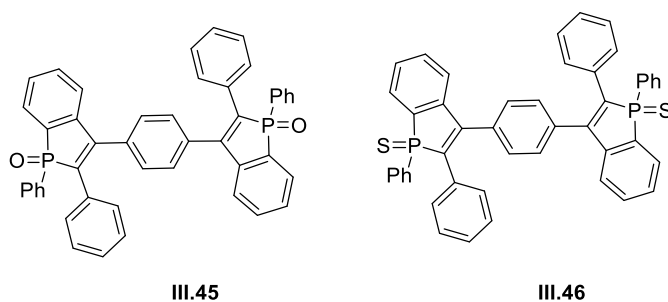


Schéma 202 : L'oxyde et le sulfure de benzophosphole **III.45** et **III.46**

Plusieurs revues ont été récemment publiées dans ce domaine.<sup>237,300</sup>

### 3. Les voies de synthèse des phospholes

Il existe plusieurs voies de synthèse pour obtenir des phospholes multisubstitués. Les phospholes sont principalement accessibles à partir de diènes ou d'alcyne. Nous allons présenter les approches synthétiques les plus importantes.

### 3.1 Synthèse à partir d'un diène (cycloaddition de McCormack)

La transformation des dérivés du 3-phospholène par la cycloaddition de McCormack en phospholes est la méthode la plus efficace pour synthétiser des phospholes avec un excellent rendement (Schéma 203).<sup>301</sup> Les halogénures d'halophospholénium **III.48** sont obtenus à partir du diène **III.47** de McCormack, et peuvent être transformés en phospholes **III.49** après la déshydrohalogénéation.<sup>302-304</sup>

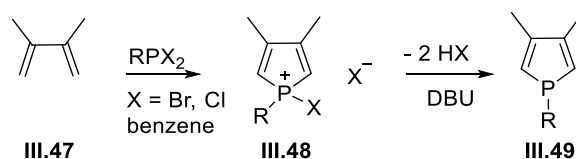


Schéma 203 : Synthèse de phospholes **III.49** par la cycloaddition de McCormack

La déshydrohalogénéation des halogénures de 3-phospholénium en phospholes a été étudiée par Mathey.<sup>305</sup> Initialement l'amine tertiaire (DBU) a été utilisée pour la déshydrohalogénéation dans le benzène à reflux. Une première amélioration en 1970<sup>306</sup> a conduit au remplacement du benzène par un mélange de solvants (benzène, hexane et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) et a permis d'effectuer la réaction dans des conditions plus douces. L'optimisation finale a été réalisée en remplaçant la base DBU, par la  $\alpha$ -picoline en 1981.<sup>307</sup> Ce système optimisé one-pot a même permis de produire du 1-phényl-3,4-diméthylphosphole **III.49**, jusqu'à une échelle de 30 kg (Schéma 204).<sup>308</sup>

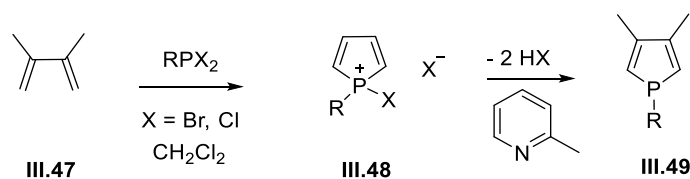


Schéma 204 : Optimisation de Mathey

### 3.2 Synthèse à partir d'un diène 1,4-dilithié ou 1,4-dihalogéné.

La première synthèse d'un phosphole a utilisé le traitement du butadiène 1,4-dilithié **III.51** avec  $\text{PhPCl}_2$ , formant ainsi un phényl-tétrabenzophosphole **III.53** (Schéma 205). Les butadiènes dilithiés peuvent être obtenus à partir d'un alcyne **III.50**.<sup>309-311</sup>

Une voie de synthèse alternative, la réaction du 1,4-diiodobutadiène **III.52** avec un sel de phosphine  $\text{Na}_2\text{PPh}$  pour donner le phosphole **III.53** avec un rendement de 88 %.<sup>311</sup> Le 1,4-dichlorobutadiène peut aussi être employé avec le  $\text{Li}_2\text{PPh}$  pour former le phosphole **III.53**.<sup>312</sup>

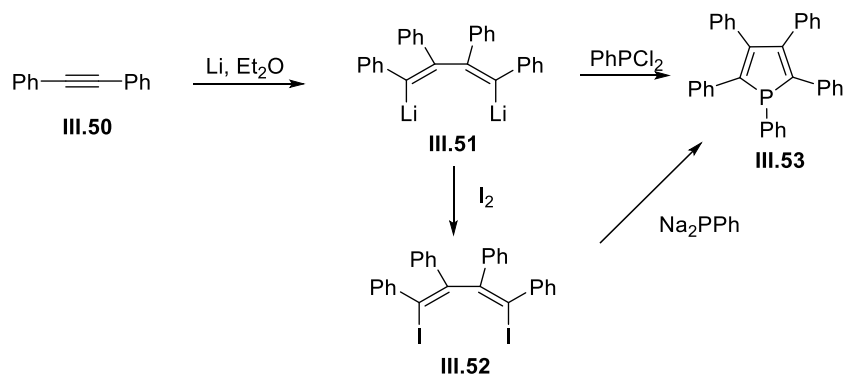


Schéma 205 : Voie de synthèse du phényl-dibenzophosphole **III.53** à partir d'un diène 1,4-dilithié ou 1,4-dihalogéné

### 3.3 Synthèse à partir des métallocyclopentadiènes

Des métaux de transition notamment le Zr et le Ti, sont utilisés pour fabriquer les phospholes 1,2,3,4,5-pentasubstitués. L'approche la plus efficace est effectuée à partir du zirconacyclopentadiène **III.55** préparé par la réaction entre des alcynes internes **III.54** et le zirconocène, activé par le  $n\text{-BuLi}$  (Schéma 206). Le zirconacyclopentadiène **III.55** réagit avec du dichlorure phénylphosphoreux ou du  $\text{PCl}_3$  pour donner les phospholes **III.56**<sup>313</sup> et **III.57**<sup>260</sup> respectivement. Cette réaction est appelée la réaction de Fagan-Nugent.

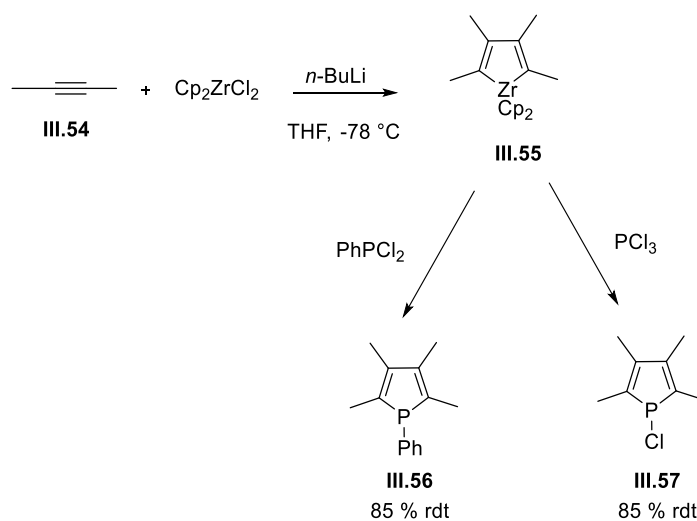


Schéma 206 : Synthèse des phospholes à partir des zirconacyclopentadiènes



Dans ce type de réaction, l'utilisation d'alcynes dissymétriquement substitués donne souvent des mélanges d'isomères, en raison de la difficulté à contrôler la régiochimie.

La faible sélectivité est considérablement améliorée par la liaison de deux alcynes (**III.58**, **III.59**) par l'intermédiaire d'un espaceur C<sub>3</sub>- ou C<sub>4</sub>-, qui se retrouve ensuite aux positions 3,4 du phosphole **III.61** (Schéma 207).<sup>314</sup> En utilisant cette approche, une grande variété de substituants a pu être introduite au niveau des positions 2,5, tandis qu'un substituant à cycle inerte est introduit au niveau des positions 3,4.

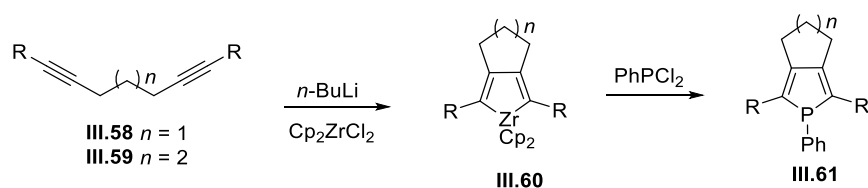


Schéma 207 : Synthèse de phospholes substituées en position 2 et 5 à partir de diynes

Notre équipe a rapporté que l'utilisation d'alcynes vrais est possible avec des systèmes à base de zirconium et de titane. L'homocouplage d'alcynes vrais **III.62** avec le système Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/La permet de former un mélange de zirconocyclopentadiènes **III.63** disubstitués en position 2,4 et 2,5, qui, après l'ajout de dichlorophénylphosphine conduit à la formation du phosphole 2,4 **III.64** et du 1,4-diphénylbutadiène **III.65** (Schéma 208).<sup>315</sup>

Cette méthode permet d'obtenir avec une excellente sélectivité, une large gamme de phospholes avec des substituants sur le cycle en position 2 et 4.

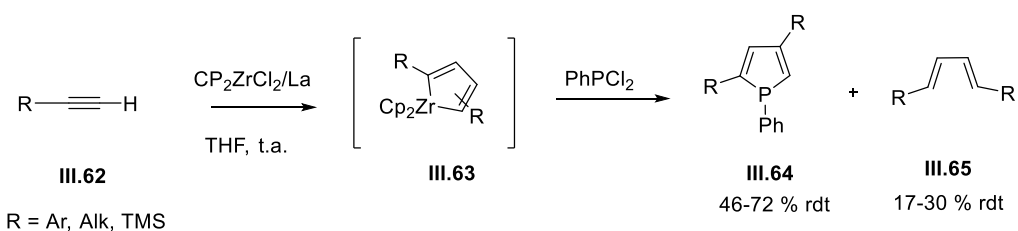


Schéma 208 : Synthèse de phospholes substituées **III.64** en position 2 et 4 par la réaction d'alcynes vrais avec le système Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/La

### 3.4 Synthèse à partir d'un bis(alcynyl)phosphane

L'équipe de Erker a rapporté la synthèse du phosphole **III.68** à partir d'un bis(alcynyl)phosphane **III.66** (Schéma 209).<sup>316</sup> Cette méthode synthétique est une réaction one-

pot qui implique des bis(alkynyl)phosphines appropriées et un acide de Lewis fort, le tris(pentafluorophényl)borane.

Le borane va d'abord s'additionner sur une triple liaison *via* une 1,1-arylboration puis une cyclisation et une 1,1-vinylboration vont conduire à la formation du phosphole **III.67**. Ces 3-borylphospholes vont être engagés dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura avec de l'iodobenzène afin de remplacer le fragment boryle par un substituant phényle **III.68**.

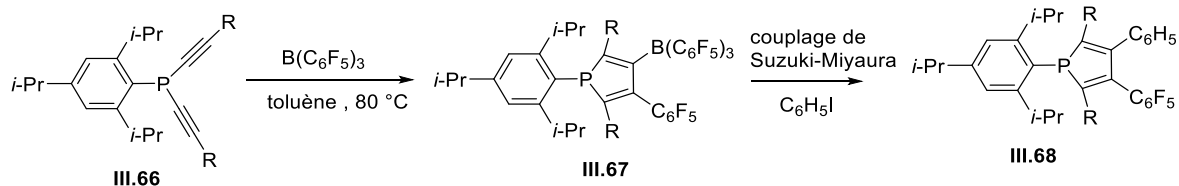


Schéma 209 : Synthèse du phosphole **III.68** à partir d'un bis(alkynyl)phosphane **III.66**

### 3.5 Synthèse par hydrophosphination

Une méthode pour la préparation des phospholes a été développée en 1993 par l'équipe de Märkl,<sup>317</sup> dans laquelle un cycle benzénique, *ortho*-substitué par une phosphine secondaire et un groupement alcyne **III.69**, cyclise dans des conditions basiques pour conduire au phosphindole **III.70** (Schéma 210).

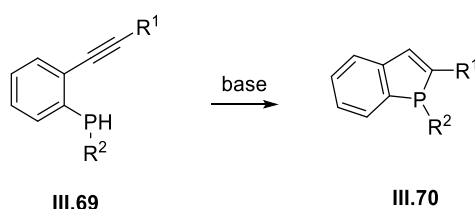


Schéma 210 : Synthèse du phosphindole **III.70** par cyclisation d'une phosphine avec un groupement alcyne

### 3.6 Synthèse à partir d'un diyne

Cette méthode qui sera employée en cours de cette thèse, consiste en l'ajout de  $\text{PPh}_2$  sur un diyne en présence d'un catalyseur pour former des phospholes disubstitués en 2 et 5 (Schéma 211).<sup>252</sup> Les diynes **III.72** sont obtenus à partir du couplage entre deux alcynes **III.71** sous catalyse au cuivre (I). Cette méthode est utilisée pour les phospholes **III.73** ayant des groupes encombrants sur les positions 2 et 5. L'équipe de Ogasawara a rapporté la préparation de

phospholes chiraux possédant des groupements menthyles **III.75** ou binaphtyles **III.76** en positions 2 et 5 du cycle avec des rendements de 46 % et 78 %.<sup>294,318</sup>

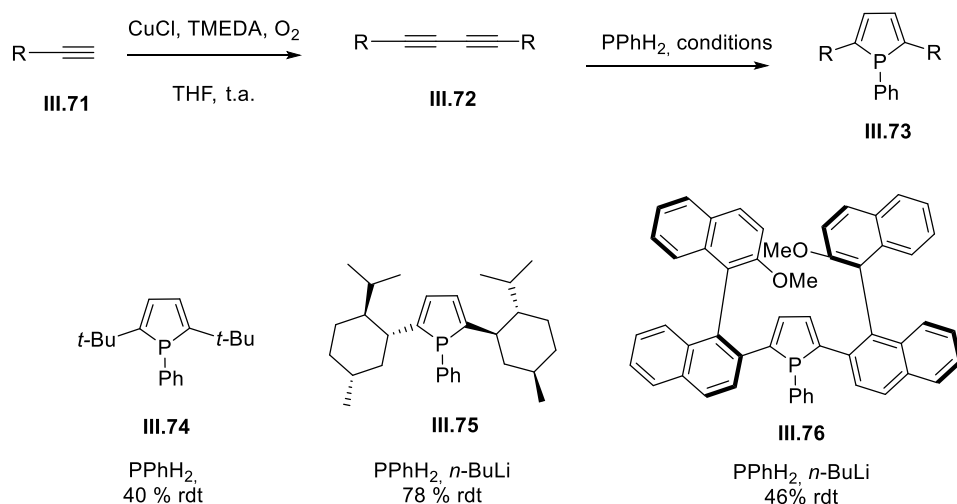


Schéma 211 : Synthèse de phospholes **III.73** ayant des groupements encombrants sur les positions 2 et 5 à partir d'un diyne

Des recherches plus avancées sur la façon d'améliorer cette réactivité ont été réalisées, comme l'addition d'une base ou par l'utilisation d'un radical libre.<sup>259,319</sup>

## 4. Le projet dans cette thèse

Notre intérêt s'est récemment porté au laboratoire sur la conception de phospholes contenant des substituants xylosyles. Dans la littérature, un seul exemple de phospholes substitués par des hexoses **III.79** a été décrit à ce jour par Tanaka (Schéma 212).<sup>320</sup> Dans ces travaux, le sucre permet la reconnaissance par des lectines. En revanche, pour des applications en catalyse, la partie chirale sucre pourrait être trop loin du phosphore et par conséquent du métal pour une induction stéréosélective. Il est à noter que l'équipe de Réau a décrit un complexe or-phosphole comportant un thiosucre sur l'or, avec des propriétés antiprolifératives agissant comme inhibiteur de la thiorédoxine réductase dans les cellules MCF-7.<sup>290</sup>

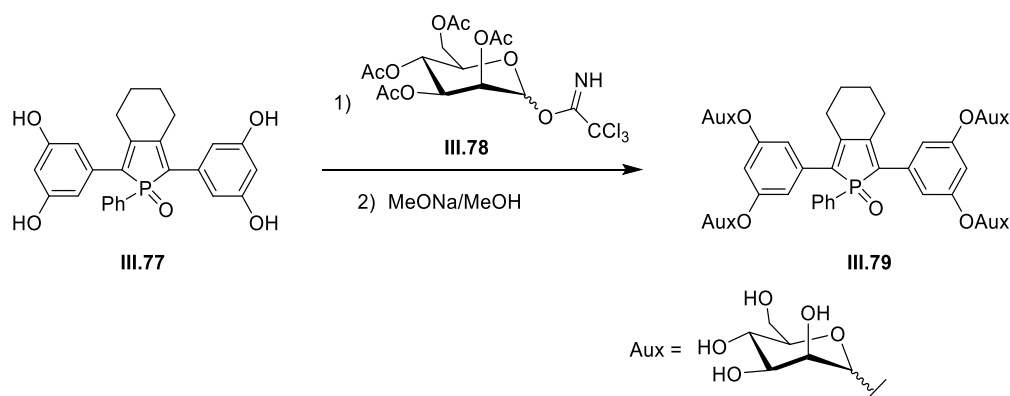


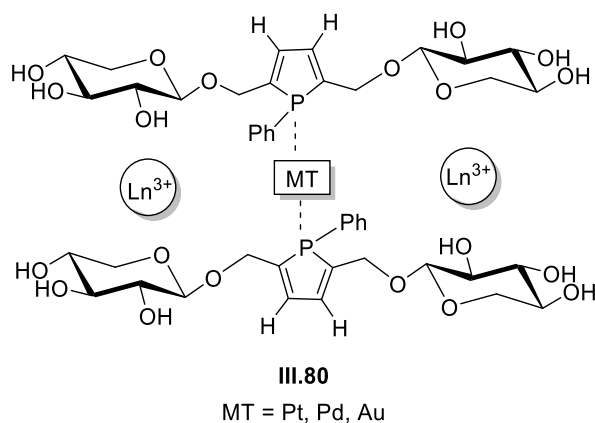
Schéma 212 : Exemple de phospholes **III.79** contenant des hexoses décrit par Tanaka <sup>320</sup>

L'introduction d'un sucre chiral dans la structure du ligand offre : **a)** la possibilité d'un site supplémentaire de coordination pour des métaux possédant un caractère acide de Lewis dur, **b)** une modulation de la solubilité des phospholes et de leurs complexes métalliques, **c)** l'introduction d'applications biologiques et médicales potentielles.

Au cours de ma thèse, nous avons pu initier deux projets en lien avec la synthèse de phospholes substitués par des groupements xyloyles.

### Projet initié à l'Université de Reims Champagne-Ardenne (molécules de type A)

Dans la littérature, il est connu que les métaux lanthanides trivalents peuvent se lier aux fragments triol.<sup>321-332</sup> Des études préliminaires dans notre groupe ont montré que les ions lanthanides se lient bien aux xyloyles dans les solvants organiques avec un rapport ligand/métal 2 : 1. Les nouveaux phospholes visés contenant une partie dérivée d'un xyloyle pourraient donc donner accès à une large gamme de complexes hétérobimétalliques destinés à la catalyse (Schéma 213). Des molécules **III.80** de type A contenant un métal de transition lié par une coordination  $\eta^1$  au P et des lanthanides liés aux xyloyles sont visées dans la première partie de ce chapitre.



**A**

Schéma 213 : Molécules cible de type A

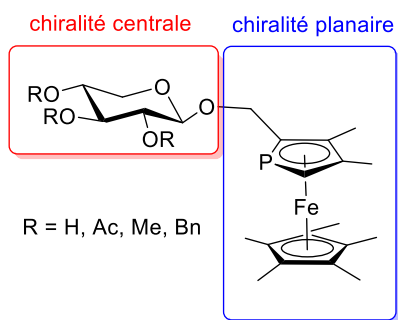
Un des intérêts d'incorporer un sucre dans ces structures réside dans le fait que l'on peut moduler la solubilité de nos dérivés phospholes avec la présence ou non de groupements protecteurs sur les fonctions hydroxyles du sucre.

Durant ma thèse, nous avons principalement étudié des voies d'accès à ces ligands phospholes à partir de diynes.

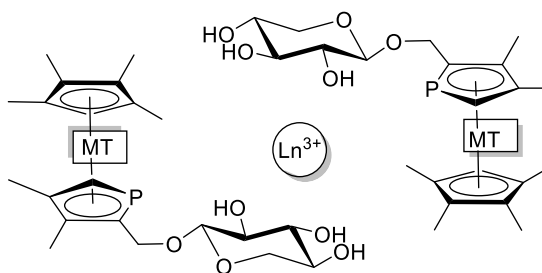
### **Projet de collaboration avec le Pr. Ogasawara à l'Université de Tokushima (molécules de type B)**

Cette partie du travail de thèse a été réalisée essentiellement lors d'un séjour de deux mois au Japon dans l'équipe du Pr. Ogasawara dans le cadre du projet de mobilité des doctorants (MOBDOC) de l'Université de Reims Champagne-Ardenne.

Depuis de nombreuses années, le groupe du Pr. Ogasawara développe un savoir-faire unique en chimie organométallique et en catalyse. Parmi ses travaux, la chimie de phosphoferrocènes a une place importante.<sup>274,277,294,318,333-336</sup> Dans ce projet de collaboration, nous avons envisagé la synthèse de nouveaux phosphoferrocènes à base de xylose **III.81**. Notre approche consiste à combiner la chiralité centrale du xylose avec la chiralité planaire du dérivé de phosphoferrocène. Ensuite, nous avons envisagé d'étudier ces ligands en catalyse asymétrique. Ces complexes peuvent aussi servir pour la synthèse de complexes bimétalliques Ln/Fe **III.82** (Schéma 214).



III.81



III.82 B

MT = Fe, Ru, Os

Schéma 214 : Molécules cibles de type B

## 5. Synthèses des phospholes dérivés de xylose

### 5.1 Synthèse de phospholes à partir de diynes

Dans le cadre de mon stage de M1 (2014) et d'un stage de M2 (Aymeric Delon 2015), nous avons étudié la synthèse des phospholes dérivés de xylose par voie organométallique utilisant les métaux du groupe 4 (Ti, Zr). Différentes approches ont été testées (Schéma 215). Malheureusement, aucun phosphole **III.84** n'a pu être isolé. Il est possible qu'il y ait interférence entre le métal et les nombreux atomes d'oxygène dans le substrat **III.83** : le titane et le zirconium sont très oxophiles. L'acidité des protons en position propargylique pourrait également influencer cette réaction.

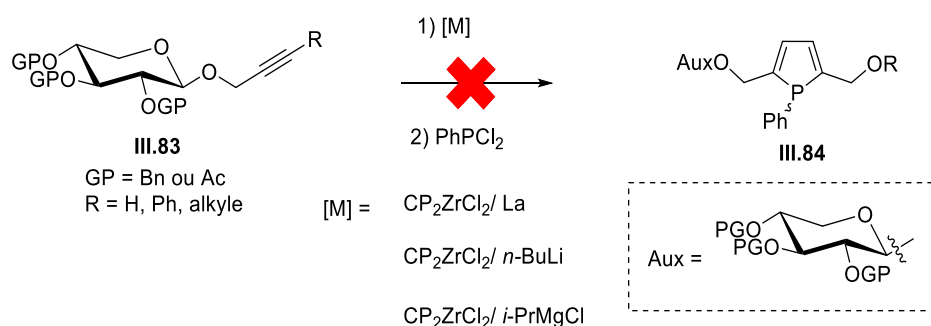


Schéma 215 : Essais de synthèse des phospholes dérivés de xylose par voie organométallique utilisant les métaux du groupe 4 (Ti, Zr)

Ces résultats nous ont conduit à nous intéresser au développement de phospholes à partir d'autres voies de synthèse et en particulier à partir de diynes. Nous avons par la suite effectué un seul essai à partir d'un diyne **III.85** également préparé à partir du propargyl xyloside (Schéma 216). Nous avons observé malheureusement une dégradation complète du produit de départ.

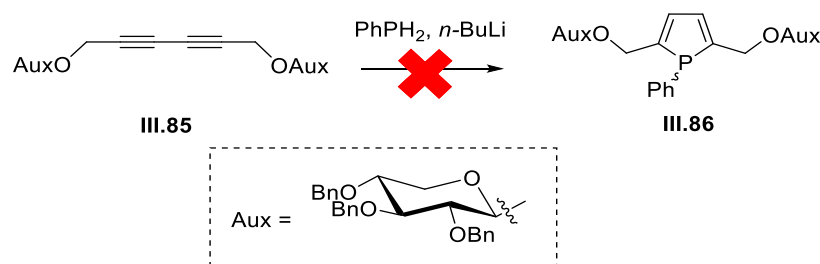


Schéma 216 : Essai de synthèse du phosphole **III.86** à partir d'un diyne

## Travaux de thèse :

Lors de ma thèse, nous avons décidé de reprendre ces travaux et choisi de travailler à l'optimisation de cette voie de synthèse précédemment initiée pendant mon stage M1 en introduisant une modification structurale dans la structure du diyne de départ. En effet, un des problèmes de cette synthèse est la présence du groupement CH<sub>2</sub> en position 1' du propargyle qui pourrait perturber ces réactions. Une déprotonation de ce groupement avec le *n*-BuLi est possible et pourrait mener à des réactions secondaires. Pour cela, nous avons décidé de remplacer les deux protons en 1' par des groupements alkyles **III.87** (Schéma 217).

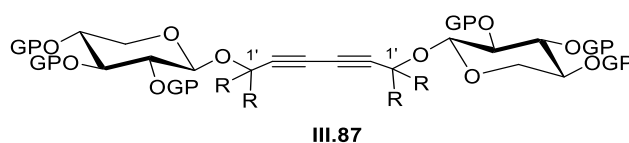


Schéma 217 : Diyne **III.87** visé avec des groupements R ( $\neq$  H) en position 1'

### 5.1.1 Synthèse des diynes dérivé du D-xylose

Dans cette partie, on retrouve les quatre premières étapes (acétylation, glycosylation, désacétylation, protection) utilisées lors de la synthèse des allènes (cf. **chII.1**). Dans un premier temps, nous avons essayé de remplacer les deux atomes d'hydrogène du CH<sub>2</sub> du propargyl D-xyloside par deux groupements méthyles **III.90**. La glycosylation de xylose peracétylé **II.88** est d'abord effectuée avec l'alcool tertiaire **III.89** préalablement préparé (Schéma 218).

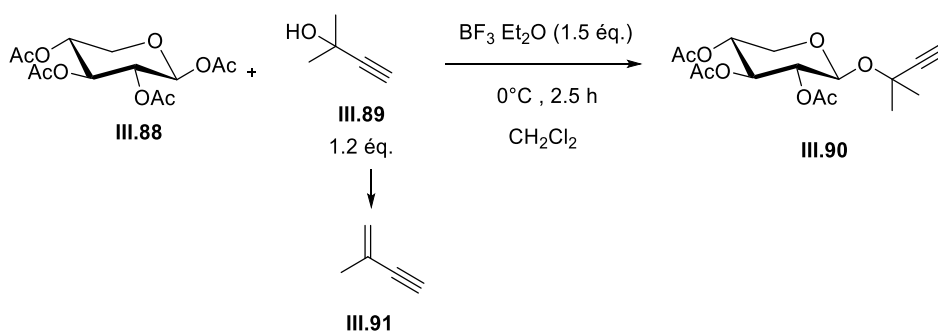


Schéma 218 : Essai de glycosylation avec l'alcool tertiaire **III.89**



Cependant, la réaction de glycosylation n'a pas abouti. Nous avons observé la formation de l'ényne **III.91**, issu de la réaction d'élimination de l'alcool propargylique disubstitué en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

Par conséquent, nous avons choisi de changer l'alcool propargylique, en utilisant un alcool avec un groupement cyclohexyle **III.92** à la place des deux  $\text{CH}_3$ , pour empêcher la réaction d'élimination. En effet, en suivant le protocole décrit dans la littérature sur d'autres sucres,<sup>337</sup> la réaction de glycosylation fonctionne très bien, pour former le xyloside **III.93** avec un rendement de 92 % (Schéma 219).

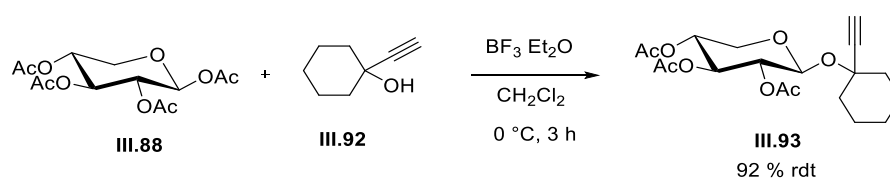


Schéma 219 : La réaction de glycosylation avec l'alcool **III.92**

Ensuite, nous avons remplacé les groupements acétates par des groupements protecteurs OMe, qui résiste aux conditions fortement basiques, pour obtenir le xyloside **III.95** avec 86 % de rendement (Schéma 220).

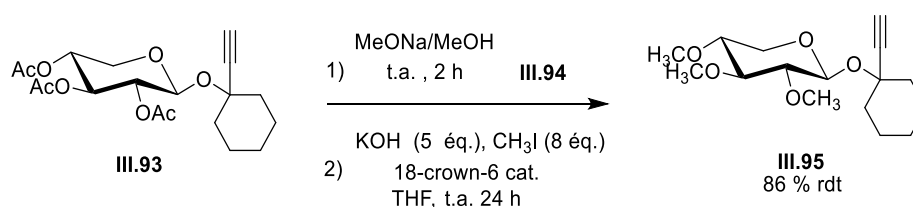


Schéma 220 : Substitution des groupements acétyles par des groupements protecteurs méthyles

Enfin, l'alcyne terminal est transformé en diyne conjugué **III.96** par un couplage au cuivre selon le protocole de Negishi<sup>338</sup> avec un rendement quantitatif (Schéma 221).

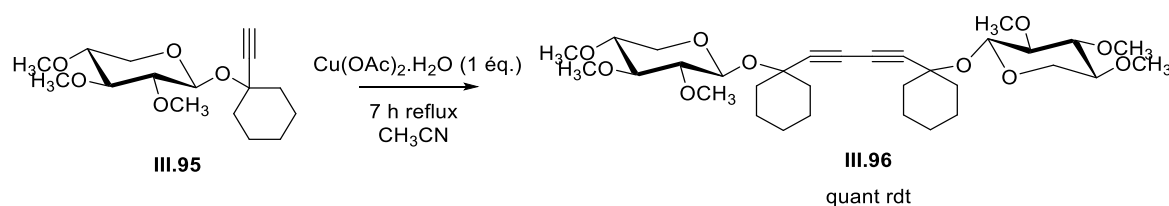


Schéma 221 : Synthèse du diyne conjugué **III.96** par un couplage au cuivre

### 5.1.2 Essais d'hydrophosphination

Après ces étapes de synthèse du précurseur diyne conjugué **III.96**, nous avons étudié les conditions d'hydrophosphination de façon à obtenir le phosphole correspondant. Inspiré par des conditions décrites par l'équipe du Pr. Ogasawara, le diyne **III.97** a été mis en réaction dans différentes conditions. Un excès de  $\text{PhPHLi}$ , généré *in situ* à partir de  $\text{PhPH}_2$  et  $n\text{-BuLi}$ , est mis en réaction avec le diyne pour obtenir le phosphole **III.98** (Schéma 222).<sup>294,318</sup>

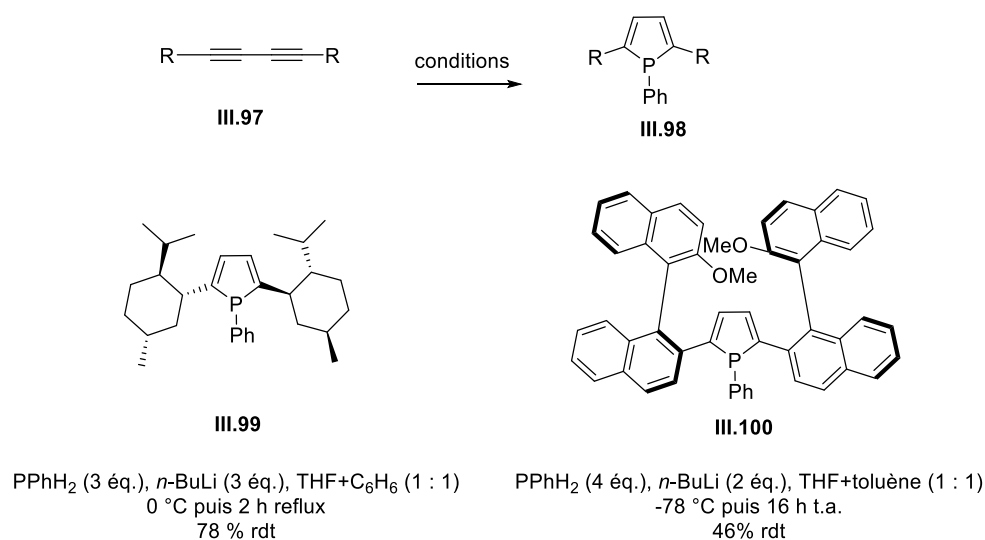


Schéma 222 : Conditions réactionnelles pour la réaction d'hydrophosphination du diyne, décrites par l'équipe de Ogasawara

Les conditions décrites dans le cas du phosphole **III.99** sont : dans un premier temps, la phosphine  $\text{PhPH}_2$  (3 éq.) est mise en réaction avec  $n\text{-BuLi}$  (3 éq.) dans un mélange THF/ $\text{C}_6\text{H}_6$  1 : 1, ensuite l'ajout sur le diyne correspondant se fait à 0 °C, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant deux heures pour finalement obtenir le phosphole **III.99** avec 78 % de rendement. Pour le phosphole **III.100** où les groupements R sont plus encombrants,  $\text{PhPH}_2$  (4 éq.),  $n\text{-BuLi}$  (2 éq.) dans un mélange THF/toluène 1 : 1 sont utilisés, avec un ajout sur le diyne à -78 °C, puis une agitation pendant 16 h à température ambiante, pour finalement obtenir le phosphole **III.100** avec 46 % de rendement. Ces conditions réactionnelles dépendent de beaucoup de la nature du diyne de départ. En nous inspirant de ces travaux, nous avons réalisé ces essais d'hydrophosphination en faisant varier les quantités de  $\text{PhPH}_2$  et de  $n\text{-BuLi}$ , le temps, le solvant et la température de réaction (Tableau 25, Schéma 223).

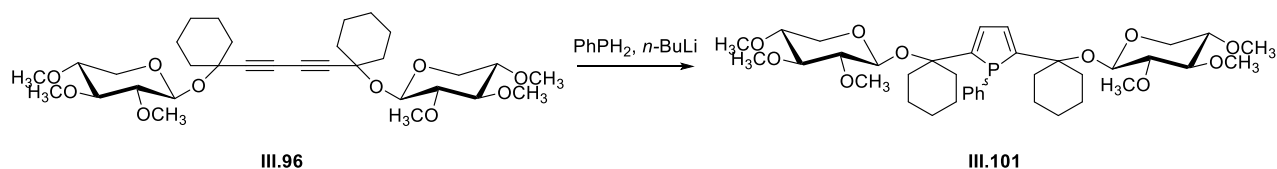


Schéma 223 : Essais de d'hydrophosphination avec le diyne **III.96** dérivé de xylose

Entrée	Conditions réactionnelles testées
1	PhPH <sub>2</sub> (4 éq.), <i>n</i> -BuLi (2 éq.), THF-toluène, 1 j à t.a. puis 2 j à 60 °C
2	PhPH <sub>2</sub> (4 éq.), <i>n</i> -BuLi (2 éq.), THF-toluène, 12 h à reflux
3	PhPH <sub>2</sub> (3 éq.) <i>n</i> -BuLi (3 éq.), THF-toluène, 3 j à 60 °C

Tableau 25 : Conditions testées pour la réaction d'hydrophosphination

Le brut réactionnel a été ensuite contrôlé par RMN du <sup>31</sup>P. Nous avons observé pour tous les essais des pics qui peuvent être attribués à deux doublets avec un effet de toit à 0.7 et -17.3 ppm avec la même constante de couplage  $J_{P-P} = 223.0$  Hz, et des pics à -66 ppm (Figure 14). La présence d'un produit avec la masse molaire du phosphole désiré **III.101** a été détectée dans le mélange brut réactionnel par ESI-MS. Le phosphole oxydé a été détecté aussi. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler et caractériser ces produits avant la purification du mélange réactionnel.

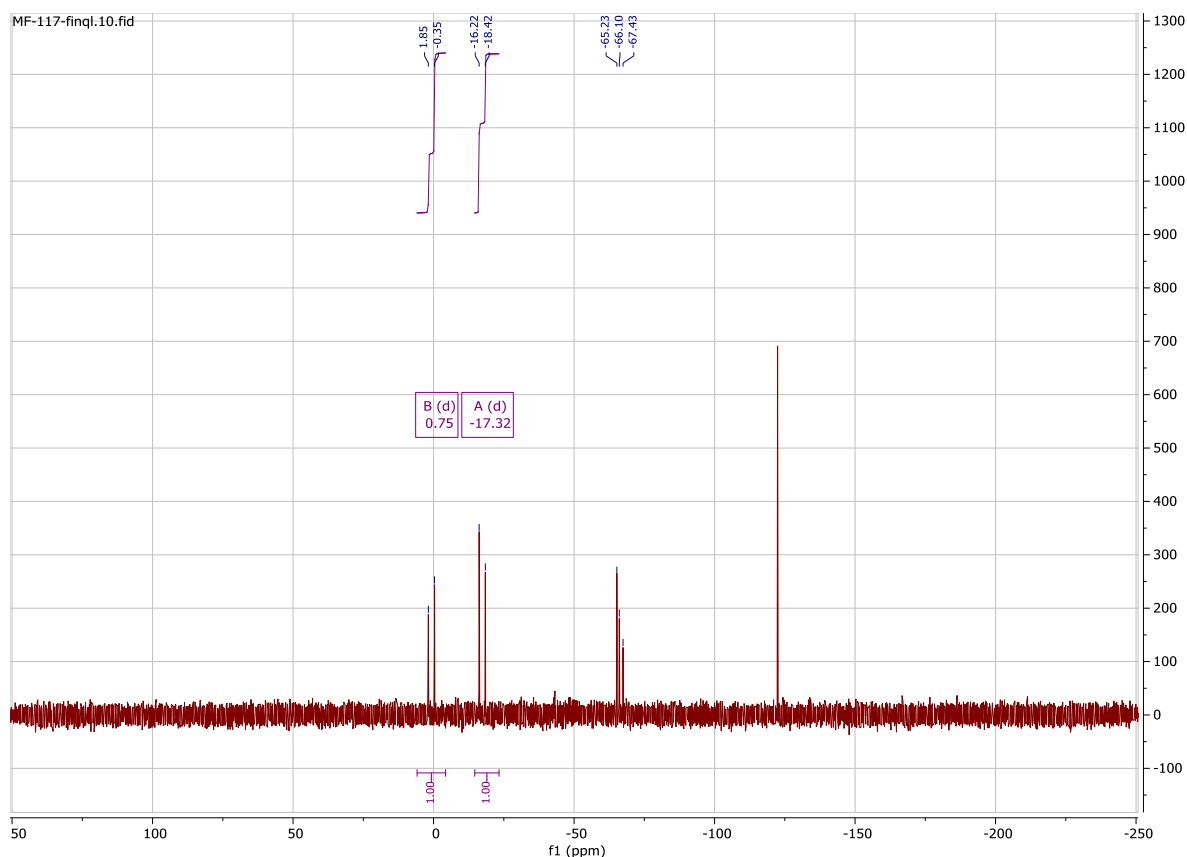


Figure 19 : Exemple de spectre RMN  $^{31}\text{P}$  de brut réactionnel

Nous avons choisi de purifier directement par chromatographie sur silice. Dans ces différents essais, nous avons réussi à isoler l'intermédiaire phosphine oxyde **III.102** sous forme de deux diastéréoisomères (Schéma 224). Ce produit a été isolé et caractérisé par ESI-MS et RMN. En raison de conditions de purification mal adaptées, nous avons obtenu seulement une dizaine de mg de ce produit. Il s'avère donc que la réaction s'est arrêtée après une seule réaction d'hydrophosphination et le traitement de la réaction a mené à l'intermédiaire phosphine oxyde **III.102**. Il est possible que les groupements cyclohexyles puissent gêner l'étape de la cyclisation.

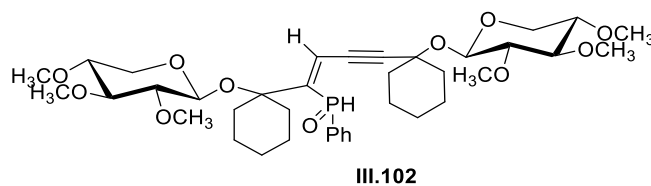


Schéma 224 : Intermédiaire phosphine oxydé **III.102**

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  (découplé et couplé avec le phosphore) et  $^{31}\text{P}$  (découplé et couplé avec le proton) d'un des deux diastéréoisomères de la phosphine oxyde obtenue sont présentés ci-dessous (Figures 20-23).

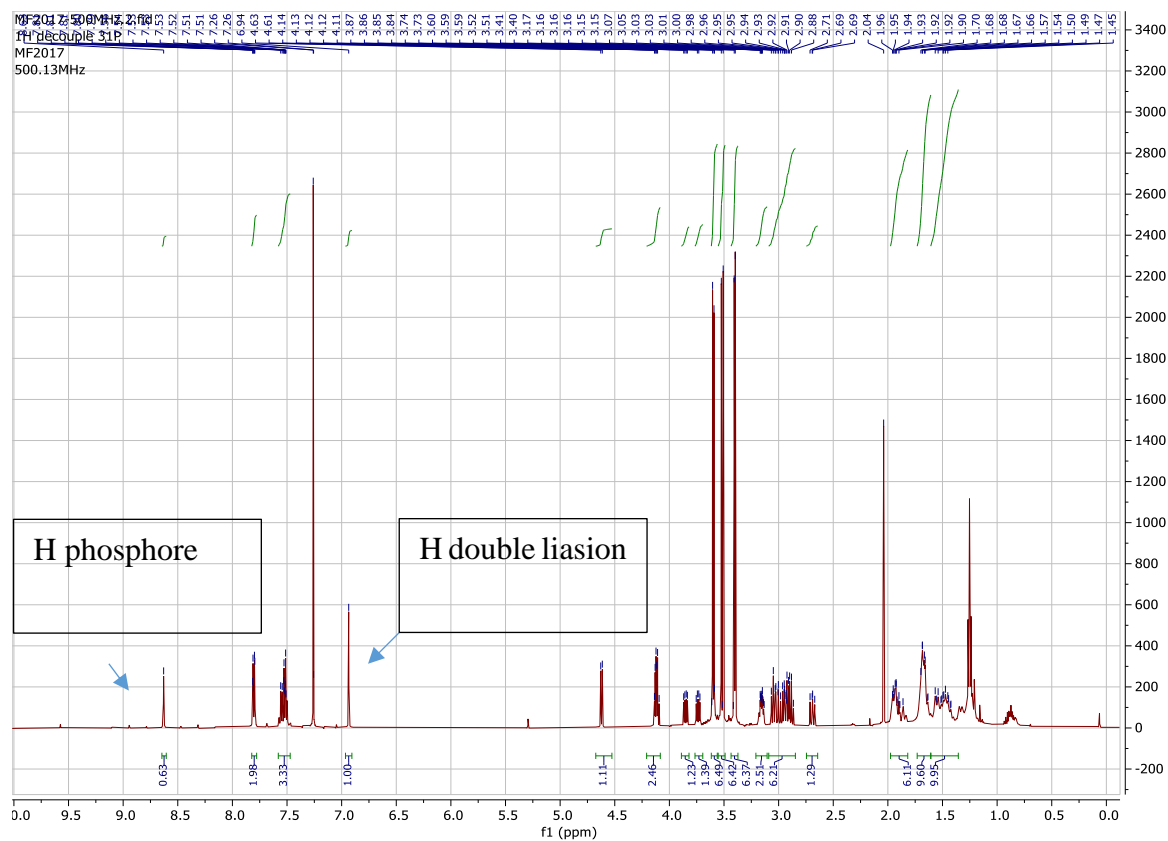


Figure 20 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  découplé phosphore

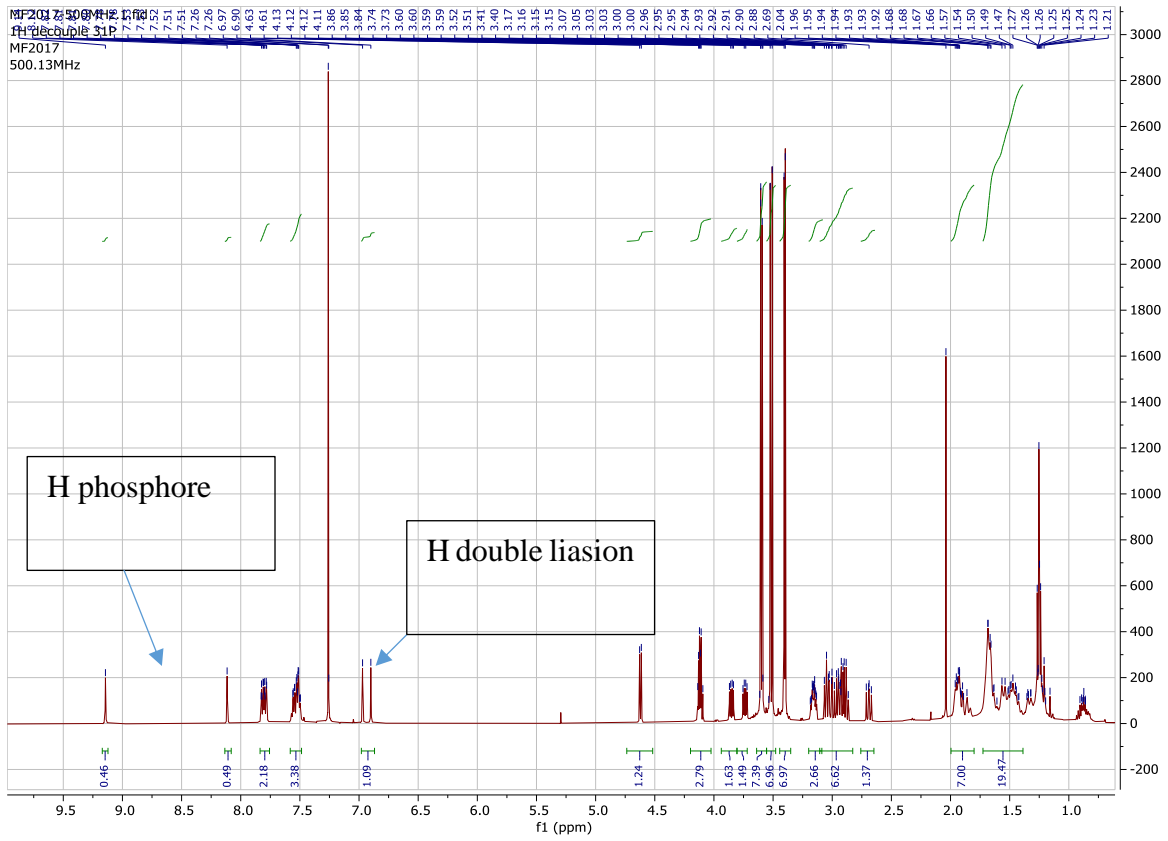


Figure 21 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  couplé phosphore

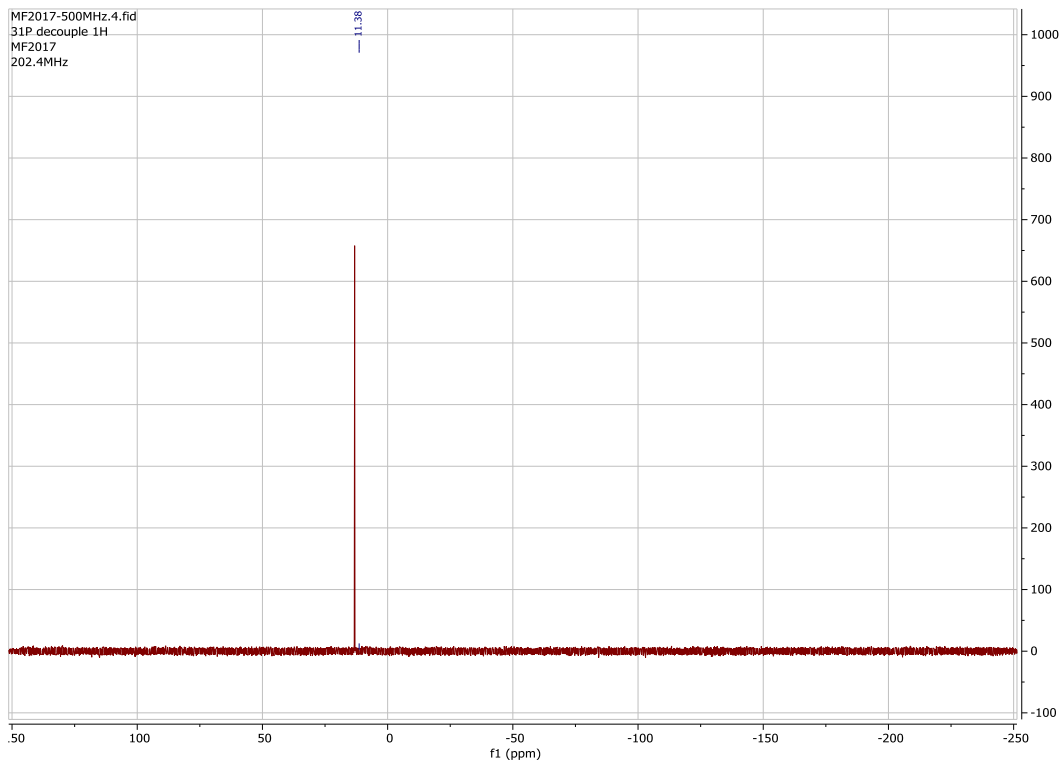


Figure 22 : Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  découplé proton

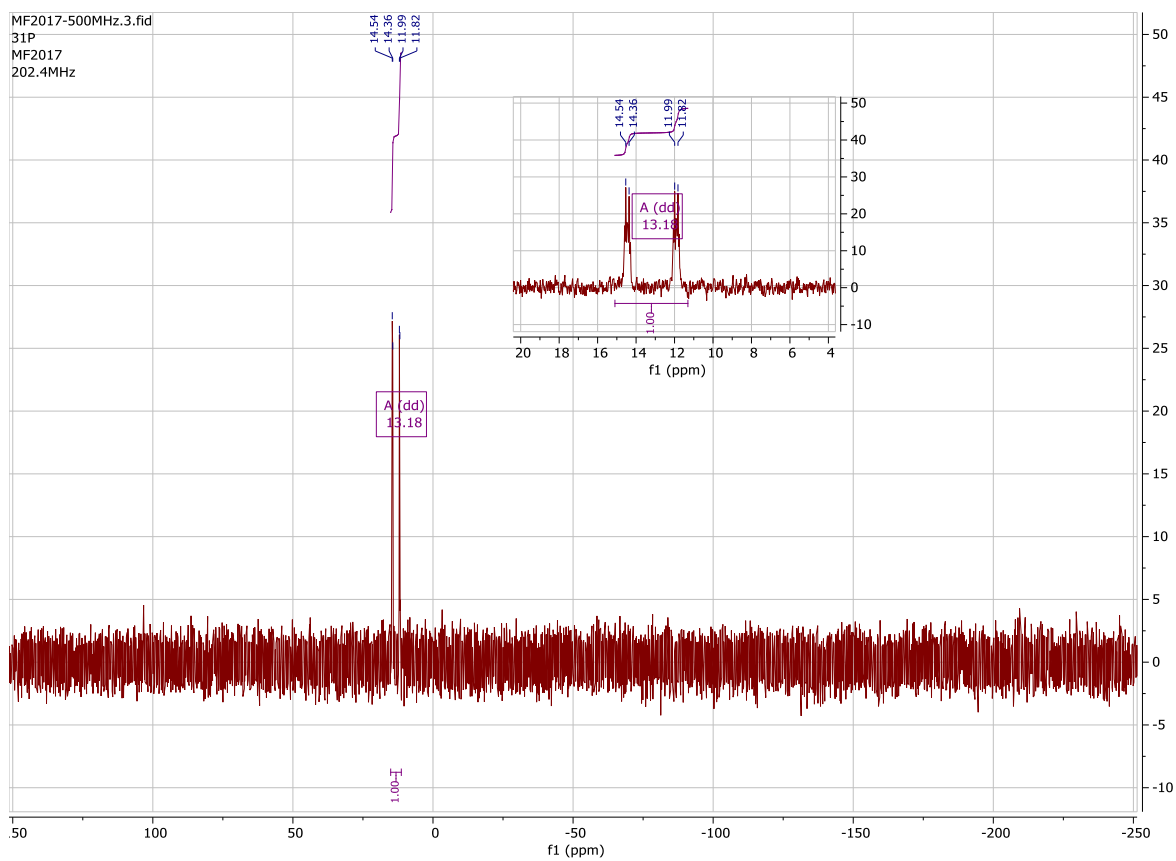


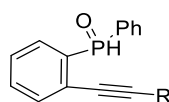
Figure 23 : Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  couplé proton

Dans le spectre de RMN  $^1\text{H}$ , nous observons bien le pic du proton lié à l'atome de phosphore sous forme d'un singulet à 8.63 ppm en RMN  $^1\text{H}$  découplé phosphore (Figure 20), tandis qu'il devient un doublet à 8.63 ppm avec une constante de couplage de  $J_{\text{H-P}} = 514.4$  Hz en RMN  $^1\text{H}$  couplé phosphore (Figure 21). Pour le proton sur la double liaison, le pic est sous la forme d'un singulet à 6.94 ppm en RMN  $^1\text{H}$  découplé phosphore, tandis qu'il devient un doublet à 6.94 ppm avec une constante de couplage de  $J_{\text{H-P}} = 35.0$  Hz en RMN  $^1\text{H}$  couplé phosphore.

Dans le spectre RMN  $^{31}\text{P}$ , nous observons un pic correspondant à l'atome de phosphore sous la forme d'un singulet à 11.38 ppm pour le  $^{31}\text{P}$  découplé proton (Figure 22) tandis qu'il devient un doublet dédoublé à 13.18 (dd,  $J = 514.4, 35.0$  Hz) avec des constantes de couplage de  $J_{\text{H-P}} = 514.4$  Hz et  $J_{\text{H-P}} = 35.0$  Hz en  $^{31}\text{P}$  couplé proton (Figure 23).

A notre connaissance, cet intermédiaire n'a pas encore été isolé dans ce type de réaction.

La RMN  $^{31}\text{P}$  de dérivés aromatiques comportant un phosphine oxyde **III.103** rapporté par l'équipe de Tanaka,<sup>339</sup> montre des déplacements chimiques et des constantes de couplage  $J_{\text{H-P}}$  du même ordre (Schéma 225).



**III.103**

R = Ph, RMN  $^{31}\text{P}$  17.3 ppm,  $J_{\text{P-H}} = 496.4$  Hz  
 R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, RMN  $^{31}\text{P}$  17.5 ppm,  $J_{\text{P-H}} = 496.2$  Hz

Schéma 225 : Déplacements en RMN  $^{31}\text{P}$  de phospholes oxydes de la littérature

L'équipe de Tanaka a également décrit la cyclisation du phosphine oxyde **III.103** dans des conditions basiques en présence de *t*-BuOK pour obtenir le phosphole oxydé **III.104**, qui peut être ensuite réduit en présence de HSiCl<sub>3</sub> pour donner le phosphole **III.105** (Schéma 226).

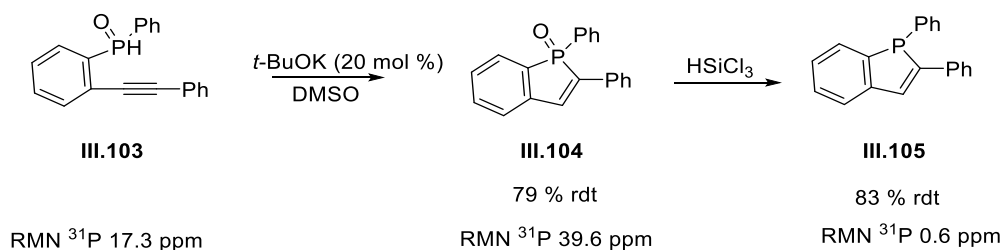


Schéma 226 : Cyclisation et réduction de phosphine oxyde **III.103** pour obtenir le phosphole **III.105**



Nous avons tenté de cycliser l'intermédiaire phosphine oxyde **III.102** sur une échelle de 20 mg dans ces conditions en présence de *t*-BuOK (Schéma 227). Nous avons observé la formation du phosphole oxydé **III.106** par RMN du  $^{31}\text{P}$  avec un pic à 50.1 ppm.

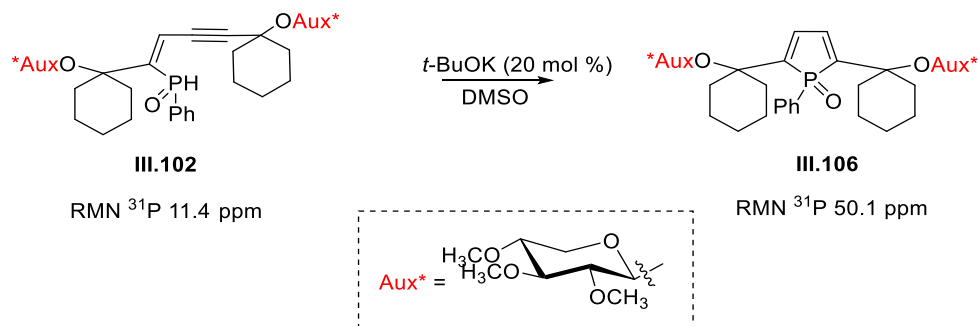


Schéma 227 : Réaction de cyclisation de l'intermédiaire phosphine oxyde **III.102**

Nous pouvons voir dans le Schéma 228 les déplacements chimiques en RMN  $^{31}\text{P}$  de quelques exemples de phospholes oxydes (**III.107-III.109**) décrits dans la littérature qui montrent des valeurs proches de notre résultat.

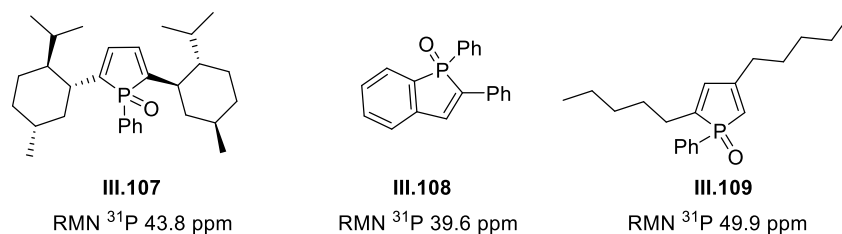


Schéma 228 : Déplacements chimiques en RMN  $^{31}\text{P}$  des phospholes oxydes

Malheureusement, en raison de manque de matière et de temps, nous n'avons pas pu isoler et caractériser le phosphole oxyde **III.106**, ni tester la réduction du phosphole.

## 5.2 Synthèse à partir de phosphaferrrocènes dérivés de xylose (Collaboration avec le Pr. M. Ogasawara, Université de Tokushima)

### 5.2.1 Stratégie de la synthèse

La stratégie de synthèse utilisée pour obtenir les phosphaferrrocènes substitués par des groupements xyloyles comporte plusieurs étapes : les premières étapes consistent à synthétiser le phosphaferrrocène *rac*-**III.110**, en bénéficiant de l'expertise de l'équipe du Pr. Ogasawara. Une réaction de Vilsmeier-Haack suivie d'une réaction de réduction seront ensuite réalisées sur le phosphaferrrocène obtenu de façon à introduire une fonction alcool primaire sur le cycle phosphoré. Enfin, le *rac*-**III.111** sera employé dans une réaction de glycosylation avec les dérivés xyloyles **III.112** préparés au laboratoire, afin d'obtenir les molécules cibles (**III.113**, **III.114**). Ensuite, nous pourrons séparer les diastéréoisomères par chromatographie afin d'accéder au ligand de type **III.115**, par une étape de déprotection (Schéma 229).

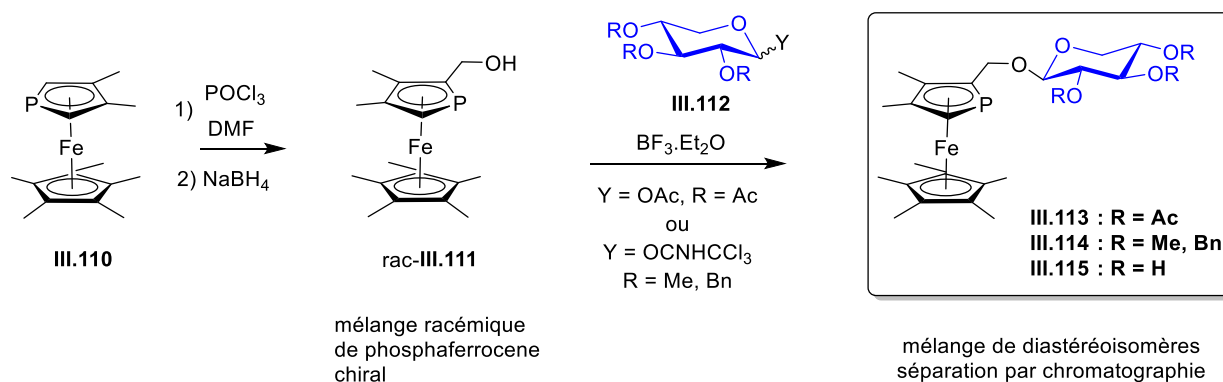


Schéma 229 : Synthèse proposée des ligands phosphaferrrocènes-xyloyles **III.113**, **III.114** et **III.115**.

### 5.2.2 Synthèse des phosphaferrrocènes dérivés de xylose

#### 5.2.2.1 Synthèse du phosphaferrrocène *rac*-**III.117**

La voie générale pour obtenir le phosphaferrrocène est la réaction d'un anion phospholure **III.116** avec le Cp\*FeCl, généré à partir de la réaction de Cp\*Li avec FeCl<sub>2</sub>. Le principal défi de ce type de réaction est de minimiser les réactions parasites, qui peuvent former les complexes diphosphaferrrocène **III.118** et dicyclopentadiénylferrocène **III.119** (Schéma 230).

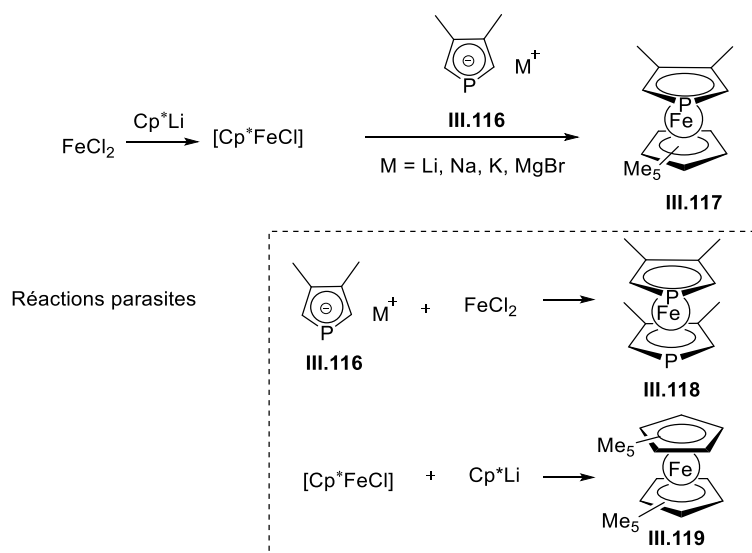


Schéma 230 : Voie générale de synthèse des phosphaferrrocènes

Nous avons commencé par chercher les meilleures conditions pour obtenir les phosphaferrrocènes, qui vont servir de substrats pour la suite de cette partie. Il faut noter que ces produits sont sensibles à l'air, ce qui demande une manipulation en boîte à gants, et des purifications par chromatographie sous azote.

Le premier essai a été effectué dans les conditions de Mathey (Schéma 231),<sup>340</sup> l'anion sodium phospholure **III.121** est généré à partir de la réaction du phosphore **III.120** avec le naphthalène et le sodium. Ensuite, la réaction *in situ* avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  permet de former le phospholure  $\text{MgBr}$  **III.122**, qui est moins basique et plus stable que l'analogue sodium. En parallèle, le  $\text{Cp}^*\text{H}$  est déprotoné en présence de *n*-BuLi, puis sa réaction avec le  $\text{FeCl}_2$  permet de générer le  $\text{Cp}^*\text{FeCl}$ . La réaction du phospholure **III.122** et du  $\text{Cp}^*\text{FeCl}$  permet d'obtenir le phosphaferrrocène **III.123** ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  -65.9 ppm), qui est purifié par chromatographie sur gel de silice sous azote avec l'éluant hexane/benzène 9 : 1 avec un rendement faible de 21%. Dans la littérature, un rendement de 60% a été obtenu.

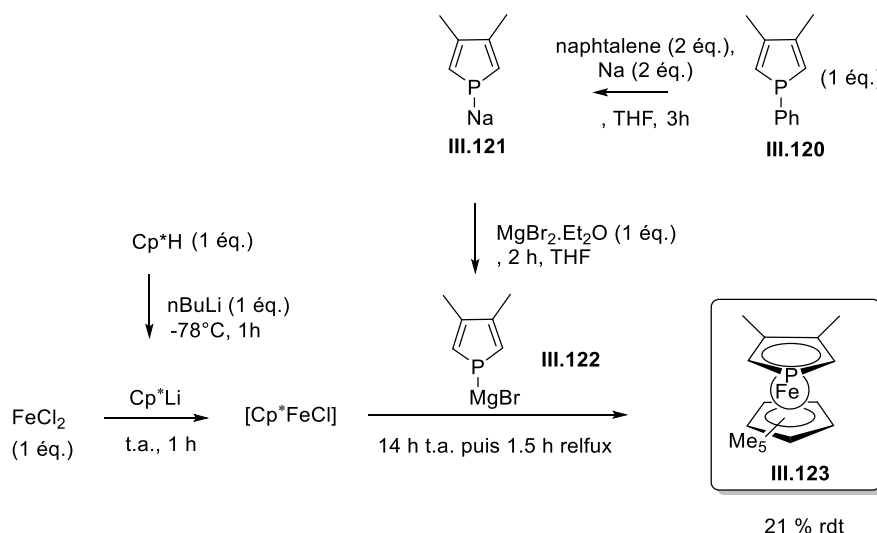


Schéma 231 : Premier essai de synthèse du phosphaferrrocène **III.123**

Nous avons également travaillé sur une autre voie de synthèse du phosphaferrrocène **III.123**. En s'inspirant d'autres travaux de Mathey (Schéma 232),<sup>341</sup> l'anion lithium phospholure **III.124** est généré à partir du phosphole avec un excès de Li. Afin d'éviter les réactions parasites, il est nécessaire de neutraliser sélectivement le PhLi généré grâce à l'ajout de trichlorure d'aluminium. Nous avons remplacé le Cp\*FeCl comme source de métal par le Cp\*Fe(acac) généré par la réaction de Cp\*Li avec Fe(acac)<sub>2</sub>. Ensuite la réaction de phospholure **III.123** avec le Cp\*Fe(acac) permet d'obtenir le phosphaferrrocène **III.123** avec un faible rendement de 10 %. Nous avons constaté la présence d'un produit secondaire, le diphosphaferrrocène **III.118** (<sup>31</sup>P RMN: δ -49.85 (d, *J* = 7.5 Hz) avec un rendement de 54 %. Nous avons supposé que la réaction entre le Fe(acac)<sub>2</sub> et le Cp\*Li n'était pas complète, ce qui a conduit à la réaction parasite de l'anion lithium phospholure avec le Fe(acac)<sub>2</sub> pour former le diphosphaferrrocène **III.118**.

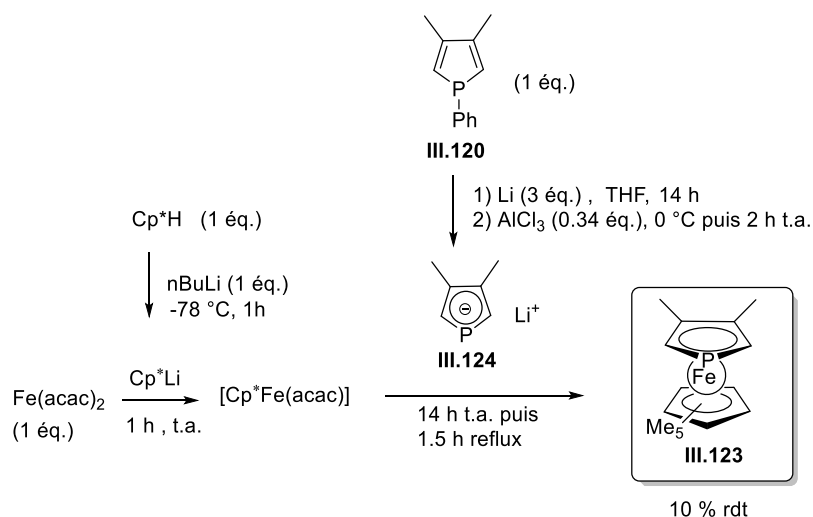


Schéma 232 : Deuxième essai de synthèse du phosphaférocène **III.123**

Afin d'éviter la formation des produits secondaires, le  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$  (solide) est utilisé dans la déprotonation de  $\text{Cp}^*\text{H}$  (Schéma 233). Le fait que le  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$  soit un solide permet de mesurer la masse exacte utilisée. Le phosphaférocène **III.123** est obtenu avec un rendement de 30 %, le pourcentage du diphosphaférocène est resté élevé à 43%.

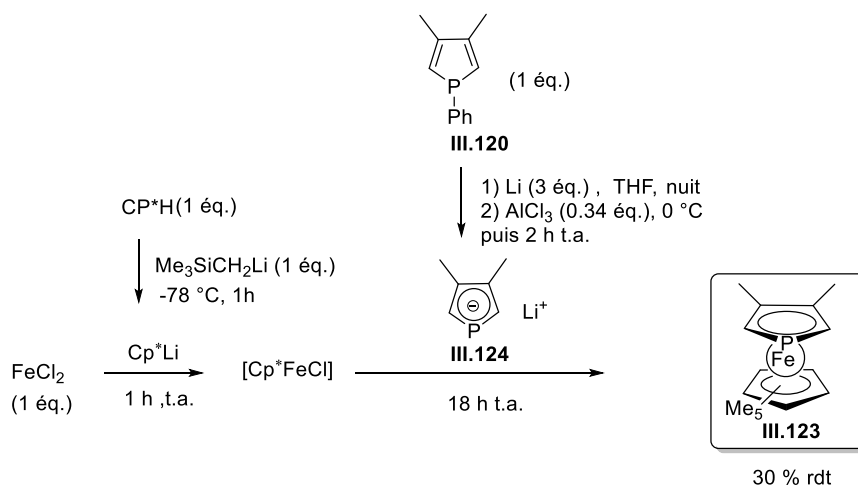


Schéma 233 : Troisième essai de synthèse du phosphaférocène **III.123**

Nous avons choisi de changer de stratégie, et de synthétiser le phosphaférocène **III.126** avec un groupement phényle sur le cycle du phosphole à partir des conditions décrites par Fu (Schéma 234).<sup>342</sup> L'anion potassium phospholure **III.125** ( $^{31}\text{P}$  RMN:  $\delta$  71.5 ppm) est généré par migration [1,5] du phényle à très haute température (140°C) en présence de *t*-BuOK. La réaction du phospholure avec  $\text{Cp}^*\text{FeCl}$  permet d'obtenir le phosphaférocène **III.126** ( $^{31}\text{P}$  RMN:  $\delta$  -62.01 ppm) avec un très bon rendement de 65% (Schéma 211).

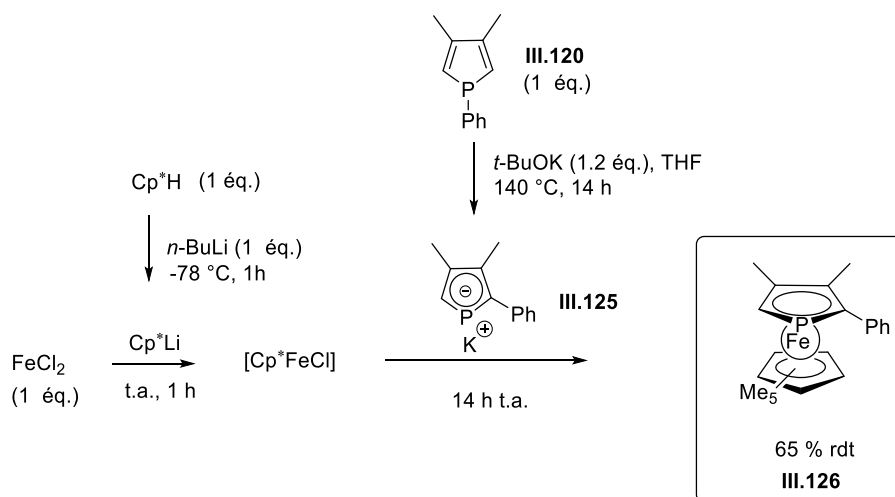


Schéma 234 : La synthèse du phosphaférocène **III.126** avec un groupement phényle

### La réaction de formylation de Vilsmeier-Haack

La paire d'électrons de l'atome de phosphore dans les phosphamétallocènes ne se comporte pas comme une entité nucléophile, comme le prouve l'incapacité du phosphamétallocène à réagir avec  $I_2$  ou le bromure de benzyle même dans des conditions agressives. En effet, les phosphamétallocènes comportent une LUMO dont le coefficient le plus important est sur le phosphore, qui est de plus chargé positivement.

La faible réactivité du phosphore vis-à-vis des électrophiles permet d'effectuer des substitutions électrophiles aromatiques sur le cycle phospholyle **III.127** par substitution électrophile (Schéma 235). En fait, la voie la plus courante pour fonctionnaliser des phosphamétallocènes est la formylation de Vilsmeier-Haack.

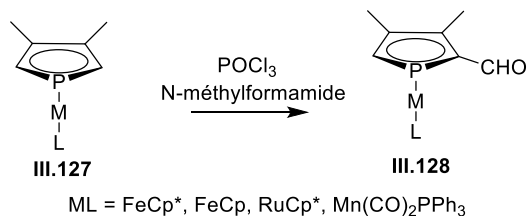


Schéma 235 : Formylation de Vilsmeier-Haack sur des phosphamétallocènes

Nous avons effectué la formylation de Vilsmeier-Haack sur nos deux phosphaférocènes **III.123** et **III.126** (Schéma 236), avec les conditions :  $POCl_3$  (3 éq.), *N*-méthylformamide (3 éq.) dans le  $CH_2Cl_2$  à 54 °C pendant une nuit, pour isoler le phosphaférocène avec une fonction

aldéhyde **III.129** ( $^{31}\text{P}$  RMN:  $\delta$  -35.9 ppm) avec 64 % de rendement et le phosphoferrocène avec une fonction aldéhyde **III.130** ( $^{31}\text{P}$  RMN:  $\delta$  -44.6 ppm) avec un rendement de 25 %. La formylation de Vilsmeier sur le phosphoferrocène **III.126** (avec Ph) n'est pas rapportée dans la littérature.

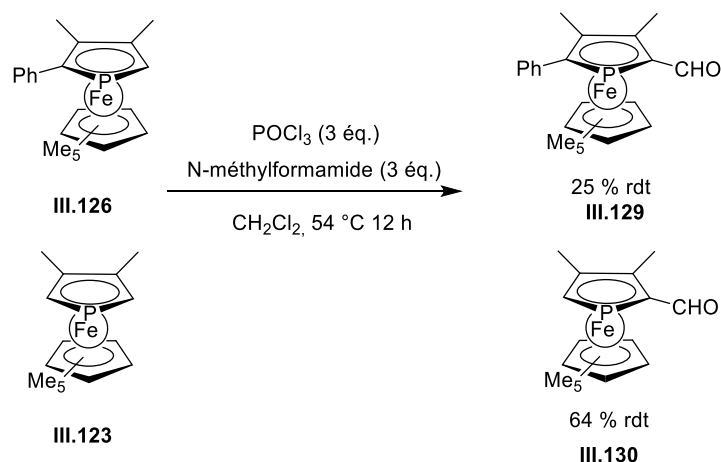


Schéma 236 : Formylation de Vilsmeier-Haack sur les phosphoferrocènes **III.123** et **III.126**

La dernière stratégie utilisée a permis de synthétiser en une seule étape directement le phosphoferrocène **III.135** comportant une fonction ester. Nous avons choisi cet exemple pour présenter la procédure générale des synthèses des phosphoferrocènes, qui comporte de nombreux transferts par cannulation sous atmosphère inerte, et un suivi réactionnel pour chaque étape par RMN  $^{31}\text{P}$ . Les conditions utilisées sont inspirées des travaux de Mathey.<sup>343</sup>

Nous commençons par synthétiser le phosphole **III.132** par la génération de l'anion potassium phospholure **III.131** ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  70.1 ppm) à partir de la migration [1,5] du phényle puis l'ajout d'un électrophile  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  pour additionner la fonction ester sur le phosphore (Schéma 237). Ce phosphole **III.132** ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  7.4 ppm) n'est pas décrit dans la littérature.

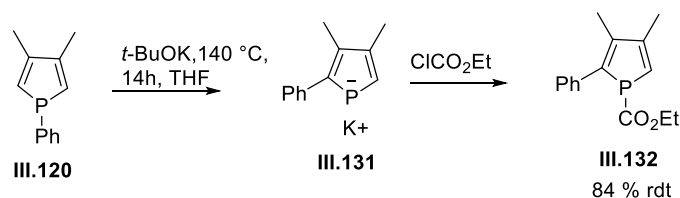


Schéma 237 : Synthèse du phosphole **III.132**

Ensuite, le phosphole **III.132** est mis en réaction avec *t*-BuOK pour effectuer une deuxième migration [1,5] ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  106.9 ppm) pour générer le phospholure **III.133** (schlenk **C**) (Schéma 238). La transmétallation avec le chlorure de zinc permet d'obtenir le phospholure **III.134** (schlenk **D**). En parallèle, le  $\text{Cp}^*\text{FeCl}$  (schlenk **B**) est préparé par la réaction entre le  $\text{Cp}^*\text{Li}$  (schlenk **A**) et  $\text{FeCl}_2$ . La mise en réaction de  $\text{Cp}^*\text{FeCl}$  avec le phospholure **III.134** pendant 12 heures à température ambiante permet obtenir le phosphoferrocène **III.135** (schlenk **D**) ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  -39.5 ppm). Le mélange réactionnel brut est purifié par chromatographie sous azote pour obtenir une fraction sous forme très pure avec 54 % de rendement, et une fraction avec une légère impureté avec 20 % de rendement.

L'intérêt de cette méthode est d'obtenir le phosphoferrocène **III.135** avec la fonction ester dans une réaction one-pot et l'augmentation de la stabilité relative liée à la présence du groupement ester électroattracteur.



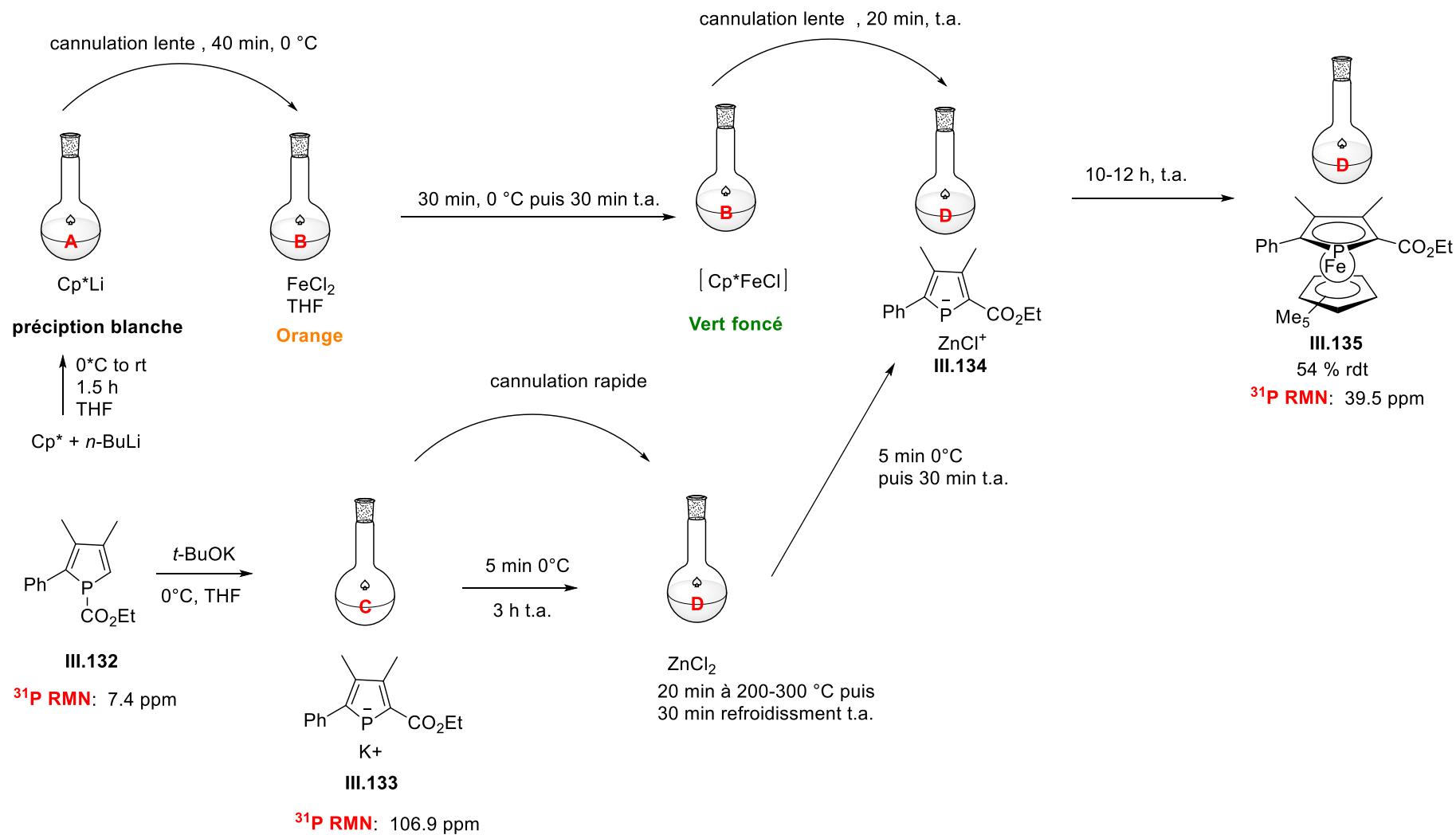


Schéma 238 : Synthèse one-pot du phosphaferrrocène **III.135** avec une fonction ester

La deuxième étape, avant la glycosylation, consiste en la réduction de la fonction aldéhyde ou ester en alcool correspondant. Les conditions décrites par Fu ont été utilisées.<sup>344</sup>

### Réduction des fonctions aldéhydes en alcool

Les fonctions aldéhydes sont réduites dans les conditions  $\text{LiAlH}_4$  dans l'éther ou le THF pendant 20 min à 0 °C pour obtenir les phosphaférocènes **III.136** ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  -52.6 ppm) et **III.137** ( $^{31}\text{P}$  RMN :  $\delta$  -64.5 ppm) comportant la fonction alcool avec des rendements quantitatifs (Schéma 239).

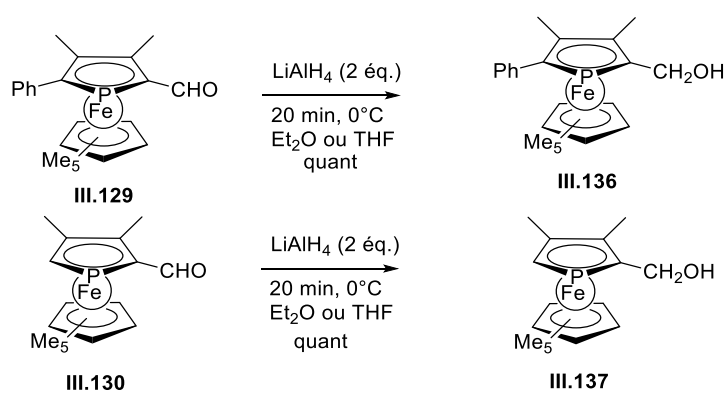


Schéma 239 : Réduction des fonctions aldéhydes en alcool

### Réduction des fonctions esters en alcool

La fonction ester est réduite dans les conditions  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF pendant 3 h à t.a. pour obtenir le phosphaférocène **III.136** ( $^{31}\text{P}$  RMN:  $\delta$  -52.6 ppm) avec des rendements quantitatifs (Schéma 240).

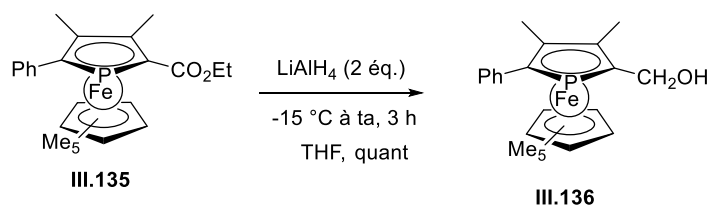


Schéma 240 : Réduction des fonctions esters en alcool

## La résolution des énantiomères par HPLC chirale

Nous avons réussi à trouver des conditions pour séparer les deux énantiomères du phosphaférocène **III.135** et **III.129** par HPLC chirale. Différents types de colonne chirales (IA, IB, IC) dans des conditions diverses (éluant, variation de débit) ont été étudiées. La séparation est effectuée sur le substrat avec la fonction ester ou aldéhyde qui permettent de stabiliser le phosphaférocène par effet électroattracteur. Les phosphaférocènes avec la fonction alcool ne sont pas stables.

Nous avons réussi à séparer et obtenir 360 mg de l'énantiomère pur (-) du phosphaférocène **III.135** avec un pouvoir rotatoire  $[\alpha]^{20}_D = -164.5$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ), et 322 mg de l'énantiomère pur (+) du phosphaférocène **III.135** avec un pouvoir rotatoire de  $[\alpha]^{20}_D = +170$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ ) (Schéma 241).

Les conditions utilisées sont : temps de rétention 4.09 et 5.45 min, en utilisant la colonne chirale IC, longueur d'onde : 254 nm, Hexane/AcOEt 4 : 1 comme éluant, et un débit de 0,5 mL/min (Figure 19).

La résolution chirale n'a pas été rapportée sur ce phosphaférocène **III.135**.

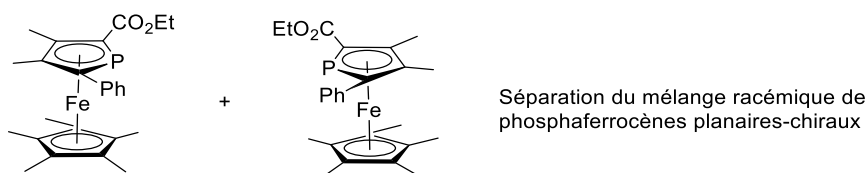


Schéma 241 : les deux énantiomères du phosphaférocène **III.135**

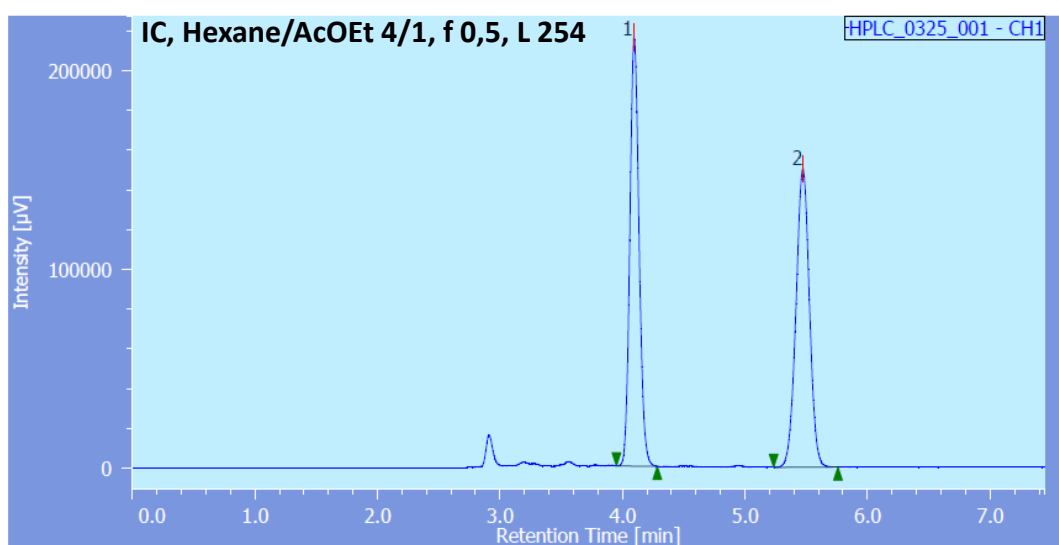


Figure 24 : HPLC sur le phosphaférocène **III.135**

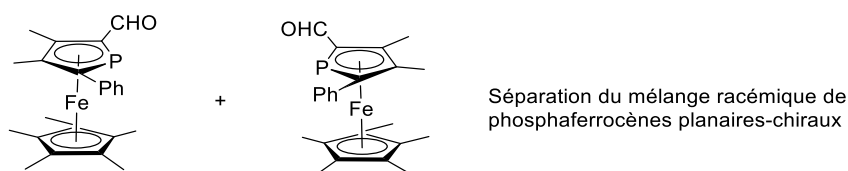


Schéma 242 : les deux énantiomères du phosphaferrrocène **III.129**

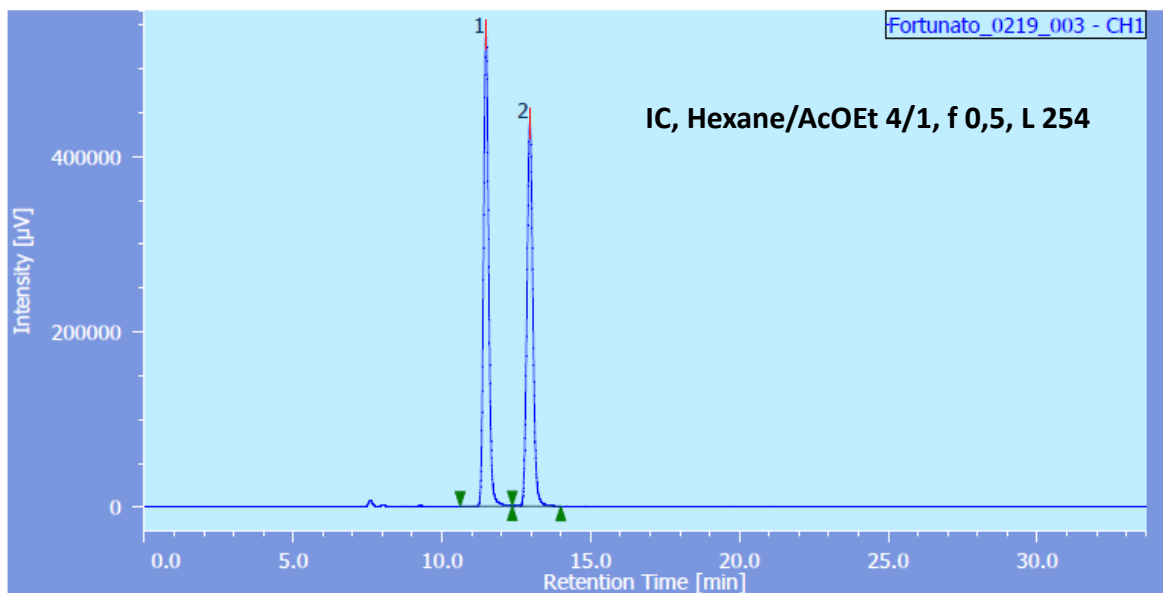


Figure 25 : HPLC sur le phosphaferrrocène **III.129**

### 5.2.2.2 Réactions de Glycosylation

Pour effectuer le greffage de la partie sucre sur le phosphaferrrocène précédemment synthétisé nous avons étudié plusieurs types de réaction de glycosylation.

#### Synthèse à partir de $\beta$ -D-xylopyranose peracétylé

Nous avons effectué la glycosylation dans les conditions classiques à partir  $\beta$ -D-xylopyranose peracétylé et le phosphaferrrocène **III.137** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  comme acide de Lewis dans le dichlorométhane (Schéma 243). Malheureusement, après plusieurs essais, le greffage de la partie sucre sur le phosphaferrrocène **III.138** n'est pas observé. La RMN ( $^1\text{H}$  et

<sup>31</sup>P) a montré toujours les deux produits de départ, avec l'apparition de quelques pics en RMN de <sup>31</sup>P qui correspondent à la dégradation du phosphaferrrocène

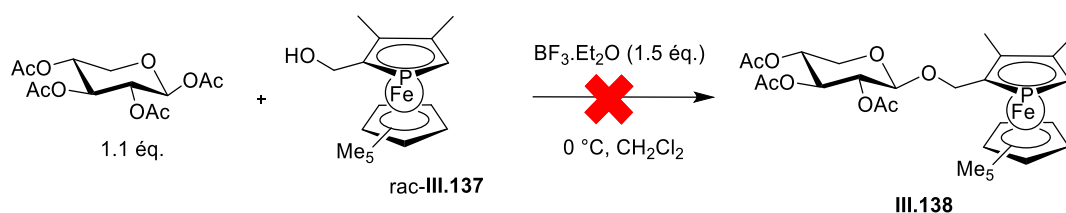


Schéma 243 : Glycosylation dans les conditions classiques à partir β-D-xylopyranose peracétylé et le phosphaferrrocène *rac*-**III.137** en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O

Nous avons constaté par CCM que le phosphaferrrocène **III.137** comportant l'alcool réagissait avec l'acide de Lewis.

D'après la littérature, deux exemples ont été rapportés sur des réactions d'un phosphaferrrocène en présence du BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O avec succès (Schéma 244). Le premier exemple, décrit par l'équipe de Takahashi,<sup>335</sup> où la réaction d'acylation de Friedel-Crafts avec deux équivalents de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sur le phosphaferrrocène **III.123** permet d'ajouter un groupement acétyle avec un rendement de 98 %.

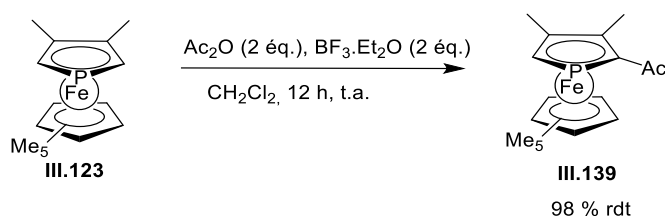


Schéma 244 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts du phosphaferrrocène **III.123** en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O.

Le deuxième exemple rapporté par l'équipe de Mathey,<sup>343</sup> pour lequel la fonction alcool du phosphaferrrocène **III.136** est transformé en dérivé de pyrrole en présence d'un équivalent de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O avec un rendement de 61 % (Schéma 245).

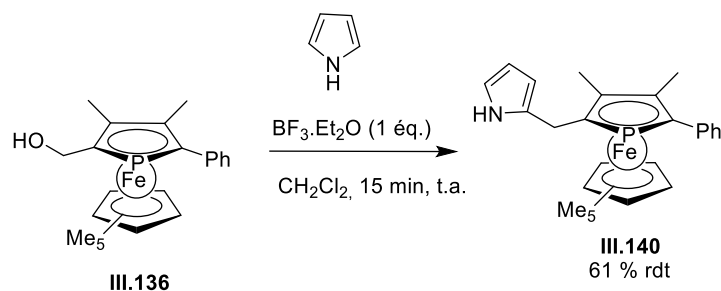


Schéma 245 : Transformation du phosphaferrrocène **III.136** en présence du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Nous avons tenté d'inverser l'ordre d'ajout des réactifs. L'acide de Lewis est ajouté avec le sucre peracétylé, puis le phosphaferrrocène alcool **III.137** est ajouté dans un deuxième temps. Nous n'avons observé aucun changement dans les résultats (Schéma 246).

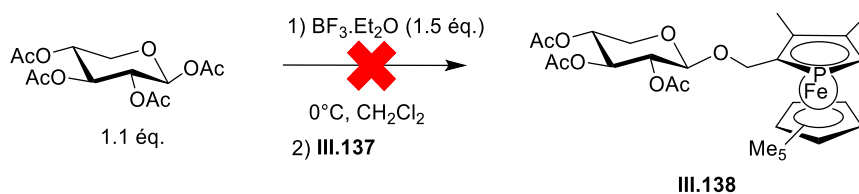


Schéma 246 : Glycosylation avec l'ordre d'ajout inversé

Des essais ont aussi été réalisés avec le phosphaferrrocène **III.136** comportant un phényle, des résultats similaires sont obtenus (Schéma 247).

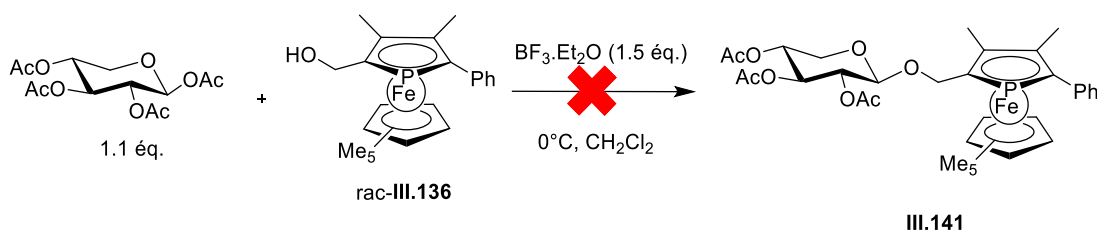


Schéma 247 : Glycosylation dans les conditions classiques à partir  $\beta$ -D-xylopyranose peracétylé et le phosphaferrrocène **III.136** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

La fonction alcool sur le phosphaferrrocène est similaire à un alcool benzylique, qui s'avère plus difficile à faire réagir dans une réaction de glycosylation. Nous avons décidé de changer de stratégie en s'inspirant des travaux effectués sur des alcools benzyliques. Dans ces cas, la réaction de Koenigs-Knorr est la méthode la plus utilisée.<sup>345-350</sup>

## Réaction de Koenigs-Knorr

Cette réaction est la méthode de glycosylation la plus ancienne qui a été développée au début du 20<sup>ème</sup> siècle par Koenigs et Knorr.<sup>351</sup> Celle-ci nécessite l'utilisation d'un glycoside protégé avec un halogène (brome, chlore,<sup>352</sup> iode<sup>353</sup>), le plus souvent un brome, en position anomérique. L'introduction du brome peut se faire en utilisant des composés bromés tels que l'acide bromhydrique (HBr), PBr<sub>3</sub> ou Br<sub>2</sub> à partir de sucres peracétylés<sup>354-356</sup> À la fin de l'étape de bromation, le brome se place préférentiellement en position  $\alpha$  en raison de l'effet anomérique. L'activation par un brome permet de rendre le carbone anomérique plus électrophile. La réaction de glycosylation est catalysée en présence des sels de mercure (méthode de Helferich) ou d'argent : Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>O, Hg(CN)<sub>2</sub>, HgBr<sub>2</sub>, ou d'un acide de Lewis. Dans le cas du xylopyranoside **III.142**, un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 "push-pull" est supposé compte-tenu de la haute stéréosélectivité de la réaction avec ou sans un groupement participant (Schéma 248). Les sels d'argent ou de mercure participent au départ de l'halogénure en position anomérique du glycosyle, et rend plus facile une attaque nucléophile de l'alcool, pour conduire uniquement aux  $\beta$ -xylopyranosides **III.143** avec une inversion de configuration.<sup>357</sup>

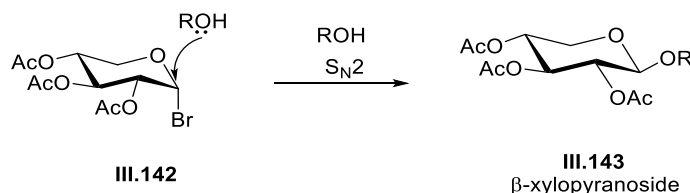


Schéma 248 : Mécanisme de type S<sub>N</sub>2 "push-pull" de la glycosylation

L'inconvénient de cette méthode est la génération de déchets métalliques toxiques, et l'instabilité des bromures de glycosyle, qui peuvent s'hydrolyser facilement.

Dans un premier temps, le dérivé bromé **III.142** est synthétisé à partir de  $\beta$ -D-xylopyranose peracétylé en présence de PBr<sub>3</sub> comme source de brome (Schéma 249). Le produit est obtenu avec un rendement quantitatif, et stocké à l'abri de la lumière, pour éviter sa dégradation.

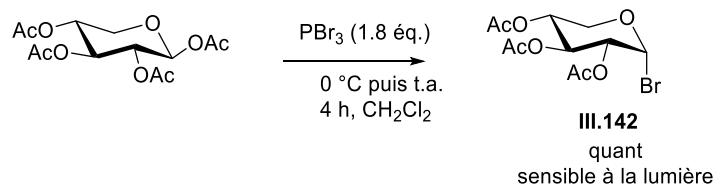


Schéma 249 : La synthèse du xyloside bromé **III.142**

Le dérivé bromé **III.142** est ensuite testé dans la réaction de glycosylation catalysée par l'oxyde d'argent (Schéma 250). Les multiples essais ont montré la formation de deux pics en RMN  $^{31}\text{P}$  à 61.3 et 61.4 correspondant à la région des phosphaférocènes (Figure 18). Ces deux pics pourraient donc être les deux diastéréomères du phosphaférocène xylose **III.141**. Cependant, des essais de purification par chromatographie pour isoler de façon pure ces deux diastéréoisomères ont été effectués sans succès.

Il se pourrait que le produit se soit formé avec un faible rendement comme l'a montré la RMN  $^1\text{H}$ , et qu'il ne soit pas très stable lors de la chromatographie sur colonne de silice.

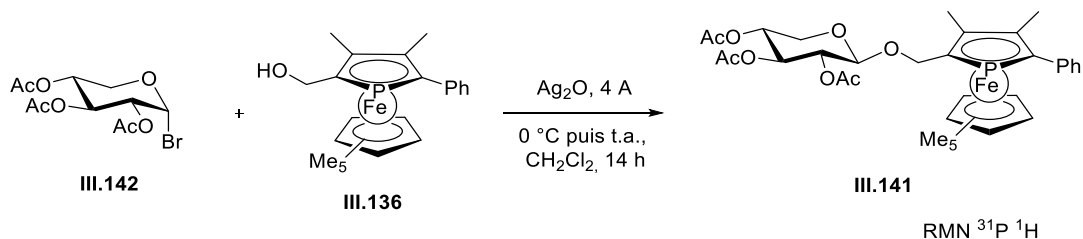


Schéma 250 : Réaction de glycosylation catalysée par l'oxyde d'argent



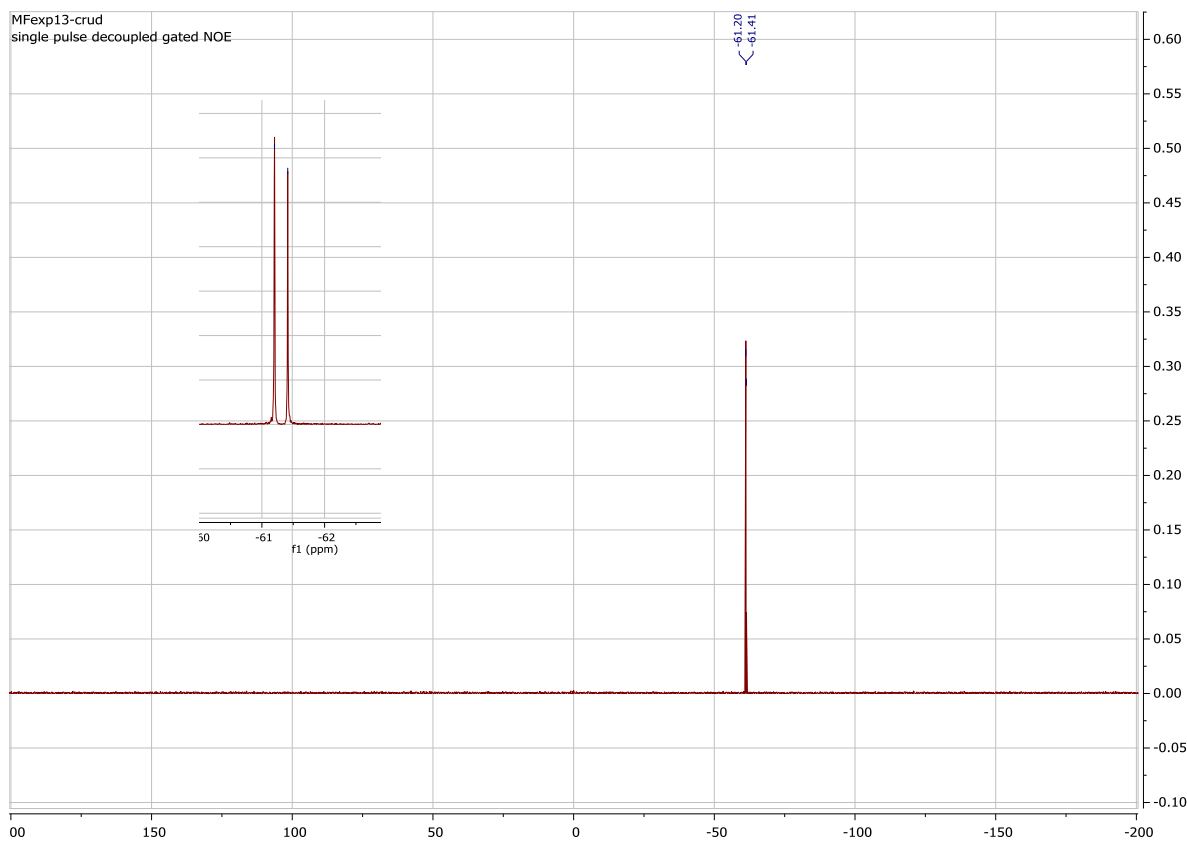


Figure 27 ; RMN  $^{31}\text{P}$  de brut réactionnel

Un autre essai de glycosylation a été réalisé en changeant le catalyseur d'argent. La RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ ) montrait toujours les deux produits départ. (Schéma 251).

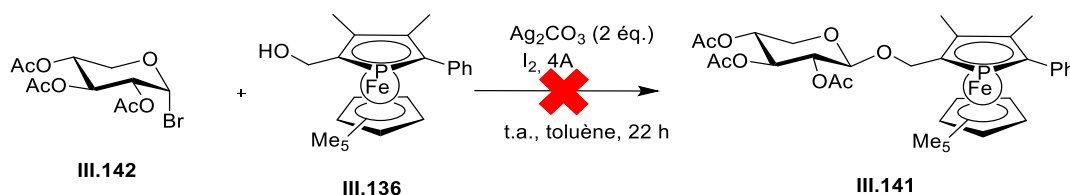


Schéma 251 : Glycosylation dans les conditions  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$

Pour comprendre les résultats obtenus, nous avons synthétisé le ferrocène **III.144** avec une fonction alcool (Schéma 252). L'absence d'atome de phosphore devrait nous aider à détecter la source du problème. Ce ferrocène est mis en réaction dans les conditions de glycosylation avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  comme acide de Lewis et le xylose peracétylé.

De manière très surprenante, le di-ferrocène **III.145** est obtenu avec 60 % de rendement. La formation de ce dernier est probablement due à un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre les deux alcools benzyliques, activé par l'acide de Lewis, pour former l'éther. Ce produit a été caractérisé par les études de RMN et la spectrométrie de masse.

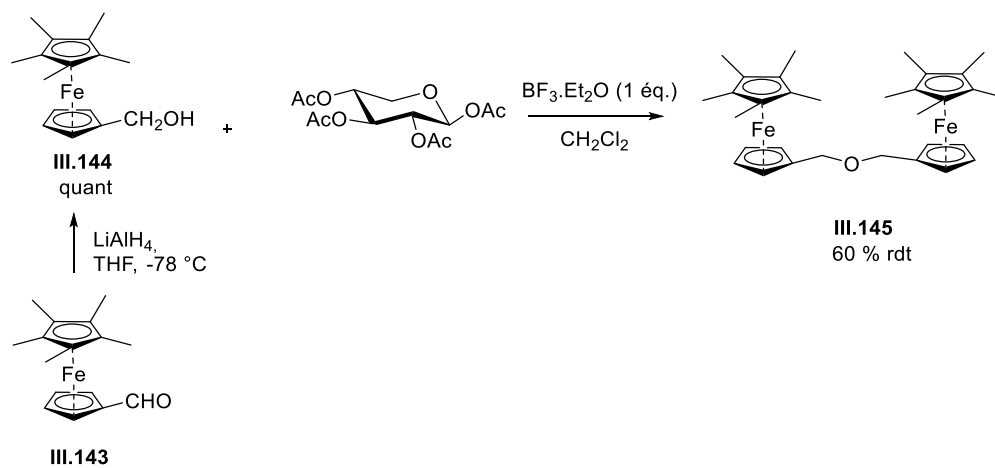


Schéma 252 : Réation de glycosylation sur le ferrocène **III.144**

Par manque de temps, nous n'avons pas pu essayer et optimiser d'autres conditions de glycosylation.



## 6. Conclusion sur le chapitre III. Les phospholes

Deux voies de synthèse, permettant l'obtention de phospholes dérivés de xylose, ont été étudiées.

- *via* une réaction d'hydrophosphination à partir d'un diyne **III.96** (Schéma 253) :

La synthèse du diyne **III.96** à partir de D-xylose a été effectuée en 5 étapes avec un rendement global de 87 %. Ensuite, une étude a été réalisée sur les conditions de la réaction d'hydrophosphination. Une analyse par ESI-MS a montré une masse correspondant à la formation du phosphole **III.101**. Cependant, seul le dérivé phosphine oxyde **III.102** a été isolé, ce qui n'avait jamais été décrit dans la littérature. Un essai de cyclisation sur le dérivé phosphine oxyde **III.102** a été effectué avec des résultats préliminaires encourageants mais malheureusement nous n'avons pu poursuivre plus loin cette étude.

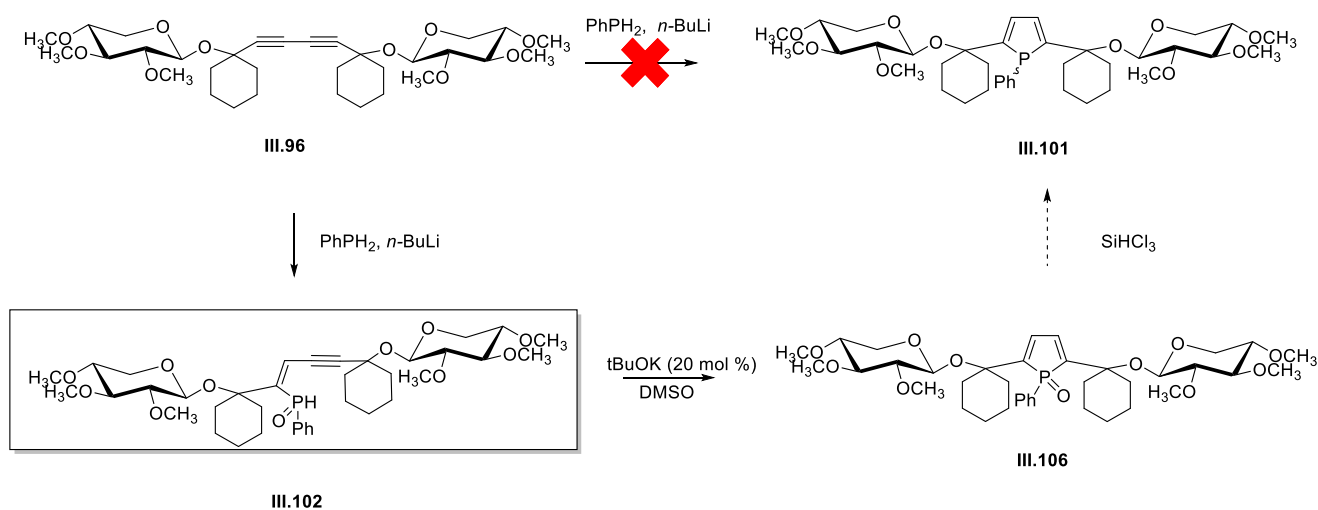


Schéma 253 : Réaction d'hydrophosphination à partir d'un diyne **III.96**

- *via* la synthèse de phosphoferrocènes :

La synthèse des différents phosphoferrocènes (**III.123**, **III.126**, **III.129**, **III.130**, **III.135**) a été effectuée et optimisée au Japon dans le laboratoire du professeur Ogasawara de l'Université de Tokushima lors d'un stage de deux mois. La résolution par HPLC chirale des énantiomères de phosphoferrocène **III.135** a été réalisée avec succès, de façon à obtenir les deux énantiomères de façon énantio pure.

Les phosphaferrrocènes avec une fonction alcool (**III.136**, **III.137**) ont été synthétisés à partir des phosphaferrrocènes précédemment obtenus (Schéma 254).

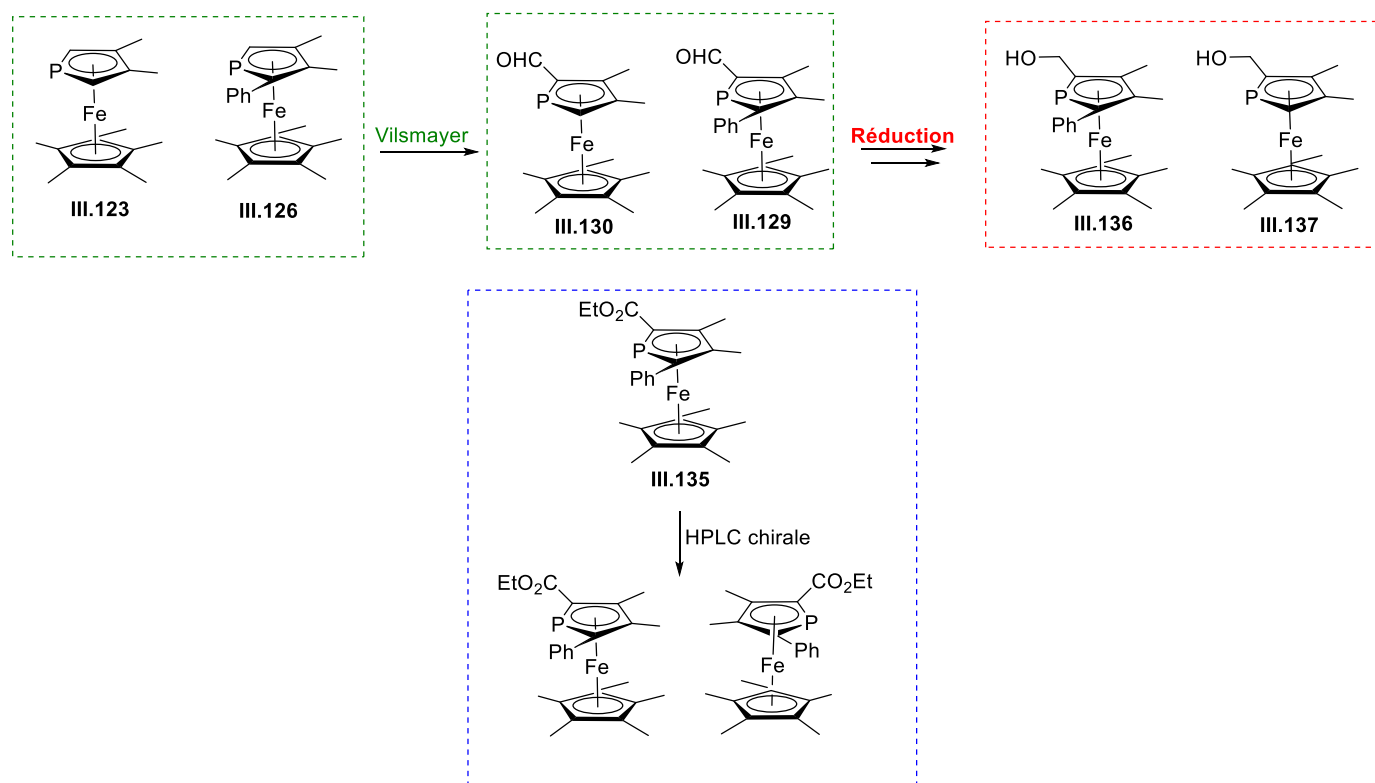


Schéma 254 : Synthèse de phosphaferrrocènes

Des essais de glycosylation avec deux accepteurs de glycosyle, le xylose peracétylé ou le bromure de xylosyle **III.142**, dans différentes conditions, ont été effectués (Schéma 255). Par RMN  $^{31}\text{P}$ , nous avons réussi à observer des signaux qui pourraient appartenir à des phosphaferrrocènes substitués par un groupement xylosyle. L'étude de la mise au point des conditions de glycosylation reste à poursuivre.

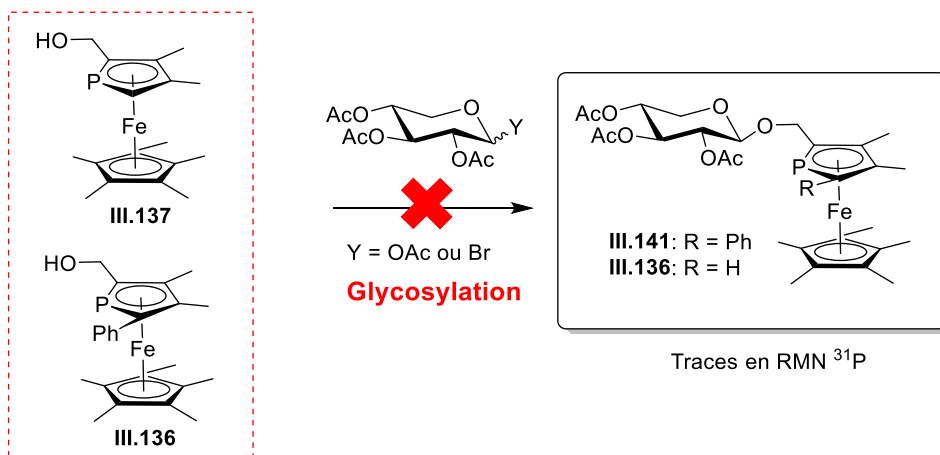


Schéma 255 : Essais de glycosylation avec les phosphaferrrocènes alcool

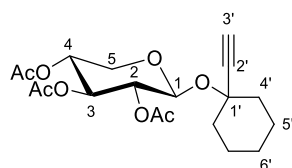


## Experimental Part

### 1. Experimental details and analytical data (chapter 3)

#### 1.1 Experiments performed in Reims

##### Synthesis of 2-(1-ethynylcyclohexyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranoside III.93



According to the general procedure for glycosylation (**q.v. 2.3**), 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranose (400 mg, 1.25 mmol), propargyl alcohol (188 mg, 1.51 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.24 mL, 1.91 mmol) were reacted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) to afford product **III.93** as a white solid in 92 % yield (441 mg, 1.15 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.98 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.94–4.88 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ), 4.05 (dd,  $J = 11.7, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.32 (dd,  $J = 11.7, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.54 (s, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 1.91–1.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.82–1.74 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.70–1.58 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.58–1.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.26–1.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 97.2 ( $\text{C}_1$ ), 83.7 ( $\text{C}_{2'}$ ), 76.5 ( $\text{C}_{1'}$ ), 75.2 ( $\text{C}_{3'}$ ), 71.9 ( $\text{C}_3$ ), 71.1 ( $\text{C}_2$ ), 69.2 ( $\text{C}_4$ ), 62.3 ( $\text{C}_5$ ), 38.5 ( $\text{C}_{4'}$ ), 38.4 ( $\text{C}_{4'}$ ), 25.0 ( $\text{C}_{6'}$ ), 22.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 22.7 ( $\text{C}_{5'}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 20.7 ( $2 \times \text{CH}_3(\text{OAc})$ ).

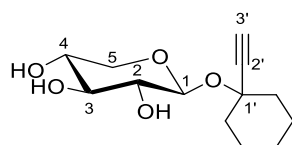
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$ : calc. ( $m/z$ ) 405.1526 ; found ( $m/z$ ) 405.1525

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5$  ( $c$  0.69,  $\text{CHCl}_3$ ) ;

**m.p.** 136 °C ;

**IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3280, 2932, 2860, 1762, 1376, 1228, 1076, 1042, 693.

##### Synthesis of 2-(1-ethynylcyclohexyl)- $\beta$ -D-xylopyranoside III.94





According to the general procedure of deacetylation (q.v. 2.4), acetylated xylose derivative **III.93** (3.33 g, 8.73 mmol), and Na (5 mg) were reacted in methanol (80 mL) to afford product **III.94** as a white solid in quantitative yield (2.23 g, 8.73 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.76 (dd,  $J = 11.5, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.47–3.36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.29–3.25 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.20–3.06 (2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_5$ ), 2.96 (s, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 1.98–1.83 (2H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.76–1.40 (7H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.32–1.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ).

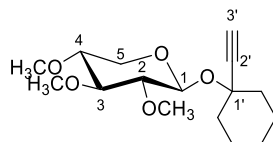
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ : calc. ( $m/z$ ) 279.1209 ; found ( $m/z$ ) 279.1208

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -14$  ( $c$  0.19,  $\text{CHCl}_3$ );

**m.p.** 161 °C ;

**IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3241, 282, 2856, 1449, 1041, 650, 578.

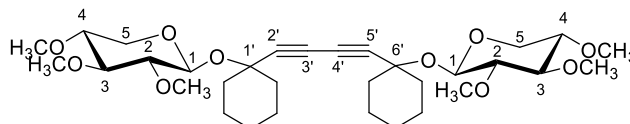
### Synthesis of 2-(1-ethynylcyclohexyl)-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\beta$ -D-xylopyranoside **III.95**



According to the general procedure **A** (q.v. 2.5), unprotected D-xyloside **III.94** (2.29 g, 8.96 mmol), potassium hydroxide (270 mg, 80.64 mmol), 18-crown-6 (263 mg, cat.) and methyl iodide (4.4 mL, 71.68 mmol) were reacted in THF (8 mL) to afford product **III.95** as a white solid in 80 % yield (2.12 g, 7.11 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.94 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32–3.16 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.18–3.05 (2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_3$ ), 3.03–2.90 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ) 2.57 (s, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 1.99–1.86 (2H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.76–1.35 (7H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.34–1.09 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ).

### Synthesis of diyne **III.96**

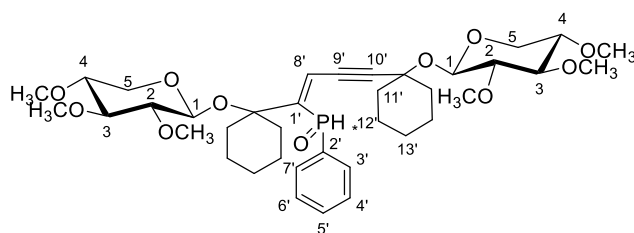


To a solution of  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (916 mg, 5.03 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) was added terminal alkyne **III.95** (2.06 g, 5.03 mmol) and the flask was equipped with a reflux condenser. The

solution was heated at reflux for 7 h, then cooled to r.t. and concentrated in vacuo. The crude oil was purified by flash column chromatography on silica (10% EtOAc in PE) to afford **III.96** as a white solid in 90 % yield (2.05 g)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.96 (dd,  $J = 11.2, 4.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 3.61 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.30 – 3.07 (6H,  $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$ ), 2.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.00 – 1.89 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.81 – 1.42 (m, 14H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.33 – 1.12 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ).

### Synthesis of phosphine oxide III.102



A solution of *n*-BuLi in hexane (0.8 mL, 2 mmol) was added dropwise at  $-78$  °C to a solution of phenylphosphine (0.45 mL, 4 mmol) in a mixture of toluene (10 mL) and THF (10 mL). The resulting yellow solution was added dropwise to a toluene (10 mL) solution of the diyne **III.96** (594 mg, 1 mmol) using cannula at  $-78$  °C. After the complete addition, the mixture was warmed to room temperature over a period of 16 h.

This solution was quenched with water (ca. 1 mL), and the mixture was evaporated to dryness under reduced pressure. The crude product was chromatographed on silica gel (elution with PE/EtOAc 1 : 2) under nitrogen atmosphere to afford the pure product **III.102** as a white solid for analysis. (40 mg, 0.06 mmol).

$^1\text{H NMR decoupled } ^{31}\text{P}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Phos}}$ ), 7.91–7.73 (m, 2H,  $\text{H}_{3'} + \text{H}_{7'}$ ), 7.65–7.44 (3H,  $\text{H}_{4'} + \text{H}_{5'} + \text{H}_{6'}$ ), 6.96 (s, 1H,  $\text{H}_{8'}$ ), 4.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.88 (dd,  $J = 11.5, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.76 (dd,  $J = 11.7, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23–3.13 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 3.12–2.82 (5H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ,  $\text{H}_2 + \text{H}_4 + \text{H}_5$ ), 2.72 (dd,  $J = 11.7, 9.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.08–1.90 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.82–1.63 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.63–1.42 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ), 1.44–1.21 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{cyclo}}$ ).

**<sup>1</sup>H NMR coupled <sup>31</sup>P** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d,  $J_{P-H} = 514.4$  Hz, 1H, H<sub>Phos</sub>), 7.91–7.73 (2H, H<sub>3'</sub>+ H<sub>7'</sub>), 7.65–7.44 (3H, H<sub>4'</sub>+ H<sub>5'</sub>+ H<sub>6'</sub>), 6.94 (d,  $J_{P-H} = 35.0$  Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 4.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.88 (dd,  $J = 11.5, 5.2$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.76 (dd,  $J = 11.7, 5.3$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.13 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.12–2.82 (5H, H<sub>2</sub>+ H<sub>4</sub>+ H<sub>5</sub>), 2.72 (dd,  $J = 11.7, 9.7$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.08–1.90 (m, 4H, H<sub>cyclo</sub>), 1.82–1.63 (m, 7H, H<sub>cyclo</sub>), 1.63–1.42 (m, 7H, H<sub>cyclo</sub>), 1.44–1.21 (m, 2H, H<sub>cyclo</sub>).

**<sup>31</sup>P NMR decoupled-<sup>1</sup>H** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.2 (s).

**<sup>31</sup>P NMR coupled-<sup>1</sup>H** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.2 (dd,  $J_{P-H} = 514.4, 35.0$  Hz)

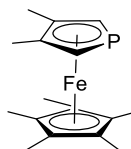
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1 (d,  $J = 87.4$  Hz, C<sub>1'</sub>), 132.3 (d,  $J = 2.9$  Hz, C<sub>5'</sub>), 131.8 (d,  $J = 98.0$  Hz, C<sub>2'</sub>), 130.6 (d,  $J = 10.9$  Hz, C<sub>4'</sub>), 128.9 (d,  $J = 12.7$  Hz, C<sub>3'</sub>), 124.0 (d,  $J = 7.1$  Hz, C<sub>8'</sub>), 99.9 (C<sub>1</sub>), 98.9 (C<sub>1</sub>), 85.9 (C<sub>3</sub>), 85.4 (C<sub>3</sub>), 83.9 (C<sub>2</sub>), 83.7 (C<sub>2</sub>), 82.1 (C<sub>9'</sub>), 82.0 (C<sub>9'</sub>), 79.7 (C<sub>4</sub>), 79.3 (C<sub>4</sub>), 77.4 (C<sub>10'</sub>), 63.4 (C<sub>5</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 60.9 (OCH<sub>3</sub>), 60.8 (OCH<sub>3</sub>), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 60.6 (OCH<sub>3</sub>), 58.8 (OCH<sub>3</sub>), 58.7 (OCH<sub>3</sub>), 39.2 (C<sub>11'</sub>), 38.8 (C<sub>11'</sub>), 38.4 (C<sub>11'</sub>), 34.2 (C<sub>11'</sub>), 25.2 (C<sub>13'</sub>), 24.7 (C<sub>13'</sub>), 23.1 (C<sub>12'</sub>), 23.0 (C<sub>12'</sub>), 22.0 (C<sub>12'</sub>), 21.5 (C<sub>12'</sub>).

**HRMS (EI)** for C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>O<sub>10</sub>NaP: calc. (m/z) 727.3579 ; found (m/z) 727.3587

## 1.2 Experiments performed in Japan

All anaerobic and/or moisture sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under predried nitrogen or with glovebox techniques under prepurified argon. NMR measurements were obtained using a spectrometer equipped with the following probes:  $^1\text{H}$  NMR (at 400 MHz),  $^{13}\text{C}$  NMR (at 100 MHz) and  $^{31}\text{P}$  NMR (at 162 MHz). Tetrahydrofuran and benzene were distilled from benzophenone ketyl under nitrogen prior to use. Dichloromethane was distilled from  $\text{CaH}_2$  under nitrogen prior to use.

### Synthesis of the phosphoferrocene **III.123**<sup>340</sup>



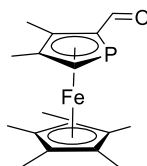
A solution of naphthalene (4.12 g, 32.1 mmol) in THF (15 mL) was added to a flask containing sodium (0.781 g, 34.0 mmol) and 3,4-dimethyl-1-phenylphosphole **III.120** (3.00 g, 16.0 mmol), resulting in a dark-red solution, which was stirred at r.t. for 3 h. The excess sodium was then removed, and  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4.15 g, 16.1 mmol) was added. The resulting yellow-brown slurry was stirred for 2 h.  $\text{Cp}^*\text{Li}$  was prepared by treating a solution of 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene (2.5 mL, 16 mmol) in THF (20 mL) with *n*-BuLi (10.2 mL, 16.1 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , resulting in a yellow solution and a large quantity of precipitate. This mixture was added to a stirred slurry of  $\text{FeCl}_2$  (2.02 g, 16.0 mmol) in THF (5 mL). After completion of the addition, the reaction was stirred for 1 h at r.t.. The 3,4-dimethylphospholyl anion (previous paragraph) was then added, immediately providing a dark-brown mixture. The reaction was stirred at r.t. for 13.5 h and then refluxed for 1.5 h. After the mixture was cooled to room temperature, the solvents were removed *in vacuo*, and the resulting brown residue was extracted repeatedly with hexane. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane/benzene 9 : 1) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.123** as an orange solid in 20 % yield (930 mg, 3.1 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.30 (d,  $J = 36.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Phosphole}}$ ), 1.99 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 1.83 (s, 15H,  $5 \times \text{Me Cp}^*$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.95.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of the phosphoferrocene III.130<sup>340</sup>



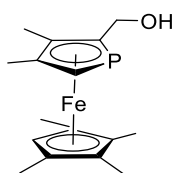
A mixture of phosphoferrocene **III.123** (1.05 g, 3.5 mmol), POCl<sub>3</sub> (1.40 mL, 7.0 mmol), and *N*-methylformanilide (950 mg, 7.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was heated and stirred in a closed Schlenk tube at 54 °C overnight. The resulting dark-red solution was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and neutralized with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents were removed *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.130** as an orange solid in 65 % yield (750 mg, 4.55 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H<sub>C=O</sub>), 3.84 (d, *J* = 36.6 Hz, 1H, CH<sub>Phosphole</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 15H, 5 × Me Cp\*).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -44.67.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of the phosphoferrocene III.137<sup>340</sup>



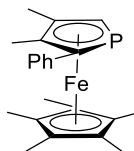
A solution of **III.130** (201 mg, 0.61 mmol) in 8 mL of Et<sub>2</sub>O was added dropwise to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (50 mg, 1.31 mmol) in Et<sub>2</sub>O (8 mL) at 0 °C. After this mixture has been stirred for 20 min, water (0.22 mL) was added. The resulting yellow suspension was filtered by flash column chromatography over alumin gel (Et<sub>2</sub>O) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.137** as a yellow solid in 99 % yield (200 mg, 0.60 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15–3.95 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>OH</sub>), 3.23 (d, *J* = 35.9 Hz, 1H CH<sub>Phosphole</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 15H, 5 × Me Cp\*).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -64.46.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of the phosphoferrocene **III.126**<sup>342</sup>



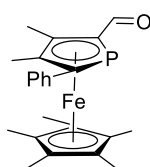
A solution of 3,4-dimethyl-1-phenylphosphole **III.120** (3.32 g, 17.65 mmol) and *t*-BuOK (2.38 g, 21.18 mmol) in THF (15 mL) was added to a sealed Schlenk tube and stirred for 14 h at 140 °C to give a brown solution. Separately, a suspension of LiCp\* (2.5 g, 35 mmol) in THF (90 mL) was added over 40 min to a stirred solution of FeCl<sub>2</sub> (2.23 g, 8.75 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C. After stirring for an additional 10 min at 0 °C, the brown solution prepared above was added to the solution of [Cp\*FeCl]. The mixture was stirred for 18 h at r.t., and then the solvent was removed under vacuum. The residue was filtered through Celite (pentane washings), and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane / benzene 9 : 1) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.126** as a red solid in 65 % yield (4.08 g, 10.82 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12–7.10 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.10–7.08 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.41 (d, *J* = 35.4 Hz, 1H, CH<sub>Phosphole</sub>), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 15H, 5 × Me Cp\*).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -56.29.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of the phosphoferrocene **III.129**<sup>342</sup>



A mixture of phosphoferrocene **III.126** (660 mg, 1.74 mmol), POCl<sub>3</sub> (0.52 g, 3.4 mmol), and *N*-methylformanilide (0.46 mg, 3.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was heated and stirred in a closed Schlenk tube at 54 °C overnight. The resulting dark-red solution was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and neutralized with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted

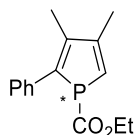
with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents were removed in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane / EtOAc 4 : 1) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.129** as an orange solid in 25 % yield (174 mg, 0.43 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, HC=O), 7.49 – 7.42 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.34 – 7.28 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 15H, 5 × Me Cp\*).

**<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -35.97.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.9 (d, *J* = 27.8 Hz, C=O), 138.8(d, *J* = 18.0 Hz Ph *Cipso*), 129.5 (d, *J* = 9.3 Hz, Ph CH), 128.0 (Ph CH), 126.2 (Ph CH *para*), 105.2 (d, *J* = 54.7 Hz, =C-P), 95.6 (d, *J* = 6.1 Hz, =C-Me), 94.5 (d, *J* = 4.5 Hz, =C-Me), 87.1 (d, *J* = 53.6 Hz, =C-P), 84.5 (Cp\* C), 13.3 (Me), 12.2 (Me), 10.3 (Cp\* Me).

### Synthesis of the phosphole III.132



A mixture of 3,4-dimethyl-1-phenylphosphole **III.120** (2 g, 10.6 mmol) and *t*-BuOK (1.44 g, 12.7 mmol) in THF (10 mL) were stirred in a pressure tube for 21 h at 150 °C. The brown solution was transferred to a schlenk flask, and ethyl chloroformate (1.4 g, 12.7 mmol.) was slowly added to the solution at 10 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water (250 μL) was added then the resulting suspension was filtered by flash column chromatography over silica gel (Et<sub>2</sub>O) to afford the corresponding phosphole **III.132** (r.d. : 72 / 28) as a green solid in 86 % yield (2.54 g, 9.8 mmol).

#### Major diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19–7.00 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.22 (d, *J* = 38.6 Hz, 1H, CH<sub>Phosphole</sub>), 3.88 (dd, *J* = 22.8, 7.1 Hz, 2H, H<sub>CH2</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

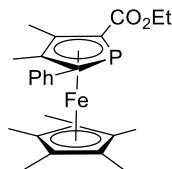
**<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43

#### Minor diastereomer

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19–7.00 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.33 (d, *J* = 38.6 Hz, 1H, CH<sub>Phosphole</sub>), 3.88 (dd, *J* = 22.8, 7.1 Hz, 2H, H<sub>CH2</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -1.75.

### Synthesis of the phosphoferrocene **III.135** <sup>343</sup>



A mixture of phosphole **III.132** (2.538 g, 9.76 mmol) and *t*-BuOK (1.44 g, 12.7 mmol) in THF (10 mL) were stirred at 0 °C for 5 min and then 3 h at room temperature. The mixture was added in a separate flask containing  $\text{ZnCl}_2$  (1.6 g, 11.7 mmol). The mixture was stirred at 200 °C for 1 h and then at r.t. for 30 min. In a separate flask,  $\text{Cp}^*\text{Li}$  was prepared by adding *n*-BuLi (4.43 mL, 11.7 mmol.) to 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene (1.58 mL, 9.76 mmol) in dry THF at 0 °C and stirred at 0 °C for 20 min and then at r.t. for 2 h. The suspension solution of  $\text{Cp}^*\text{Li}$  was then added to the  $\text{FeCl}_2$  solution in THF at -15 °C. The mixture was stirred at r.t. for 30 min to obtain  $[\text{Cp}^*\text{FeCl}]_n$ . The phospholide/ $\text{ZnCl}_2$  solution was then added dropwise to the dark green  $[\text{Cp}^*\text{FeCl}]_n$  solution at -78 °C, and the resulting mixture was slowly warmed to r.t. and stirred for 20 h. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_3\text{N}$  4 : 6 : 0.1) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.135** as a orange solid in 52 % yield (2.27 g, 5.1 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47–7.38 (m, 3H, Ph), 7.23–7.19 (m, 2H, Ph), 4.37–3.64 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 15H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

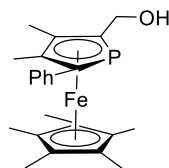
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.03.

The NMR data agree with those described in the literature.

HPLC : 360 mg (-)-**III.134**  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -165$  (*c* 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ), 322 mg (+)-**III.134**  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +169$  (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ )



### Synthesis of the phosphoferrocene III.136<sup>343</sup>



**From phosphoferrocene III.135 :** Lithium aluminum hydride (40 mg, 1 mmol) was added to phosphoferrocene **III.135** (225 mg, 0.5 mmol) in dry THF (5 mL) at -15 °C. The reaction mixture was slowly warmed to r.t. and stirred for 2 h. Excess LiAlH<sub>4</sub> was quenched with 2 drops of deionized water. The resulting yellow suspension was filtered by flash column chromatography over alumin gel (Et<sub>2</sub>O) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.136** as a yellow solid in quantitative yield (210 mg, 0.5 mmol).

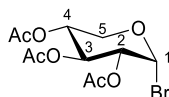
**From phosphoferrocene III.129 :** Lithium aluminum hydride (40 mg, 1 mmol) was added to phosphoferrocene **III.129** (225 mg, 0.5 mmol) in dry THF (5 mL) at -15 °C. The reaction mixture was slowly warmed to r.t. and stirred for 15 min. Excess LiAlH<sub>4</sub> was quenched with 2 drops of deionized water. The resulting yellow suspension was filtered by flash column chromatography over alumina gel (Et<sub>2</sub>O) to afford the corresponding phosphoferrocene **III.136** as a yellow solid in 99 % yield (200 mg, 0.47 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.36(m, 2H, Ph), 7.26-7.22 (m, 2H, Ph), 7.16-7.12 (m, 1H Ph), 4.30-4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 15H, 5 × Me Cp\*).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -52.6.

The NMR data agree with those described in the literature.

### Synthesis of 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-xylopyranosyl bromide III.142<sup>74</sup>

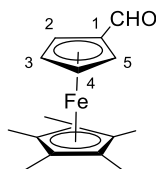


To a solution of 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-xylopyranose (1.01 g, 3.18 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) under an argon atmosphere at 0 °C was added dropwise a solution of PBr<sub>3</sub> (0.58 mL, 6.36 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at r.t. in the dark for 4 h and then H<sub>2</sub>O (0.35 mL, 19.08 mmol) was added. The solution was cooled and mixed with crushed ice. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (3 x) and then with water (4 x). Organics were collected, dried

over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated to dryness *in vacuo* to obtain the 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-xylopyranosyl bromide **III.142** as a white solid in quantitative yield (1.01g, 3.15 mmol)  
 **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.56 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.03 (ddd,  $J = 10.0, 9.6, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.77 (dd,  $J = 10.0, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.05 (dd,  $J = 11.3, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.87 (d,  $J = 11.3$ Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ).

The NMR data agree with those described in the literature

### Synthesis of the ferrocene **III.143**<sup>358</sup>

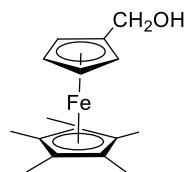


A mixture of sodium cyclopentadienide (5.13 mL, 10.25 mmol) and methyl formate (1 mL, 15.2 mmol) in THF (15 mL) were stirred 4 h at r.t.. In a separate flask,  $\text{Cp}^*\text{Li}$  was prepared by adding *n*-BuLi (7.05 mL, 11.27 mmol.) to 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene (1.76 mL, 11.27 mmol) in dry THF (25 mL) at 0 °C and stirred at 0 °C for 20 min and then at r.t. for 2 h. The suspension solution of  $\text{Cp}^*\text{Li}$  was then added to the  $\text{FeCl}_2$  (1.3 g, 10.25 mmol) solution in THF (100 mL) at -15 °C. The mixture was stirred at r.t. for 30 min to obtain  $[\text{Cp}^*\text{FeCl}]_n$ . Then, the mixture was added *via* cannula to the first solution and the resultant mixture was stirred at r.t. for 16 h. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2 : 1) to afford the corresponding ferrocene **III.143** as a red solid in 60 % yield (1.85 g ; 6.21 mmol)

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (s, 1 H, CHO), 4.25 (t,  $J = 1.7$  Hz, 2 H,  $\text{H}_2 + \text{H}_5$ ), 4.15 (t,  $J = 1.7$  Hz, 2 H,  $\text{H}_3 + \text{H}_4$ ), 1.81 (s, 15H, 5  $\times$  Me  $\text{Cp}^*$ ).

The NMR data agree with those in the literature.

### Synthesis of the ferrocene III.144

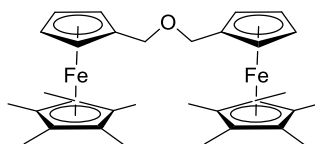


Lithium aluminum hydride (30 mg, 0.77 mmol) was added to phosphoferrocene **III.143** (110 mg, 0.39 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (5 mL) at -15 °C. The reaction mixture was slowly warmed to r.t. and stirred for 15 min. Excess LiAlH<sub>4</sub> was quenched with 2 drops of deionized water. The resulting yellow suspension was filtered by flash column chromatography over alumina gel (Et<sub>2</sub>O) to afford the corresponding ferrocene **III.144** as a yellow solid in quantitative yield (112 mg, 0.39 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 (s, 1H, OH), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H<sub>CH2</sub>), 3.83 – 3.59 (m, 4H, CH), 1.88 (s, 15H, × Me Cp\*).

The NMR data agree with those in the literature.

### Synthesis of the diferrocene III.145



According to the general procedure, 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-β-D-xylopyranose (122 mg, 0.38 mmol), ferrocene alcohol **III.144** (112 mg, 0.39 mmol) and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.07 mL, 0.58 mmol) were reacted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (hexane/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 3 : 1 : 0.1) to afford the corresponding diferrocene **III.145** as a red solid in 60 % yield (64 mg ; 0.12 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13 (s, 1H), 3.69–3.66 (m, 1H), 3.66–3.64 (m, 1H), 1.86 (s, 8H).

HRMS (EI) for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>Fe<sub>2</sub>ONa: calc. (*m/z*) 577.1833; found (*m/z*) 577.1840.



## Conclusion générale et perspectives

Dans le cadre de ce projet, l'objectif consistait à valider le potentiel grandissant des sucres en synthèse asymétrique. Dans le cadre des thématiques de recherche régionales prioritaires liées au développement de nouvelles voies de valorisation des pentoses issus du végétal, mon travail de thèse s'est développé autour de l'utilisation du D-xylose, et en particulier des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, pour des applications en synthèse asymétrique. Dans ce contexte, les études expérimentales se sont focalisées sur deux axes de recherche, un premier axe concernant la synthèse stéréosélective d'allènes à chiralité axiale, et un deuxième axe sur la synthèse de phospholes chiraux, pour des applications potentielles en catalyse homogène énantiosélective.

Dans le premier chapitre, nous avons mené d'une part, une étude bibliographique sur l'utilisation des sucres, en particulier le D-xylose, comme auxiliaires chiraux. Cette étude a montré l'importance des différents aspects à prendre en compte, comme par exemple le choix des groupements protecteurs pour notre auxiliaire chiral. La synthèse et les différentes voies d'utilisation des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides, les molécules plateformes dans ces travaux de thèse, ont été décrites et ont montré que ces composés n'avaient jamais été utilisés auparavant en synthèse asymétrique.

Dans le deuxième chapitre, nous avons abordé dans la partie bibliographique plusieurs aspects concernant :

- Les allènes chiraux et les différentes voies de synthèse : nous nous sommes focalisés en particulier sur la réaction d'isomérisation qui a été utilisée dans ces travaux de thèse. Cette réaction montre une complexité envers beaucoup de paramètres.
- Les différentes applications des allènes chiraux, qui montrent bien l'intérêt de la chiralité axiale : nous nous sommes intéressés en particulier à la réaction de cyclisation pour accéder à des hétérocycles azotés.
- Les travaux concernant les allènes dérivés de sucres, dont la majorité des travaux a été effectuée sur des hexoses comportant des allènes terminaux.

Dans la première partie de mes travaux de thèse, nous avons étudié la synthèse de différents propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides protégés à travers deux voies de synthèse. De nombreux problèmes ont été observés, en particulier dans les réactions de protection du D-xylose (méthylation, silylation) qui bien que décrites dans la littérature sur d'autres sucres ont nécessité des optimisations afin d'accroître l'efficacité de chaque réaction et de préparer ces intermédiaires avec d'excellents rendements. Une voie d'accès efficace à des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides protégés a ainsi pu être mise en place (Schéma 256).

Ces propargyl xylosides ont montré des propriétés intéressantes au niveau de leurs conformations. En effet, ils peuvent également constituer des auxiliaires chiraux modulables très intéressants en vue d'une application en synthèse asymétrique. Les différentes conformations peuvent posséder une induction de la chiralité propre à chacune d'elles. Nous avons ainsi étudié la conformation propargyl xylosides avec des groupements protecteurs OTBS grâce à des études de RMN et par DRX en fonction de la température.

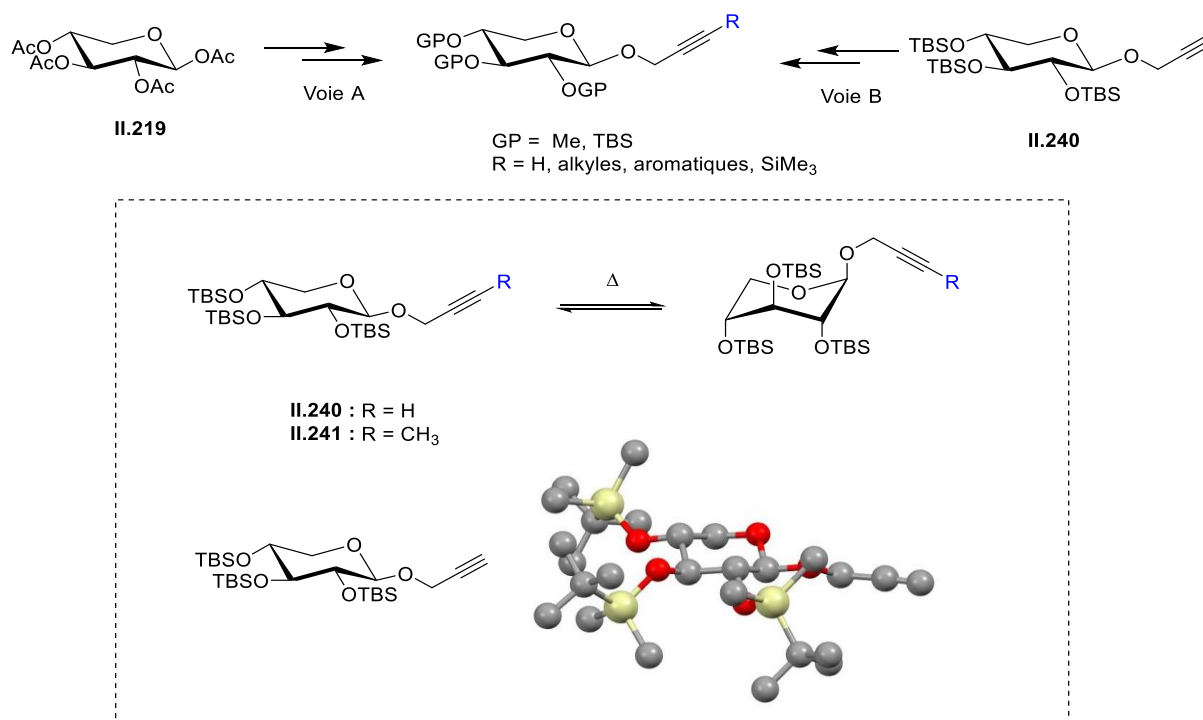


Schéma 256 : Synthèse de différents propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides protégés

Lors de la mise en place de ce projet qui représentait une nouvelle thématique pour notre équipe, nous avons découvert que la chimie des alcoxyallènes chiraux pouvait être délicate et dans certains cas imprévisibles. L'étude de la réaction d'isomérisation basée, dans un premier temps, sur l'équilibre métallotropique entre des espèces intermédiaires lithiées propargylique et allénique, et, dans un deuxième temps sur une étape de protonation, a démontré la possibilité d'accéder à des allènes disubstitués chiraux. Les conditions de protonation utilisées avec le *t*-BuOH comme source de proton se sont révélées très efficaces pour accéder à des allènes substitués par des groupements alkyles à partir des propargyl  $\beta$ -D-xylopyranosides protégés (Schéma 257). Par contre, la réaction d'isomérisation dans le cas des substrats présentant des substituants aromatiques ou silyle s'est révélée beaucoup plus compliquée que prévu. La présence de substituants aromatiques peut entraîner une instabilité du composé allène formé, et pour l'allène substitué par un groupement TMS, une chute dans la conversion a été observée.

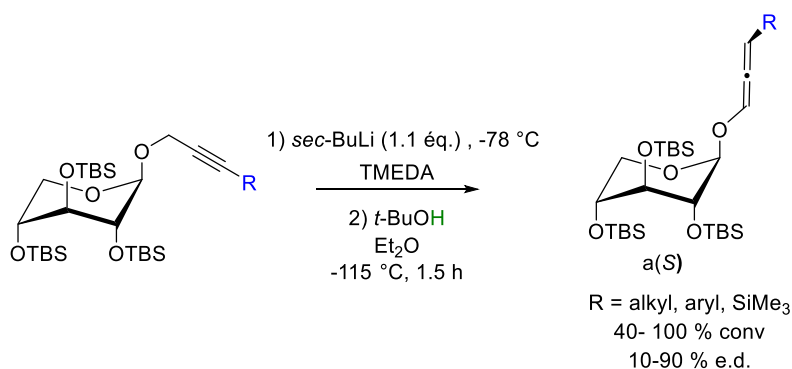


Schéma 257 : Synthèse des allènes disubstitués chiraux

Parallèlement à ce travail synthétique, nous avons réalisé des études expérimentales et théoriques afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction.

Des études complémentaires pourront être envisagées afin d'étudier l'influence de la position anomérique, en utilisant les propargyl  $\alpha$ -D-xylopyranosides ou des groupements protecteurs tels que des groupes silylés encore plus encombrants (TIPS) ou des éthers benzyliques sur ces réactions.

Il serait également intéressant d'étudier la synthèse d'allènes trisubstitués chiraux, en remplaçant la source de proton par un électrophile après la déprotonation du propargyl xyloside substitué (Schéma 258).

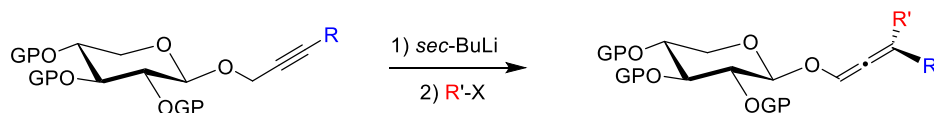


Schéma 258 : Synthèse envisageable d'allènes trisubstitués chiraux

Nous avons montré que l'utilisation de l'allène xyloside substitué avec un groupement méthyle **II.259**-(a*S*) dans la synthèse d'hétérocycles azotés par une réaction de cyclisation était possible (Schéma 259). Des problèmes d'épimérisation de la chiralité de l'allène ont été rencontrés particulièrement avec les conditions décrites dans la littérature. Dans cette optique, des conditions réactionnelles ont été mises au point pour permettre l'obtention d'hétérocycles azotés avec de bonnes diastéréosélectivités. Des conditions expérimentales ont permis un transfert de chiralité de l'allène et d'autres conditions une inversion (épimérisation complète) de la chiralité de l'allène.

Toutefois, des diastéréoisomères minoritaires obtenus n'ont pu être isolés. L'utilisation de HPLC chirale devra être envisagée afin d'isoler tous les diastéréoisomères issus de cette réaction en vue de les caractériser. Les configurations *cis* et *trans* ont pu être déterminées sur les diastéréoisomères majoritaires isolés. La configuration absolue de l'allène majoritaire formé a été déterminée par corrélation avec la chiralité de l'allène de départ (a*S*). Une étape supplémentaire pour enlever la copule chirale sucre devrait permettre l'obtention des pyrrolidines substituées et de confirmer leurs configurations absolues par la mesure du pouvoir rotatoire.



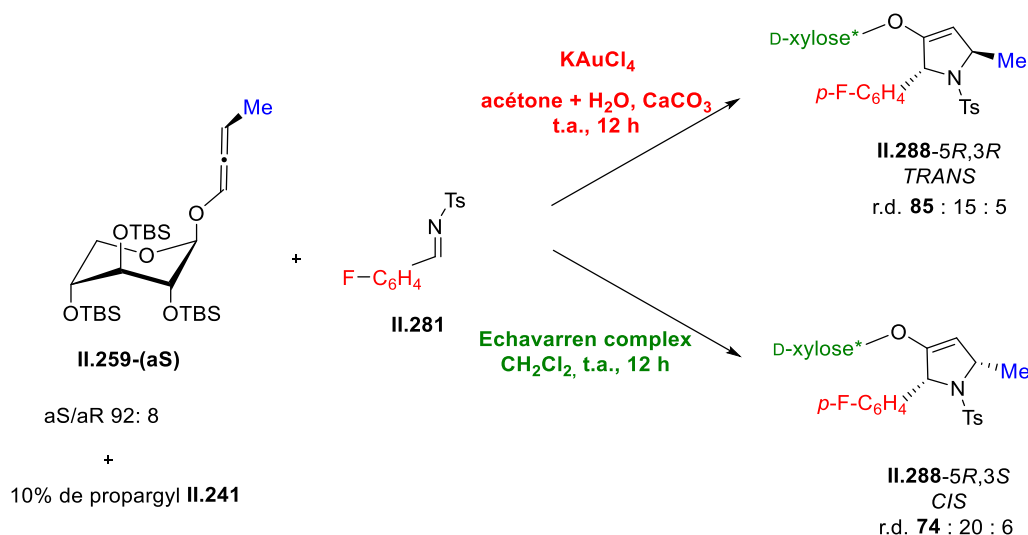


Schéma 259 : Synthèse d'hétérocycles azotés disubstitués à partir de l'allène méthyli

D'autres électrophiles que les imines tels que les nitrones ou les aldéhydes pourraient être envisagés pour ces réactions de cyclisation et ainsi conduire à d'autres familles d'hétérocycles d'intérêt (Schéma 260).

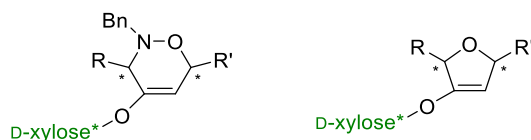


Schéma 260 : Synthèse envisageable d'autres familles d'hétérocycles

Dans un troisième chapitre, nous avons abordé dans la partie bibliographique les différentes voies de synthèse et les applications des phospholes.

Ensuite, mon travail a consisté à envisager l'accès à des phospholes dérivés de xylopyranosides par deux voies différentes. La première voie, à partir d'un diyne, a permis l'obtention de résultats prometteurs. En effet, même si le phosphole final n'a pas été synthétisé pour le moment, l'obtention de l'intermédiaire phosphine oxide **III.102** montre l'intérêt de cette méthode (Schéma 261). La synthèse présentée ici nécessite d'être complétée et optimisée afin de permettre l'obtention du phosphole dérivé de sucre et d'étudier ses capacités en catalyse asymétrique.

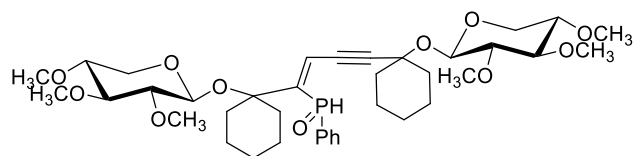


Schéma 261 : L'intermédiaire phosphine oxide **III.102**

La deuxième voie, à partir des phosphoferrocènes, s'inscrit dans le cadre d'un projet en collaboration avec l'équipe du Professeur Ogasawara, avec la mise au point d'une voie d'accès à des phosphoferrocènes dérivés de xylose. Plusieurs phosphoferrocènes ont ainsi été synthétisés. Malheureusement, à ce stade des travaux, les différents essais de glycosylation pour greffer la partie sucre sur le phosphore ont été réalisés sans succès (Schéma 262).

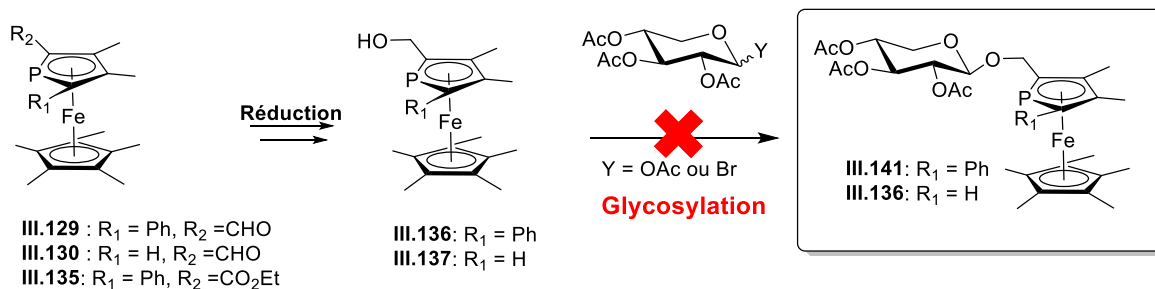


Schéma 262 : Synthèse de phosphoferrocène comportant un xylose

Néanmoins, ces premiers résultats préliminaires concernant la synthèse de phosphore dérivés de xylosides sont encourageants et prometteurs. Des nouvelles études devront donc être effectuées pour finaliser cette partie. Dans les perspectives, nous pouvons envisager :

- L'utilisation de groupements moins encombrés que les cyclohexyles tels que des méthyles. Par ailleurs, la synthèse de diynes de type C-xylosides permettrait peut-être de résoudre le problème lié aux protons en position 1' (Schéma 263).

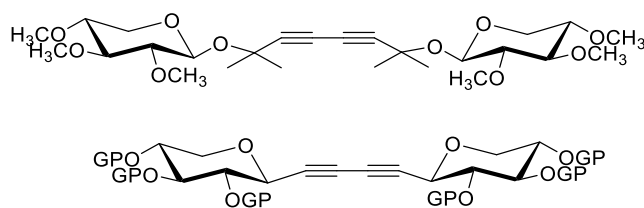


Schéma 263 : Diyne avec des groupements méthyles et diyne de type C-xylosides

- L'utilisation de la réaction de de Fagan-Nugent comme voie alternative (Schéma 264).

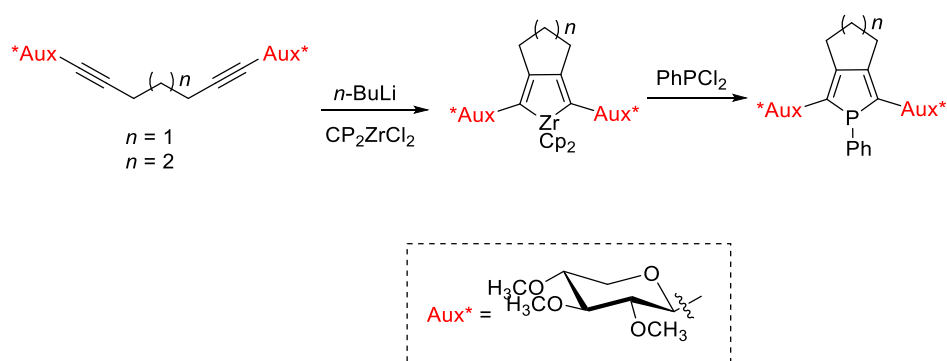


Schéma 264 : Réaction de de Fagan-Nugent

- En ce qui concerne les phosphaferrrocènes, il est envisageable d'augmenter d'un groupement méthylène le bras portant la fonction alcool, afin d'éviter la préparation d'un alcool de type benzylique ce qui pourrait faciliter la glycosylation (Schéma 265).

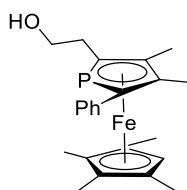


Schéma 265 : Phosphaferrrocène comportant la fonction alcool

- Une optimisation de la réaction de glycosylation du phosphaferrrocène avec la fonction alcool en testant différents donneurs de glycosyle ainsi que différentes conditions opératoires (Schéma 266).

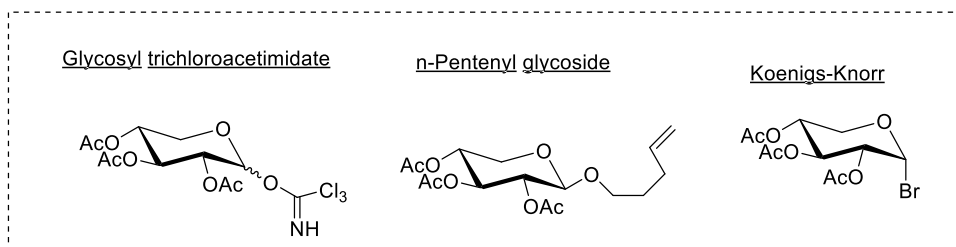
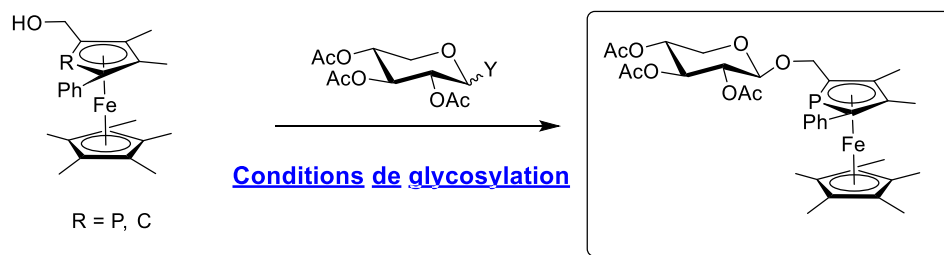


Schéma 266 : optimisation de la réaction de glycosylation avec le phosphaferrrocène avec la fonction alcool en testant différents donneurs de glycosyle



## Bibliographie

- (1) Beaujean, P. *Zeste de Savoir*. **2016** (<https://zestedesavoir.com/articles/73/philae-a-la-recherche-de-lorigine-de-la-chiralite-du-monde/?page=2>).
- (2) Adlington, R. M. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, *11* (5), 457–458.
- (3) Seyden-Penne, J. *Synthèse et catalyse asymétriques - Auxiliaires et ligands chiraux, Savoirs Actuels, Edp Sciences* **2012**.
- (4) Christmann, M., Bräse, S. Eds. *Asymmetric synthesis: the essentials*, John Wiley & Sons, **2007**.
- (5) Agbossou-Niedercorn, F. *Actual. Chim.* **2002**, 5–6, 80–85.
- (6) Carpentier, J.-F., Bulliard, M. *Actual. Chim.* **2002**, 5–6, 59–63.
- (7) Boysen, M. *Carbohydrates: tools for stereoselective synthesis*, John Wiley & Sons, **2012**.
- (8) Vidal, J.; Mongin, F.; Dérien, S. *Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques : Synthèse d'un alcool chiral à partir de réactifs courants* **2007**.
- (9) Boysen, M. M. K. *Carbohydrates: tools for stereoselective synthesis Weinheim*, John Wiley & Sons, **2013**.
- (10) Kunz, H.; Rück, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (3), 336–358.
- (11) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60* (4), 1273–1295.
- (12) Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**.
- (13) Vidal, S. *Protecting groups: strategies and applications in carbohydrate chemistry*. John Wiley & Sons, 2019.
- (14) Zhou, G.; Zheng, W.; Wang, D.; Zhang, P.; Pan, Y. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89* (3), 520–526.
- (15) Totani, K.; Asano, S.; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2001**, (11), 1772–1776.
- (16) Munakata, R.; Totani, K.; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2000**, (07), 0979–0982.
- (17) Fraser-Reid, B.; López, J. C. *Reactivity tuning in oligosaccharide assembly*. Springer Science & Business Media, **2011**.
- (18) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (16), 5583–5584.
- (19) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 734–753.
- (20) Pedersen, C. M.; Marinescu, L. G.; Bols, M. *Chem. Commun.* **2008**, 21, 2465.
- (21) Jensen, H. H.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13* (27), 7576–7582.
- (22) Jensen, H. H.; Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39* (4), 259–265.
- (23) Marzabadi, C. H.; Anderson, J. E.; Gonzalez-Outeirino, J.; Gaffney, P. R. J.; White, C. G. H.; Tocher, D. A.; Todaro, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (49), 15163–15173.
- (24) Broddefalk, J.; Bergquist, K.-E.; Kihlberg, J. *Tetrahedron* **1998**, *54* (39), 12047–12070.
- (25) Bols, M.; Pedersen, C. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 93–105.
- (26) Heuckendorff, M.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (13), 5559–5568.
- (27) Eliel, E. L.; Satici, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (3), 688–689.
- (28) Brusa, C.; Muzard, M.; Rémond, C.; Plantier-Royon, R. *RSC Adv.* **2015**, *5* (110), 91026–91055.
- (29) Gupta, R. C.; Larsen, D. S.; Stoodley, R. J.; Slawin, A. M.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1989**, 4, 739–749.
- (30) Gupta, R. C.; Slawin, A. M. Z.; Stoodley, R. J.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Chem Commun* **1986**, 9, 668–670.
- (31) Rendleman Jr, J. *In Advances in carbohydrate chemistry* **1967**, 21, 209–271.

- (32) Angyal, S. J. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53* (7), 567–570.
- (33) Angyal, S. J. *In Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **1989**, *47*, 1–43.
- (34) Anoyal, S. J. *Tetrahedron* **1974**, *30* (12), 1695–1702.
- (35) Angyal, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9* (4), 415–428.
- (36) Alexeev, Y. E.; Vasilchenko, I. S.; Kharisov, B. I.; Blanco, L. M.; Garnovskii, A. D.; Zhdanov, Y. A. *J. Coord. Chem.* **2004**, *57* (17–18), 1447–1517.
- (37) Steinborn, D.; Junicke, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (12), 4283–4318.
- (38) Borriello, C.; Del Litto, R.; Panunzi, A.; Ruffo, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (4), 681–686.
- (39) Enholm, E. J.; Bhardawaj, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (19), 3763–3765.
- (40) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron* **1988**, *44* (17), 5487–5494.
- (41) Lützen, A.; Köll, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (1), 29–32.
- (42) Köll, P.; Lützen, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (3), 637–640.
- (43) Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57* (9), 1677–1687.
- (44) Jin, Y.; Just, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (11), 3647–3654.
- (45) Ross, G. F.; Herdtweck, E.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2002**, *58* (30), 6127–6133.
- (46) Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (48), 9223–9227.
- (47) Saul, R.; Kopf, J.; Köll, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11* (2), 423–433.
- (48) Streicher, H.; Meisch, J.; Bohner, C. *Tetrahedron* **2001**, *57* (42), 8851–8859.
- (49) L. Ingles, D.; L. Whistler, R. *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27*, 3896–3898.
- (50) Marazano, C.; Yannic, S.; Genisson, Y.; Mehmandoust, M.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (14), 1995–1998.
- (51) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 807–832.
- (52) Dotz, K. H.; Hoffmann, R. W. In *Symposium on Organic Synthesis via Organometallics 1990: Marburg, Germany*, **1991**.
- (53) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (7), 2321–2336.
- (54) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem.* **1989**, *101* (4), 488–490.
- (55) Hafner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321–2336.
- (56) Thorsheim, K.; Siegbahn, A.; Johnsson, R. E.; Stålbbrand, H.; Manner, S.; Widmalm, G.; Ellervik, U. *Carbohydr. Res.* **2015**, *418*, 65–88.
- (57) Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341* (10), 1630–1644.
- (58) Johnsson, R.; Mani, K.; Ellervik, U. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (8), 2868–2877.
- (59) Garg, H. G.; Hasenkamp, T.; Paulsen, H. *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 225–232.
- (60) Lefever, M. R.; Szabò, L. Z.; Anglin, B.; Ferracane, M.; Hogan, J.; Cooney, L.; Polt, R. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 121–125.
- (61) Magnusson, G.; Noori, G.; Dahmén, J.; Frejd, T.; Lave, T. *Acta Chem. Scand.* **1981**, *35*, 213–216.
- (62) Konstantinovic, S.; Petrovic, Z.; Spasojevic, A.; Mojsilovic, B. *IJC-B Vol40B07* **2001**.
- (63) Contour, M.-O.; Defaye, J.; Little, M.; Wong, E. *Carbohydr. Res.* **1989**, *193*, 283–287.
- (64) Sabini, E.; Sulzenbacher, G.; Dauter, M.; Dauter, Z.; Jørgensen, P. L.; Schülein, M.; Dupont, C.; Davies, G. J.; Wilson, K. S. *Chem. Biol.* **1999**, *6* (7), 483–492.
- (65) Davies, G. J.; Mackenzie, L.; Varrot, A.; Dauter, M.; Brzozowski, A. M.; Schülein, M.; Withers, S. G. *Biochemistry* **1998**, *37* (34), 11707–11713.
- (66) Drouet, P.; Zhang, M.; Legoy, M. D. *Biotechnol. Bioeng.* **1994**, *43* (11), 1075–1080.
- (67) Drouet, P.; Zhang, M.; LEGOY, M.-D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *750* (1), 306–311.
- (68) Rémond, C.; Plantier-Royon, R.; Aubry, N.; O’Donohue, M. J. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340* (4), 637–644.
- (69) Muzard, M.; Aubry, N.; Plantier-Royon, R.; O’Donohue, M.; Rémond, C. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2009**, *58* (1), 1–5.

- (70) Brusa, C.; Ochs, M.; Rémond, C.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *RSC Adv.* **2014**, *4* (18), 9330–9338.
- (71) El-Sayed, W. A.; Khalaf, H. S.; Mohamed, S. F.; Hussien, H. A.; Kutkat, O. M.; Amr, A. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87* (10), 2444–2453.
- (72) Morotti, A. L. M.; Lang, K. L.; Carvalho, I.; Schenkel, E. P.; Bernardes, L. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (2), 303–307.
- (73) Zi, C.-T.; Liu, Z.-H.; Li, G.-T.; Li, Y.; Zhou, J.; Ding, Z.-T.; Hu, J.-M.; Jiang, Z.-H. *Molecules* **2015**, *20* (2), 3255–3280.
- (74) Camponovo, J.; Hadad, C.; Ruiz, J.; Cloutet, E.; Gatard, S.; Muzart, J.; Bouquillon, S.; Astruc, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (14), 5071–5074.
- (75) Ferlin, N.; Gatard, S.; Van Nhien, A.; Courty, M.; Bouquillon, S. *Molecules* **2013**, *18* (9), 11512–11525.
- (76) Deleu, M.; Gatard, S.; Payen, E.; Lins, L.; Nott, K.; Flore, C.; Thomas, R.; Paquot, M.; Bouquillon, S. *Comptes Rendus Chim.* **2012**, *15* (1), 68–74.
- (77) Deleu, M.; Damez, C.; Gatard, S.; Nott, K.; Paquot, M.; Bouquillon, S. *New J. Chem.* **2011**, *35* (10), 2258.
- (78) Gatard, S.; Plantier-Royon, R.; Rémond, C.; Muzard, M.; Kowandy, C.; Bouquillon, S. *Carbohydr. Res.* **2017**, *451*, 72–80.
- (79) Gatard, S.; Salmon, L.; Deraedt, C.; Ruiz, J.; Astruc, D.; Bouquillon, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, (16), 2671–2677.
- (80) Gatard, S.; Salmon, L.; Deraedt, C.; Ruiz, J.; Astruc, D.; Bouquillon, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, (26), 4369–4375.
- (81) Gatard, S.; Liang, L.; Salmon, L.; Ruiz, J.; Astruc, D.; Bouquillon, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (16), 1842–1846.
- (82) Rybinski, W. von; Hill, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (10), 1328–1345.
- (83) Oldham, E. D.; Seelam, S.; Lema, C.; Aguilera, R. J.; Fiegel, J.; Rankin, S. E.; Knutson, B. L.; Lehmler, H.-J. *Carbohydr. Res.* **2013**, *379*, 68–77.
- (84) Xu, W.; Osei-Prempeh, G.; Lema, C.; Oldham, E. D.; Aguilera, R. J.; Parkin, S.; Rankin, S. E.; Knutson, B. L.; Lehmler, H.-J. *Carbohydr. Res.* **2012**, *349*, 12–23.
- (85) Hoffmann, R. *Tetrahedron* **1966**, *22* (2), 521–538.
- (86) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley VCH-Verlag **2004**.
- (87) Meijere, A. de. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 47b: Alkenes*; Georg Thieme Verlag **2014**.
- (88) JH van't, H. *Bazendijk Rotterdam* **1875**.
- (89) Burton, B. S.; Pechmann, H. v. *Ber.* **20** *145* **1887**, *149*, 3208–3212.
- (90) Jones, E. R. H.; Whitham, G. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. Resumed* **1954**, 3201.
- (91) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (10), 1196–1216.
- (92) Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7* (1), 212–235.
- (93) Meinwald, J.; Erickson, K.; Hartshorn, M.; Meinwald, Y. C.; Eisner, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (25), 2959–2962.
- (94) Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (27), 6844–6845.
- (95) Eglen, R. M.; Whiting, R. L. *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98* (4), 1335–1343.
- (96) Carpio, H.; Cooper, G. F.; Edwards, J. A.; Fried, J. H.; Garay, G. L.; Guzman, A.; Mendez, J. A.; Muchowski, J. M.; Roszkowski, A. P.; Van Horn, A. R. *Prostaglandins* **1987**, *33* (2), 169–180.
- (97) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, (6), 795–818.
- (98) Torres, E.; Larson, G. L.; McGarvey, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (12), 1355–1358.
- (99) Claesson, A.; Olsson, L.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (24), 7302–7311.



- (100) Franck-Neumann, M.; Martina, D.; Neff, D. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9 (4), 697–708.
- (101) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (22), 6264–6266.
- (102) Barriault, L.; Denissova, I. *Org. Lett.* **2002**, 4 (8), 1371–1374.
- (103) Brandsma, L. *Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes* **2004**.
- (104) Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (22), 8042–8047.
- (105) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (7), 1533–1534.
- (106) Leclère, M.; Fallis, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (3), 568–572.
- (107) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 19, 859–860.
- (108) Koop, U.; Handke, G.; Krause, N. *Liebigs Ann.* **1996**, (10), 1487–1499.
- (109) Oestreich, M.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (10), 1881–1884.
- (110) Santelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (30), 2893–2896.
- (111) Thies, R. W.; Hong, P.-K.; Buswell, R.; Boop, J. L. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (5), 585–590.
- (112) de Graaf, W.; Boersma, J.; van Koten, G.; Elsevier, C. J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 378 (1), 115–124.
- (113) Wan, B.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (1), 441–445.
- (114) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (15), 3726–3730.
- (115) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem.* **2000**, 112 (6), 1084–1086.
- (116) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Fan, L.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (10), 3871–3876.
- (117) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (9), 2089–2090.
- (118) Ohno, H.; Toda, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Fujii, N.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (2), 349–352.
- (119) Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (42), 10470–10471.
- (120) Wang, Y.; Zhang, W.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (31), 11517–11520.
- (121) Oku, M.; Arai, S.; Katayama, K.; Shioiri, T. *Synlett* **2000**, (04), 493–494.
- (122) Liu, H.; Leow, D.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (21), 7212–7213.
- (123) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Chemistry* **1984**.
- (124) Mikami, K.; Yoshida, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (8), 858–860.
- (125) Wei, X.-F.; Wakaki, T.; Itoh, T.; Li, H.-L.; Yoshimura, T.; Miyazaki, A.; Oisaki, K.; Hatanaka, M.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem* **2019**, 5 (3), 585–599.
- (126) Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (9), 7130–7178.
- (127) Fraenkel, G.; Halasa, A. F.; Mochel, V.; Stumpe, R.; Tate, D. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (23), 4563–4565.
- (128) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (13), 5471–5491.
- (129) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Mason, J. D.; Sikorski, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (49), 12137–12150.
- (130) Maercker, A.; Wunderlich, H.; Girreser, U. *Tetrahedron* **1996**, 52 (17), 6149–6172.
- (131) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Walker, T. G.; Thompson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (42), 9769–9780.
- (132) Reich, H. J.; Holladay, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (32), 8470–8471.
- (133) Reich, H. J.; Thompson, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2 (6), 783–786.
- (134) Reich, H. J.; Holladay, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35 (20), 2365–2367.
- (135) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Yelm, K. E.; Holladay, J. E.; Gschneidner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (15), 6625–6635.

- (136) Otte, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (34), 5492–5496.
- (137) Dem'yanov, P.; Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K.; Fyodorova, G.; Petrosyan, V. *Liebigs Ann.* **1995**, (3), 457–460.
- (138) Dreller, S.; Dyrbusch, M.; Hoppe, D. *Synlett* **1991**, (06), 397–400.
- (139) Schultz-Fademrecht, C.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1221–1224.
- (140) Harrington, P. E.; Murai, T.; Chu, C.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (34), 10091–10100.
- (141) Neff, R. K.; Frantz, D. E. *Tetrahedron* **2015**, *71* (1), 7–18.
- (142) Yang, M.; Yokokawa, N.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 816–819.
- (143) Brummond, K. M.; Osbourn, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7* (1), 601–605.
- (144) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (20), 3314–3317.
- (145) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (20), 4555–4563.
- (146) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Synthesis* **2000**, (07), 985–989.
- (147) Sato, I.; Matsueda, Y.; Kadowaki, K.; Yonekubo, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85* (10), 3383–3387.
- (148) Cai, F.; Pu, X.; Qi, X.; Lynch, V.; Radha, A.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (45), 18066–18069.
- (149) Shimada, N.; Stewart, C.; Tius, M. A. *Tetrahedron* **2011**, *67* (33), 5851–5870.
- (150) Tius, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (9), 2979–3002.
- (151) Hu, H.; Smith, D.; Cramer, R. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (42), 9895–9896.
- (152) Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (9), 2888–2903.
- (153) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Synthesis* **2017**, *49* (15), 3291–3302.
- (154) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1994–2009.
- (155) Shin, S.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (34), 8416–8417.
- (156) Brasholz, M.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (1), 45–56.
- (157) Hoff, S.; Brandsma, L.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88* (5), 609–619.
- (158) Zimmer, R. *Synthesis* **1993**, (2), 165–178.
- (159) Chowdhury, M.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2006**, (15), 2383–2386.
- (160) Flögel, O.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (13), 2797–2804.
- (161) Brasholz, M.; Dugovič, B.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2010**, *2010* (22), 3855–3864.
- (162) Schmiedel, V. M.; Stefani, S.; Reissig, H.-U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 2564–2569.
- (163) Brasholz, M.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, (21), 3595–3604.
- (164) Alcaide, B.; Almendros, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (14–15), 2561–2576.
- (165) Amombo, M. O.; Hausherr, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1999**, (12), 1871–1874.
- (166) Agarwal, S.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (21), 3060–3062.
- (167) Muñoz, M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (9), 3164.
- (168) Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2001**, *3* (24), 3855–3858.
- (169) Zhu, R.-X.; Zhang, D.-J.; Guo, J.-X.; Mu, J.-L.; Duan, C.-G.; Liu, C.-B. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114* (13), 4689–4696.
- (170) Morita, N.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (20), 4634–4641.
- (171) Ohno, H.; Toda, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Osawa, E.; Yamaoka, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (9), 2992–2993.
- (172) Smaligo, A. J.; Vardhineedi, S.; Kwon, O. *ACS Catal.* **2018**, *8* (6), 5188–5192.
- (173) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Reissig, H.-U.; Moreno-Vargas, A. J.; Alvarez, E.; Robina, I. *Org. Lett.* **2009**, *11* (21), 4778–4781.

- (174) Hausherr, A.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, (30), 4071–4080.
- (175) Rochet, P.; Vatèle, J.-M.; Goré, J. *Synlett* **1993**, (02), 105–107.
- (176) Rochet, P.; Vatèle, J.-M.; Goré, J. *Synthesis* **1994**, (08), 795–799.
- (177) Hoff, S.; Brandsma, L.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87 (8), 916–924.
- (178) Surivet, J.-P.; Goré, J.; Vatèle, J.-M. *Tetrahedron* **1996**, 52 (47), 14877–14890.
- (179) Surivet, J.-P.; Goré, J.; Vatèle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (3), 371–374.
- (180) Mereyala, H. B.; Gurralla, S. R.; Mohan, S. K. *Tetrahedron* **1999**, 55 (37), 11331–11342.
- (181) Lysek, R.; Krajewski, P.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Furman, B.; Kałuża, Z.; Kozerski, L.; Chmielewski, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 61–67.
- (182) Huang, X.; Xue, C.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2 (9), 1040–1044.
- (183) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2000**, 2 (16), 2447–2450.
- (184) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (35), 8509–8514.
- (185) Banaag, A. R.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (17), 5328–5329.
- (186) delos Santos, D. B.; Banaag, A. R.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8 (12), 2579–2582.
- (187) Banaag, A. R.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (21), 8133–8141.
- (188) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (7), 2641–2647.
- (189) Arnold, T.; Orschel, B.; Reißig, H.-U. *Angew. Chem.* **1992**, 104 (8), 1084–1086.
- (190) Hausherr, A.; Orschel, B.; Scherer, S.; Reissig, H.-U. *Synth.-Stuttg.* **2001**, 1377–1385.
- (191) Zimmer, R.; Orschel, B.; Scherer, S.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2002**, (11), 1553–1563.
- (192) Kaden, S.; Brockmann, M.; Reissig, H.-U. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88 (7), 1826–1838.
- (193) Hausherr, A.; Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2019**, 51 (02), 486–499.
- (194) Hausherr, A.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2018**, 50 (13), 2546–2554.
- (195) Cai, S.; Kishan Gorityala, B.; Ma, J.; Leow, M. L.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2011**, 13 (5), 1072–1075.
- (196) Kováč, P. *Carbohydr. Res.* **1972**, 22 (2), 464–466.
- (197) Pongener, I.; Nikitin, K.; McGarrigle, E. M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (32), 7531–7535.
- (198) Crich, D.; Mataka, J.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Wink, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (21), 6028–6036.
- (199) Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, 10 (15), 3203–3206.
- (200) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653 (1–2), 46–49.
- (201) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Pérez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, 31 (13), 4876–4885.
- (202) Rappoport, Z.; Marek, I. *The chemistry of organolithium compounds* **2004**.
- (203) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Organic Reactions American Cancer Society*, **2005**, 1–360.
- (204) Kuwajima, I.; Kato, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (7), 623–626.
- (205) Krause, N.; Belting, V.; Deutsch, C.; Erdsack, J.; Fan, H.-T.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Morita, N.; Volz, F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80 (5), 1063–1069.
- (206) Deutsch, C.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Synlett* **2007**, (11), 1790–1794.
- (207) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (10), 2995–2996.
- (208) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, 11 (16), 3706–3708.
- (209) VanBrunt, M. P.; Standaert, R. F. *Org. Lett.* **2000**, 2 (5), 705–708.
- (210) Corey, E. J.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (41), 5713–5716.
- (211) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (16), 4913–4918.
- (212) Winter, C.; Krause, N. *Green Chem.* **2009**, 11 (9), 1309.
- (213) Li, H.; Harris, R. J.; Nakafuku, K.; Widenhofer, R. A. *Organometallics* **2016**, 35 (13), 2242–2248.

- (214) Brown, T. J.; Sugie, A.; Dickens, M. G.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2010**, *29* (19), 4207–4209.
- (215) Brown, T. J.; Sugie, A.; Leed, M. G. D.; Widenhoefer, R. A. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (22), 6959–6971.
- (216) Lian, J.-J.; Chen, P.-C.; Lin, Y.-P.; Ting, H.-C.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (35), 11372–11373.
- (217) Ni, K.; Meng, L.-G.; Ruan, H.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (58), 8438–8441.
- (218) Lo, B.; Chiu, P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 864–867.
- (219) Ponra, S.; Gohain, M.; van Tonder, J.; Bezuidenhout, B. *Synlett* **2015**, *26* (06), 745–750.
- (220) Wang, B.; Wang, X.; Yin, X.; Yu, W.; Liao, Y.; Ye, J.; Wang, M.; Liao, J. *Org. Lett.* **2019**, *21* (11), 3913–3917.
- (221) Yoshida, K.; Akashi, N.; Yanagisawa, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22* (11), 1225–1230.
- (222) Rowan, A. S.; Nicely, N. I.; Cochrane, N.; Wlassoff, W. A.; Claiborne, A.; Hamilton, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (19), 4029.
- (223) Kabsch, W. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2010**, *66* (2), 125–132.
- (224) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. a. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42* (2), 339–341.
- (225) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71* (1), 3–8.
- (226) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (1), 3–8.
- (227) Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580* (1), 44–57.
- (228) Runge, F. F. *Ann. Phys.* **1834**, *107* (5), 65–78.
- (229) Scheele, C. W. *Acad. Roy. Sci. Stockholm.* 1780.
- (230) Meyer, V. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (1), 1465–1478.
- (231) Coggon, Philip.; Engel, J. F.; McPhail, A. T.; Quin, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (19), 5779–5780.
- (232) Baumgartner, T.; Bergmans, W.; Kárpáti, T.; Neumann, T.; Nieger, M.; Nyulászi, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (16), 4687–4699.
- (233) Delaere, D.; Nguyen, M. T.; Vanquickenborne, L. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4* (9), 1522–1530.
- (234) Hay, C.; Hissler, M.; Fischmeister, C.; Rault-Berthelot, J.; Toupet, L.; Nyulászi, L.; Réau, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (19), 4222–4236.
- (235) Bousrez, G.; Nicolas, E.; Martinez, A.; Chevreux, S.; Jaroschik, F. *Heteroat. Chem.* **2019**, 1–10.
- (236) Mora, G.; van Zutphen, S.; Thoumazet, C.; Le Goff, X. F.; Ricard, L.; Grutzmacher, H.; Le Floch, P. *Organometallics* **2006**, *25* (23), 5528–5532.
- (237) Duffy, M. P.; Delaunay, W.; Bouit, P.-A.; Hissler, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (19), 5296–5310.
- (238) Dienes, Y.; Eggenstein, M.; Kárpáti, T.; Sutherland, T. C.; Nyulászi, L.; Baumgartner, T. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (32), 9878–9889.
- (239) Matano, Y.; Ohkubo, H.; Miyata, T.; Watanabe, Y.; Hayashi, Y.; Umeyama, T.; Imahori, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, (10), 1620–1624.
- (240) Ren, Y.; Baumgartner, T. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (26), 7792–7800.
- (241) Fave, C.; Cho, T.-Y.; Hissler, M.; Chen, C.-W.; Luh, T.-Y.; Wu, C.-C.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (31), 9254–9255.
- (242) Joly, D.; Tondelier, D.; Deborde, V.; Geffroy, B.; Hissler, M.; Réau, R. *New J. Chem.* **2010**, *34* (8), 1603–1611.
- (243) Joly, D.; Tondelier, D.; Deborde, V.; Delaunay, W.; Thomas, A.; Bhanuprakash, K.; Geffroy, B.; Hissler, M.; Réau, R. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22* (3), 567–576.

- (244) Hissler, M.; Lescop, C.; Réau, R. *Comptes Rendus Chim.* **2008**, *11* (6–7), 628–640.
- (245) Matano, Y.; Miyajima, T.; Imahori, H.; Kimura, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (16), 6200–6205.
- (246) Szűcs, R.; Riobé, F.; Escande, A.; Joly, D.; Bouit, P.-A.; Nyulászi, L.; Hissler, M. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89* (3), 341–355.
- (247) Bouit, P.-A.; Escande, A.; Szűcs, R.; Szieberth, D.; Lescop, C.; Nyulászi, L.; Hissler, M.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (15), 6524–6527.
- (248) Jaroschik, F.; Shima, T.; Li, X.; Mori, K.; Ricard, L.; Le Goff, X.-F.; Nief, F.; Hou, Z. *Organometallics* **2007**, *26* (23), 5654–5660.
- (249) Jaroschik, F.; Nief, F.; Le Goff, X.-F.; Ricard, L. *Organometallics* **2007**, *26* (14), 3552–3558.
- (250) Jaroschik, F.; Nief, F.; Le Goff, X.-F. *Polyhedron* **2009**, *28* (13), 2744–2748.
- (251) Matano, Y.; Miyajima, T.; Nakabuchi, T.; Matsutani, Y.; Imahori, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (15), 5792–5795.
- (252) Mathey, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88* (2), 429–453.
- (253) Quin, L. D. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (1), 43–78.
- (254) Otero, Y.; Arce, A.; De Sanctis, Y.; Machado, R.; Goite, M. C.; Gonzalez, T.; Briceño, A. *Inorganica Chim. Acta* **2013**, *404*, 77–81.
- (255) Le Floch, P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (5–6), 627–681.
- (256) Carmichael, D.; Mathey, F. In *New Aspects in Phosphorus Chemistry* **2002**, 27–51.
- (257) Mathey, F. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 1–52.
- (258) Mathey, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (14), 1578–1604.
- (259) Braye, E. H.; Caplier, I.; Saussez, R. *Tetrahedron* **1971**, *27* (22), 5523–5537.
- (260) Douglas, T.; Theopold, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28* (10), 1367–1368.
- (261) Rosa, P.; Ricard, L.; Mathey, F.; Floch, P. L. *Chem. Commun.* **1999**, *0* (6), 537–538.
- (262) Mathey, F. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475* (1), 25–30.
- (263) Charrier, C.; Mathey, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (42), 5025–5028.
- (264) Mathey, F. *Chem. Informationsdienst* **1977**, *8* (5), 2402–2410.
- (265) Mathey, F.; Mitschler, A.; Weiss, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (10), 3537–3538.
- (266) Mathey, F. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *139* (1), 77–87.
- (267) Mathey, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646* (1), 15–20.
- (268) Shintani, R.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (36), 10778–10779.
- (269) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 8177–8186.
- (270) Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (34), 4082–4085.
- (271) Ganter, C.; Brassat, L.; Ganter, B. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (15), 2607–2611.
- (272) Ganter, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, *24*, 3541–3548.
- (273) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Subbarayan, V.; Sato, H.; Takahashi, T. *Organometallics* **2013**, *32* (17), 4997–5000.
- (274) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2003**, *22* (8), 1783–1786.
- (275) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (7), 2136–2137.
- (276) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Inorganica Chim. Acta* **2004**, *357* (13), 3943–3949.
- (277) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2001**, *20* (18), 3913–3917.
- (278) Ganter, C.; Kaulen, C.; Englert, U. *Organometallics* **1999**, *18* (26), 5444–5446.
- (279) Zagidullin, A. A.; Bezkishko, I. A.; Miluykov, V. A.; Sinyashin, O. G. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (3), 117–130.
- (280) Fourmy, K.; Nguyen, D. H.; Dechy-Cabaret, O.; Gouygou, M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5* (9), 4289–4323.

- (281) Hydrio, J.; Gouygou, M.; Dallemer, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13* (10), 1097–1102.
- (282) Thoumazet, C.; Melaimi, M.; Ricard, L.; Mathey, F.; Le Floch, P. *Organometallics* **2003**, *22* (8), 1580–1581.
- (283) Thoumazet, C.; Melaimi, M.; Ricard, L.; Le Floch, P. *Comptes Rendus Chim.* **2004**, *7* (8–9), 823–832.
- (284) Urig, S.; Fritz-Wolf, K.; Réau, R.; Herold-Mende, C.; Tóth, K.; Davioud-Charvet, E.; Becker, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (12), 1881–1886.
- (285) van Zutphen, S.; Margarit, V. J.; Mora, G.; Le Floch, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (16), 2857–2859.
- (286) Arribat, M.; Rémond, E.; Clément, S.; Lee, A. V. D.; Cavelier, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (3), 1028–1034.
- (287) Bruijninx, P. C.; Sadler, P. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12* (2), 197–206.
- (288) Deponte, M.; Urig, S.; Arscott, L. D.; Fritz-Wolf, K.; Réau, R.; Herold-Mende, C.; Koncarevic, S.; Meyer, M.; Davioud-Charvet, E.; Ballou, D. P.; Williams, C. H.; Becker, K. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (21), 20628–20637.
- (289) Bisaro, F.; Le Floch, P. *Synlett* **2010**, *2010* (20), 3081–3085.
- (290) Viry, E.; Battaglia, E.; Deborde, V.; Müller, T.; Réau, R.; Davioud-Charvet, E.; Bagrel, D. *ChemMedChem* **2008**, *3*(11), 1667–1670.
- (291) Matano, Y.; Imahori, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (7), 1258–1271.
- (292) Hay, C.; Fischmeister, C.; Hissler, M.; Toupet, L.; Réau, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (10), 1812–1815.
- (293) Hay, C.; Fave, C.; Hissler, M.; Rault-Berthelot, J.; Réau, R. *Org. Lett.* **2003**, *5* (19), 3467–3470.
- (294) Ogasawara, M.; Ito, A.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2006**, *25* (11), 2715–2718.
- (295) Tanaka, K.; Qiao, S.; Tobisu, M.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (40), 9870–9871.
- (296) Fadhel, O.; Gras, M.; Lemaitre, N.; Deborde, V.; Hissler, M.; Geffroy, B.; Réau, R. *Adv. Mater.* **2009**, *21* (12), 1261–1265.
- (297) Baumgartner, T.; Neumann, T.; Wirges, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (45), 6197–6201.
- (298) Welsh, T. A.; Laventure, A.; Baumgartner, T.; Welch, G. C. *J. Mater. Chem.* **2018**, *6* (8), 2148–2154.
- (299) Tsuji, H.; Sato, K.; Sato, Y.; Nakamura, E. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19* (21), 3364–3366.
- (300) Baumgartner, T.; Jäkle, F. In *Main Group Strategies towards Functional Hybrid Materials* **2018**; pp 295–327.
- (301) McCormack, W. B. **1953**.
- (302) Lukas, B.; Roberts, R. M. G.; Silver, J.; Wells, A. S. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *256* (1), 103–110.
- (303) Cadogan, J. I. G.; Rowley, A. G.; Wilson, N. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *1978* (1), 74–77.
- (304) Cadogan, J. I. G.; Scott, R. J.; Gee, R. D.; Gosney, I. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1974**, 1694–1702.
- (305) Mathey, F. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences Chimie* **1969**, 1066.
- (306) Mathey, F.; Mankowski-Favelier, R. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1970**, 4433.
- (307) Breque, A.; Mathey, F.; Savignac, P. *Synthesis* **1981**, *12* (12), 983–985.

- (308) Breque, A.; Muller, G.; Bonnard, H.; Mathey, F.; Savignac, P. *Process for Preparing Phospholes Substituted Optionally with a Functional Group on the Phosphor Atom*. HU189977 (B), **1986**.
- (309) Leavitt, F. C.; Manuel, T. A.; Johnson, F.; Matternas, L. U.; Lehman, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (19), 5099–5102.
- (310) Leavitt, F. C.; Manuel, T. A.; Johnson, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (12), 3163–3164.
- (311) Braye, E. H.; Hübel, W.; Caplier, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (21), 4406–4413.
- (312) Ashe, A. J.; Mahmoud, S.; Elschenbroich, C.; Wünsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26* (3), 229–230.
- (313) Fagan, P. J.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (7), 2310–2312.
- (314) Yan, X.; Xi, C. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (4), 935–946.
- (315) Bousrez, G.; Jaroschik, F.; Martinez, A.; Harakat, D.; Nicolas, E.; Le Goff, X. F.; Szymoniak, J. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (30), 10997.
- (316) Möbus, J.; Bonnin, Q.; Ueda, K.; Fröhlich, R.; Itami, K.; Kehr, G.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (8), 1954–1957.
- (317) Märkl, G.; Jin, G. Y.; Berr, K.-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (19), 3103–3106.
- (318) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2001**, *20* (5), 1014–1019.
- (319) Märkl, G.; Potthast, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6* (1), 86–86.
- (320) Sanji, T.; Shiraishi, K.; Tanaka, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1* (2), 270–273.
- (321) *Carbohydr. Res.* **1974**, *35* (1), 165–173.
- (322) Husson, Ch.; Delangle, P.; Pécaut, J.; Vottéro, Ph. J. A. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (9), 2012–2019.
- (323) *Carbohydr. Res.* **1996**, *289*, 1–10.
- (324) Delangle, P.; Husson, C.; Lebrun, C.; Pécaut, J.; Vottéro, P. J. A. *Inorg. Chem.* **2001**, *40* (13), 2953–2962.
- (325) Roux, E. L.; Nief, F.; Jaroschik, F.; Törnroos, K. W.; Anwander, R. *Dalton Trans.* **2007**, (42), 4866–4870.
- (326) Delagrangé, S.; Gateau, C.; Chapon, D.; Lebrun, C.; Delangle, P.; Vottéro, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, (11), 2991–2998.
- (327) Chapon, D.; Morel, J.-P.; Delangle, P.; Gateau, C.; Pécaut, J. *Dalton Trans.* **2003**, (13), 2745–2749.
- (328) Chapon, D.; Delangle, P.; Lebrun, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, (1), 68–74.
- (329) Yang, L.; Su, Y.; Xu, Y.; Wang, Z.; Guo, Z.; Weng, S.; Yan, C.; Zhang, S.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (19), 5844–5856.
- (330) Su, Y.; Yang, L.; Xu, Y.; Wang, Z.; Weng, S.; Yan, C.; Wang, D.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (14), 5508–5517.
- (331) Israëli, Y.; Morel, J.-P.; Morel-Desrosiers, N. *Carbohydr. Res.* **1994**, *263* (1), 25–33.
- (332) Gyurcsik, B.; Nagy, L. G. *Coord. Chem. Rev.* **2000**.
- (333) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2002**, *21* (14), 3062–3065.
- (334) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Uryu, M.; Ohya, N.; Chang, N.; Ishimoto, H.; Arae, S.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *Organometallics* **2017**, *36* (20), 4061–4069.
- (335) Ogasawara, M.; Ogura, M.; Sakamoto, T.; Watanabe, S.; Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2011**, *30* (18), 5045–5051.
- (336) Hu, H.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Yoshida, K.; Ogasawara, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, (2), 325–329.
- (337) Kayastha, A. K.; Hotha, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (57), 7161.
- (338) Deaton, K. R.; Gin, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2477–2480.
- (339) Sanji, T.; Shiraishi, K.; Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2689–2692.

- (340) De Lauzon, G.; Deschamps, B.; Fischer, J.; Mathey, F.; Mitschler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (3), 994–1000.
- (341) Román, E.; Leiva, A. M.; Casasepere, M. A.; Charrier, C.; Mathey, F.; Garland, M. T.; Le Marouille, J.-Y. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309* (3), 323–332.
- (342) Shintani, R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4* (21), 3699–3702.
- (343) Tian, R.; Escobar, A.; Mathey, F. *Organometallics* **2011**, *30* (6), 1738–1740.
- (344) Qiao, S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (13), 4168–4169.
- (345) Zhang, Q.; Peng, X.; Grilley, M.; Takemoto, J. Y.; Chang, C.-W. T. *Green Chem.* **2015**, *17* (3), 1918–1925.
- (346) Plé, K.; Chwalek, M.; Voutquenne-Nazabadioko, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (7), 1588–1603.
- (347) Soliman, H. A.; Kotb, E. R.; El-Bayaa, M. N.; Kutkat, O. M.; Abdel-Magied, F. M. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88* (4), 815–824.
- (348) Kongkathip, B.; Kongkathip, N.; Rujirawanich, J. *Synth. Commun.* **2014**, *44* (15), 2248–2255.
- (349) Siegbahn, A.; Thorsheim, K.; Ståhle, J.; Manner, S.; Hamark, C.; Persson, A.; Tykesson, E.; Mani, K.; Westergren-Thorsson, G.; Widmalm, G.; Ellervik, U. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (11), 3351–3362.
- (350) Mastihubová, M.; Poláková, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 524–530.
- (351) Koenigs, W.; Knorr, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34* (1), 957–981.
- (352) Tamura, J.; Nishihara, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (9), 3074–3083.
- (353) Alcaro, S.; Arena, A.; Neri, S.; Ottanà, R.; Ortuso, F.; Pavone, B.; Vigorita, M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (7), 1781–1791.
- (354) Hudson, C. S.; Johnson, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37* (12), 2748–2753.
- (355) Capon, B.; Collins, P. M.; Levy, A. A.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3242.
- (356) Finan, P. A.; Warren, C. D. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3089–3092.
- (357) Mydock, L. K.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (3), 497–510.
- (358) Geisler, F.; Helmchen, G. *Synthesis* **2006**, *2006* (13), 2201–2205.





---

**Titre en français : Préparation et applications de nouveaux xylosides comportant des aglycones fonctionnalisés pour la synthèse organique et la catalyse homogène**

---

Le D-(+)-xylose est un pentose abondamment présent dans la biomasse (environ 25 à 30% de la matière sèche). Il représente donc un synthon issu des agro-ressources régionales très intéressant à étudier et à valoriser pour des applications dans différents domaines. Le D-xylose peut facilement être transformé en xyloside par une réaction de glycosylation chimique avec divers alcools fonctionnalisés. Ces xylosides visés présentant des parties aglycones avec des fonctions chimiques modulables serviront de matières premières pour les travaux envisagés au cours de la thèse. Dans un premier temps, la chiralité intrinsèque du xylose sera exploitée dans le développement de nouvelles copules chirales pour des transformations stéréosélectives en chimie organique. Les objectifs de cette partie concerneront la synthèse de nouveaux allènes chiraux à partir de propargyl xylosides et leurs transformations vers de nouvelles molécules plus élaborées. Par la suite, la synthèse de phospholes chiraux à base de xylose sera envisagée pour des applications en catalyse homogène énantiosélective.

---

Mots-clés en français xylose, synthèse organique, catalyse homogène, synthèse asymétrique

---

**Titre en anglais Preparation and applications of new xylosides containing functionalised aglycons for organic synthesis and asymmetric homogeneous catalysis**

---

D-(+)-xylose is a pentose abundantly present in biomass (about 25 to 30% of the dry material). It represents a very interesting building block from regional agro-resources to study for applications in different fields. D-xylose can easily be converted into xylosides by a chemical glycosylation reaction with various functionalized alcohols. These target xylosides with aglycon moieties featuring functional groups will be used as starting materials for this work. First, the chirality of xylose will be exploited in the development of new chiral auxiliaries for stereoselective transformations in organic chemistry. The objectives will concern the synthesis of new chiral allenes from propargyl xylosides and their transformation into more elaborated molecules. Subsequently, the synthesis of chiral phospholes from xylose will be considered for potential applications in enantioselective homogeneous catalysis.

---

Mots-clés en anglais : xylose, organic synthesis, homogeneous catalysis, asymmetric synthesis

---

**Discipline : CHIMIE**

---

**Spécialité : Chimie organique**

---

---

Université de Reims Champagne-Ardenne

ICMR - UMR CNRS 7312  
30 Chemin des Rouliers, 51100 Reims