Revista Virtual de Química

ISSN 1984-6835

Artigo

Avanços Recentes na Química de *C*-Glicosídeos*:* Aplicação, Síntese e Reações

Lima, J. A. C. L.; Mata, M. M. S.; Silva, R. G.; da Silva, W. E.; Freitas, J. C. R.; Freitas Filho, J. R.*

Rev. Virtual Quim., **2018**, *10* (4), 900-939. Data de publicação na Web: 11 de julho de 2018

http://rvq.sbq.org.br

Recent Advances in *C*-Glycoside Chemistry: Application, Synthesis and Reactions

Abstract: The synthesis of C-glycosides, sugar analogs in which glycosidic oxygen is substituted by a carbon atom, is of particular interest due to their usefulness as key intermediates for assembling biologically active molecules and natural products. Despite their challenging chemistry, due to their versatility, *C*-glycosides play a pivotal role in the development of the chemistry of novel materials and bioactive molecules. In this review, we present of various synthetic methodologies, mechanistic proposal and application for 2,3-unsaturated *C*-glycosides in the last twenty years.

Keywords: Carbono-Ferrier; *C*-glycosides; unsaturated carbohydrates.

Resumo

A síntese de *C*-glicosídeos, análogos de açúcar em que o oxigênio glicosídico é substituído por um átomo de carbono é de particular interesse devido à sua utilidade como intermediários chave para a montagem de moléculas e produtos naturais biologicamente ativos. Apesar da sua química desafiadora, devido à sua versatilidade, os *C*-glicosídeos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da química de novos materiais e moléculas bioativas. Nesta revisão, apresentamos várias metodologias sintéticas, proposta mecanicista e aplicação de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados nos últimos vinte anos.

Palavras-chave: Carbono-Ferrier; *C*-glicosídeos; carboidratos insaturados.

* Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

joaoveronice@yahoo.com.br; joao.freitasfo@ufrpe.br

DOI: 10.21577/1984-6835.20180066

Volume 10, Número 4

Julho-Agosto 2018

Revista Virtual de Química
ISSN 1984-6835

Avanços Recentes na Química de *C*-Glicosídeos*:* Aplicação, Síntese e Reações

Josefa A. C. Lima,[a] Mauricélia M. S. Mata,[a] Renê G. da Silva,[a] Wagner E. da Silva,[a] Juliano C. R. de Freitas,[b] João R. de Freitas Filho[a,*]

[a] Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

[b] Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Sítio Olho D'agua da Bica, s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

*joaoveronice@yahoo.com.br; joao.freitasfo@ufrpe.br

Recebido em 25 de janeiro de 2018. Aceito para publicação em 5 de julho de 2018

1. **Considerações introdutórias sobre *C*-Glicosídeos**
2. **Aplicações de *C*-Glicosídeos**
   - 2.1. *C*-glicosídeos com aplicações em química de compostos bioativos
   - 2.2. *C*-glicosídeos com aplicações em química de novos materiais
3. **Síntese de *C*-Glicosídeos 2,3-Insaturados**
   - 3.1. Conformação, assistência anquimérica e regiosseletividade da reação de C-Ferrier
   - 3.2. Rearranjo de *C*-Ferrier
   - 3.3. Reação de acoplamento
4. **Reações com *C*-Glicosídeos 2,3-Insaturados**
   - 4.1. Reação de epoxidação
   - 4.2. Reação de Cis-hidroxilação
   - 4.3. Substituição nucleofílica de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados
   - 4.4. Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados
5. **Considerações Finais**

1. Considerações introdutórias sobre *C*-Glicosídeos

C-Glicosídeos são análogos de carboidratos que possuem um átomo de carbono substituindo o oxigênio envolvido na ligação glicosídica. A presença da ligação carbono-carbono envolvendo o carbono anomérico do anel piranosídico ou furanosídico, confere a estes uma maior resistência à hidrólise química e enzimática. Os C-glicosídeos estão envolvidos em diversos papéis importantes nos organismos vivos, tais como fonte de energia, na etapa de crescimento da planta

atuando na regulação e estimulante muscular cardíaco.[1]

Dentre as diferentes classes de carboidratos um grande destaque é dado para os glicais,[2] os quais são largamente utilizados na síntese dos mais diversos tipos de *O*-glicosídeos,[3-10] *C*-glicosídeos,[11-18] *S*-glicosídeos,[19-27] *N*-glicosídeos[28-35] e vários tipos de oligossacarídeos (Figura 1);[36] além de serem utilizados como blocos de construção para síntese de 2-desoxi-hexoses e 2-desoxi-2-amino-hexoses e na síntese de produtos naturais oticamente ativos.[37]

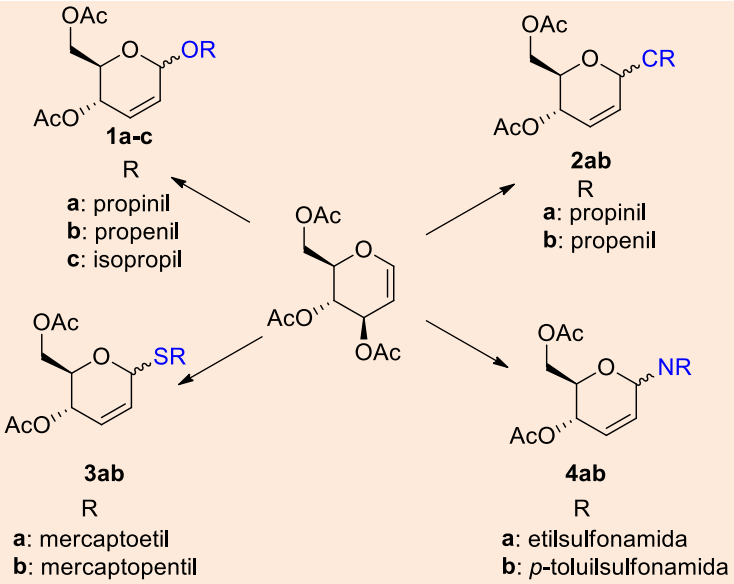


Figura 1. Exemplos de estruturas-base de *C*-, *N*-, -*S* e *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

Além disso, os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados ou pseudoglicais são uma fonte versátil de intermediários quirais para a síntese de carboidratos modificados e nucleosídeos com importantes propriedades biológicas.[38]

Nos últimos anos é perceptível o aumento considerável no número de publicações envolvendo o tema "*C*-glicosídeos", por exemplo, apenas no ano de 2016 foram contabilizados mais de 100 artigos publicados e mais de 3000 citações sobre esse tema (Figura 2), o que demonstra o grande interesse da comunidade cientifica.

Devido à importância, relevância e abundância de *C*-glicosídeos, nesta revisão são apresentados alguns tópicos sobre as aplicações como compostos biologicamente ativos e também como materiais funcionais; sua síntese e reações.

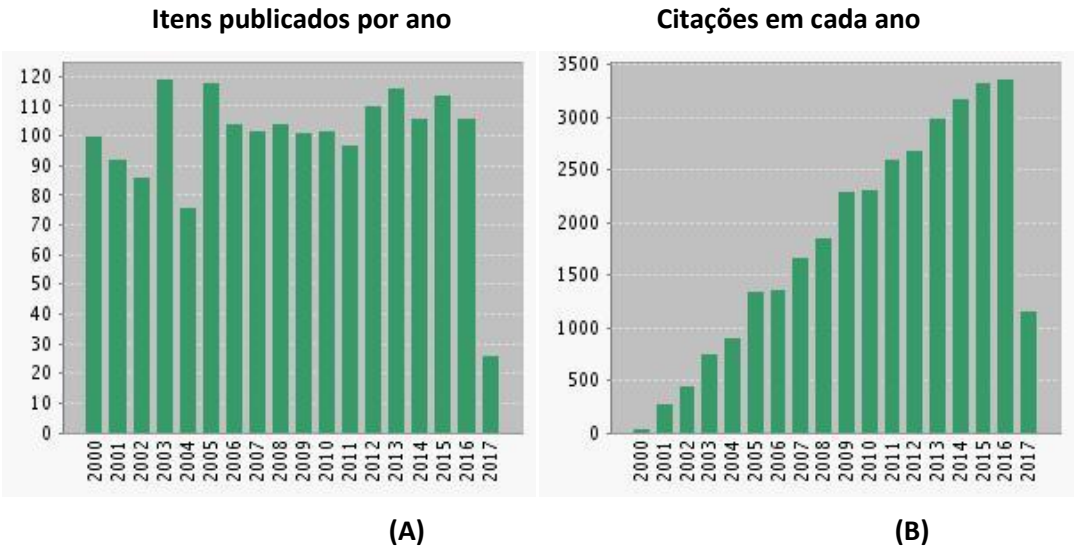


Figura 2. (A) Número de artigos publicados e (B) número de citações sobre *C*-glicosídeos entre 2000-2017

2. Aplicações de *C*-Glicosídeos

2.1. *C*-glicosídeos com aplicações em química de compostos bioativos

Os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados possuem como aglicona grupos alquílicos, arílicos ou glicosídicos, os quais geralmente são utilizados como blocos de construção para síntese de moléculas mais complexas. Esta unidade estrutural está presente em muitos produtos naturais biologicamente ativos,[39,40] tais como, a Aspalatina (Figura 3) um *C*-glicopiranosídeo que possui propriedades antioxidante, antimutagênica e efeitos benéficos sobre a homeostase da glicose em Diabetes tipo 2.[41] De acordo com Han e colaboradores[41] esforços para sintetizar a Aspalatina, através de um processo que envolve o intermediário de chalcona, falharam. Além disso, ainda segundo os autores, a *C*-glicosilação de acetofenona proporcionou o intermediário aril *C*-glcosil cetona como traços. Isto foi provavelmente devido à desativação do nucleófilo aromático pelo grupo carbonílico. Essa nucleofilicidade reduzida foi provavelmente ainda composta pela complexação do ácido de Lewis, atuando como catalisador, com o oxigênio da carbonila.

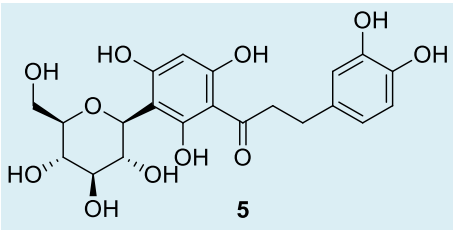


Figura 3. Estrutura da Aspalatina

Outro exemplo de *C*-glicosídeo isolado de produtos naturais foi a Ambruticina *S*, um poderoso agente antifúngico. Este foi isolado a partir *Polyangium cellulosum* var, *fulvum* ou mesmo ser realizada sua síntese total.[42] Conforme Julien *et al.*,[42] este composto

consiste em um anel de pirano ligado a uma cadeia de alceno ramificada com as ligações duplas fora da conjugação. As principais ambruticinas diferem em C5, tendo um grupo hidroxilo ou um grupo amino metilado para diferentes níveis. A estrutura da Ambruticina *S* é mostrada na figura 4 abaixo.

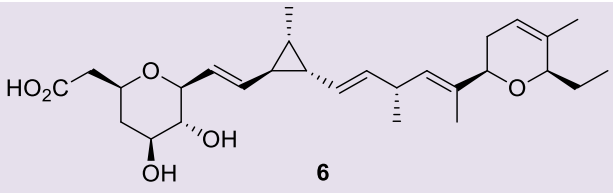


Figura 4. Estrutura da Ambruticina *S*

A importância desta classe de compostos não está relacionada somente ao fato de se apresentar na estrutura de diversos produtos naturais, mas também pelo fato dos *C*-glicosídeos apresentar resistência à hidrólise ácida e enzimática,[43] o que confere a eles a possibilidade de serem estudados como fármacos estáveis. Além disso, os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados diferentemente dos *O*-glicosídeos, não sofrem o efeito exo-anomérico, permitindo assim estruturas relevantes para estudos sobre a conformação em torno da ligação da parte aglicônica com o anel piranosídico.[44]

Por outro lado, os *C*-glicosídeos estão envolvidos em muitos processos de reconhecimento biológicos, como por exemplo, comunicação entre células,[45,46] transdução de sinal,[47-49] adesão bacteriana e viral,[50-52]e respostas do sistema imune.[53-57] Esse tipo de comportamento imunológico, nos últimos anos, vem levando ao desenvolvimento de pesquisa inovadoras para vacinas antitumorais.[58]

2.2. *C*-glicosídeos com aplicações em química de novos materiais

Os *C*-glicosídeos são bastante utilizados como géis na química de nanomateriais.[59] No processo de gelificação as forças responsáveis pela formação da rede de imobilização no gel podem estar relacionadas com ligações de hidrogênio, interações π-π (aromática), forças de van der Waals, ligação iônica, ligação de coordenação de organometálicos, ou, na maioria dos sistemas, a combinação destas.[60,61]As interações não direcionais como dipolo-dipolo e dispersão de London também podem estar presentes no agregado fibrilar, agindo como forças cooperativas.[62] Por outro lado, os géis supramoleculares são diferentes dos géis macromoleculares, pois podem ser encadeados entre líquidos que fluem livremente e materiais que não fluem de uma maneira reversível.[63-72]

A utilização de *C*-glicosídeos se destaca também na síntese de novos materiais funcionais, como por exemplo, os compostos **7-10**, são materiais nanoestruturados que possuem propriedades físico-químicas interessantes incluindo a capacidade de formar gel (Figura 5).[73]

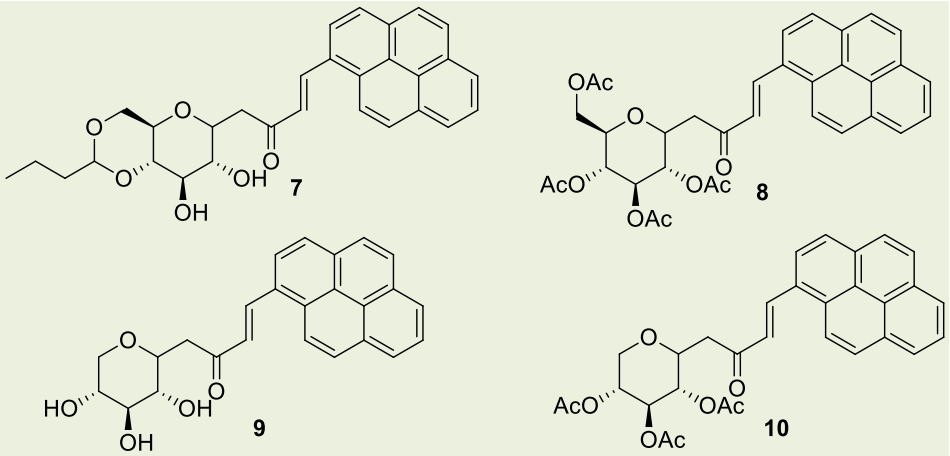


Figura 5. *C*-glicosídeos com propriedades físico-químicas e capacidade de formar gel

Diversos tipos de gelificantes orgânicos de baixo peso molecular são descritos na literatura,[74] por apresentar habilidades específicas de gelificar uma grande variedade de líquidos. Dentre eles, podem ser encontrados derivados de monossacarídeos.[75] A Figura 6 sumariza outros exemplos de *C*-glicosídeos com propriedades gelificantes.

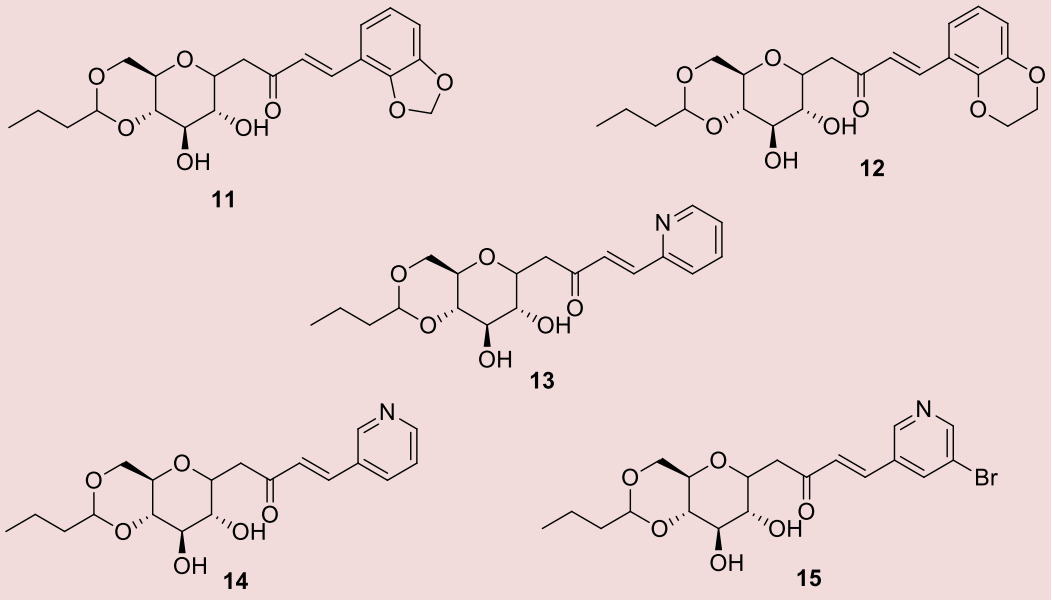


Figura 6. Exemplos de *C*-Glicosídeos com propriedades gelificantes

Além das aplicações supracitadas, foram relatados *C*-glicosídeos obtidos da D-glicose e derivados da cumarina (Figura 7) com aplicações na área de materiais sendo usados como sondas luminescentes para determinação de albumina em soro bovino.[76] Todavia, os sensores fluorescentes apresentaram vantagens em termos de sensibilidade e seletividade. Logo, o desenvolvimento de sensores fluorescentes para várias proteínas ganhou crescente atenção.

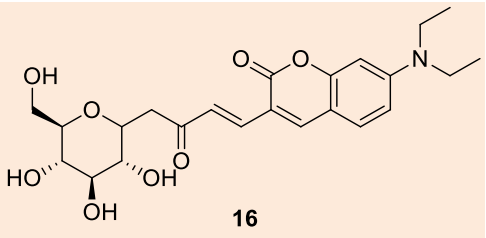


Figura 7. Estrutura do *C*-glicosídeo contendo derivado da cumarina como aglicona

Alguns *C*-glicosídeos com propriedades de cristais líquidos foram relatados na literatura (Figura 8).[77-80] Em 2001, Bertini e*t al.*,[75] relataram a síntese dos compostos **17**, **18, 19** e **20** com propriedades de cristais líquidos. Segundo os autores, as propriedades mesogênicas destes compostos são fortemente influenciadas pela presença do grupo fenila na molécula.

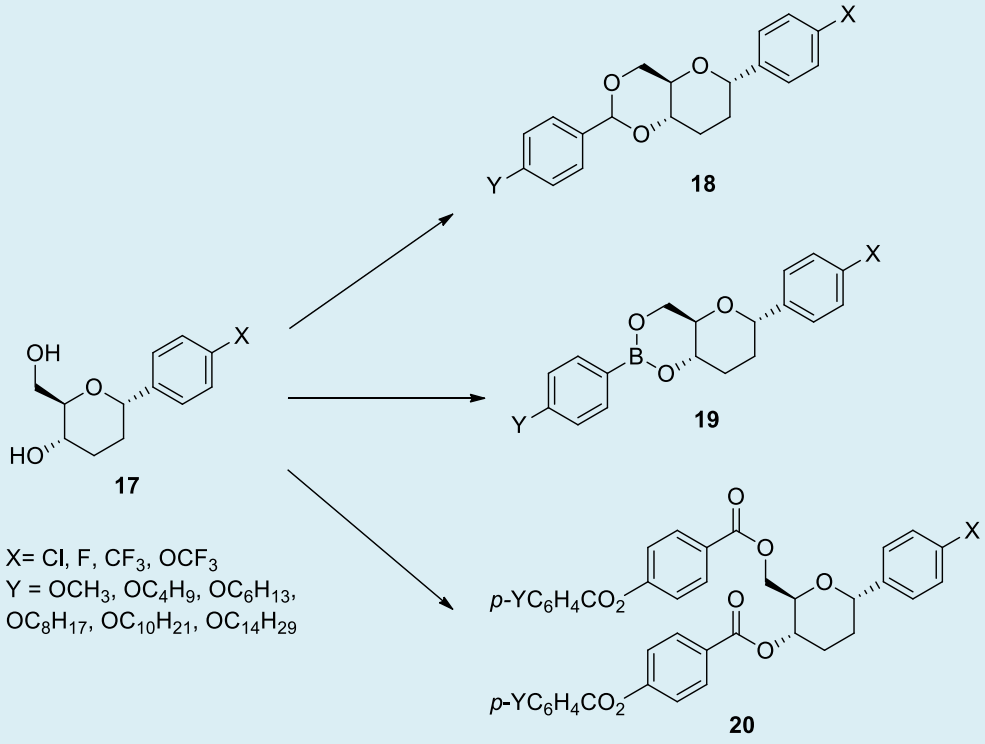


Figura 8. *C*-glicosídeos com propriedades de cristais líquidos

3. Síntese de *C*-Glicosídeos 2,3-Insaturados

A construção de uma ligação C-C entre uma unidade monossacarídica e uma cadeia lateral, denominada de aglicona, pode ser realizada de diversas maneiras. A adição de um nucleófilo a uma espécie eletrofílica de um açúcar é, sem dúvida, o método mais utilizado.

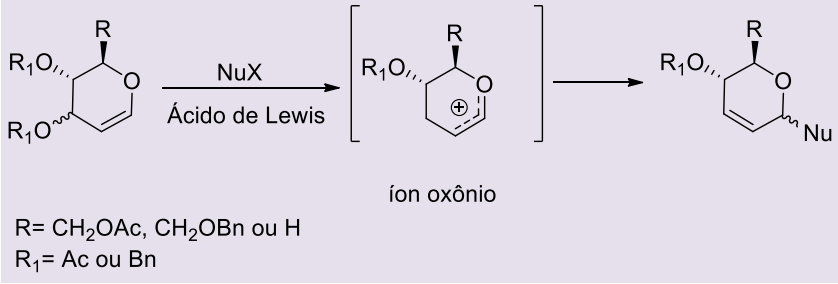
A síntese de "*C*-pseudoglical" ou *C*-glicosídeo 2,3-insaturados recebeu ampla atenção, uma vez que a ligação dupla no C (2) -C (3) presente no anel piranosídico pode ser utilizado como bloco de construção na síntese de diversas substâncias.[81-83] Embora tenham sido desenvolvidos vários sistemas de reagentes para a formação de ligações C-C na

posição anomérica de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados, dentre estas se destacam: (a) glicosilação de Ferrier,[84-85](b) metilenação de Tebbe e rearranjo de Claisen térmico,[86] (c) glicosilação mediada por Pd,[87,88] (d) *C*-glicosilação de alquinos não ativadas catalisada por Cu $(OTf)_2$/ácido ascórbico,[89](e) C-alquinilação com sililacetileno,[90] alquiniltrifluorboratos[91] e iodeto de alquila,[92] (f) acoplamento cruzado de Heck[93] de halogenetos de arila,[87]de aril ácidos borônicos,[94] de ácidos benzóicos, [95] e de aril hidrazinas[96] para a síntese de aril-*C*-glicosídeos.

Muitos desses métodos possuem várias desvantagens, como o uso de reagentes ácidos, tóxicos, sensíveis à umidade e oxidantes fortes; o uso de aditivos, como bases fortes e ligantes a base de fosfina, que requer alta temperatura e excesso de reagentes, o qual envolve operação de reação não convencional e trabalho tedioso, oferecendo ao final compostos com baixa seletividade anomérica e baixos rendimentos.

Em geral, os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados podem ser obtidos a partir do rearranjo de *C*-Ferrier, reação que é considerada uma das abordagens mais difundidas para este fim. De acordo com a literatura, muitos nucleófilos e promotores já foram descritos na síntese destes compostos.[97] Em paralelo a esta abordagem, temos as reações de acoplamento que vem ganhando destaque na síntese dos carboidratos e que tem como características marcantes a utilização de metais de transição, em especial o uso do paládio.[98,99]

A literatura descreve o rearranjo de *C*-Ferrier como um dos métodos mais utilizados para obtenção de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados o qual envolve uma reação de 1,2-glicais com nucleófilos sobre catálise de um ácido de Lewis com perda concomitante de um substituinte em C-3 (Esquema 1).[100-103] Convém destacar que a aproximação do nucleófilo pode ocorrer pelas duas faces, desta forma, em geral, é obtida uma mistura de isômeros: o α-anômero e o β-anômero. Em seguida são descritos alguns fatores, tais como, repulsão estérica e assistência anquimérica responsáveis pela quimio-, regio- e estereosseletiva das reações de *C*-Ferrier.



Esquema 1. Síntese de C-glicosídeo 2,3-insaturados a partir de 1,2-glicais

3.1. Conformação, assistência anquimérica e regiosseletividade da reação de *C*-Ferrier

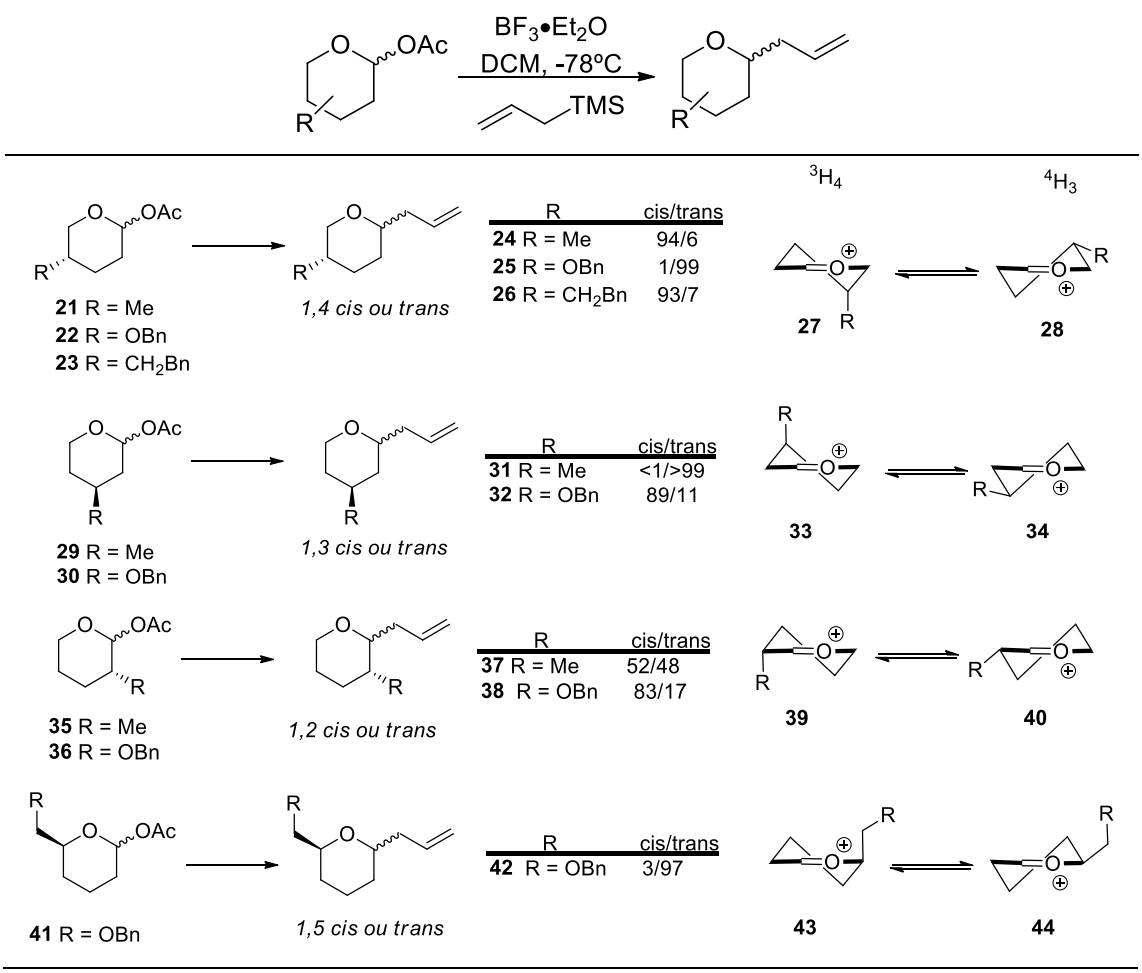
Na síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados, a quimio, régio e a estereosseletividade destes compostos são controladas por diversos fatores, dentre eles podemos citar as interações estéricas, a assistência anquimérica, o tipo de nucleófilo dentre outros.

Interações estéricas

Um fator que influência o rearranjo *C*-Ferrier é o impedimento estérico. De acordo Bokor *et al.*,[1] a parte aglicônica aromática de um *C*-glicosídeo 2,3-insaturado influencia na

seletividade e na conformação do anel de piranosídeo. Segundo os autores, após o estudo de anomerização concluíram que a conformação do anel piranosídico é ditada pela preferência de aglomerados aromáticos volumosos para se orientar de forma equatorial. Fenóis ricos em elétrons, tais como 3,4,5-trimetoxifenol é um doador glicosídico (por exemplo, tricloroacetimidato ou fosfato) e proporciona o acoplamento direto ao correspondente *C*-glicosídeo tendo como aglicona grupo aril com configuração no β no carbono anomérico.[1]

Woerpel e colaboradores,[104] realizaram um conjunto de experimentos usando acetais de tetrahidropirano para estabelecer o efeito estabilizador/desestabilizador dos substituintes nas posições 2, 3, 4 e 5 do anel piranosídeo. Segundo os autores, esses efeitos influenciam o equilíbrio entre os diferentes confôrmeros ($_3H^4$ e $_4H^3$) e, portanto, controlam a estereoseletividade na substituição nucleofílica do íon oxacarbênio.[104] Por outro lado, Ionescu *et al.*,[105] relataram que os substituintes eletronegativos (OH) favorecem as posições axiais em C-3 e C-4, em oposição a uma orientação equatorial que é favorecida do ponto de vista estérico. Este dado foi corroborado com valores obtidos experimentalmente, no conjunto de alilações representado no Esquema 2. Por exemplo, a alilação do 4-*O*-benzil **22** (R = OBn) usando aliltrimetilsilano e sob a ação do catalisador BF_3•OEt_2 produziu quase exclusivamente o produto 1,4-*trans*, enquanto o acetal **23** (R = CH_2Bn) forneceu principalmente o produto 1,4-*cis*. A seletividade nesta *C*-glicosilação foi atribuída à diferença de estabilidade dos intermediários envolvidos, ou seja, dos íons oxacarbênio. O íon oxacarbênio **27** com R = CH_2Bn é favorecido em relação ao **28** em que o grupo alquílico está orientado axialmente**,** isto devido a interações estéricas desfavoráveis do último. As seletividades dos anéis piranosídeos substituídos em C3 podem ser explicadas de forma análogas.[106-107] Conforme ilustrado no Esquema 2, o grupo alquílico no C-2 substituído (**35**) parece ter pouco efeito sobre o desfecho estereoquímico, onde um C-2 benziloxipirano (**36**) proporciona principalmente o produto 1,2-*cis*. Espera-se que a preferência pelo íon oxacarbênio C-2 benziloxi **36** (R = OBn) possa evoluir a partir da hiperconjugação entre a ligação axial CH e o orbital 2p no carbono eletrofílico.[108] A susceptibilidade *trans* do anel piranosídico substituído C-5 **41**, deve-se as interações estéticas.[109-110]



Esquema 2. Fatores que afetam a estereosseletividade no Rearranjo de *C*-Ferrier

Assistência Anquimérica

A assistência anquimérica é um dos fatores que podem influenciar a formação exclusiva na estereoseletividade da reação glicosilação. Algumas propostas sugerem a participação do grupo acetoxi ligados ao carbono 2 do anel piranosídico mediando essa assistência (Figura 9). O grupo acetoxi em C-2 bloqueia a posição alfa e favorece a entrada de nucleófilo ricos em elétrons para dar exclusivamente o anômero β.

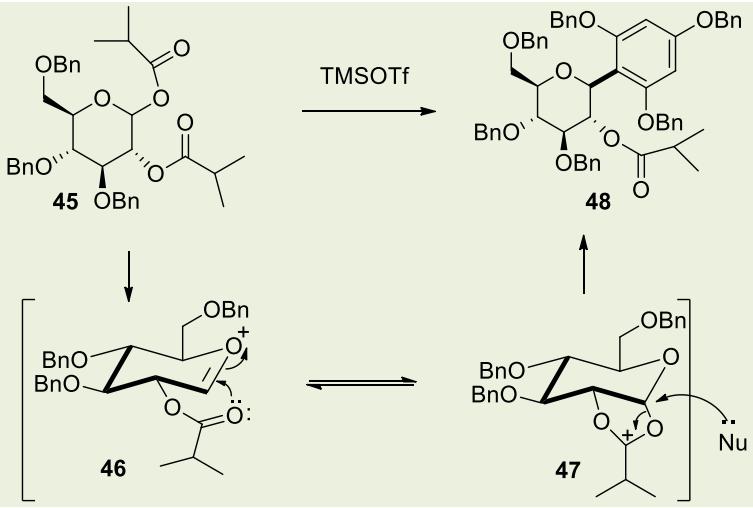
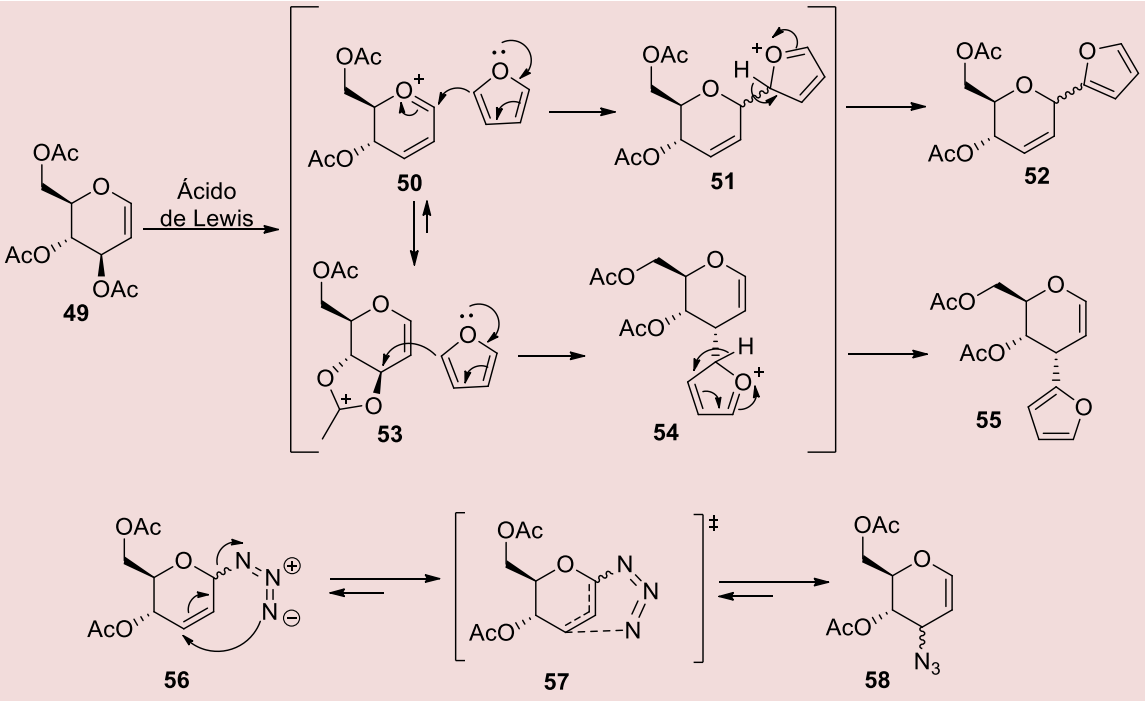


Figura 9. Assistência anquimérica em síntese de *C*-glicosídeos

Em 1997, Minehan *et al.*, utilizou um grupo acetato na posição do C-2 como facilitador na seletividade do anômero ⍰⍰⍰isto possibilitou a síntese de produtos naturais apresentando o *C*-aril glicosídeo. O mecanismo proposto envolve a assistência anquimérica.[111]

Recentemente, Reddy *et al.*,[112] relataram a seletividade em torno do anômero α quando estudavam as reações de glicosilação, propondo um mecanismo que envolvia a assistência anquimérica proveniente do oxigênio ligado no C-6 ao carbono anomérico, gerando um novo anel de cinco membros. Esse cátion **57** apresenta a posição beta bloqueada o que explica a formação exclusiva de α-glicosídeo **55** (Esquema 3).

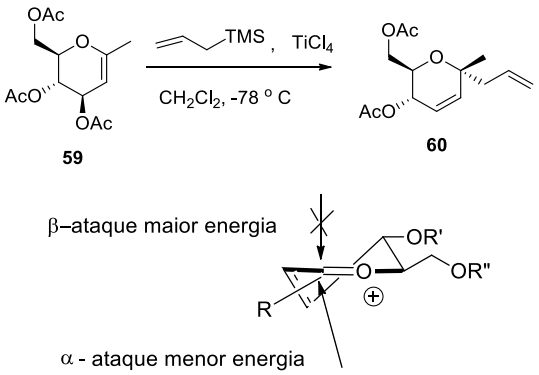


Esquema 3. Assistência anquimérica proveniente do oxigênio ligado no C-6 proposta por Reddy

Tipo do nucleófilo

Como os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados (ao contrário dos *O*-glicosídeos) não são estabilizados pelo efeito exo-anomérico, os mesmos apresentam preferências conformacionais semelhantes em torno da ligação C-C exocíclica.

Entre os nucleófilos de carbono utilizados para as reações de *C*-Ferrier, os aliltrimetilsilanos (ATMS) têm sido mais importantes. Os primeiros exemplos de tais reações foram relatados por Danishefsky *et al.*[113] em que diferentes glicais foram submetidos a deslocamento nucleofílico e migração de ligação dupla na presença de quantidades equimolares de $TiCl_4$, como um ácido de Lewis (Esquema 4). As reações foram altamente regiosseletivas com a adição de grupo alílico na posição C1 e mudança de ligação dupla para C2-C3. A reação prossegue com preferência em relação ao ataque na posição α, mas a seletividade variou a estereoquímica, no que se refere ao ataque de outros grupos ao anel piranosídico.



Esquema 4. Aliltrimetilsilanos (ATMS) nucleófilos de carbono utilizados para as reações de *C*-Ferrier

A natureza do nucleófilo em geral determina a regiosseletividade do rearranjo alílico, pois o nucleofílico pode atacar tanto carbono C-1 como o C-3 do composto **59**. No rearranjo de *C*-Ferrier, o nucleófilos favorecem a formação de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.[114] A regiosseletividade do rearranjo alílico de *C*-Ferrier segue os princípios da teoria dos ácidos e bases duros e moles. Assim, nucleófilos duros são direcionados ao C-1 e formam, assim, glicosídeos 2,3-insaturados; enquanto que nucleófilos moles preferem o ataque ao sítio reativo C-3 formando glicosídeos 1,2-insaturados.[115]

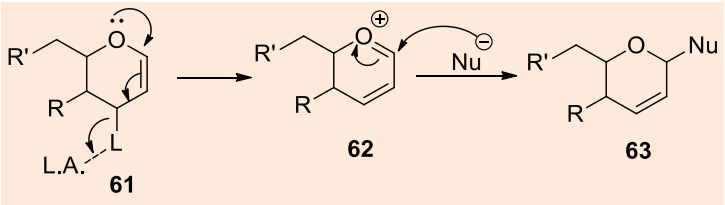
Vários nucleófilos e diferentes catalisadores são descrito na literatura abordando a seletividade α/β, a suavidade do método, o efeito do solvente, o efeito do catalisador ácido (ou ácido de Lewis) e os rendimentos dos *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.[99]

3.2. Rearranjo de *C*-Ferrier

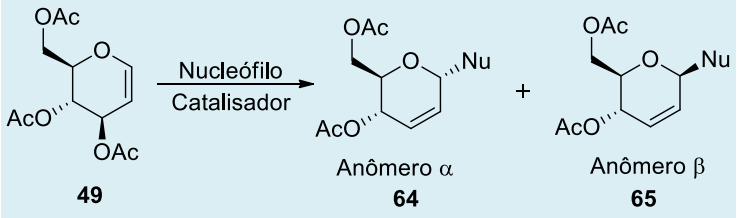
Uma das reações mais difundidas para obtenção de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados é através da reação de glicosilação, ou rearranjo de *C*-Ferrier, como é comumente conhecido, e a mesma consiste na substituição nucleofílica acompanhada de um rearranjo alílico, sob a influência de um catalisador,[85,116] onde a ação catalítica do ácido de Lewis (AL) promove a formação de um íon oxônio o qual posteriormente sofre um ataque nucleofílico de *C*, *O*, *N* e *S* nucleófilos no carbono anomérico (Esquema 5).

Essa aproximação do nucleófilo pode ocorrer por duas faces diferentes levando a

formação dos anômeros alfa e beta (Esquema 6).



Esquema 5. Mecanismo geral do Rearranjo de *C*-Ferrier

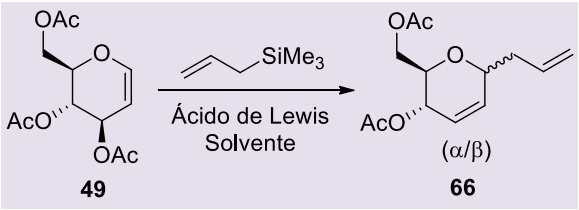


Esquema 6. Formação dos α e β-anômeros no Rearranjo de *C*-Ferrier

Um fato que deve ser levado em consideração nesta reação é a estabilidade relativamente alta do cátion formado, obtida através da participação de ressonância dos pares de elétrons livres do átomo de oxigênio endocíclico.[117,118]

Uma vez que no Rearranjo de *C*-Ferrier ocorre a formação de um cátion oxônio, este posteriormente reage com diferentes tipos de nucleófilos de carbono. Na síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados, diferentes tipos de nucleófilos de carbono - incluindo reagentes de alilsilanos, alilo, alquilo, arilo e alcinilmetal, TMSCN, isonitrilos, enol derivados e aromáticos - são capazes de reagir com o intermediário íon oxônio, diante de uma diversidade de promotores que já foram descritos na literatura.[119]O aliltrimetilsilano tem sido tradicionalmente um nucleófilo de escolha para testar a utilidade de promotores em rearranjo de Ferrier para fornecer *C*-glicosídeos não saturados. Desde a última revisão de Ferrier,[119-121] vários catalisadores ácidos foram relatados para induzir essa.

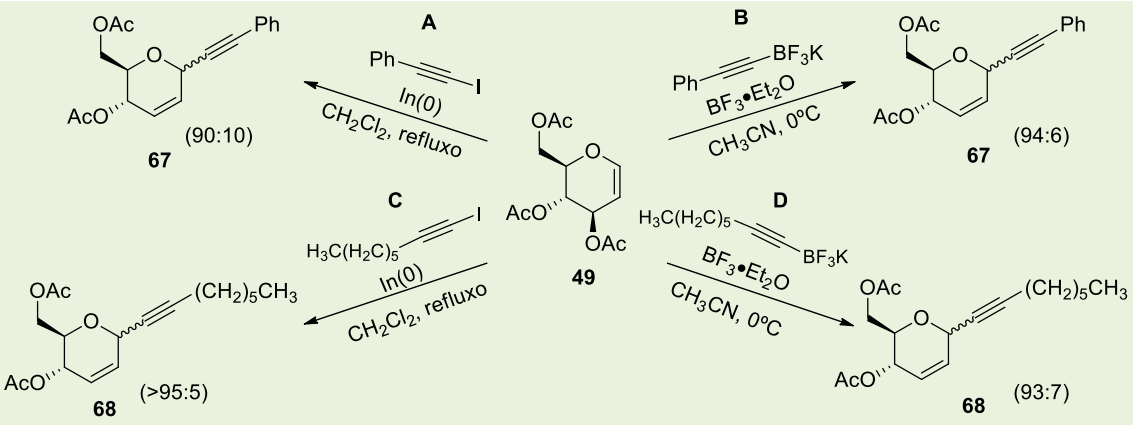
O uso de catalisadores, tais como, $LiBF_4$,[122] $InBr_3$,[123] iodo,[124] $InCl_3$ em condições de irradiação de micro-ondas,[125,126] $In(OTf)_3$,[127] $Bi(OTf)_3$,[128] $ZrCl_4$,[129] $HClO_4$ / SiO_2,[130] $Er(OTf)_3$,[131] $MoCl_5$,[132] $Yb(OTf)_3$ em líquidos iônicos,[133] PMA suportados em sílica gel,[25]$La(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$,[135] $AuCl_3$, e zeólita H-USY CBV-720,[136] conduziu a bons rendimentos de derivados alil *C*-glicosil **66** e excelente seletividade em relação ao α na maioria dos casos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese *C*-glicosídeos 2,3-insaturados com usando diferentes catalisadores

De um modo geral, observou-se uma melhor seletividade do anômero α para os derivados D-galactais, com exceção do $HClO_4/SiO_2$, em que a relação α/β foi de 10:1, uma vez que com a seletividade do D-glical foi de 20:1. Estes reagentes também foram eficientes na reação de glicais com outros nucleófilos de sililo, incluindo cianeto de trimetilsilil.

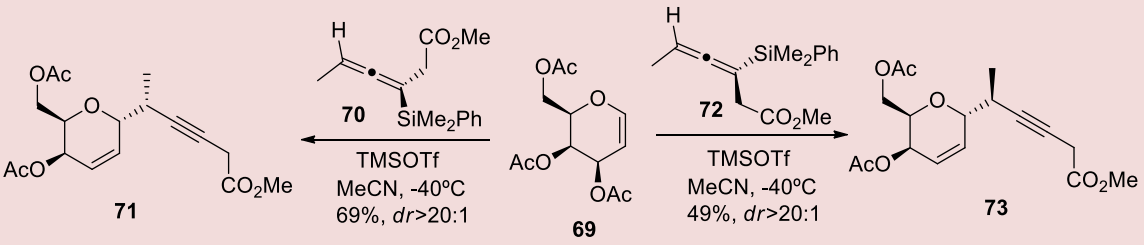
Lubin-Germain *et al.*,[137,138] relataram a eficiente alquinilação do rearranjo de Ferrier, mediada por In^0, de glicais substituídos com grupo acil e benzil com uma variedade de iodoalcanos sob condições de Barbier fornecendo os compostos finais com rendimentos de moderados a bons e alta estereoseletividades α/β (Esquema 7, **A** e **C**). O uso de alquiniltrifluoroboratos de potássio como nucleófilos na presença de $BF_3{\cdot}Et_2O$ na alquinilação de tipo Ferrier de tri-*O*-acetil-D-glical foi relatado por Vieira e colaboradores (Esquema 8, **B** e **D**).[139,140] Ainda segundo os autores, os alenilsilanos são uma classe importante de nucleófilos de carbono na produção de alquinas funcionalizadas.[140]



Esquema 8. Reações de Alquinilação do tri-*O*-acetil-D-glical (**49**)

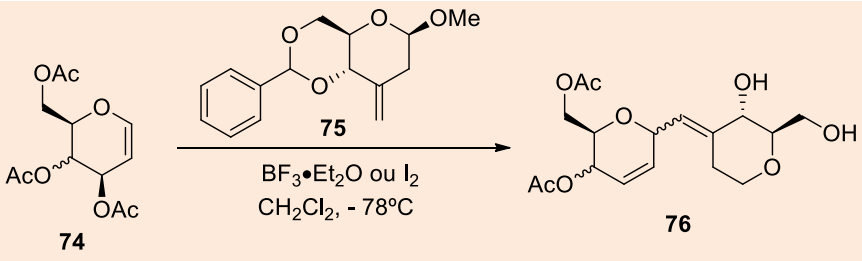
Brawn e Panek relataram que os alenilsilanos reagiram com tri-*O*-acetil-D-glical (**49**) ou tri-*O*-acetil-D-galactal (**69**) em presença de TMSOTf para fornecer a α-*C*-glicosilação com alta estereoseletividade (> 20:1) e rendimentos variando de moderados a bons.[141]

A síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados foi realizada reagindo alenilsilanos enantiomericamente enriquecido com tri-*O*-acetil-D-galactal (**69**), em presença do TMSOTf para fornecer os compostos **71** e **73** como uma mistura de diastereoisômeros, onde a aglicona contém com um com estereocentros adjacentes (Esquema 9).[85,142]



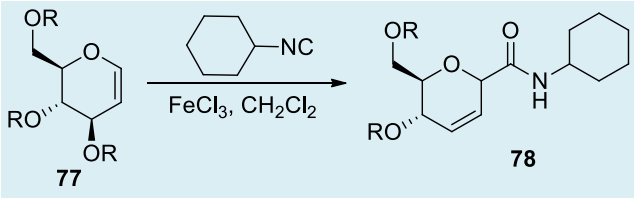
Esquema 9. Síntese estereoseletiva de tri-*O*-acetil-D-galactal (**69**) alenilsilanos enantiomericamente enriquecido **70** e **72**

Uma abordagem para a síntese de *C*-dissacarídeos a partir dos derivados de 3-*O*-acetil-D-glical e 3-*O*-acetil-D-galactal (**74**), respectivamente, foi descrita por Gemmell e Osborns (Esquema 10).[143] As reações foram mediadas usando o catalisador $BF_3{\cdot}Et_2O$ ou iodo. Segundos os autores, outros reagentes, tais como, $SnCl_4$, $SnBr_4$, TMSOTf e $InCl_3$ levaram a uma complexa mistura de produtos. As reações de formação de ligação C-C ocorreram com excelente estereoseletividade para produzir β-*C*-glicosídeos 2,3-insaturados **76**, (Esquema 10). A remoção do acetal 4,6-*O*-benzilideno em uma reação *on pot* e a posterior redução *in situ* do *acetal* anomérico forneceu o dissacarídeo **76**.



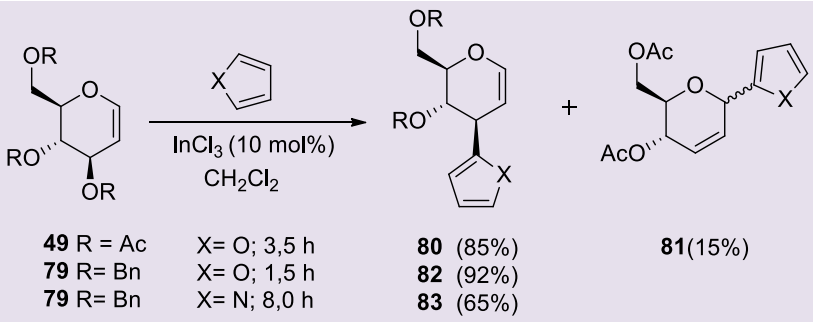
Esquema 10. Síntese de *C*-dissacarídeos através de rearranjo de *C*-Ferrier de olefinas terminais

Yadav e colaboradores, ao reagir isocianetos com tri-*O*-acetil-D-glical em presença pelo $FeCl_3$ usando como solvente o CH_2Cl_2 promoveram rearranjos de C-Ferrier para fornecer *C*-glicosídeos **78** (Esquema 11).[144] Várias isonitrilas foram então glicosiladas usando derivados D-glicais acilados e alquilados para proporcionar a formação de *C*-glicosilamidas insaturadas correspondentes em rendimentos excelentes. Os autores também observaram melhores seletividades α/β (9:1) quando os glicais acilados foram utilizados com grupos doadores.



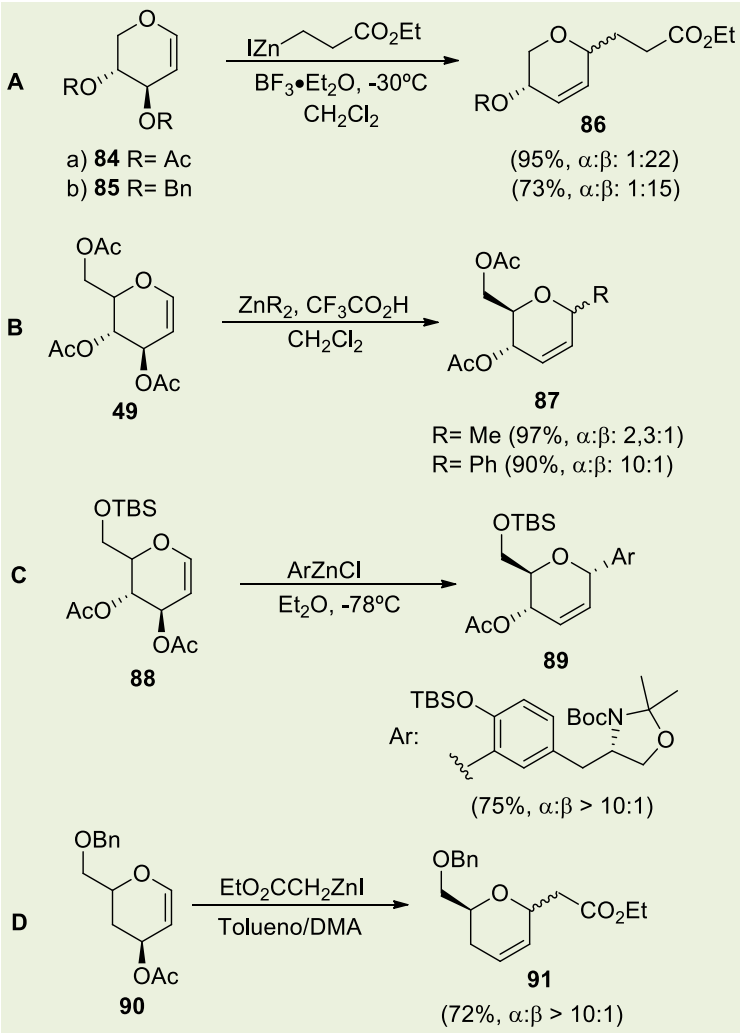
Esquema 11. Síntese de *C*-glicosídeo amida através de rearranjo de Ferrier de isocianetos

Yadav *et al.*, também estudaram as reações entre vários compostos heteroaromáticos e tri-*O*-acetil-D-glical usando o catalisador $InCl_3$.[145] Os derivados heteroaromáticos estudados foram o furano, o pirrol, o indol e o tiofeno. As reações entre tri-*O*-acetil-D-glical ou tri-*O*-benzil-D-glical (**49** e **79**, respectivamente) e furano ou pirrol produziram regioseletivamente os adutos *C*-**80, 82** e **83** (Esquema12).



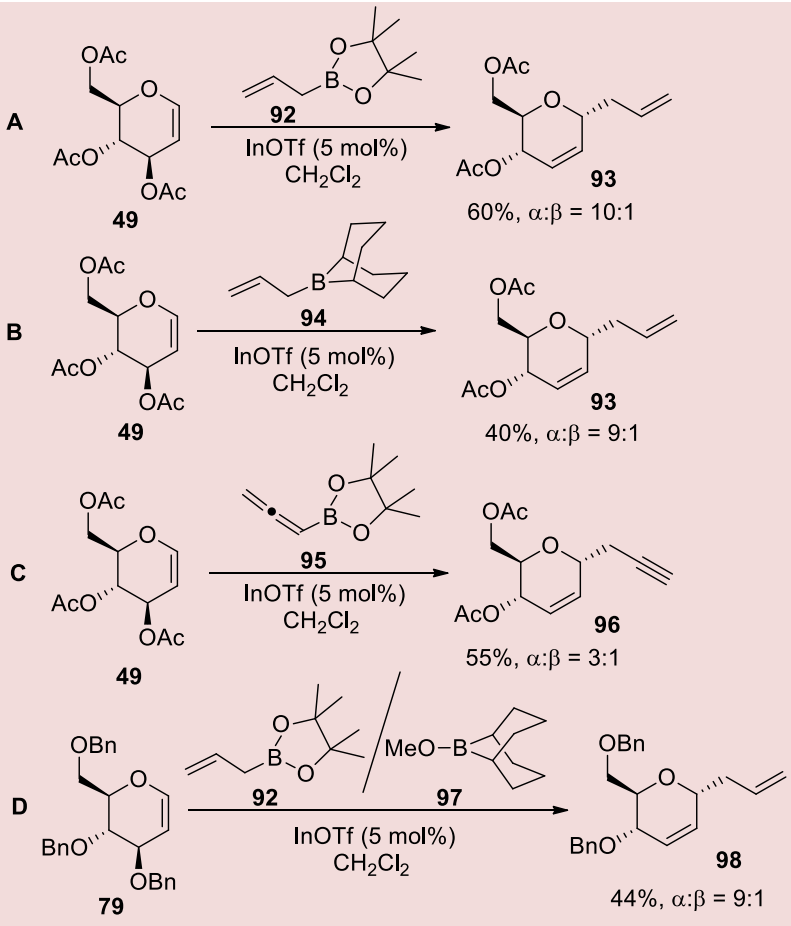
Esquema 12. Reação de tri-*O*-acetil-D-glical ou tri-*O*-benzil-D-glical com o furano e pirrol

No esquema 13, Gallagher *et al.*, demonstram o uso de reagentes organozinco em rearranjos de *C*-Ferrier.[146] Segundo os autores uma variedade de *C*-glicosídeos foram obtidos sem complicações a partir do tratamento dos glicais **84** e **85** com derivados de organozinco em presença de $BF_3{\cdot}Et_2O$ para fornecer os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados **86** (Esquema 13, A). Xue *et al.*, relataram a obtenção do composto **87** a partir do tri-*O*-acetil-D-glical **49** e composto dialquilo ou diarilazina em presença do CF_3COOH, onde os produtos foram obtidos em bons rendimentos, com moderadas e alta estereoseletividades em favor do anômero α (Esquema 13, B).[147] Em 2002, Du Bois *et al.*; relataram as reações entre ArZnCl (ArLi, $ZnCl_2$) e glical **88** em presença de Et_2O para produzir uma variedade *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.[148] As espécies de ArZnCl (ArLi, $ZnCl_2$), reagiram com glicals em Et_2O como solvente para fornecer *C*-glicosídeos 2,3-insaturados funcionalizados em rendimentos moderados a bons e com seletividade α/β> 10/1 (Esquema 13, C). Por outro lado, as reações entre as espécies de alquilzinco [alquil-CH_2-I, Zn(Cu), $ZnCl_2$] e o glical **90** forneceu o composto **91** em rendimento de 72% e com seletividade α/β> 10/1 (Esquema 13, D).



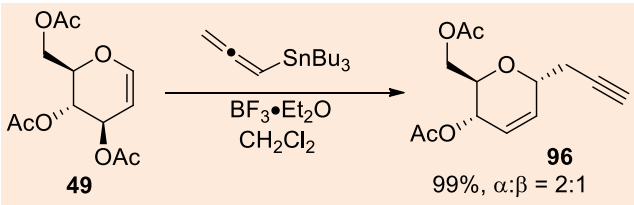
Esquema 13. Uso de reagentes der Organozinco como nucleófilo em rearranjo de Ferrier para obtenção de *C*-glicosídeos

Kobayashi *et al.*;[149] descreveram o uso de compostos organoboro como nucleófilos e Índio(I) como catalisador. A reação consistiu em reagir o tri-*O*-acetil-D-glical **49** e organoboro **92** na presença de InOTf em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente para fornecer o *C*-glicosídeo 2,3-insaturado **93** em rendimento de 60% e com seletividade α/β> 10/1. Por outro lado, reações semelhantes entre tri-*O*-acetil-D-glical **49** e alilborano **94** ou alenil boronato **95** também forneceram os correspondentes o *C*-glicosídeos 2,3-insaturado **93** e **94**, respectivamente (Esquema 14, B e C). A reação do tri-*O*-benzil-D-glical **79** exigiu a presença adicional de um co-catalisador para fornecer o *C*-glicosídeo 2,3-insaturado **98** em rendimento de 44% e com seletividade α/β> 9/1.



Esquema 14. Uso de organoboro como nucleófilos e Índio (I) como catalisador em rearranjo de Ferrier

Uma reação de propargilação, onde o aleniltributilestanho (IV) funcionou como nucleófilo na presença de $BF_3{\cdot}OEt_2$ (Esquema 15) foi relatada por Kim *et al.*[150] Esta reação ocorreu entre o tri-*O*-acetil-D-glical **49** e aleniltributilestanho (IV) para fornecer o *C*-glicosídeo 2,3-insaturado **96** em excelente rendimento de 99% e com seletividade α/β 2:1. Os autores atribuíram as estereosseletividades observadas às preferências conformacionais dos glicais, bem como ao controle estérico nos glicais bicíclicos iniciais.

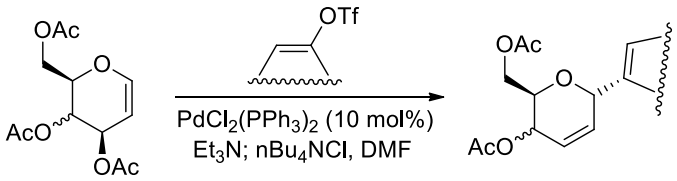


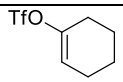
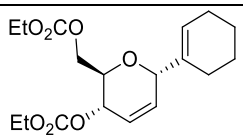
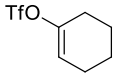
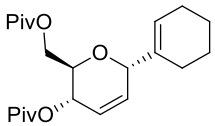
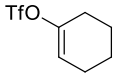
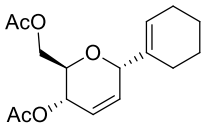
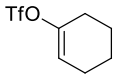
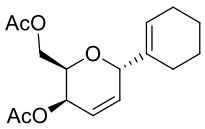
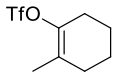
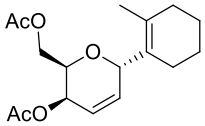
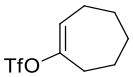
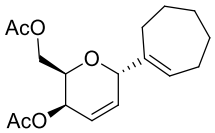
Esquema 15. Reação entre o tri-*O*-acetil-D-glical **49** e aleniltributilestanho (IV) para fornecer o *C*-glicosídeo 2,3-insaturado

Em 2011, Bai *et al.*; relataram a *C*-glicosilação do tri-*O*-acetil-D-glical e tri-*O*-acetil-D-galactal utilizando como nucleófilo o triflatos de enol catalisada com paládio.[16] Os

autores verificaram que apenas os glicals com bons grupos de saída, tais como acetil ou etoxicarbonil (Tabela 1), forneceram *C*-glicosídeos 2,3-insaturados em bons rendimentos nas condições padrão ([$PdCl_2(PPh_3)_2$], Et_3N, nBu_4NCl em DMF a 20 °C). Os derivados D-glical ou D-galactal forneceram rendimentos semelhantes ao *C*-glicosídeos 2,3-insaturados (Tabela 1; entradas 3 e 4) e a substituição de grupo metila ou o aumento do tamanho do anel no triflato de enol cíclico levou a rendimentos reduzidos de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados (Tabela 1, Entradas 5-6).

Tabela 1. *C*-glicosidação do tri-*O*-acetil-D-glical e tri-*O*-acetil-D-galactal e como nucleófilo o triflatos de enol catalisada com paládio



Entrada	Enol Triflato	Produtos	Rendimentos (%)
1			80
2			25
3			78
4			84
5			54
6			31

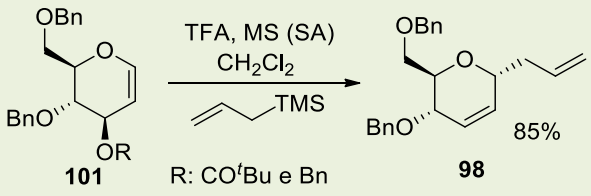
Em 2006, Yadav *et al*.[151] relataram o uso de vários ácidos de Lewis para reações obtenção de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados, através do rearranjo de *C*-Ferrier do glical **77** com aliltrimetilsilano como o nucleófilo e quantidades catalíticas de ácido fosfomolíbdico (PMA) suportado em sílica gel (PMA-SiO_2). Os compostos finais foram obtidos com rendimentos variando entre 85-95% e alta seletividade anomérica em favor do anômero α (Esquema 16).

Esquema 16. Síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados usando quantidades catalíticas de ácido fosfomolíbdico (PMA) suportado em sílica gel (PMA-SiO_2)

Misra e colaboradores[152] relataram o uso do catalisador $HClO_4$-SiO_2 para promover o rearranjo de *C*-Ferrier em glicais. Os autores verificaram que 50 mg do catalisador suportado em silica era eficaz para 1 mmol do glical, gerando rapidamente os produtos desejados com rendimentos de 75-85% e excelente seletividade α/β> 10:1, como mostrado no Esquema 17.

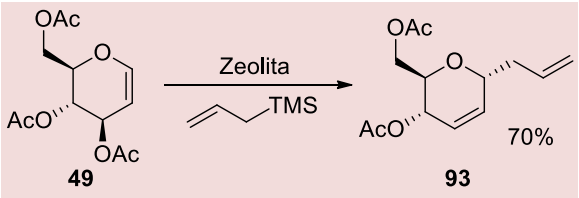
Esquema 17. Sínteses de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados usando $HClO_4$–SiO_2 como catalisador

Lin *et al.*,[153] relataram a síntese de exo e endo-glicais com alilmetilsilano na presença de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético (TFA) produzindo os produtos desejados em rendimento em torno de 85% e alta seletividade em favor α-anômero **98** (Esquema 18).



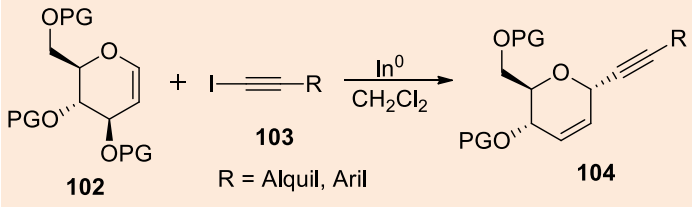
Esquema 18. Síntese de exo e endo-glicais com alilmetilsilano em presença de TFA

O uso de zeólita foi relatado por Gammon *et al.*,[154] para catalisar a reação de alilação do tri-*O*-acetil-D-glical **49** para produzir o glicosídeo 2,3-insaturado **93** em rendimento de 70% e com seletividade α/β de 2:1 (Esquema 19).



Esquema 19. Síntese do *C*-glicosídeo 2,3-insaturadousando como catalisador zeólita

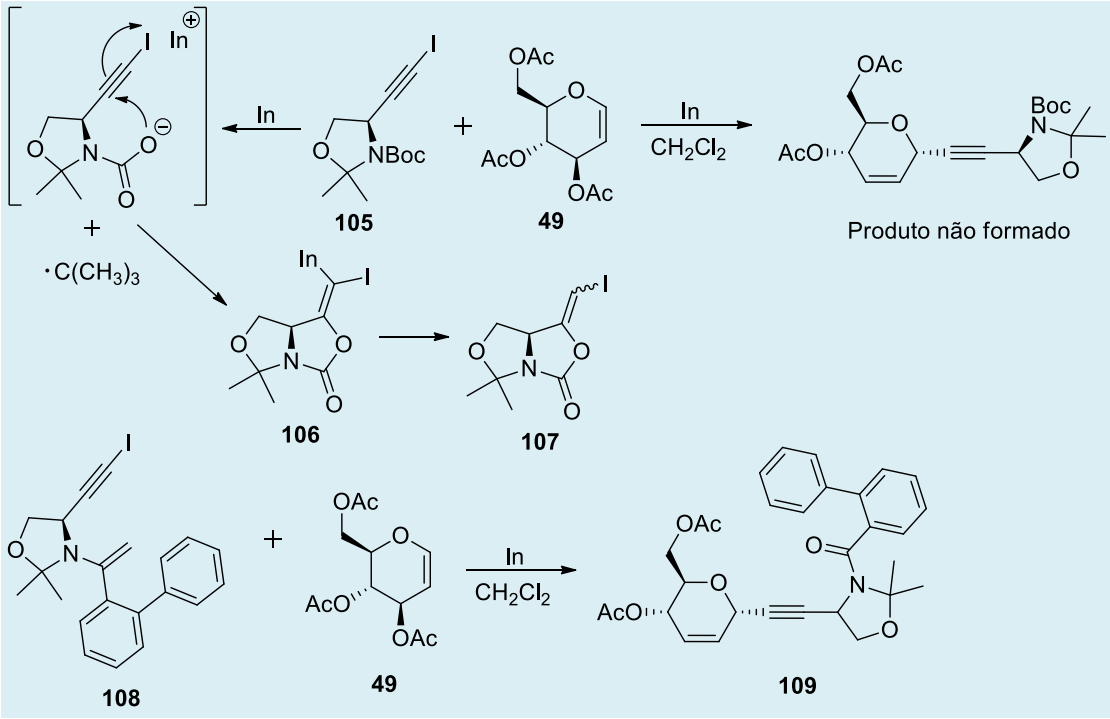
Lubin-Germain *et al*.,[92] relataram a síntese de pseudoglicosídeos 2,3-insaturados catalisados pelo metal índio(0). Segundo os autores, a presença da funcionalidade de iodeto nos alquinos foi essencial para a ocorrência do rearranjo de *C*-Ferrier. Eles observaram que o metal índio era um catalisador melhor que outros metais, tais como, o zinco, o manganês ou seus sais, na formação de produtos com melhores rendimentos e seletividade do α-anômero na proporção de α/β de 9:1 (Esquema 20).



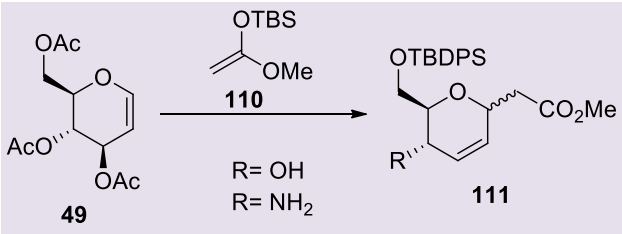
Esquema 20. Síntese do *C*-glicosídeo 2,3-insaturadousando como catalisador o metal Índio

O protocolo acima mencionado foi empregado pelos mesmos autores usando o iodeto de alquinilo derivado de aldeído de Garner, mas não conseguiu fornecer o pseudoglical desejado (Esquema 21).[92] Nesta síntese obteve-se um alceno bicíclico **107**, cuja formação foi sugerida por indução do Índio mediada por carbamato, seguida da ciclização. Ao proteger com *O*-difenilamida, obtiveram-se o produto **109** em bom rendimento (83%).

Marcaurelle *et al*.,[155] investigaram a reação do tri-*O*-acetil-D-glical **49** com o acetal **110** sob diferentes condições, onde o melhor resultado foi obtido quando a reação foi realizada na presença do catalisador TMSOTf em diclorometano, produzindo uma mistura na proporção de 1:1,5 de **111**, e rendimento de 73% em favor do β-anômero (Esquema 22). No entanto, ao substituir o solvente para CH_3CN, os autores observaram que a proporção isomérica foi invertida (α:β = 1,5: 1) e o rendimento de **111** foi 65%.

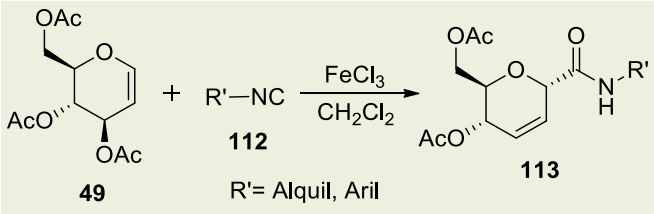


Esquema 21. Síntese do *C*-glicosídeo 2,3-insaturado **70** usando como catalisador o metal Índio e o grupo protetor *O*-difenilamida



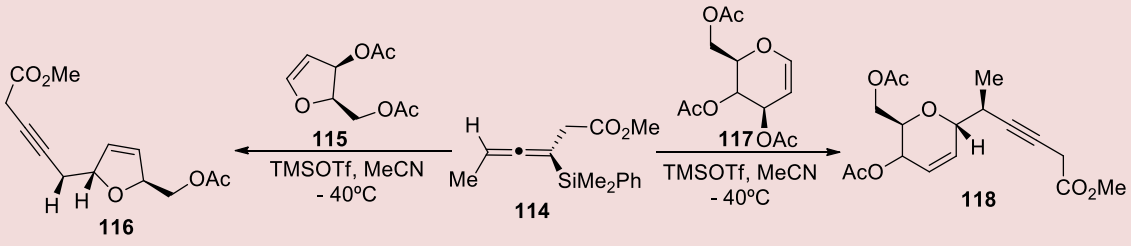
Esquema 22. Reação do tri-*O*-acetil-D-glucal **49** com o acetal **110** sob diferentes condições

Yadav *et al.*,[156] relataram o rearranjo de *C*-Ferrier quando reagiram o tri-*O*-acetil-D-glical **49** com isocianetos como nucleófilos em presença de quantidade catalítica de $FeCl_3$ à temperatura ambiente, para fornecer o *C*-glicosídeos tendo como aglicona um grupo a amida **113** em bons rendimentos e elevada estereoseletividade (Esquema 23). Por outro lado, vários glicais protegidos reagiram eficientemente com os isonitrilos na presença de apenas 10% mol% de $FeCl_3$ à temperatura ambiente.



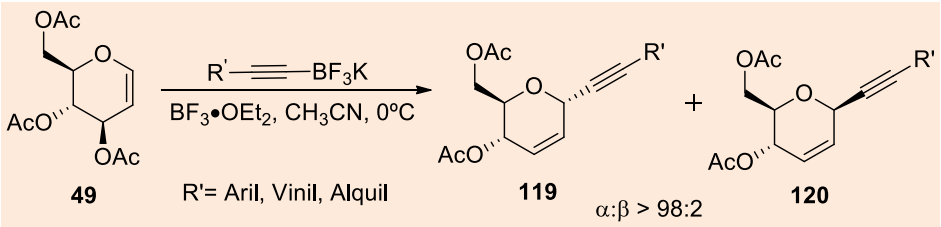
Esquema 23. Reação do tri-*O*-acetil-D-glical **49** com isocianetos como nucleófilos em presença de quantidade catalítica de $FeCl_3$

Em 2010, Brawn e Panek,[157] utilizaram o alenilsilano enantiomericamente enriquecido **114** para obtenção de *C*-glicosídeo 2,3-insaturados sob a influência do TMSOTf como catalisador. Os produtos **116** e **118** foram obtidos com boa diastereosseletividade, favorecendo o anômero α (Esquema 24).



Esquema 24. Obtenção de *C*-glicosídeo 2,3-insaturados sob a influência do TMSOTf como catalisador

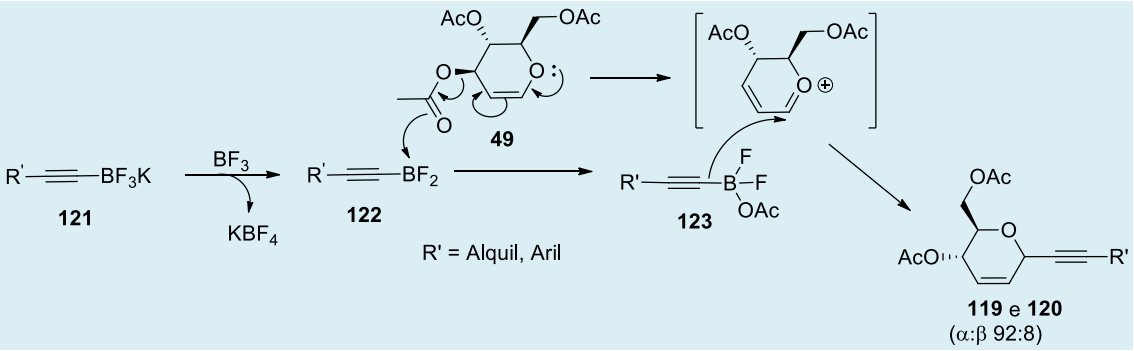
Os alquiniltrifluoroboratos de potássio reagiram com o tri-*O*-acetil-D-glical **49**, usando como catalisador o $BF_3{\cdot}OEt_2$,[91] para fornecer *C*-glicosídeos 2,3-insaturados. Sabe-se que os alquiniltrifluoroboratos de potássio são sais estáveis em presença de ar e de umidade. Segundo os autores, a reação foi realizada sob duas condições: na primeira condição foi utilizado 4 equivalentes de $BF_3{\cdot}OEt_2$ a -45 ºC usando a acetonitrila como solvente para produzir os compostos **119** e **120** em 20 min; na segunda condição foi 2 equivalentes de $BF_3{\cdot}OEt_2$ a 0 ºC usando a acetonitrila como solvente para produzir os compostos **119** e **120** em 10 minutos (Esquema 25). Em ambos as condições os rendimentos foram bons e os compostos foram obtidos com alta seletividade.



Esquema 25. Reação dos alquiniltrifluoroboratos de potássio com tri-*O*-acetil-D-glical **49** em presença de $BF_3{\cdot}OEt_2$

A proposta mecanística para conversão do trifluoroborato **121** no difluoreto **122** foi realizada com $BF_3{\cdot}Et_2O$. Em seguida, organoboro **122** ativa o grupo acetato do C-3 do tri-*O*-acetil-D-glical **49**, gerando um $[R\text{-}B(OAc)F_2]^-$, tipo de nucleófilo, que ataca o íon oxônio em C-1, fornecendo os glicosídeos 2,3-insaturados **119** e **120** (Esquema 26).

Outros proposta para síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados são descritos na literatura.[158-161]



Esquema 26. Proposta mecanística para reação dos alquiniltrifluoroboratos de potássio com tri-*O*-acetil-D-glical **49** usando $BF_3{\cdot}OEt_2$

3.3. Reação de Acoplamento

Outro tipo de reação para obtenção de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados é a reação de acoplamento. Nos últimos anos, os metais de transição em especial o paládio tem sido bastante empregados na química dos carboidratos. Os metais de transição atuam como catalisadores promovendo a ativação do (C-3) de derivados de glicais funcionalizados. Tais métodos dependendo da natureza do sistema ligante/catalisador requerem baixas quantidades do catalisador para controlar a seletividade α e β.[162] De uma forma geral a reação de acoplamento de Heck consiste na reação de glicais contendo uma porção vinílica em presença de catalisador de paládio levando aos respectivos *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.[163,164]

Posteriormente outras estratégias incluindo reações de acoplamento foram relatadas, dentre estas podemos citar como exemplo as reações do tipo: Suzuki, Stille e Negishi, onde as mesmas partem de glicais como material de partida (Esquema 27).[164-166]

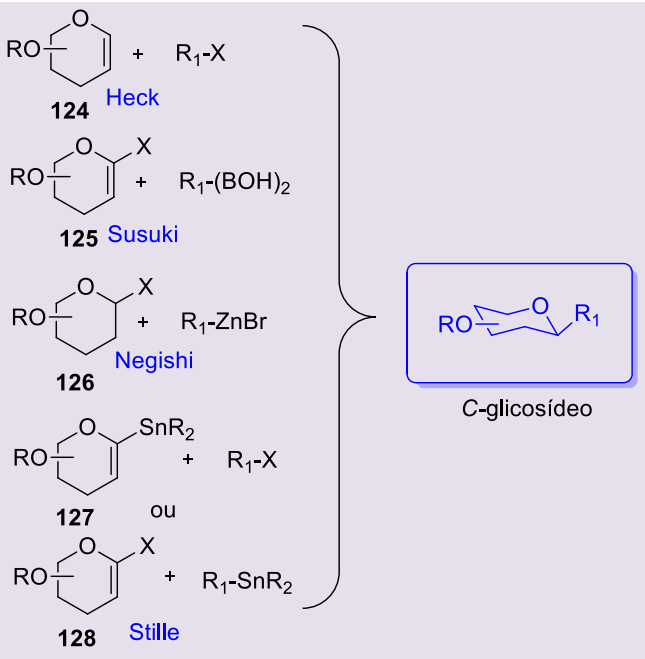


Figura 10. Esquema geral referente às reações de acoplamento

Na reação de Susuki, utiliza-se como precursores os ácidos borônicos que são considerados bons agentes de acoplamentos devido a sua estabilidade à umidade e sua disponibilidade comercial. Para a síntese de *C*-glicosídeos inclui o acoplamento cruzado Suzuki, que envolve a reação entre ácidos aril/vinil-borônicos ou organoboranos e halogenetos arila/vinilo ou triflatos catalisados por complexos de paládio.[167-173]

Os glicais halogenados ou os estanil-glicais atuam como substratos potenciais no acoplamento de Stille com organoestanho ou organohaletos para fornecer *C*-glicosídeos.[174-180] Por outro lado, *C*-glicosídeos também pode ser sintetizado pela reação de acoplamento de Negishi de um composto de organozinco ou um halogeneto orgânico, catalisado por complexos de níquel ou paládio.[181-183]

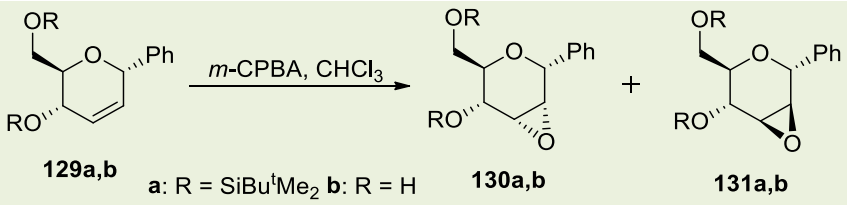
4. Reações com *C*-Glicosídeos 2,3-Insaturados

Nos parágrafos posteriores nos determos a descrever algumas reações envolvendo *C*-glicosídeos 2,3-insaturados, tais como, reação de epoxidação, de hidrioxilação, e substituição nucleofílica e rearranjos [3,3]-sigmatrópicos.

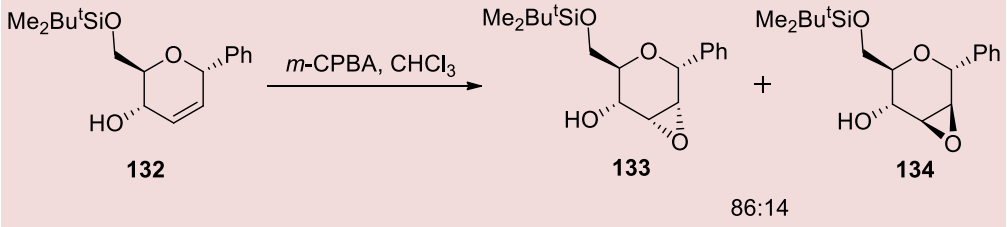
4.1. Reação de epoxidação

Fakha e Sinou em 2005,[184] relataram a epoxidação do pseudo-glical *bis*-sililado **129a** com configuração α e rendimento de 79% com estereoseletividade de 11:89 dos α-alo e α-mano-epóxidos **130a** e **131a**, respectivamente, os quais foram separados por cromatografia em coluna. Por outro lado, o pseudo-glical **129b** protegido forneceu apenas o isômero **130b** de α-alo em baixo rendimento, ou seja 20% (Esquema 27).

Contudo, segundo os autores, a epoxidação do pseudo-glical monosililado **132** (Esquema 28) fornecendo uma seletividade reversa ao observado para o composto bis-sililado **129a**; uma mistura de 86:14 dos α-alo e α-mano-epóxidos**133** e **134** obtidos com um rendimento de 70%, sendo o α-alo-epóxido predominante. Estes resultados foram bastante diferentes dos observados na epoxidação de alquil 2,3-didesoxi-hex-2-piranosídeos.[184]



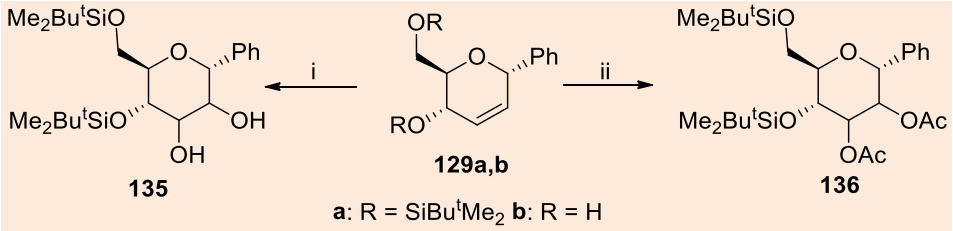
Esquema 27. Epoxidação do pseudo-glical bis-sililado



Esquema 28. Epoxidação pseudo-glical monosililado **132**

4.2. Reação de hidroxilação

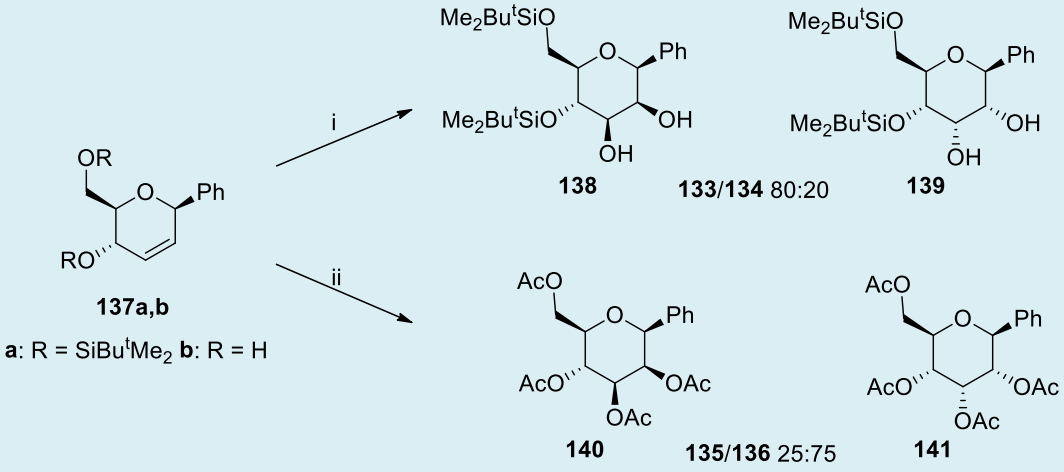
A *cis*-hidroxilação foi examinada utilizando tetróxido de ósmio e óxido de *N*-metilmorfolina como o oxidante. Os pseudo-glicais bis-hidroxilados **129a** e **129b** produziram exclusivamente os α-D-fenil-manopiranosideo **135** em 70% rendimento, respectivamente (Esquema 29). Os autores também realizaram bis-hidroxilados **129a** e **129b** seguida da acetilação do composto **136** com um rendimento de 43%. Esta estereoselectividade elevada pode ser explicada, como para alquil-2,3-didesoxi-α-D-hex-enopiranosídeos, pela aproximação do reagente na face menos impedida no *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.[185,186]



Reagentes: i) OsO_4, NMO, H_2O/acetona, 70%; ii) OsO_4, NMO, H_2O/acetona, Ac_2O, piridina, 43% rendimento

Esquema 29. *Cis*-hidroxilação de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados os α-D-fenil-manopiranosideos **135** e **136**

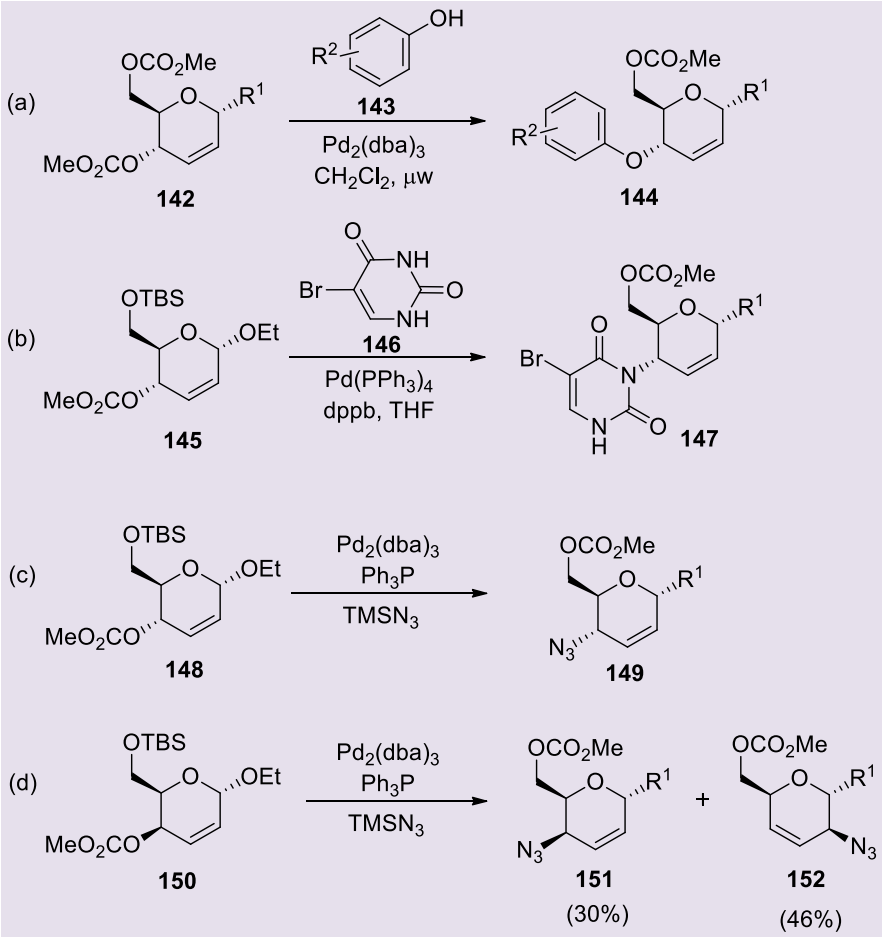
Na aplicação do processo de hidroxilação cis aos anéis β**137a** e **137b** foram fornecidos uma mistura de *C*-fenil β-mano e alo-piranosídeos (Esquema 30). O composto **137a** bis-*O*-sililado proporcionou 70% de rendimento de uma proporção de isomérica de 80:20 de β-mano-piranosídeo **138** e β-alo piranosídeo**139**, que não foi ser separado, enquanto os **137b** desprotegidos foram obtidos em rendimento de 75% após a acetilação e uma proporção isomérica de 25:75 de β-mano-piranosídeo**140**e β-alo-piranosídeo**141**, os quais foram separados. Esta diferença na estereoselectividade pode ser explicada pela presença do grupo Me_2Bu^tSiO em**137a** *versus* o grupo OH em **137b**. Outras reações de hidroxilação são descritas na literatura.[187]



Esquema 30. Mistura de *C*-fenil β-mano e allo-piranosídeos

4.3. Substituição nucleofílica de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados

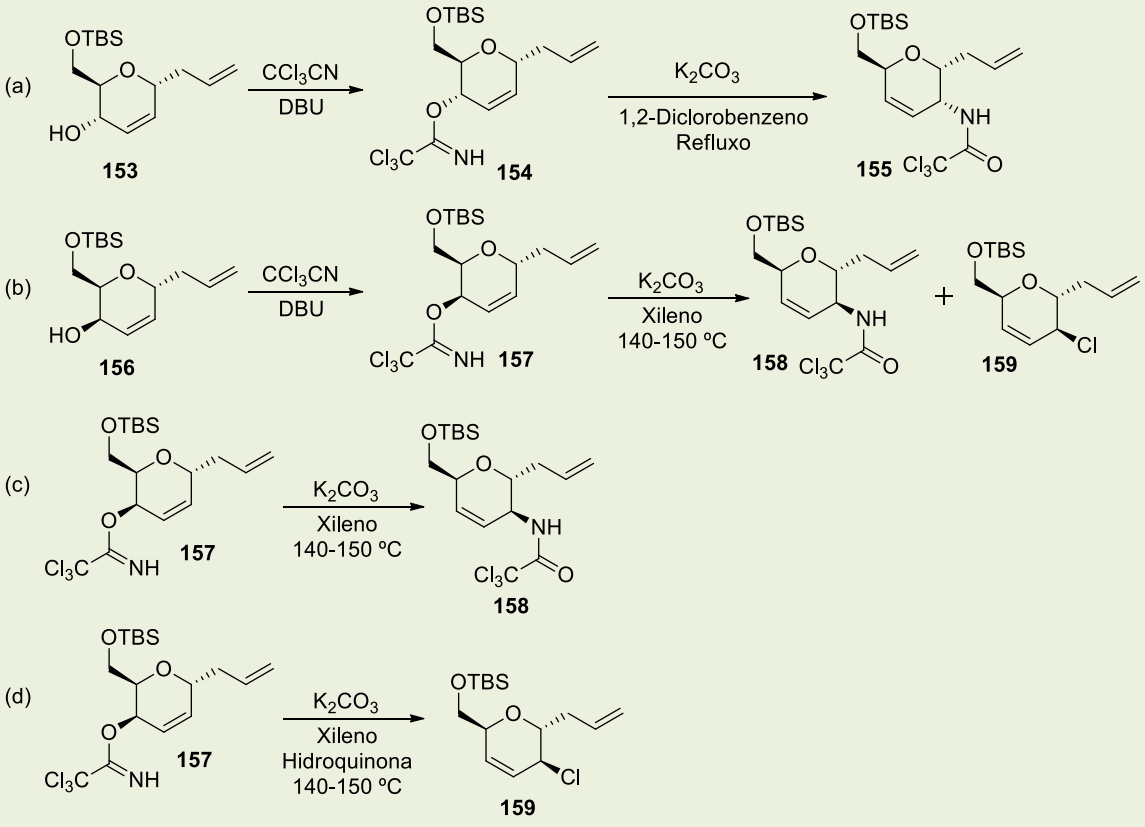
Este tipo de reação foi aplicada na adição de fenóis,[188] nucleófilos heterocíclicos, incluindo derivados de uracila,[189] e / ou azidas.[190,191] A substituição nucleofílica realizada em alquil-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **142**, ocorreu com uma alta régio- e estereoseletividade, levando a formação dos derivados substituídos em C-4 **144** (Esquema 31).



Esquema 31. Reação de substituição nucleofílica a *C*-glicosídeos 2,3-insaturados

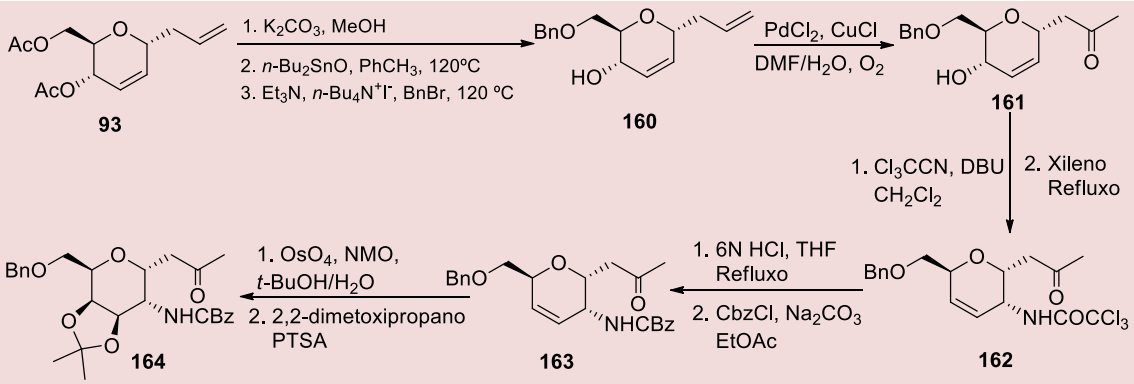
4.4. Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados

Kriek *et al.*;[192] utilizaram os rearranjos [3,3]-sigmatrópico de Overman para incorporar funções aminas na posição C-2 de um *C*-glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 32). Assim, o tricloroacetimidato de alila **154,** facilmente obtido a partir de alil *C*-glicosídeo **153**, permitiu a incorporação eficiente de uma amina secundária em C-2 de **153** para fornecer o composto **155**. A reação foi realizada sob refluxo de 1,2-diclorobenzeno na presença de K_2CO_3.



Esquema 32. Rearranjos [3,3]-sigmatrópico de Overman de Glicosídeos 2,3-insaturados

Uma vez obtido os α-*C*-glicosídeos 2,3-insaturados de forma eficiente, Ansari *et al.*;[193]exploraram a síntese do 2-desoxi-2-amino-α-*C*-glicosideo**164**(Esquema 33). Sabe-se que os 2-desoxi-2-amino-α-C-glicosídeos receberam atenção considerável nos últimos anos devido ao seu uso na síntese de glicopeptídeos,[194] glicolípidos[195] e glicosil aminoácidos.[196]Entre os vários métodos relatados para preparar esses compostos,[197]o método mais comum é através da *C*-glicosilação de 2-aminoaçúcares,[198] o que é desafiador devido à incompatibilidade de ácidos próticos ou de Lewis.



Esquema 33. Síntese de 2-deoxi-2-amino-*C*-glicosideo obtido a partir de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados

Finalizando, outros trabalhos sobre a síntese e aplicações de *C*-glicosídeos são citados em uma revisão publicada em 2017.[199] Portanto, existe a necessidade de desenvolver métodos eficientes para facilitar o acesso a esta importante classe de compostos.

5. Considerações Finais

Sabe-se, que o campo da química do *C*-glicosídeos recebeu cada vez mais atenção nas últimas décadas. Atualmente, existem abordagens sintéticas diferentes para a síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados. Um excedente de catalisadores e promotores são disponíveis para síntese de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados. Por outro lado, os *C*-hex-2,3-enopiranosídeos continuam sendo intermediários importantes, atualmente utilizados em uma variedade de transformações sintéticas.

Algumas implicações quimio-, regio- e estereoseletivo que contribuem para a reação de *C*-Ferrier, tais como, efeitos estéricos, assistência anquimérica, tipos de nucléofilos dentre outros, também foram descrito.

Os *C*-glicosídeos 2,3-insaturados sofrem reações de adição a dupla ligação no C2-C3, tais como, *cis*-hidroxilação, epoxidação, substituição nucleofílica de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados e rearranjos [3,3]-sigmatrópicos de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.

Os desenvolvimentos recentes na síntese *C*-glicosídeos 2,3-insaturados incluem a descoberta de reagentes e reações mais eficientes, como rearranjos de *C*-Ferrier, reações de acoplamento mediado por metal de transição, dentre outras. Os refinamentos destes tipos de reações expandiram significativamente aos longos dos anos, e com isso *C*-glicosídeos 2,3-insaturados foram sintetizados com melhores rendimentos e alta estereosseletividades.

A regiosseletividade do rearranjo *C*-Ferrier segue os princípios da teoria dos ácidos e bases duros e moles. Assim, nucleófilos duros são direcionados ao C-1 e formam, assim, *C*-glicosídeos 2,3-insaturados.

Além disso, várias abordagens assimétricas também surgiram. Portanto, a síntese de *C*-glicosídeo 2,3-insaturado é uma tarefa complicada pelo alto grau de funcionalidade quiral em carboidratos. A presença de múltiplos grupos de proteção também resulta em severo impedimento estérico nestas moléculas. Apesar da complexidade associada à sua síntese, o significado biológico e farmacológico de *C*-glicosídeos 2,3-insaturados continua a prometer um crescimento substancial de novos métodos nesta área.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa e concederam bolsas aos estudantes de pós-graduação: CAPES, CNPq e FACEPE.

Referências Bibliográficas

[1] Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J. P.; Vidal, S.; Somsak, L. C. Glycopyranosyl Arenes and Hetarenes: Synthetic Methods and Bioactivity Focused on Antidiabetic Potential. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 1687. [CrossRef] [PubMed]

[2] Fraser-Reid, B. Some Progeny of 2,3-Unsaturated Sugars. They Little Resemble Grandfather Glucose: Ten Years Later. *Accounts of Chemical Research* **1985**, *18*, 347. [CrossRef]

[3] Narasimha, G.; Srinivas, B.; Krishna, P. R.; Kashyap, S. Zn(OTf)$_2$-Catalyzed Glycosylation of Glycals: Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycosides via a Ferrier Reaction. *Synlett* **2014**, 523. [CrossRef]

[4] Islam, M.; Tirukoti, N. D.; Nandi, S.; Hotha, S. Hypervalent Iodine Mediated Synthesis of *C*-2 *Deoxy* Glycosides and Amino Acid Glycoconjugates. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 4470. [CrossRef] [PubMed]

[5] Reddy, G. M.; Sridhar, P. R. Stereoselective Construction of 2, 8-Dioxabicyclo [3.3.1] nonane/nonene Systems from 3-C-Branched Glycals. *Europen Journal of Organic Chemistry* **2014**, 1496. [CrossRef]

[6] Hussain, A.; Rao, M. L.; Sharma, D. K.; Tripathi, A. K.; Singh, B.; Mukherjee, D.Synthesis of carbohydrate fused chiral macrocyclic benzolactones through Sonogashira reaction. *RSC Advances* **2013**, *3*, 19899. [CrossRef]

[7] Cui, X. K.; Zhong, M.; Meng, X. B.; Li, Z. J. The synthesis of 2-deoxy-α-D-glycosides from D-glycals catalyzed by TMSI and PPh_3. *Carbohydrate Research* **2012**, *358*, 19. [CrossRef][PubMed]

[8] Balmond, E. I.; Coe, D. M.; Galan, M. C.; McGarrigle, E. M. α-Selective organocatalytic synthesis of 2-deoxygalactosides. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 9152.[CrossRef][PubMed]

[9] Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. Rhenium(V)-Catalyzed Synthesis of 2-Deoxy-α-glycosides. *Journal of The American Chemical Society* **2004**, *126*, 4510. [CrossRef] [PubMed]

[10] Liu, J.; Gin, D. Y. *C2*-Amidoglycosylation. Scope and Mechanism of Nitrogen Transfer. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 9789.[CrossRef][PubMed]

[11] Parkan, K.; Pohl, R.; Kotora, M. Cross-Coupling Reaction of Saccharide-Based Alkenyl Boronic Acids with Aryl Halides: The Synthesis of Bergenin. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 4414. [CrossRef] [PubMed]

[12] Liu, C. F.; Xiong, D. C.; Ye, X. S. "Ring Opening–Ring Closure" Strategy for the Synthesis of Aryl-*C*-glycosides. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 4676. [CrossRef][PubMed]

[13] Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *N*-Halosuccinimide/$AgNO_3$-Efficient Reagent Systems for One-Step Synthesis of 2-Haloglycals from Glycals: Application in the Synthesis of 2C-Branched Sugars via Heck Coupling Reactions. *Organic Letters* **2014**, *16*, 1172. [CrossRef][PubMed]

[14] Tatina, M.; Kusunuru, A. K.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D.Tandem regio- and diastereo-selective synthesis of halogenated *C*-vinyl glycosides from unactivated arylacetylenes. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 11409. [CrossRef]

[15] Cachet, X.; Porée, F. H. Total synthesis of dysiherbaine and neodysiherbaine A. *RSC Advances* **2013**, *3*, 12466. [CrossRef]

[16] Bai, Y.; Kim, L. M. H.; Liao, H.; Liu, X. W. Oxidative Heck Reaction of Glycals and Aryl Hydrazines: A Palladium-Catalyzed *C*-Glycosylation. *The Journal Organic Chemistry* **2013**, *78*, 8821. [CrossRef][PubMed]

[17] Bai, Y. G.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X. W. Palladium Catalyzed Stereoselective *C*-Glycosylation of Glycals with Enol Triflates. *Organic Letters* **2011**, *13*, 5648. [CrossRef][PubMed]

[18] Ayed, C.; Palmier, S.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Auge, J. Indium-mediated alkynylation of sugars: synthesis of *C*-glycosyl compounds bearing a protected amino alcohol moiety. *Carbohydrate Research* **2010**, *345*, 2566. [CrossRef][PubMed]

[19] Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A. Glycosyl dithiocarbamates: β-selective couplings without auxiliary groups. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 2611. [CrossRef][PubMed]

[20] Ohlin, M.; Manner, S.; Lofgren, J.; Persson, A.; Ellervik, U. Short and efficient synthesis of a daunosamine donor from L-fucal. *RSC Advances* **2014**, *4*, 12486. [CrossRef]

[21] Santra, A.; Guchhait, G.; Misra, A. K. Nitrosyl Tetrafluoroborate Catalyzed Preparation of 2,3-Unsaturated Glycosides and 2-Deoxyglycosides of Hindered Alcohols, Thiols, and Sulfonamides. *Synlett*, **2013**, *24*, 581. [CrossRef]

[22] Martinez-Montero, S.; Fernandez, S.; Sanghvi, Y. S.; Gotorand, V.; Ferrero, M. An expedient biocatalytic procedure for abasic site precursors useful in oligonucleotide synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2011**, *9*, 5960. [CrossRef][PubMed]

[23] Kinfe, H. H.; Mebrahtu, F. M.; Sithole, K. $NaHSO_4$ supported on silica gel: an alternative catalyst for Ferrier rearrangement of glycals. *Carbohydrate Research* **2011**, *346*, 2528. [CrossRef] [PubMed]

[24] Guchhait, G.; Misra, A. K. Environmentally Benign Synthesis of 2,3-Unsaturate Glycopyranosides in Task-Specific Ionic Liquid. *Catalysis Letters* **2011**, *141*, 925. [CrossRef]

[25] Levecque, P.; Gammon, D. W.; Jacobs, P.; Vos, D.; Sels, B. The use of ultrastable Y zeolites in the Ferrier rearrangement of acetylated and benzylated glycals. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 828. [CrossRef]

[26] Gorityala, B. K.; Cai, S. T.; Ma, J. M.; Liu, X. W. (*S*)-Camphorsulfonic acid catalyzed highly stereoselective synthesis of pseudoglycosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3093. [CrossRef][PubMed]

[27] Engstrom, K. M.; Mendoza, M. R.; Navarro-Villalobos, M.; Gin, D. Y. Total synthesis of (+)-pyrenolide D. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 1128. [CrossRef][PubMed]

[28] Xiang, S. H.; He, J. X.; Ma, J. M.; Liu, X. W. One-pot synthesis of β-*N*-glycosyl imidazole analogues *via* a palladium-catalysed decarboxylative allylation. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 4222. [CrossRef][PubMed]

[29] Reid, E. M.; Vigneau, E. S.; Gratia, S. S.; Marzabadi, C. H.; Castro, M. One-Pot Synthesis of *N*-Glycooxazolines, *N*-Glycoaminooxazolines, and *N*-Glycothiazolines from Glycals. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 3295. [CrossRef]

[30] Sowa, C. E.; Thiem, J. En route to sugar–alkaloid conjugates. *Carbohydrate Research* **2011**, *346*, 1546. [CrossRef] [PubMed]

[31] Li, F. L.; Ding, C. Y.; Wang, M. N.; Yao, Q. Z.; Zhang, A. $InBr_3$-Catalyzed Glycosidation of Glycals with Arylamines: An Alternative Approach To Access 4-Aminocyclopent-2-enones. *The Journal Organic Chemistry* **2011**, *76*, 2820. [CrossRef][PubMed]

[32] Wang, Z. G.; Zhang, X. F.; Live, D.; Danishefsky, S. J. From glycals to glycopeptides: A convergent and stereoselective total synthesis of a high mannose *N*-linked glycopeptide. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3652. [CrossRef] [PubMed]

[33] Témpera, C. A.; Colinas, P.A.; Bravo, R. D. Efficient synthesis of 2,3-unsaturated sulfonamide glycosides by Amberlyst 15. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5372. [CrossRef]

[34] Colinas, P. A.; Bravo, R. D. Sulfonamidoglycosylation of methyl ribofuranosides: a novel approach to furanosylsulfonamides. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46,* 1687. [CrossRef]

[35] Colinas, P.A.; Bravo, R. D. Ferrier sulfonamidoglycosylation of D-glycals. *Carbohydrate Research* **2007**, *42*, 2297. [CrossRef] [PubMed]

[36] Jaramillo, C.; Knapp, S. Synthesis of *C*-Aryl Glycosides. *Synthesis* **1994**, 1. [CrossRef].

[37] Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. Synthesis of pyrrolidine iminosugars, (−)-lentiginosine, (−)-swainsonine and their **8a**-epimers from D-glycals. *RSC Advances.* **2014**, *4*, 12555. [CrossRef]

[38] Smith, K. L.; Lai, V. C. H.; Prigaro, B. J.; Ding, Y.; Gunic, E.; Girardet, J-L.; Zhong, W.; Hong, Z.; Lang, S.; An, H. Synthesis of new 2′-β-*C*-methyl related triciribine analogues as anti-HCV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 3517. [CrossRef] [PubMed]

[39] Yuan, X.; Linhardt, R. J. Recent Advances in the Synthesis of *C*-oligosaccharides. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 1393. [CrossRef]

[40] Faul, M. M.; Huff, B. E. Strategy and methodology development for the total synthesis of polyether ionophore antibiotics. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 2407. [CrossRef]

[41] Han, Z.; Achilonu, M.C.; Kendrekar, P.S; Joubert, E.; Ferreira, D.; Bonnet, S. L.; Van der Westhuizen, J.H. Concise Syntheses of Aspalathin, a Powerful Plasma Sugar-Lowering Natural Product. *Journal of Natural Products* **2014**, *77*, 583. [CrossRef] [PubMed]

[42] Julien, B.; Tian, Z. Q.; Reid, R.; Reeves, C. D. Analyses of the ambruticin and jerangolid gene clusters of *Sorangiumcellulosum* reveals unsual mechanism of polyketide biosynthesis. *Chemistry & Biology* **2006**, *13*, 1277. [CrossRef] [PubMed]

[43] Kirshning, A.; Chen, G. W.; Drager, G.; Schuberth, I.; Tietze, L. Syntheses and biological evaluation of new glyco-modified angucyclin-antibiotics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 2347. [CrossRef][PubMed]

[44] Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. Recent developments in α-*C*-glycosides: synthesis and applications. *Carbohydrate Research* **2015**, *402*, 158. [CrossRef][PubMed]

[45] Boisan-Dinier, A.; Kessier, S. A.; Grossnik, U. The walls have ears: the role of plant CrRLK1Ls in sensing and transducing extracellular signals. *Journal of Experimental Botany* **2011**, *62*, 1581. [CrossRef][PubMed]

[46] Luo, L.; Barbault, F. Gourmaia, C.; Zhang, Y.; Maurel, F.; Hu, Y.; Fan, B.T. Cellular interaction through Lewis X cluster: theoretical studies. *Journal of Molecular Modeling* **2008**, *14*, 901. [CrossRef] [PubMed]

[47] Killiny, N.; Rashed, A.; Almeida, R. P. P. Disrupting the transmission of a vector-borne plant pathogen. *Applied and Environmental Microbiology* **2010**, *78*, 638. [CrossRef] [PubMed]

[48] Kunttu, H. M. T.; Jokinen, E. I.; Valtonen, E. T. J. Virulent and nonvirulent Flavobacterium columnare colony morphologies: characterization of chondroitin AC lyase activity and adhesion to polystyrene. *Journal of Applied Microbiology* **2011**, *111*, 1319. [CrossRef] [PubMed]

[49] Kovacevic, M.; Barisic, L.; Ribic, R.; Perokovic, V. P.; Tornic, S.; Rapic, V. Ferrocene conjugates with mannose: synthesis and influence of ferrocene aglycon on mannose-mediated adhesion of *Escherichia coli. Applied Organometallic Chemistry* **2012**, *26*, 74. [CrossRef]

[50] Li, X.; Wu, P.; Gao, G. F.; Cheng, S. Carbohydrate-functionalized chitosan fiber for influenza virus capture. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 3962. [CrossRef] [PubMed]

[51] Thoulouze, M. I.; Alcover, A. Can viruses form biofilms? *Trends in Microbiology* **2011**, *19*, 257. [CrossRef] [PubMed]

[52] Requena, M.; Bouhial, H.; Nasreddine, N.; Saidi, H.; Gody, J. C.; Aubry, S.; Gresenguet, G.; Kazatchkine, M. D.; Sekaly, R. P.; Bélec, L.; Hocini, H. Inhibition of HIV-1 transmission in trans from dendritic cells to CD4+ T lymphocytes by natural antibodies to the CRD domain of DC-SIGN purified from breast milk and intravenous immunoglobulins. *Immunology* **2008**, *123*, 508. [CrossRef] [PubMed]

[53] Wang, L.; Aryal, U. K.; Dai, Z.; Mason, A. C.; Monroe, M. E.; Tian, Z. X.; Zhou, J. Y.; Su, D.; Weitz, K. K.; Liu, T.; Camp., D. G.; Smith, R. D.; Baker, S. E.; Qian, W. J. Mapping *N*-Linked Glycosylation Sites in the Secretome and Whole Cells of *Aspergillus niger* Using Hydrazide Chemistry and Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research* **2012**, 11, 143. [CrossRef] [PubMed]

[54] De Silva, R. A.; Appulage, D. K.; Pietraskiewicz, H.; Bobbitt, K. R.; Media, J.; Shaw, J.; Valeriote, F. A.; Andreana, P. R. The entirely carbohydrate immunogen Tn-PS A1 induces a cancer cell selective immune response and cytokine IL-17. *Cancer Immunology, Immunotherapy* **2012**, *61*, 581. [CrossRef] [PubMed]

[55] Shiao, T. C.; Roy, R. Glycodendrimers as functional antigens and antitumor vaccines. *New Journal Chemistry* **2012**, 36, 324. [CrossRef]

[56] Wang, Q.; Zhou, Z.; Tang, S.; Guo, Z. Carbohydrate-Monophosphoryl Lipid A Conjugates Are Fully Synthetic Self-Adjuvanting Cancer Vaccines Eliciting Robust Immune Responses in Mouse. *ACS Chemical Biology* **2012**, *7*, 235. [CrossRef]

[57] Platen, T.; Schuler, T.; Tremel, W.; Hoffmann-Roder, A. Synthesis and Antibody Binding of Highly Fluorinated Amphiphilic MUC1 Glycopeptide Antigens. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 3878. [CrossRef]

[58] Roy, R.; Shiao, T. C. Organic chemistry and immunochemical strategies in the design of potent carbohydrate-based vaccines. *Chimia* **2011**, *65*, 24. [PubMed]

[59] Xing, G. W.; Chen, L.; Liang, F-F. Facile Synthesis of Tumor-Associated Carbohydrate Antigen Ganglioside GM_3 from Sialic Acid, Lactose, and Serine. *European Journal Organic Chemistry* **2009**, 5963. [CrossRef]

[60] Murphy, S. B. R.Rheological characterization of polymer gels and networks. *Polymer Gels and Networks* **1994,** *2,* 229. [CrossRef]
[61] Weiss, R. G.; Terech, P. Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2006. [Link]
[62] Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. Soft optical devices from self-healing gels formed by oil and sugar-based organogelators. *Angewandte Chemie International Edition* **2011,** *50,* 8021. [CrossRef] [PubMed]
[63] Wurthner, F.; Bauer, C.; Stepanenko, V., Yagai, S. A Black Perylene Bisimide Super Gelator with an Unexpected J-Type Absorption Band. *Advanced Materials* **2008,** *20,* 1695. [CrossRef]
[64] Varshney, D. B.; Friščić, T.; Sander, J. R. G.; MacGillivray, L. R. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials;* Gale, P. A.; Steed, J. W., Eds.; Wiley: Chichester, Vol. 1, 2012. [Link]
[65] Zhang, S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 1171. [CrossRef] [PubMed]
[66] Gao, X. Y.; Matsui, H. Peptide-Based Nanotubes and Their Applications in Bionanotechnology. *Advanced Materials* **2005**, *17*, 2037. [CrossRef]
[67] Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. Self-Assembling Organic Nanotubes. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 988. [CrossRef] [PubMed]
[68] Percec, V.; Dulcey, A. E.; Balagurusamy, V. S. K.; Miura, Y.; Smidrkal, J.; Peterca, M.; Nummelin, S.; Edlund, U.; Hudson, S. D.; Heiney, P. A.; Duan, H.; Maganov, S. N.; Vinogradov, S. A. Self-assembly of amphiphilic dendritic dipeptides into helical pores. *Nature* **2004**, *430*, 764. [CrossRef] [PubMed]
[69] Balachandran, V. S.; Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; John, G. Recent advances in cardanol chemistry in a nutshell: from a nut to nanomaterials. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 427. [CrossRef] [PubMed]
[70] John, G.; Sankar, B. V.; Jadhav, S. R.; Vemula, P. K. Biorefinery: A Design Tool for Molecular Gelators. *Langmuir* **2010**, *26*, 17843. [CrossRef] [PubMed]
[71] Escuder, B.; Miravet, J. F.; *Functional Molecular Gels*; RSC, 2014. [CrossRef]
[72] Weiss, R. G. The Past, Present, and Future of Molecular Gels. What Is the Status of the Field, and Where Is It Going? *Journal of The American Chemical Society* **2014**, *136*, 7519. [CrossRef] [PubMed]
[73] John, G.; Jung, J. H.; Minamikawa, H.; Yoshida, K.; Shimizu, T. Morphological Control of Helical Solid Bilayers in High-Axial-Ratio Nanostructures Through Binary Self-Assembly. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8*, 5494. [CrossRef] [PubMed]
[74] Nagarajan, S.; Ravinder, P.; Subramanian, V.; Das, T. M. Protecting group/halogen effect of *N*-glycosylamines on the self assembly of organogelator. *New Journal of Chemistry* **2010**, *34*,123. [CrossRef]
[75] Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydrate Research* **2015**, *402*, 158. [CrossRef]
[76] Bertini, B.; Moineau, C.; Denis Sinou, D.; Vill, V. Enantiopure trioxadecalin derived liquid crystals: Influence of phenyl substitution on the mesogenic properties. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2001**, *20*, 315. [CrossRef]
[77] Gu, X.; Chen, Q.; Fang, Z. A novel fluorescent probe based on ⍰-*C*-glycoside for quantification of bovine serum albumin. *Dyes and Pigments* **2017**, *139*, 334. [CrossRef]
[78] Wurthner, F.; Bauer, C.; Stepanenko, V., Yagai, S.A Black Perylene Bisimide Super Gelator with an Unexpected J-Type Absorption Band. *Advanced Materials* **2008,** *20,* 1695. [CrossRef]
[79] Varshney, D. B.; Friščić, T.; Sander, J. R. G.; MacGillivray, L. R. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials;* Gale, P. A.; Steed, J. W., Eds.; Wiley: Chichester, Vol. 1, 2012**.** [Link]
[80] Zhang, S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 1171. [CrossRef] [PubMed]
[81] Gao, X. Y.; Matsui, H. Peptide-Based Nanotubes and Their Applications in Bionanotechnology. *Advanced Materials* **2005**, *17*, 2037. [CrossRef]

[82] Ferrier, R. Unsaturated carbohydrates. Part II. Three reactions leading to unsaturated glycopyranosides. *Journal of The Chemical Society*, **1964**, 5443. [CrossRef]

[83] Ciment, D.M.; Ferrier, R. J. Unsaturated carbohydrates. Part IV. Allylic rearrangement reactions of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactal. *Journal of The Chemical Society C: Organic* **1966**, 441. [CrossRef]

[84] Ferrier, R. J.; Sankey, G. H. Unsaturated carbohydrates. Part VII. The preference shown by allylic ester groupings on pyranoid rings for the *quasi*-axial orientation. *Journal of The Chemical Society C: Organic* **1966**, 2345. [CrossRef]

[85] Ferrier, R. J.; Prasad, N. Unsaturated carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosides from tri-*O*-acetyl-D-glucal. *Journal of The Chemical Society C: Organic* **1969**, 570. [CrossRef]

[86] Gomez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; L´opez, J. C. Recent Developments in the Ferrier Rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *32*, 7221. [CrossRef]

[87] Godage, H. Y.; Fairbanks, A. J. Stereoselective synthesis of *C*-glycosides via Tebbe methylenation and Claisen rearrangement.*Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 7589. [CrossRef]

[88] Kim, H.; Men, H.; Lee, C. Stereoselective Palladium-Catalyzed *O*-Glycosylation Using Glycals. *Journal of The American Chemical Society* **2004,** *126*, 1336.[CrossRef] [PubMed]

[89] Gong, H.; Sinisi, R.; Gagne, M. R. A Room Temperature Negishi Cross-Coupling Approach to C-Alkyl Glycosides. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 1908. [CrossRef]

[90] Kusunuru, A. K.; Tatina, M.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D. Copper mediated stereoselective synthesis of C-glycosides from unactivated alkynes. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 10154. [CrossRef] [PubMed]

[91] Isobe, M.; Phoosaha, W.; Saeeng, R.; Kira, K.; Yenjai, C. Different C-Glycosidation Products of Glucal with Alkynyl or Propargyl Silanes under Acidic Conditions. *Organic. Letters* **2003**, *5*, 4883. [CrossRef] [PubMed]

[92] Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Ludtke, D. S.; Stefani, H. A. Nucleophilic Addition of Potassium Alkynyltrifluoroborates to D-Glucal Mediated by $BF_3{\cdot}OEt_2$: Highly Stereoselective Synthesis of α-*C*-glycosides. *Organic Letters* **2008**, *10*, 5215. [CrossRef] [PubMed]

[93] Lubin-Germain, N.; Hallonet, A. H.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Auge, J. Ferrier-Type Alkynylation Reaction Mediated by Indium. *Organic Letters* **2007**, *9*, 3679. [CrossRef] [PubMed]

[94] Wellington, K. W.; Benner, S. A. A review: synthesis of aryl C-glycosides via the heck coupling reaction. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309. [CrossRef] [PubMed]

[95] Ramnauth, J.; Poulin, O.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. Palladium(II) Acetate Catalyzed Stereoselective *C*-Glycosidation of Peracetylated Glycals with Arylboronic Acids. *Organic Letters* **2001**, *3*, 2013. [CrossRef] [PubMed]

[96] Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X.-W. Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Deoxy-*C*-aryl Glycosides via Palladium Catalyzed Decarboxylative Reactions. *Organic Letters* **2011**, *13*, 4608. [CrossRef] [PubMed]

[97] Bai, Y.; Kim, L. M. H.; Liao, H.; Liu, X.-W. Oxidative Heck Reaction of Glycals and Aryl Hydrazines: A Palladium-Catalyzed *C*-Glycosylation. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 8821. [CrossRef] [PubMed]

[98] Chen, H.; Luo. X.; Qiu, S.; Sun, W.; Zhang, J. TMSOTf mediated stereoselective synthesis of α-C-glycosides from unactivated aryl acetylenes. *Glycoconjugate Journal* **2017,** *34*, 13. [CrossRef] [PubMed]

[99] Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Pineschi, M.; Crotti, P. New Stereoselective â-C-Glycosidation by Uncatalyzed 1,4-Addition of Organolithium Reagents to a Glycal-Derived Vinyl Oxirane. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2173. [CrossRef] [PubMed]

[100] Ansari, A. A.; Lahiri, R.; Vankar, Y.D.The carbon-Ferrier rearrangement: an approach towards the synthesis of *C*-glycosides. *ARKIVOC* **2013,** ii, 316. [CrossRef]

[101] Bai, Y.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X.W. Palladium catalyzed stereoselective*C*-Glycosylation of Glycals with Enol Triflates. *Organic Letters* **2011**, *13*, 5648. [CrossRef] [PubMed]

[102] Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M. Synthesis and hypolipidemic activity of *N*-phthalimidomethyl tetra-*O*-acyl-α-D-mannopyranosides. *Carbohydrate Research* **2001**, *332*, 335. [CrossRef]

[103] Postema M. *C*-Glycoside Synthesis, CRC, Boc Raton, 1995. [CrossRef]

[104] Dash, A. K.; Tatina, M. Yousuf, S. K.; Raina S.; Mukherjee, D. One-pot Mukaiyama type carbon-Ferrier rearrangement of glycals: Application in the syntheses of chromanone 3-C-glycosides. *Carbohydrate Research* **2017**, *438*, 1. [CrossRef] [PubMed]

[105] Smith, D. M.; Woerpel, K. A. Electrostatic interactions in cations and their importance in biology and chemistry. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 1195. [CrossRef] [PubMed]

[106] Ionescu, A.R.; Whitfield, D.M.; Zgierski, M.Z.; Nukada, T. Investigations into the role of oxacarbenium ions in glycosylation reactions by ab initio molecular dynamics. *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 2912. [CrossRef][PubMed]

[107] Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. Stereochemical Reversal of Nucleophilic Substitution Reactions Depending upon Substituent: Reactions of Heteroatom-Substituted Six-Membered-Ring Oxocarbenium Ions through Pseudoaxial Conformers. *Journal of The American Chemical Society* **2000**, *122*, 168. [CrossRef]

[108] Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. Stereochemistry of Nucleophilic Substitution Reactions Depending upon Substituent: Evidence for Electrostatic Stabilization of Pseudoaxial Conformers of Oxocarbenium Ions by Heteroatom Substituents. *Journal of The American Chemical Society* **2003**, *125*, 15521. [CrossRef] [PubMed]

[109] Dudley, T. J.; Smoliakova, I. P.; Hoffmann, M. R. Theoretical Study of 1-Methoxy-2-sulfanylethan-1-yl Cation: Insight into Intermediates in Glycosidation Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 1247. [CrossRef]

[110] Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. Stereoselective *C*-Glycosylation Reactions of Pyranoses: The Conformational Preference and Reactions of the Mannosyl Cation.*The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 2641. [CrossRef] [PubMed]

[111] Yang, M. T.; Woerpel, K. A. The Effect of Electrostatic Interactions on Conformational Equilibria of Multiply Substituted Tetrahydropyran Oxocarbenium Ions. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 545. [CrossRef] [PubMed]

[112] Minehan, T. G.; Kishi, Y. β-selective *C*-glycosidations: lewis-acid mediated reactions of carbohydrates with silyl ketene acetals. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 6815. [CrossRef]

[113] Reddy, T. R.; Rao, D. S.; Kashyap, S. A mild and efficient Zn-catalyzed *C*-glycosylation: synthesis of C(2)–C(3) unsaturated *C*-linked glycopyranosides. *RSC Advances* **2015**, *5*, 28338. [CrossRef]

[114] Danishefsky, S.; Kerwin, J. F. On the addition of allyltrimethylsilane to glycal acetates. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 3803. [CrossRef]

[115] Gupta, P.; Kumari, N.; Agarwal, A.; Vankar, Y. D. $HClO_4{\cdot}SiO_2$ catalysed synthesis of alkyl 3-deoxy-hex-2-enopyranosides from 2-hydroxy glucal ester: application in the synthesis of a *cis*-fused bicyclic ether and a 4-amino-*C*-glucoside. *Organic Biomolecular Chemistry* **2008**, *6*, 3948. [CrossRef] [PubMed]

[116] Nagaraj, P., Ramesh, N. G. HSAB-driven regioselectivity difference in the Lewis-acid catalyzed reactions of 2-*C*-substituted glycals with sulfur and oxygen nucleophiles: direct versus allylic substitution. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9322. [CrossRef]

[117] Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra, A. K. Synthesis of 2,3-unsaturated C-glycosides by $HClO_4$–SiO_2 catalyzed Ferrier rearrangement of glycals. *Carbohydrate Research* **2005**, *340*, 749. [CrossRef][PubMed]

[118] Yaya, S.; Sorhoa, S.; Cottier, L.; Descotes, G. Synthesis of 2,3-unsaturated furanic hex- and pent-enopyranoside employing the ferrier rearrangement. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia* **2005**, *19*, 233. [CrossRef]

[119] Stevanović, D.; Pejović, A.; Damljanović, I.; Minić, A.; Bogdanović, G.A.; Vukićević, M.; Radulović, N. S.; Vukićević, R. D. Ferrier rearrangement promoted by na electrochemically generated zirconium catalyst. *Carbohydrate Research* **2015**, *407*, 111.[CrossRef][PubMed]

[120] Ferrier, R. J.; Hoberg, J. O.; Synthesis and reactions of unsaturated sugars. *Advances in Carbohydrate Chemistry Biochemistry* **2003**, *58*, 55. [PubMed]

[121] Ferrier, R. J.; Zubkov, O. A. In Organic Reactions; Overman, L. E., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York.The rearrangement of glycals to 2,3-unsaturated derivatives. **2003**, *62*, 569. [CrossRef]

[122] Ferrier, R. J. Substitution-with-allylic rearrangement reactions of glycal derivatives. *Topics Current Chemistry* **2001**, *215*, 153. [CrossRef]

[123] Houston, T. A.; Chervin, S. M.; Koreeda, M. Iodine-catalyzed Ferrier *N*-and *C*-Glycosylation Reactions. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine* **2002**, *3*, 23. [Link]

[124] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S. $InBr_3$-Catalyzed Ferrier Rearrangement: An Efficient Synthesis of *C*-Pseudoglycals. *Synthesis* **2002**, 511. [CrossRef]

[125] Smitha, G.; Reddy, C. S. $ZrCl_4$-Catalyzed Efficient Ferrier Glycosylation: A Facile Synthesis of Pseudoglycals. *Synthesis* **2004**, 834. [CrossRef]

[126] 125. Das, S. K.; Reddy, K. A.; Roy, C. A. J.; Rao, K. V. L. N.; Sachwani, R. H.; Iqval, J. Microwave-induced, $InCl_3$-catalyzed Ferrier rearrangement of acetylglycals: synthesis of 2,3-unsaturated *C*-glycosides. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 4507. [CrossRef]

[127] Ghosh, R.; De, D.; Shown, B.; Maiti, S. B. $InCl_3$-induced C-glycosylation of per-*O*-acetylglycals with allyltrimethylsilane. *Carbohydrate Research* **1999**, *321*, 1. [CrossRef]

[128] Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, D. K.*J.* $In(OTf)_3$—A New Efficient Lewis Acid Catalyst for Stereoselective *C*-Glycosylation Reactions of Glycal Derivatives. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 1623. [CrossRef]

[138]

[129] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. S.; Sunitha, C. V. $Bi(OTf)_3$ as Novel and Efficient Catalyst for the Stereoselective Synthesis of *C*-Pseudoglycals. *Synthesis* **2004**, 2523. [CrossRef]

[130] Swamy, M.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y. Zirconium(IV) Chloride Catalyzed Synthesis of 2,3-Unsaturated C, N, O, S, and Heteroaromatic Glycosylation in the Ferrier Rearrangement. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2004**, *23*, 435. [CrossRef]

[131] Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra, A. K. Synthesis of 2,3-unsaturated C-glycosides by $HClO_4$-SiO_2 catalyzed Ferrier rearrangement of glycals. *Carbohydrate Research* **2005**, *340*, 749. [CrossRef] [PubMed]

[132] Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A.; Nardi, M.; Russo, B.; Tagarelli, A. $Er(OTf)_3$ as New Efficient Catalyst for the Stereoselective Synthesis of *C*-Pseudoglycals. *Synthesis* **2006**, 332. [CrossRef]

[133] Reddy, C. R.; Rao, N. N.; Sudhakar, A. Exploration of Molybdenum(V) Chloride as a Lewis Acid Catalyst in Various C-C Bond Formation Reactions. *Letters in Organic Chemistry* **2008**, *5*, 473. [CrossRef]

[134] Anjaiah, S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. Carbon-Ferrier rearrangements in ionic liquids using $Yb(OTf)_3$ as catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, *214*, 133. [CrossRef]

[135] Suryakiran, N.; Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Venkateswarlu, Y. Mild and Highly Efficient Stereoselective Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycopyranosides using $La(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ as a Catalyst: Ferrier Rearrangement. *Synthetic Communications* **2008**, *38*, 170. [CrossRef]

[136] Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. Scope of $AuCl_3$ in the activation of per-*O*-acetylglycals. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139. [CrossRef]

[137] Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. Ferrier-Type Alkynylation Reaction Mediated by Indium. *Organic Letters* **2007**, *9*, 3679. [CrossRef] [PubMed]

[139] Ayed, C.; Picard, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Augé, J. Synthesis of alkynes and alkynyl iodides bearing a protected amino alcohol moiety as functionalized amino acids precursors. *Science China Chemistry* **2010**, *53*, 1921. [CrossRef]

[140] Vieira, A. S.; Ferreira, F. P.; Fiorante, P. F.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. Nucleophilic addition of potassium organotrifluoroborates to chiral cyclic *N*-acyliminium ions: stereoselective synthesis of functionalized *N*-heterocycles. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3306. [CrossRef]

[141] Stefani, H. A.; Cellab, R.; Vieira, A. S. Recent advances in organotrifluoroborates chemistry. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623. [CrossRef]

[142] Brawn, R. A.; Panek, J. S. Stereoselective C-Glycosidations with Achiral and Enantioenriched Allenylsilanes. *Organic. Letters* **2010**, *12*, 4624. [CrossRef][PubMed]

[143] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandraiah, L.; Reddy, K. S. $LiBF_4$-mediated *C*-glycosylation of glycals with allyltrimethylsilane: a facile synthesis of allyl *C*-glycosylic compounds. *Carbohydrate Research* **2001**, *332*, 221. [CrossRef]

[144] Gemmell, N.; Meo, P.; Osborn, H. M. I. Stereoselective Entry to β-Linked *C*-Disaccharides Using a Carbon-Ferrier Reaction. *Organic Letters* **2003**, *5*, 1649.[CrossRef][PubMed]

[145] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chary, D. N.; Madavi, C.; Kunwar, A. C. First example of the carbon-Ferrier rearrangement of glycals with isocyanides: a novel synthesis of *C*-glycosyl amides.*Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 81.[CrossRef]

[146] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Raman, J. V.; Niranjan, N.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. $InCl_3$-catalyzed stereoselective synthesis of *C*-glycosyl heteroaromatics. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2095. [CrossRef]

[147] Cook, M. J.; Fletcher, J. J. E.; Gray, D.; Lovell, P. J.; Gallagher, T. Highly stereoselective addition of organozinc reagents to pentopyranose derived glycals: effect of protecting group and assignment of *C*-glycoside stereochemistry. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5085. [CrossRef]

[148] Xue, S.; Han, K.-Z.; Zheng, X.-Q.; Guo, Q.-X. Synthesis of alkyl and aryl *C*-pyranosides using organozinc reagents via a Ferrier-type rearrangement. *Carbohydrate Research* **2005**, *340*, 303.[CrossRef][PubMed]

[149] Steinhuebel, D. P.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. Stereoselective Organozinc Addition Reactions to 1,2-Dihydropyrans for the Assembly of Complex Pyran Structures. *Organic Letters* **2002**, *4*, 293. [CrossRef] [PubMed]

[150] Schneider, U.; Dao, H. T.; Kobayashi, S. Unusual Carbon–Carbon Bond Formations between Allylboronates and Acetals or Ketals Catalyzed by a Peculiar Indium(I) Lewis Acid. *Organic Letters* **2010**, *12*, 2488. [CrossRef] [PubMed]

[151] Drew, M. D.; Wall, M. C.; Kim, J. T.Stereoselective propargylation of glycals with allenyltributyltin(IV) via a Ferrier type reaction. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 2833. [CrossRef]

[152] Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S. Phosphomolybdic acid supported on silica gel: a mild, efficient and reusable catalyst for the synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides by Ferrier rearrangement. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6095. [CrossRef]

[153] Misra, A. K.; Tiwari, P.; GeetanjaliAgnihotri, G.; Synthesis of 2,3-unsaturated *C*-glycosides by $HClO_4$–SiO_2catalyzed Ferrier rearrangement of glycal. *Carbohydrate Research* **2005**, *340*, 749. [CrossRef]

[154] Lin, H.; Du, W.; Chang, C.; Lin, C.; Synthesis of 8-(*S*)-methoxy-11-desmethyl laulimalide: a novel laulimalide analogue.*Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5071. [CrossRef]

[155] Gammon, D. W.; Steenkamp, D. J.; Mavumengwana, V.; Marakalala, M. J.; Mudzunga, T. T.; Hunter. R.; Munyololo, M. Conjugates of plumbagin and phenyl-2-amino-1-thioglucoside inhibit MshB, a deacetylase involved in the biosynthesis of mycothiol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 2501. [PubMed] [CrossRef]

[156] Gerard, B.; Marie, J.-C.; Pandya, B. A.; Lee IV, M. D.; Liu, H.; Maracaurelle, L. A. Large-Scale Synthesis of All Stereoisomers of a 2,3-Unsaturated *C*-Glycoside Scaffold. *The Journal*

of Organic Chemistry **2011**, *76*, 1898. [CrossRef] [PubMed]

[157] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chary, D. N.; Madavi, C.; Kunwar, A. C. First example of the carbon-Ferrier rearrangement of glycals with isocyanides: a novel synthesis of *C*-glycosyl amides. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 81. [CrossRef]

[158] Brawn, R. A.; Panek, J. S. Stereoselective *C*-Glycosidations with Achiral and Enantioenriched Allenylsilanes. *Organic Letters* **2010**, *12*, 4624. [CrossRef][PubMed]

[159] Zeitouni, J.; Norsikian, S.; Lubineau, A.A convenient new route to protected and free 2,6-anhydro-D-glycero-D-gulo-heptoses (1-formyl-β-D-glucopyranosides). *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7761. [CrossRef]

[160] Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 1352. [CrossRef] [PubMed]

[161] Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. The Aldol Addition Reaction: An Old Transformation at Constant Rebirth. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8*, 36. [CrossRef] [PubMed]

[162] Tao, Y.; Ding, N.; Ren, S.; Li, Y. Heck-type cross-coupling between halo-*exo*-glycals and *endo*-glycals: a practical way to achieve *C*-glycosidic disaccharides. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6101. [CrossRef]

[163] Merino, P.; Tejero, T.; Marca, E.; Gomollon-Bel, F.; Delso, I.; Matute, R. Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of *C*-Glycosides and Related Compounds. *Heterocycles* **2012**, *86*, 791. [CrossRef]

[164] Dey, S.; Jayaraman, N.Branching out at *C*-2 of septanosides. Synthesis of 2-deoxy-2-*C*-alkyl/aryl septanosides from a bromo-oxepine. *Beilstein Journal Organic Chemistry* **2012**, *8*, 522. [CrossRef][PubMed]

[165] Ghosh, S.; Pradhan, T. K. Stereoselective Total Synthesis of (+)-Varitriol, (−)-Varitriol, 5′-*epi*-(+)-Varitriol, and 4′-*epi*-(−)-Varitriol from D-Mannitol. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *75*, 2107. [CrossRef] [PubMed]

[166] Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *C*-Nucleosides: Synthetic Strategies and Biological Applications. *Chemical Reviews* **2009**, *9*, 6729. [CrossRef] [PubMed]

[167] Li, H.-H.; Ye, X.-S. Regio- and stereo-selective synthesis of aryl 2-deoxy-*C*-glycopyranosides by palladium-catalyzed Heck coupling reactions of glycals and aryl iodides. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 3855. [CrossRef][PubMed]

[168] Giguere, D.; Patnam, R.; Juarez-Ruiz, J. M.; Neault, M.; Roy, R. Catalytic synthesis of novel 4-*C*-glycosyl coumarins using a domino Heck reaction/lactonization process. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4254. [CrossRef]

[169] Xiong, D.-C.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. Oxidant-Controlled Heck-Type *C*-Glycosylation of Glycals with Arylboronic Acids: Stereoselective Synthesis of Aryl 2-Deoxy-*C*-glycosides. *Organic Letters* **2009**, *11*, 1709. [CrossRef] [PubMed]

[170] Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X.-W. Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Deoxy-*C*-aryl Glycosides via Palladium Catalyzed Decarboxylative Reactions. *Organic Letters* **2011**, *13*, 4608. [CrossRef][PubMed]

[171] Leidy, M. R.; Hoffman, J. M.; Pongdee, R. Preparation of *C*-arylglycals via Suzuki-Miyaura cross-coupling of dihydropyranylphosphates. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6889. [CrossRef]

[172] Loeppenberg, M.; Mueller, H.; Pulina, C.; Oddo, A.; Teese, M.; Jose, J.; Holl, R. Synthesis and biological evaluation of flexible and conformationally constrained LpxC inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 6056. [CrossRef] [PubMed]

[173] Chen, Q.; Zhong, Y.; O'Doherty, G. A. Convergent *of new* synthesis of vineomycinone B_2methyl ester. *Chemical Communications* **2013**, 6806. [CrossRef] [PubMed]

[174] Liang, D.; Luo, H.; Liu, Y.-F.; Hao, Z.-Y.; Wang, Y.; Zhang, C.-L.; Zhang, Q.-J.; Chen, R.-Y.; Yu, D.-Q. Lysilactones A–C, three 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one glycosides from *Lysimachia clethroides*, total synthesis of Lysilactone A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2093. [CrossRef]

[175] Cobo, I.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Boutureira, O.; Davis, B. G.Phosphine-Free Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Aqueous Media Enables Access to 2-*C*-Aryl-Glycosides.

[176] *Organic Letters* **2012**, *14*, 1728. [CrossRef] [PubMed]

[177] Zhong, W.; Moya, C.; Jacobs, R. S.; Little, R. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7011. [CrossRef] [PubMed] Handa, M.; Scheidt, K. A.; Bossart, M.; Zheng, N.; Roush, W. R. Studies on the Synthesis of Apoptolidin A. 1. Synthesis of the C(1)−C(11) Fragment. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 1031. [CrossRef] [PubMed]

[178] Koester, D. C.; Kriemen, E.; Werz, D. B. Flexible Synthesis of 2-Deoxy-*C*-Glycosides and (1→2)-, (1→3)-, and (1→4)-Linked *C*-Glycosides. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 2985. [CrossRef] [PubMed]

[179] Awad, L.; Demange, R.; Zhu, Y. H.; Vogel, P. The use of levoglucosenone and isolevoglucosenone as templates for the construction of C-linked disaccharides. *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 1235. [CrossRef][PubMed]

[180] Koo, B.; McDonald, F. E. Synthesis of the Branched *C*-Glycoside Substructure of Altromycin B. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3621. [CrossRef][PubMed]

[181] Yu, X.; Dai, Y.; Yang, T.; Gagne, M. R.; Gong, H. Facile synthesis of salmochelin S1, S2, MGE, DGE, and TGE. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 144. [CrossRef]

[182] Gong, H.; Gagne, M. R. Diastereoselective Ni-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Approach to Saturated, Fully Oxygenated *C*-Alkyl and *C*-Aryl Glycosides. *Journal of The. American Chemical Society* **2008**, *130*, 12177. [CrossRef][PubMed]

[183] Ousmer, M.; Boucard, V.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Auge, J.; Jacques, J. Gram-Scale Preparation of a *p*-(C-Glucopyranosyl)-L-phenylalanine Derivative by a Negishi Cross-Coupling Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 1216. [CrossRef]

[184] Fakha, G.; Sinou, D. Epoxidation and Bis-hydroxylation of C-Phenyl-$\Delta^{2,3}$-glycopyranosides. *Molecules* **2005**, *10*, 859. [CrossRef]

[185] Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan T. Synthesis of C-aryl-$\Delta^{2,3}$-glycopyranosides via uncatalyzed addition of triarylindium reagents to glycals. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5197. [CrossRef]

[186] Xu, X.; Fakha, G.; Sinou, S. Stereoselective synthesis of *C*-glycosyl analogues of phenylalanine. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7539. [CrossRef]

[187] Franz, A. H.; Gross, P. H.; Samoshin, V. V. Syntheses of small cluster oligosaccharide mimetics. ARKIVOC **2008**, i, 271. [Link]

[188] Yeager, A.R.; Min, G. K.; Porco, J.A.; Schaus, S. E. Exploring skeletal diversity via ring contraction of glycal-derived scaffolds. *Organic Letters* **2006**, *8*, 5065. [CrossRef] [PubMed]

[189] Mendonça, F. J. B.; dos Anjos, J. V.; Sinou, D.; de Melo, S.J.; Srivastava, R.M. Palladium-catalyzed alkynylation (Sonogashira coupling) at C-5 of the uracil moiety in modified unsaturated pyranosyl nucleosides. *Synthesis* **2007**, 1890. [CrossRef]

[190] Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M. Stereocontrolled palladium(0)-catalyzed preparation of unsaturated azidosugars: An easy access to 2- and 4-aminoglycosides. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271. [CrossRef]

[191] Mrozowski, R. M.; Sansuaky, Z. M.; Vemula, R.; Wu, B.; Zhang, Q.; Lannigan, D. A.; O'Doherty, G. A. Synthesis and biological evaluation of C6''-substituted C4'' amide analogues of SL0101. *Organic Letters* **2014**, *16*, 5996. [CrossRef] [PubMed]

[192] Kriek, N. M. A. J.; van der Hout, E.; Kelly, P.; van Meijgaarden, K. E.; Geluk, A.; Ottenhoff, T. H. M.; van der Marel, G. A.; Overhand, M.; van Boom, J.H.; Valentijn, A. R. P. M.; Overkleeft, H. S. Synthesis of novel tetrahydropyran-based dipeptide isosters by Overman rearrangement of 2,3-didehydroglycosides. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2418. [CrossRef]

[193] Ansari, A. A.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D. Efficient carbon-Ferrier rearrangement on glycals mediated by ceric ammonium nitrate: Application to the synthesis of 2-deoxy-2-amino-*C*-glycoside. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 300. [CrossRef][PubMed]

[194] McGarvey, G. J.; Benedum, T. E.; Schmidtmann, F. W. Development of Co- and Post-Translational Synthetic Strategies to *C*-Neoglycopeptides. *Organic Letters* **2002**, *4*, 3591. [CrossRef][PubMed]

[195] Westermann, B., Walter, A., Diedrichs, N. Diastereoselective Synthesis of C-Glycosylated Amino Acids with Lactams as Peptide Building Blocks. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38*, 3384. [CrossRef] [PubMed]

[196] Cipolla L.; Ferla, B. L.; Lay, L.; Peri, F.; Nicotra, F. Stereoselective synthesis of α-*C*-glycosides of *N*-acetylgalactosamine. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 295. [CrossRef]

[197] SanMartin, R.; Tavassoli, B.; Walsh, K. E.; Walter, D. S.; Gallagher, T. Radical-mediated synthesis of alpha-*C*-glycosides based on *N*-acyl galactosamine. *Organic Letters* **2000**, *2*, 4051. [CrossRef] [PubMed]

[198] Bouvet, V. R.; Ben, R. N. A short and economical synthesis of orthogonally protected C-linked 2-deoxy-2-acetamido-alpha-D-galactopyranose derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 3619. [CrossRef] [PubMed]

[199] Yang, Y.; Yu, B. Recent Advances in the Chemical Synthesis of *C*-Glycosides. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 12281. [CrossRef] [PubMed]