



HAL
open science

Design et synthèse stéréocontrôlée d'oligoglycomimétiques de type phostone et hydroxylamine

Angélique Ferry

► **To cite this version:**

Angélique Ferry. Design et synthèse stéréocontrôlée d'oligoglycomimétiques de type phostone et hydroxylamine. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112264 . tel-01087126

HAL Id: tel-01087126

<https://theses.hal.science/tel-01087126v1>

Submitted on 25 Nov 2014

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

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

UNIVERSITE PARIS-SUD
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY
ED470
DISCIPLINE CHIMIE ORGANIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue le 8 novembre 2013 devant la Commission d'examen

par

Angélique FERRY

**DESIGN ET SYNTHÈSE STÉRÉOCONTRÔLÉE
D'OLIGOGLYCOMIMÉTIQUES DE TYPE
PHOSTONE ET HYDROXYLAMINE**

M. le Professeur	David AITKEN	Examineur
M. le Professeur	Jean-Luc PIRAT	Rapporteur
M. le Professeur	Philippe COMPAIN	Rapporteur
M. le Docteur	Xavier GUINCHARD	Examineur
M. le Docteur	Bernard DELPECH	Directeur de thèse
M. le Professeur	David CRICH	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens, tout d'abord, à remercier les Professeurs David Crich et Max Malacria de m'avoir accueilli à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et de m'avoir permis d'y effectuer mon travail de thèse.

Je remercie également les Professeurs David Aitken, de l'Université de Paris XI, Jean-Luc Pirat de l'ENSCM et Philippe Compain de l'Université de Strasbourg pour avoir accepté de juger mon travail et de s'être déplacé le jour de ma soutenance.

Un grand merci à mon directeur de thèse, le Professeur David Crich, qui m'a fait partager ses connaissances et qui m'a soutenue et encadrée tout au long de ces trois années, aussi bien de la France que des Etats-Unis. Il a toujours su me redonner confiance malgré les aléas de la chimie et m'a toujours défendue face aux critiques.

Merci du fond du cœur à Xavier Guinhard qui non seulement a été un très bon pédagogue qui m'a transmis sa passion de la recherche mais également un très bon soutien qui a toujours su m'écouter et trouver les mots justes dans mes coups de stress ou mes baisses de moral. Il m'a été d'une grande aide scientifique dans l'avancement de mon projet grâce à sa détermination, son expérience et a toujours fait preuve d'une grande gentillesse et d'une grande patience même face à ma maladresse et mon côté désordonné. Il a toujours été disponible (même pendant ses vacances) pour discuter et s'est toujours investi pour que ma thèse se passe au mieux. Je suis également très reconnaissante à Bernard Delpech qui a accepté de devenir mon directeur de thèse après le départ de David Crich et qui a toujours répondu au mieux, avec beaucoup de gentillesse, à mes problèmes de chimie.

Merci aussi à Gaëlle qui a partagé pendant deux ans le sujet des glycomimétiques avec moi et qui, par sa bonne humeur et sa générosité, m'a permis de relativiser les petits problèmes du quotidien. Elle m'a toujours apporté son aide et a été présente aussi bien pour écouter que pour raconter les dernières nouvelles. Une attention aussi pour Amandine qui m'a supportée pendant deux ans et a été ma co-paillasse pendant un an. Elle m'a toujours donné des bons conseils et m'a offert le couvert tous les lundi soirs avant la séance de sport, histoire de se changer les idées.

Je remercie aussi toutes les personnes qui ont partagé mon laboratoire pendant ces trois années et qui ont su m'offrir de grands moments de rigolade. Merci à Cécile pour sa bonne humeur et sa gentillesse, merci à David (qui me supporte depuis son stage de master) pour son écoute et sa sympathie, merci à Anne-Laure pour son « peps » et les nombreuses discussions que nous avons eues (sur des sujets aussi bien sérieux que légers), merci à Valérian (Valou) pour sa générosité et sa

capacité à mettre une bonne ambiance au labo, et merci également à Sébastien, Lei et Hervé (Hervinou).

Des remerciements aussi à toute mon équipe d'adoption (les Marinetti : Angela, Arnaud, Jean-François, Jérémie, Keihann, Kévin, Yang, Maxime, Paul, Fred, Hélène, Mélanie, Catherine) avec qui j'ai partagé les repas de midi la dernière année, les séminaires et les sorties d'équipe. Merci particulièrement à Angela Marinetti pour sa gentillesse ainsi que pour m'avoir permis de présenter mes travaux lors d'une communication orale au congrès PhoSciNet et à Jérémie pour avoir testé mes phostones et thiophostones en catalyse.

Je remercie aussi les services communs, particulièrement Jean-François Gallard pour ses conseils, Karim Hammad pour les réunions « potins », Nicolas Elie et Olinda Gimello pour avoir été toujours disponibles pour mes problèmes de masse au cours de ces trois années. Je tiens aussi à remercier le service informatique, toujours prêt à m'aider patiemment en cas de problème.

Un petit mot pour tous les doctorants de mon année (Olga, Marion, Corinne, Xavier, Keihann, Jérémie, Geoffroy, Alexandre, Jean-Pierre) avec qui j'ai pu partager mes histoires de labo et mes questions durant le repas du vendredi midi et qui ont toujours été très sympas.

Plus généralement, je remercie toutes les personnes de l'institut que j'ai pu côtoyer tout au long de ces trois dernières années, avec qui j'ai pu échanger quelques mots ou juste un sourire.

Un grand merci à mon amie de très longue date, Alexandra, qui a toujours trouvé un peu de temps pour passer me voir lors de mes passages en Alsace et sur qui je peux toujours compter. Elle a su comprendre mes problèmes et mon stress, que j'arrivais à oublier grâce à son humour et son grain de folie. Que d'années passées depuis la cour de l'école où on dansait sur la musique des Spice Girls !

Merci de tout mon cœur à Etienne (Loulou) qui partage mon quotidien et me comble depuis plus de quatre ans. Même pendant mes coups de blues, il a su me redonner le sourire et me remotiver. Sa présence rassurante et sa gentillesse m'ont été plus qu'indispensables. Merci à lui d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments et de m'apporter autant de bonheur.

Enfin un grand merci rempli d'affection à mes parents qui m'ont permis de faire ces études et m'ont soutenue durant toutes ces années. Ils ont toujours accepté mes choix de vie et ont pris le temps de s'intéresser et d'écouter mes histoires de chimie.

« L'expérience ne se trompe jamais, ce sont nos jugements qui se trompent. »

[Léonard de Vinci]

SOMMAIRE

ABBRÉVIATIONS	11
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	15
I. L'importance des polysaccharides	15
a) Généralités	15
b) Les β -glucanes	16
1) <i>Structure et origines</i>	16
2) <i>Activités biologiques</i>	17
• Les processus de l'immunité : quelques notions	17
• L'action des β -glucanes	18
3) <i>Relation structure-activité (RSA)</i>	19
4) <i>Applications thérapeutiques</i>	20
• Cancer	20
• Infections virales	20
• Infections bactériennes	20
• Infections fongiques	21
• Maladies coronariennes	21
• Diabète	22
• Cicatrisation des plaies	22
• Effets secondaires	22
c) Les mannanes	23
1) <i>Les α-mannanes</i>	23
• Structure et origine	23
• Activités biologiques	23
• Applications thérapeutiques	24
2) <i>Les β-(1\rightarrow2)-mannanes</i>	24
• Structure et origine	24
• Activités biologiques et RSA	25
• Applications thérapeutiques	25
3) <i>Les β-(1\rightarrow4)-mannanes</i>	26
• Structure et origine	26
• Activités biologiques et applications thérapeutiques	26
II. L'enjeu de la synthèse	27

a)	Les inconvénients des extraits biologiques	27
b)	Les challenges à relever	27
c)	Les méthodes synthétiques développées	28
1)	<i>Les synthèses de β-glucanes</i>	29
2)	<i>Les synthèses de mannanes</i>	33
•	Les α -mannanes	33
•	Les β -mannanes	36
d)	Synthèse des glycanes : bilan	37
III.	L'alternative des glycomimétiques	38
a)	Modification au niveau de l'oxygène exocyclique anomérique	38
1)	<i>Les S-glycosides</i>	39
2)	<i>Les C-glycosides</i>	41
3)	<i>Les N-glycosides</i>	44
b)	Modification au niveau de l'oxygène endocyclique	45
1)	<i>Les thioglycosides</i>	46
2)	<i>Les carboglycosides</i>	46
3)	<i>Les azaglycosides</i>	47
c)	Modification au niveau du carbone anomérique	50
1)	<i>Les phostones</i>	51
2)	<i>Les iminosucres</i>	52
d)	Carbonucléotoïdes et carbopeptoides	53
e)	Les glycomimétiques : un bilan	54
IV.	Projet : nouveaux substituts du centre anomérique : synthèse de glycomimétiques de type phostone et hydroxylamine	54
CHAPITRE 2 : LES GLYCOMIMÉTIQUES DE TYPE PHOSTONE		57
I.	Stratégie synthétique	57
a)	Introduction	57
b)	P(V) <i>versus</i> P(III) : un choix à faire	57
II.	Construction des unités phostones P(V) énanti- et diastéréopures	61
a)	Synthèse de phostones : précédents bibliographiques	61
b)	Hydrophosphonylations asymétriques d'aldéhydes	64
1)	<i>Bibliographie</i>	64
2)	<i>Application à la synthèse des phostones</i>	67
c)	Protection des alcools secondaires	71
1)	<i>Protection par un acétyle</i>	71
2)	<i>Protection par un éther de benzyle</i>	73

	d) Stratégie alternative pour l'obtention de glucophostones	75
III.	Réduction des phostones en dérivés de type H-phosphinate	77
IV.	Amélioration de la voie de synthèse	82
	a) Addition d'un dialkoxyphosphine-borane sur l'aldéhyde 81	83
	b) Cyclisation	84
	c) Protection de l'alcool en position 2 des phosphonite-boranes d'éthyle 112	85
	d) Déséthylation	85
	e) Transalkoxylation	86
	f) Protection de l'alcool en position 2 des phosphonites-borane de méthyle 105	87
V.	Réaction de couplage entre les phosphonites-borane et les alcools	88
	a) Couplages de H-phosphinates et phosphites-borane avec des alcools : Etat de l'art	89
	b) Couplages des phosphonites-borane avec des alcools	90
	1) <i>Stratégie de synthèse et aspects stéréochimiques</i>	90
	2) <i>Série α-2-OBn-mannophosphonite-borane 107mα</i>	91
	• Mise au point des conditions réactionnelles	91
	• Rationalisation pour la stéréosélectivité observée	92
	3) <i>Série 2-OAc-glucophosphonite-borane 108g</i>	93
	• Mise au point des conditions réactionnelles	93
	• Rationalisation pour la stéréosélectivité observée	95
	4) <i>Série α-2-OAc-mannophosphonite-borane 108mα</i>	98
	• Mise au point des conditions réactionnelles	98
	• Rationalisation pour la stéréosélectivité observée	99
	5) <i>Séries α-2-OAll et 2-OMOM-glucophosphonite-borane 117gα et 118gα</i>	102
	• Mise au point des conditions réactionnelles	102
	• Rationalisation pour la stéréosélectivité observée	103
	c) Bilan des couplages	104
	d) Applications des conditions de couplage mises au point	105
	1) <i>Avec divers alcools</i>	105
	2) <i>Exemples particuliers de synthèse de dimères phostone-phostone</i>	109
	• Synthèse des accepteurs phostone	109
	• Couplages	110
VI.	Oxydation et déprotection	111
	a) Oxydation	111

b)	Déprotections finales	113
1)	<i>Déprotections des produits perbenzylés</i>	114
2)	<i>Déprotections des produits de couplage présentant des fonctions esters</i>	115
VII.	Attribution de la stéréochimie	117
a)	Détermination par clichés de diffraction des rayons X	117
b)	Détermination par les méthodes spectroscopiques	118
1)	<i>RMN-¹H et RMN-³¹P</i>	118
2)	<i>Spectroscopie IR</i>	122
VIII.	Application en catalyse asymétrique	122
IX.	Conclusion et perspectives	129
a)	Conclusion des travaux	129
b)	Perspectives envisagées	132
CHAPITRE 3 :	LES GLYCOMIMÉTIQUES DE TYPE HYDROXYLAMINE	135
I.	Introduction	135
a)	Choix du lien glycomimétique	135
b)	Stratégie synthétique	136
II.	Construction des monomères N-alkoxypipéridines polyhydroxylées	138
a)	Construction de pipéridines polyhydroxylées : état de l'art	138
1)	<i>A partir d'hétérocycliques azotés</i>	138
2)	<i>Par amidation intramoléculaire</i>	139
3)	<i>Par extension/contraction de cycle</i>	140
4)	<i>Par aldolisation intramoléculaire</i>	141
5)	<i>Par cycloaddition</i>	142
6)	<i>Par métathèse cyclisante, Michael intramoléculaire, annélation de carbamate et aza-Wittig intramoléculaire</i>	142
7)	<i>Par alkylation</i>	143
8)	<i>Par amination réductrice intramoléculaire</i>	144
9)	<i>Par double amination réductrice</i>	145
b)	Synthèse des monomères N-alkoxypipéridines polyhydroxylées	146
1)	<i>Stratégie synthétique</i>	146
2)	<i>Synthèse de dialdéhydes polyhydroxylés : état de l'art</i>	147
3)	<i>Application à nos substrats : travaux préliminaires (effectués par le Dr. Gaëlle Malik)</i>	150
c)	Double amination réductrice (DAR) avec une hydroxylamine et étude conformationnelle des N-alkoxypipéridines obtenues travaux préliminaires (effectués par le Dr. Gaëlle Malik)	152

1) Mise au point de conditions pour la DAR avec une hydroxylamine	152
2) Etude conformationnelle des N-alkoxy-pipéridines obtenues	155
III. Introduction d'une fonction O-NHR en position 3 du cycle pipéridine	157
a) Méthodologie	157
b) Application à différents époxydes	163
c) Application au 1,2-époxy-cyclopentane 246	165
IV. Construction des monomères possédant une fonction O-NHR en position 3 du cycle pipéridine	165
a) Critère pour le choix du groupement protecteur R	165
b) Stratégie impliquant le groupement Fmoc	166
1) Introduction du groupement Fmoc	166
2) Coupure oxydante et DAR	166
c) Stratégie impliquant le groupement phthalimide	167
1) Introduction du groupement phthalimide	167
2) Coupure oxydante et DAR	168
d) Acylation/alkylation de la fonction O-NHFmoc	169
e) Stratégie impliquant la combinaison (Fmoc)(Boc)	171
f) Stratégie impliquant la combinaison (Boc)(Boc)	172
1) Introduction des groupements Boc	172
2) Coupure oxydante et DAR	173
3) Clivage des groupements Boc	174
V. Construction d'un dimère glycomimétique de type hydroxylamine	175
a) DAR entre l'hydroxylamine 327 et le dialdéhyde 241	175
b) DAR entre l'hydroxylamine 327 et le dialdéhyde 326	175
c) Clivage des groupements Boc	176
VI. Conclusion et perspectives	176
a) Conclusion des travaux	176
b) Perspectives envisagées	178
CONCLUSION GÉNÉRALE	181
GLOSSAIRE	185
PARTIE EXPÉRIMENTALE	187
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	323

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

Ac	Acétyle
Act	Activateur
Ad	Adamantyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
All	Allyle
Alloc	Allyloxy-carbonyle
anhydr.	Anhydride
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
ARN	Acide ribonucléique
B ⁻	Base
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BIPHEP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxy-carbonyle
BOM	Benzyloxyméthyle
BOP	Hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium
BOPCI	Chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
Conv.	Conversion
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCA	Acide dichloroacétique
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	Azodicarboxylate d' <i>iso</i> -propyle
DIBAL	Hydrure de di <i>isobutyl</i> aluminium
DIEA	Di <i>isopropyl</i> éthylamine
DIPAMP	Ethane-1,2-diylbis[(2-méthoxyphényl)phénylphosphane
DIPEA	Di <i>isopropyl</i> éthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMT	Diméthoxytrityle
DTBAD	Azodicarboxylate de <i>tert</i> -butyle
ee	Excès énantiomérique
éq	Equivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
Fmoc	Fluorénylméthylloxycarbonyle
Glc	Glucopyranosyle
GP	Groupement partant
HATU	Hexafluorophosphate de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPT	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Im	Imidazolyle
Ipc	Isopinocamphéyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle
IR	Infrarouge
LC-MS	Chromatographie liquide – Spectrométrie de masse
Man	Mannopyranosyle
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperoxybenzoïque
Me	Méthyle
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyle

MP	<i>para</i> -Méthoxyphényl
MPEG	Poly(éthylène glycol) ω -monométhyléter
ms	Milliseconde
Ms	Méthane sulfonyle
MTBE	Ether de <i>tert</i> -butyle et de méthyle
MW	Micro-onde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
NAP	2-naphthylméthyle
ND	non déterminé
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
Ns	Nosyle
NT	Nitrotriazole
Nu	Nucléophile
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
P	Groupement protecteur
Ph	Phényle
phth	Phthalimide
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
pyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytrypyrrolidinophosphonium
pyNTP	Héxafluorophosphate de 3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium
pyr	Pyridine
Ra	Raney
Rdt	Rendement
Red-Al	Bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMN-VT	Résonance magnétique nucléaire à température variable
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
S _N	Substitution nucléophile
SPINOL	1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol
T	Température
t.a.	Température ambiante

TADDOL	α,α,α -Tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBOx	Bis(8-quinolinato) “attaché”
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TM	Tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
Tr	Trityle
Ts	Tosyle
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
VAPOL	2,2'-Diphényl-(4-biphénanthrol)
Z	Carboxybenzyle

CHAPITRE 1 : Introduction

CHAPITRE 1 :

Introduction

I. L'importance des polysaccharides

a) Généralités

Les polysaccharides (ou glycanes) sont des macromolécules formées par l'enchaînement d'un grand nombre de sucres élémentaires (*Figure 1*).

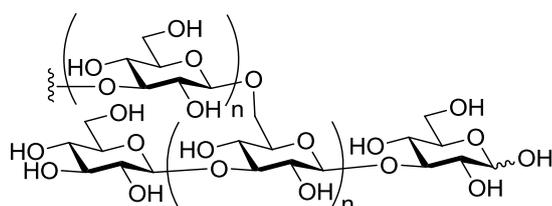


Figure 1 : Exemple de glycane ramifié

Les structures des polysaccharides diffèrent par la présence (ou non) de chaînes latérales, du degré de branchement, de la taille de la chaîne et de la structure tertiaire. Identifier le nombre de structures de type glycane dans une cellule ou un organisme, ou plus généralement le « glycome », est rendu compliqué par la multitude de biomolécules qui contiennent des sucres et leur complexité structurale.

Chaque lien glycosidique qui connecte deux sucres, implique un centre stéréogénique, appelé centre anomérique, qui peut adopter deux configurations, que l'on nomme communément α et β . L'anomère α est celui qui, en projection de Fisher, positionne le groupe hydroxyle anomérique du même côté que le groupe hydroxyle du dernier centre stéréogène tandis que l'anomère β place l'hydroxyle anomérique du côté opposé à l'hydroxyle du dernier centre stéréogène (*Figure 2*). La grande majorité des sucres naturels sont de configuration D (dérivant du glycéraldéhyde dextrogyre).

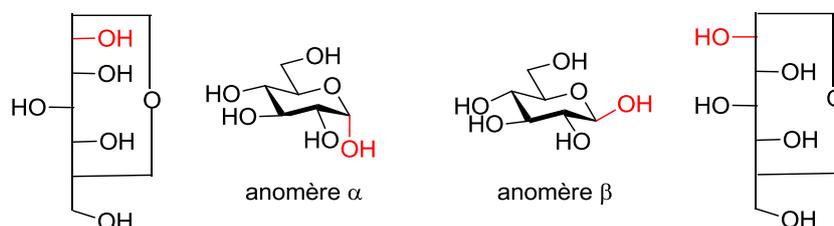


Figure 2 : Configurations anomériques : exemple du D-glucose

Au niveau cellulaire, ces polymères sont ubiquitaires* et possèdent de nombreuses fonctions biologiques. Ils interviennent notamment dans la constitution de la matière vivante, comme par exemple la cellulose (constituant de la paroi des cellules végétales), l'acide hyaluronique (constituant des articulations), ou encore la chitine (composant de l'exosquelette des insectes et des arthropodes, ainsi que de la paroi des champignons). Les polysaccharides ont également un rôle énergétique puisque ce sont les molécules-clés dans de nombreuses transformations métaboliques.

Mais ces polymères ont également une grande importance dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire hôte/pathogène. En effet, ils sont largement présents à la surface cellulaire sous forme de glycoconjugués, tels que les peptidoglycanes ou les glycolipides. Le système immunitaire inné (présent dès la naissance et relativement non spécifique) identifie les pathogènes grâce aux sucres exprimés à leur surface,¹ qui sont conservés dans l'évolution des microbes et structurellement distincts des macromolécules exprimées à la surface des cellules de mammifères.² Les oligosaccharides présents à la surface cellulaire déterminent également les groupes sanguins humains³ et sont impliqués dans le développement, les fonctions et la survie cellulaires.⁴ Ils sont en effet directement impliqués dans de nombreux processus biologiques importants tels que l'immunostimulation.⁵

Etant donné les nombreux rôles de ces macromolécules au niveau biologique, les applications potentielles des glycanes sont nombreuses.

Parmi ces glycanes, deux familles sont très étudiées pour leurs nombreuses applications thérapeutiques potentielles : les β -glucanes et les mannanes.

b) Les β -glucanes

1) Structure et origine

* Les mots désignés par un astérisque sont définis dans le glossaire p185

¹ Adams, E. L.; Rice, P. J.; Graves, B.; Ensley, H. E.; Yu, H.; Brown, G. D.; Gordon, S.; Monteiro, M. A.; Papp-Szabo, E.; Lowman, D. W.; Power, T. D.; Wempe, M. F.; Williams, D. L. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2008**, 325, 115-123.

² Chez les mammifères, seuls dix monosaccharides sont utilisés, mais chez les bactéries de nombreux monomères peuvent être connectés en structures complexes.

³ Seeberger, P. H. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5, 368-372.

⁴ Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5561-5577.

⁵ Cobucci-Ponzano, B.; Moracci, M. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 697-709.

Les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes sont les constituants majeurs de la paroi cellulaire des champignons et des levures et la source majeure de stockage d'énergie dans les algues brunes.⁶ Ils sont également abondants dans les céréales et les bactéries.⁷ Les taux de β -glucanes peuvent varier fortement selon l'espèce, les variétés et les conditions environnementales, mais usuellement ils représentent de 2 à 6% de la masse sèche.

Les β -glucanes ont une structure commune comprenant une chaîne principale formée d'unités β -(1 \rightarrow 3)- et/ou β -(1 \rightarrow 4)-glucopyranosyles et des chaînes latérales de longueur variable. Les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes peuvent être linéaires, comme dans le curdlane (métabolite secondaire bactérien) ou branchés, comme c'est le cas pour le schizophyllane (polysaccharide extracellulaire du champignon *Schizophyllum commune*), ou le lentinane (composant de la paroi cellulaire du champignon japonais *Lentinus edodes*), par exemple.⁷ Ces glucanes diffèrent par le nombre et la position des branchements (positions 2, 4 ou 6), qui dépendent de leur origine (*Figure 3*). La fréquence de ces chaînes latérales influe sur la structure secondaire, la solubilité et l'activité biologique.⁸

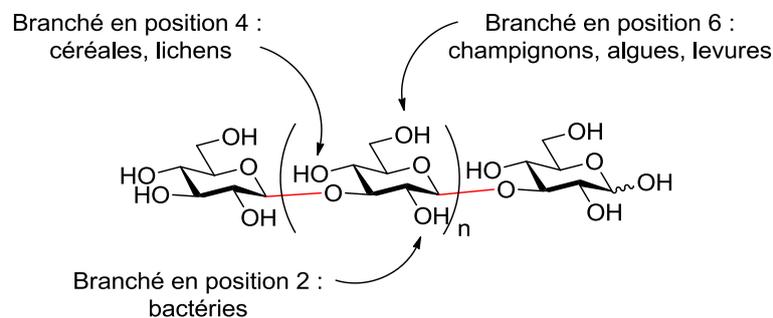


Figure 3 : Structures des β -(1 \rightarrow 3)-glucanes selon leurs origines

2) Activités biologiques

- Les processus de l'immunité : quelques notions

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais

⁶ Jamois, F.; Ferrières, V.; Guégan, J.-P.; Yvin, J.-C.; Plusquellec, D.; Větvička, V. *Glycobiology* **2005**, *15*, 393-407.

⁷ (a) Chlubnova, I.; Sylla, B.; Nugier-Chauvin, C.; Daniellou, R.; Legentil, L.; Kralova, B.; Ferrieres, V. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 937-952; (b) Barsanti, L.; Passarelli, V.; Evangelista, V.; Frassanito, A. M.; Gualtieri, P. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 457-466.

⁸ Ross, G. D.; Větvička, V.; Yan, J.; Xia, Y.; Větvičková, J. *Immunopharmacology* **1999**, *42*, 61-74.

aussi ses propres constituants altérés (comme les cellules tumorales). L'immunité met en jeu deux processus :

- l'immunité innée, non spécifique et d'action immédiate.
- l'immunité adaptative, spécifique et qui se développe en quelques jours.

Dans l'immunité innée, on englobe les barrières physiques (peau ou muqueuses), toutes les cellules phagocytaires (granulocytes neutrophiles, macrophages, éosinophiles*..., activées *via* les récepteurs « scavengers » de classe A et B et de type Toll), la dectine-1, le système du complément* (activé *via* des récepteurs tels que le CR1 ou le CR3), les réactions inflammatoires (libérant les phagocytes et lymphocytes T cytotoxiques), et le système lymphatique.

L'immunité adaptative dépend de la reconnaissance spécifique de la substance étrangère, mais ce système garde le souvenir de la rencontre. Il fait intervenir l'immunité humorale* (agissant par le biais des anticorps produits par les plasmocytes), et l'immunité cellulaire (*via* les lymphocytes T, les cytokines* (interleukines) et les lymphocytes NK (natural killer)).

- L'action des β -glucanes

Les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes sont considérés comme modificateurs de réponses biologiques,⁹ bien qu'ils n'affichent pas de cytotoxicité individuellement. En effet, ils sont capables de stimuler le système réticulo-endothélial* (activation de la production des cellules phagocytaires (macrophages),^{6,10} des lymphocytes B et T et des cellules NK), d'induire l'hématopoïèse*, d'activer la voie du complément* et/ou le système des cytokines* telles que le facteur α de nécrose tumorale (TNF- α). Il est notable que les β -glucanes ne sont pas synthétisés par les mammifères, mais sont susceptibles d'activer le système immunitaire adaptatif et inné de leurs hôtes mammifères lors d'infections.^{6,11}

Certaines études ont permis d'identifier de nombreux récepteurs de reconnaissance de séquence modèle (PRR), dont les deux plus importants sont le domaine de type lectine des récepteurs au complément* de type 3 (CR3),^{8,12} et la dectine-1.^{1,13} Cette dernière est une protéine transmembranaire

⁹ Bohn, J. A.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Polym.* **1995**, *28*, 3-14.

¹⁰ Leung, M. Y. K.; Liu, C.; Koon, J. C. M.; Fung, K. P. *Immunol. Lett.* **2006**, *105*, 101-114.

¹¹ (a) Větvicka, V.; Yvin, J.-C. *Int. Immunopharmacol.* **2004**, *4*, 721-730; (b) Descroix, K.; Větvicka, V.; Laurent, I.; Jamois, F.; Yvin, J.-C.; Ferrières, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 348-357.

¹² Yan, J.; Větvicka, V.; Xia, Y.; Coxon, A.; Carroll, M. C.; Mayadas, T. N.; Ross, G. D. *J. Immunol.* **1999**, *163*, 3045-3052.

¹³ (a) Brown, G. D. G. *Nature* **2001**, *413*, 36; (b) Palma, A. S.; Feizi, T.; Zhang, Y.; Stoll, M. S.; Lawson, A. M.; Díaz-Rodríguez, E.; Campanero-Rhodes, M. A.; Costa, J.; Gordon, S.; Brown, G. D.; Chai, W. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 5771-5779.

exprimée sur les macrophages, les globules blancs et les neutrophiles, présentant un domaine de reconnaissance des polysaccharides et un motif d'activation immunogénique. Cette protéine, quand elle est stimulée par un glucane adéquat, induit la phagocytose et la production des médiateurs de l'inflammation.¹³

Toutefois, certaines études placent le CR3 comme récepteur majeur des β -glucanes chez l'homme et chez la souris.⁸

3) Relation structure-activité (RSA)

Les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes sont capables d'adopter en solution aqueuse des organisations supramoléculaires variées, en équilibre dynamique, telles que l'enroulement aléatoire, simple ou en triple hélice.^{10,14} Il semble qu'un haut poids moléculaire et une structure hélicoïdale, pouvant être formée à partir d'un enchaînement d'au moins six résidus,¹ soient importants pour l'activité immunogénique.

Il a été montré que les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes les plus actifs possèdent un degré de branchement compris entre 0,2 et 0,33. La distribution des unités branchées le long de la chaîne, la solubilité du polymère et la nature du lien glycosidique s'avèrent déterminantes pour l'activité biologique. Par exemple, des β -(1 \rightarrow 3)-glucanes modifiés contenant des unités branchées de type D-arabinofuranosyle ou D-mannopyranosyle ont montré de très bonnes activités antitumorales, alors que les mêmes β -(1 \rightarrow 4)-glucanes se sont avérés dépourvus d'activité antitumorale.¹⁵ Cela suggère que la structure β -(1 \rightarrow 3) est essentielle à cette activité.

Enfin, la longueur de la chaîne exerce une influence forte sur l'activité biologique. Par exemple, les groupes de Feizi et Adam ont montré que la dectine-1 est très spécifique pour les β -(1 \rightarrow 3)-glycane avec une interaction optimale pour une chaîne de sept résidus glucose, branchée par au moins une chaîne latérale également de type glucose, ce qui est plus grand que le domaine de liaison standard des lectines (~4-5 résidus est un nombre couramment plus que suffisant).¹

¹⁴ Zhang, L.; Li, X.; Xu, X.; Zeng, F. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1515-1521.

¹⁵ Matsuzaki, K.; Sato, T.; Enomoto, K.; Yamamoto, I.; Oshima, R.; Hatanaka, K.-i.; Uryu, T.; Kaku, H.; Sone, Y.; Misaki, A. *Carbohydr. Res.* **1986**, *157*, 171-182.

4) Applications thérapeutiques

- Cancer

Certains β -(1 \rightarrow 3)-glucanes naturels, comme le schizophyllane ou le lentinane,^{7b} sont utilisés depuis 1996 au Japon comme agents immunothérapeutiques dans le cas de cancers, en tant qu'adjuvants dans les traitements post-opératoires ou en combinaison avec la chimiothérapie, la radiothérapie ou la thérapie endocrine.¹⁰ Des études cliniques ont démontré que l'administration de ces polymères prolonge la vie des patients et améliore leur qualité de vie. En effet, l'administration de ces glucanes permet une meilleure récupération du système immunitaire, endommagé après une exposition aux radiations. De plus, la production stimulée des macrophages et donc de la phagocytose par les β -glucanes, est notamment un facteur important en cancérologie puisqu'elle limite la croissance tumorale.⁹ Les essais cliniques ne montrent pas d'effets secondaires néfastes dus aux glucanes, mais ceux-ci ne sont efficaces qu'administrés à un stade précoce de la tumeur.¹⁰ Des glucanes antitumoraux possédant une structure chimique différente que les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes existent, tels que les hétéro- β -glucanes (présentant d'autres types de sucres dans l'enchaînement, comme le galactose ou le mannose), les α -glucanes-protéines¹⁴ et les α -glucanes.¹⁶

- Infections virales

Le lentinane, le zymosane (extrait de la membrane des cellules de levure, mélange de β -(1 \rightarrow 3)(1 \rightarrow 6)-glucane et de mannose) et le curdlane bactérien sont tous efficaces contre de sévères agents viraux, bien que la plupart des données disponibles ne soient que descriptives. Chez des souris infectées par le virus hépatique de la lignée MHV-A 59, un β -glucane préparé à partir de cellules de *Saccharomyces cerevisiae* augmente la survie cellulaire et active les propriétés phagocytaires.^{11a} Les zymosanes de *S. cerevisiae* améliorent la réponse immunitaire chez l'homme ayant reçu le vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en stimulant les cellules médiatrices de l'immunité, notamment à travers l'activation du système du complément.*¹⁷

- Infections bactériennes

¹⁶ Kiho, T.; Yoshida, I.; Nagai, K.; Ukai, S.; Hara, C. *Carbohydr. Res.* **1989**, *189*, 273-279.

¹⁷ Ara, Y.; Saito, T.; Takagi, T.; Hagiwara, E.; Miyagi, Y.; Sugiyama, M.; Kawamoto, S.; Ishii, N.; Yoshida, T.; Hanashi, D.; Koshino, T.; Okada, H.; Okuda, K. *Immunology* **2001**, *103*, 98-105.

Beaucoup de β -glucanes sont aussi efficaces contre les infections bactériennes. Les lentinanes réduisent les infections causées par *Mycobacterium tuberculosis* en augmentant le taux et l'efficacité des macrophages *in vivo* chez le rat.¹⁸

Le PGG-glucane, un homopolymère de glucose issu de la paroi cellulaire de la levure *Saccharomyces cerevisiae* et présentant un squelette comportant des enchaînements β -(1 \rightarrow 3) et des chaînes latérales branchées en position 6, est commercialisé sous le nom Betafectin®. Il augmente l'activité anti-infectieuse des leucocytes *in vitro* et *in vivo*,¹⁹ et traite efficacement les infections causées par *Staphylococcus aureus*, y compris des lignées résistantes à certains antibiotiques de type β -lactames (comme la méthicilline), en améliorant la survie des patients de 80%.²⁰

Globalement, de nombreux indices semblent suggérer que la thérapie par les β -glucanes devrait avoir une plus grande efficacité si elle était utilisée en tant que prévention des maladies plutôt qu'en tant que traitement. Ainsi, le système immunitaire peut être stimulé en amont pour mieux faire face aux infections ultérieures.

- Infections fongiques

Certains β -glucanes peuvent protéger les cellules hôtes contre les infections fongiques de *Candida albicans*, *P. carinii*,²¹ ou *P. brasiliensis*.^{21a}

- Maladies coronariennes

L'utilisation des β -glucanes des céréales présente un grand intérêt en tant que fibre diététique. En effet, ce sont des polymères non digérables, qui ont été utilisés dans beaucoup d'essais cliniques pour tester leurs effets généraux sur la santé et clarifier les mécanismes responsables. Sur la base de nombreux essais cliniques, en 1997, la Food and Drug Administration (FDA) a reconnu que les β -glucanes de l'avoine apportaient un effet thérapeutique. En 2006, elle a permis aux fabricants d'aliments contenant le β -glucane soluble de l'orge de poser le label indiquant que leur consommation (3 grammes par jour) peut réduire la quantité de cholestérol et diminuer le risque de maladies

¹⁸ Markova, N.; Kussovski, V.; Drandarska, I.; Nikolaeva, S.; Georgieva, N.; Radoucheva, T. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 1557-1562.

¹⁹ Zimmerman, J. W.; Lindermuth, J.; Fish, P. A.; Palace, G.P.; Stevenson, T.T.; DeMong, D.E. *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 22014-22020

²⁰ Liang, J.; Melican, D.; Cafro, L.; Palace, G.; Fisette, L.; Armstrong, R.; Patchen, M. L. *Int. J. Immunopharmacol.* **1998**, *20*, 595-614.

²¹ (a) Chen, J.; Seviour, R. *Mycol. Res.* **2007**, *111*, 635-652; (b) Steele, C.; Marrero, L.; Swain, S.; Harmsen, A. G.; Zheng, M.; Brown, G. D.; Gordon, S.; Shellito, J. E.; Kolls, J. K. *J. Exp. Med.* **2003**, *198*, 1677-1688.

coronariennes.²² Les maladies cardiovasculaires sont étroitement connectées aux pathologies du métabolisme des lipides. L'homéostasie* du cholestérol est gouvernée par l'équilibre entre l'absorption intestinale, l'élimination et la formation dans l'organisme. De petites quantités de cholestérol sont converties en hormones stéroïdiennes ou en vitamine D, mais la majorité est éliminée par le foie par l'intermédiaire de l'excrétion biliaire.²³ Les β -glucanes permettent de diminuer le taux de LDL (low-density lipoprotein)²² en raison de leur capacité à se lier à l'acide biliaire, qui augmente alors leur élimination par les fèces.

- Diabète

Les β -glucanes sont également efficaces pour contrôler le glycométabolisme. L'avoine et les β -glucanes de type fongique réduisent les concentrations de glucose dans le sang, après une administration orale, lors d'expérimentations animales et lors d'essais cliniques. Le mécanisme par lequel ces fibres améliorent les marqueurs du glucose et le métabolisme de l'insuline est cependant mal compris.^{7b}

- Cicatrisation des plaies

L'activité des macrophages, stimulés par les β -glucanes de *Saccharomyces cerevisiae*, peut également améliorer la cicatrisation et réduire le taux de tissus cicatriciels après une chirurgie ou un traumatisme en stimulant les ARNm procollagènes et la biosynthèse du collagène.^{21a} Cependant, le mécanisme d'action reste encore non élucidé.

- Effets secondaires

Quand les β -glucanes purifiés de type fongique ont été administrés par voie orale pour le traitement de maladies chez l'homme, aucun effet secondaire n'a été enregistré. Inversement, les β -glucanes fongiques peu ou partiellement solubles injectés par voie intraveineuse pourront être la cause de granulomes*, de microembolies*, d'inflammations et de douleurs.^{21a}

²² Shimizu, C.; Kihara, M.; Aoe, S.; Araki, S.; Ito, K.; Hayashi, K.; Watari, J.; Sakata, Y.; Ikegami, S. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2008**, *63*, 21-25.

²³ Chen, J.; Huang, X.-F. *J. Clin. Lipidol.* **2009**, *3*, 154-158.

c) Les mannanes

1) Les α -mannanes

- Structure et origine

Les α -mannanes oligomériques sont des assemblages complexes de résidus D-mannopyranose. Les mannosides phosphatidylinositols (PIMs) et les molécules liées à leur métabolisme, les lipomannanes (LMs) et les lipoarabinomannanes (LAMs), en sont des exemples.²⁴ Ces polymères sont des molécules immunomodulatrices majeures de la paroi mycobactérienne, qui sont caractérisées par un squelette linéaire de type α -(1 \rightarrow 6)-D-mannopyranose d'environ 30 à 35 unités, ponctué par des chaînes latérales de type α -(1 \rightarrow 2)-D-mannopyranose ou α -(1 \rightarrow 3)-D-mannopyranose (Figure 4).^{7a}

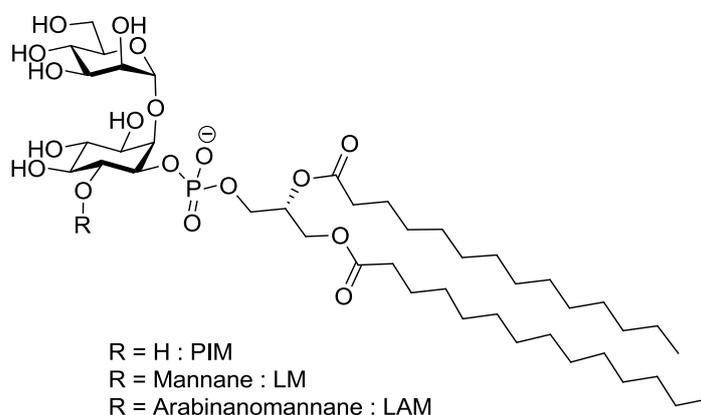


Figure 4 : Structure des PIMs, des LMs et des LAMs

Les PIMs ne sont pas seulement des précurseurs biosynthétiques importants pour les LMs et les LAMs, mais sont aussi présents dans la paroi mycobactérienne, principalement sous la forme de PIM₂ (2 unités mannose) et de PIM₆ (6 unités mannose).²⁵

- Activités biologiques

Ces glycanes sont responsables des interactions hôte-pathogène. Les PIMs agissent comme agonistes des récepteurs Toll-like 2 (TLR2), présents dans un grand nombre de cellules impliquées

²⁴ Stadelmaier, A.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2557-2569.

²⁵ Liu, X.; Stocker, B. L.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3638-3648.

dans l'immunité innée, et activent les macrophages primaires pour sécréter les facteurs α de nécroses tumorales, déclenchant une cascade de réponses immunitaires.²⁶

- Applications thérapeutiques

Ces glycosylphosphatidylinositols (GPI) sont à l'origine de l'infection par *Plasmodium falciparum*, responsable du paludisme, qui génère 2 millions de décès par an. Ces polymères mènent les macrophages de l'hôte à sécréter des cytokines* proinflammatoires jouant un rôle central dans la pathogenèse du parasite.⁴ Un hexasaccharide de type mannane du GPI du parasite²⁷ a été lié de manière covalente à une protéine de transport et des souris ont été immunisées par ce candidat vaccin. Les souris immunisées ont été infectées par le parasite et ont clairement montré des taux de mortalité réduits (75% de survivants) par comparaison avec les souris témoins (0-9% de survivants). Ces résultats montrent que ce glycane est un candidat vaccin prometteur.⁴

2) Les β -(1→2)-mannanes

- Structure et origine

Les β -(1→2)-mannanes sont associés à la paroi cellulaire des levures²⁸ sous forme de phosphopeptidomannanes, où les mannanes sont reliés à l'aglycone* par un lien phosphodiester.^{28a} Les phosphopeptidomannanes présents possèdent une structure hautement branchée complexe, composée de différentes régions, stables ou labiles en conditions acides (*Figure 5*).²⁹

²⁶ Stadelmaier, A.; Biskup, M. B.; Schmidt, Richard R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3292-3303.

²⁷ Hewitt, M. C.; Snyder, D. A.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13434-13436.

²⁸ (a) Shibata, N.; Ichikawa, T.; Tojo, M.; Takahashi, M.; Ito, N.; Okubo, Y.; Suzuki, S. *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, *243*, 338-348; (b) Okawa, Y.; Monma, K.; Shibata, N.; Kobayashi, H.; Yamada, Y. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1175-1182.

²⁹ Shibata, N.; Arai, M.; Haga, E.; Kikuchi, T.; Najima, M.; Satoh, T.; Kobayashi, H.; Suzuki, S. *Infect. Immun.* **1992**, *60*, 4100-4110.

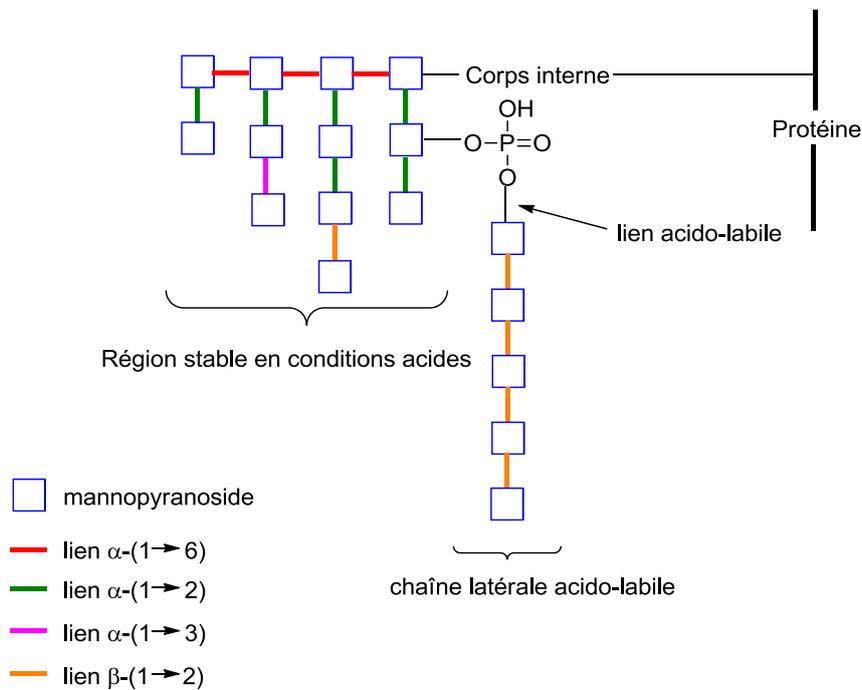


Figure 5 : Schématisation des phosphopeptidomannanes de levures

- Activités biologiques et RSA

Il a été montré que les β -(1→2)-mannanes induisent la synthèse de TNF^1 - α dans les macrophages.³⁰ Ces polymères sont donc immunogéniques et provoquent la libération d'anticorps spécifiques chez les animaux^{29,31} et les hommes.³² L'activité immunostimulante de ces composés est néanmoins dépendante de la longueur de la chaîne mannosyle, l'activité maximum étant observée pour une longueur de 8 chaînons ou plus.³³

- Applications thérapeutiques

Candida albicans est un composant normal de la flore humaine (tube digestif et muqueuse vaginale) qui peut causer de sévères infections chez des personnes hospitalisées.³⁰ Des anticorps anti- β -(1→2)-mannanes ont montré des activités protectrices contre *Candida albicans* dans des modèles de

³⁰ Trinel, P.-A.; Plancke, Y.; Gerold, P.; Jouault, T.; Delplace, F.; Schwarz, R. T.; Strecker, G.; Poulain, D. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 30520-30526.

³¹ Faille, C.; Michalski, J. C.; Strecker, G.; Mackenzie, D. W.; Camus, D.; Poulain, D. *Infect. Immun.* **1990**, *58*, 3537-3544

³² Poulain, D.; Faille, C.; Delaunoy, C.; Jacquinet, P. M.; Trinel, P. A.; Camus, D. *Infect. Immun.* **1993**, *61*, 1164-1166.

³³ Jouault, T.; Lepage, G.; Bernigaud, A.; Trinel, P. A.; Fradin, C.; Wieruszski, J. M.; Strecker, G.; Poulain, D. *Infect. Immun.* **1995**, *63*, 2378-2381.

candidoses systémiques et vaginales chez le rongeur.³⁰ En se liant aux récepteurs mannose-spécifiques, les anticorps induisent l'adhésion de *Candida albicans* aux macrophages et entraînent la phagocytose des levures en question.³⁴

3) Les β -(1→4)-mannanes

- Structure et origine

Les β -(1→4)-mannanes sont les premiers constituants des gommages alimentaires et des bois. Les galactomannanes, qui sont des β -(1→4)-mannanes substitués en position 6 par des quantités variables d' α -galactopyranosides, sont des composants majeurs de la gomme de guar et d'autres gommages utilisées dans les industries pharmaceutiques et agroalimentaires. Les glucomannanes, des copolymères linéaires de β -(1→4)-mannanes avec des β -glucopyranosides, occupent 3 à 5% de la masse sèche de la plupart des bois durs.³⁵ Les galactoglucomannanes, ayant un squelette contenant des résidus acétylés β -(1→4)-mannopyranose et β -(1→4)-glucopyranose dans un ratio d'environ 15 : 1 et des chaînes latérales de type α -(1→4)-galactopyranose liées aux positions O-6, O-2, ou O-3 du mannane, sont les polymères de stockage majeurs des feuilles d'*Aloe Vera*.

- Activités biologiques et applications thérapeutiques

Le gel polysidique extrait de la pulpe de l'*Aloe Vera* a été largement utilisé comme analgésique depuis le quatrième siècle avant J-C. en médecine traditionnelle. Plus récemment, une grande variété d'effets immunostimulants et immunosuppresseurs ont aussi été décrits et attribués aux mannanes acétylés présents dans cette plante.^{7a}

³⁴ Fradin, C.; Jouault, T.; Mallet, A.; Mallet, J. M.; Camus, D.; Sinaÿ, P.; Poulain, D. *J. Leukoc. Biol.* **1996**, *60*, 81-87.

³⁵ Crich, D.; Banerjee, A.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14930-14934.

II. L'enjeu de la synthèse

Au vu de la reconnaissance grandissante de l'importance des polysaccharides et de leurs conjugués en biologie, la synthèse chimique de ces molécules est un enjeu majeur de la synthèse organique.

a) Les inconvénients des extraits biologiques

Les glycanes issus de la biomasse souffrent d'une grande diversité. En effet, ils présentent une nature très hétérogène, qui gêne sérieusement l'étude de leurs mécanismes d'action, mais aussi qui confronte l'expérimentateur à des problèmes de reproductibilité. Cette nature hétérogène provient de la variabilité lors de leur production, par exemple selon la saison ou le lieu de la récolte. Tous ces problèmes compliquent la production à grande échelle des glycanes à partir de ressources naturelles.

b) Les challenges à relever

Avec ce besoin est venue la nécessité de trouver des méthodes de synthèse toujours plus efficaces pour le contrôle de la stéréochimie du lien glycosidique dans le but d'obtenir des glycanes bien définis et de déterminer la longueur de chaîne minimale et le branchement adéquat pour une activité biologique optimale. Cependant, l'absence de processus biologique régi par des codes universels conservés, comme c'est le cas pour les acides nucléiques et les protéines, complique leur étude. De plus, les nombreux centres stéréogènes présents et le nombre considérable de liens pouvant être créés font de leur manipulation un vrai challenge. Par exemple, le nombre d'isomères possibles, linéaires ou branchés, pour un hexasaccharide est supérieur à 10^{12} .³⁶ Dans la synthèse d'oligomères, les difficultés de combiner deux oligosaccharides de haut poids moléculaire, pour former un grand oligomère, surviennent inévitablement de par la faible solubilité des deux blocs, qui impose l'utilisation de conditions diluées, retardant ainsi la réaction désirée aux dépens de l'hydrolyse, conduisant donc à de faibles rendements. De plus, l'utilisation de conditions diluées affecte aussi la stéréosélectivité.³⁵

³⁶ Ye, X.-S.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2410-2431.

c) Les méthodes synthétiques développées

Jusqu'aux années 1970, la préparation des tri- et des tétrasaccharides constituait un challenge synthétique majeur. Les années 1980 ont vu l'amélioration des méthodologies avec la découverte de meilleurs groupements partants, qui ont permis à des laboratoires spécialisés d'accéder à de nombreux oligosaccharides d'intérêt biologique. Cependant, la synthèse d'un glycane reste un projet de recherche ambitieux, qui demande souvent des années de travail. L'optimisation des méthodes classiques de formation du lien glycosidique a permis le développement de méthodes plus sophistiquées,³⁷ aboutissant par exemple à la synthèse d'un oligosaccharide contenant vingt-huit unités saccharidiques.³⁸ Malgré ces impressionnantes avancées, des synthèses efficaces et à haut débit restent encore un challenge majeur et des méthodes générales ne sont malheureusement pas encore disponibles. En effet, le contrôle de la réactivité des substituants en position anomérique est difficile et les méthodes conventionnelles requièrent des procédés de protection-déprotection qui diminuent l'efficacité de la synthèse. Pour pallier ce problème, de nombreuses stratégies de glycosylation ont été développées comme :

- la méthode d'activation en deux étapes (déprotection, glycosylation),³⁹
- la glycosylation armée/désarmée proposée initialement par Fraser-Reid (basée sur l'effet électronique et de torsion de groupements protecteurs sur la réactivité en position anomérique),⁴⁰
- la synthèse one-pot (basée sur une différence de réactivité suffisante entre le donneur et l'accepteur qui peuvent donc être activés l'un après l'autre),⁴¹
- l'utilisation de sélénoglycosides (qui peuvent être activés *in situ*),⁴²
- l'assemblage à partir de dérivé du glycal,⁴³
- la glycosylation aléatoire,⁴⁴
- la méthode orthogonale (utilisant deux séries de donneurs de glycosyle chimiquement distincts et orthogonaux et deux séries de conditions d'activation),⁴⁵

³⁷ Guinchard, X. ; Picard, P. ; Crich, D. In *Modern tools for the synthesis of complex bioactive molecules*; Janine Cossy, Stellios Arseniyadis., Ed. 2012, p 395-432.

³⁸ Fraser-Reid, B.; Lu, J.; Jayaprakash, K. N.; López, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2449-2463.

³⁹ Nicolaou, K. C.; Bockovich, N. J.; Carcanague, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8843-8844.

⁴⁰ (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584; (b) Hashimoto, S.-i.; Sakamoto, H.; Honda, T.; Abe, H.; Nakamura, S.-i.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8969-8972.

⁴¹ (a) Raghavan, S.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1580-1581; (b) Yamada, H.; Harada, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919-7920; (c) Tsukida, T.; Yoshida, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6876-6881; (d) Takahashi, T.; Adachi, M.; Matsuda, A.; Doi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2599-2603.

⁴² Yamago, S.; Yamada, T.; Hara, O.; Ito, H.; Mino, Y.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3867-3870.

⁴³ Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380-1419.

⁴⁴ Kanie, O.; Barresi, F.; Ding, Y.; Labbe, J.; Otter, A.; Forsberg, L. S.; Ernst, B.; Hindsgaul, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *34*, 2720-2722.

⁴⁵ Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073-12074.

- la stratégie one-pot programmable (le choix des produits de départ est guidé par un programme informatique),³⁶
- la glycosylation grâce à une connexion par un groupement silylé,⁴⁶
- la synthèse supportée sur liquides ioniques⁴⁷
- la synthèse sur phase solide.⁴⁸

Concernant la méthode sur phase solide, depuis les travaux de Merrifield sur la synthèse de peptide sur support solide, les chimistes ont redoublé d'efforts pour synthétiser des oligosaccharides de la même manière. Cette approche a été initiée par Frechet en 1971⁴⁹ et largement développée par Seeberger qui a développé le premier synthétiseur en 2001^{48c} et qui a abouti très récemment à la synthèse d'un oligosaccharide à 30 unités.⁵⁰ Dans de telles séquences, un excès de réactif peut être utilisé de manière à avoir une réaction quantitative sur chaque couplage, et des lavages de la résine peuvent éliminer toutes les impuretés solubles. De plus, seulement une seule étape de purification est nécessaire après la libération du polysaccharide du support solide. Cependant, cette méthode requiert un large excès de réactifs et ne fournit que certains types de glycanes.

D'autres méthodes utilisant la glycosylation enzymatique ont été développées, basées sur une catalyse par les glycosyltransférases ou les hydrolases de glycosides, permettant d'obtenir des stéréosélectivités totales et de très bonnes régiosélectivités. Le coût des substrats et des catalyseurs limite toutefois l'intérêt de ces méthodes. Plus récemment, l'utilisation de glycosynthases a permis la synthèse de glycanes avec des rendements quasi quantitatifs et sur des échelles plus importantes. Néanmoins, la nature des glycanes synthétisés reste limitée.⁵

1) Les synthèses de β -glucanes

Un grand nombre d'approches synthétiques sont focalisées sur la préparation de β -glucanes branchés ou non. Parmi celles-ci, Yamago et Yoshida s'appuient sur une méthode itérative basée sur l'activation orthogonale de β -sélénoglycosides. Le sélénoglycoside est alors activé en β -bromoglycoside très réactif avant d'ajouter l'accepteur menant à un lien glycosidique de type β (*Schéma 1*).⁴² Si l'accepteur est également un sélénoglycoside, celui-ci peut alors être activé à son

⁴⁶ Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.

⁴⁷ Galan, M. C.; Jones, R. A.; Tran, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2013**, *375*, 35-46.

⁴⁸ (a) Danishefsky, S.; McClure, K.; Randolph, J.; Ruggeri, R. *Science* **1993**, *260*, 1307-1309; (b) Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. *J. Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 685-695; (c) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Science* **2001**, *291*, 1523-1527.

⁴⁹ Schuerch, C.; Frechet, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.

⁵⁰ Calin, O.; Eller, S.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5862-5865.

tour et engagé dans une réaction de glycosylation. Cette méthode a permis l'obtention d'un β -(1 \rightarrow 6)-glucohexose branché en position 3.

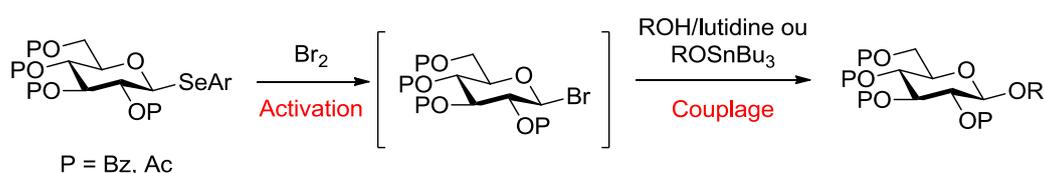


Schéma 1 : Glycosylation par activation de β -séloglycosides

L'équipe de He a utilisé la déprotection sélective en position *O*-3 comme stratégie afin d'obtenir un β -(1 \rightarrow 3)-glucohexose branché en position 6.⁵¹ Par cette stratégie, Takahashi a synthétisé le même type de structure mais avec 7 unités glucose.⁵² Nicolaou a utilisé une méthode d'activation en deux étapes pour la synthèse d'un pentasaccharide **1** présent dans le champignon *Rhynchosporium secalis*. Dans cette synthèse, un thioglycoside (**2**) est converti en glycoside fluoré (**3**) pouvant être couplé avec un accepteur de type thioglycosyle (**4**). Le procédé peut être répété par conversion du groupement thiophényle anomérique en fluorure qui peut alors être à son tour utilisé dans une réaction de glycosylation (Schéma 2).⁵³

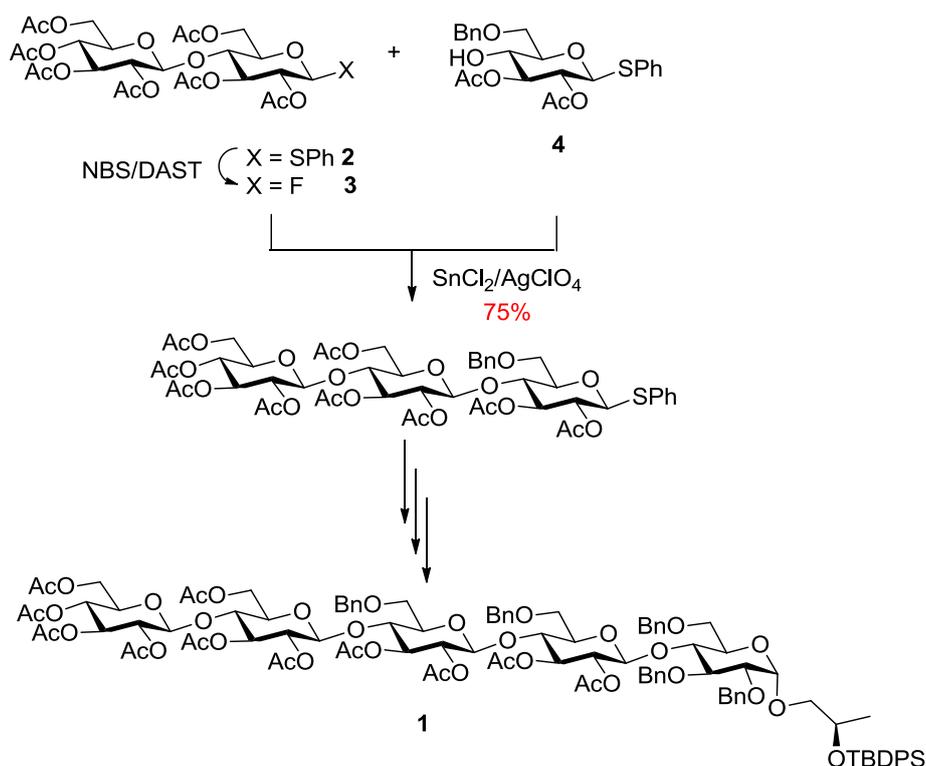


Schéma 2 : Synthèse par Nicolaou du pentasaccharide **1** issu de *Rhynchosporium secalis*

⁵¹ He, H.; Yang, F.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1673-1678.

⁵² Tanaka, H.; Amaya, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3053-3057.

⁵³ Nicolaou, K. C.; Randall, J. L.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5556-5558.

Takahashi a développé un procédé de glycosylation en deux étapes one-pot afin de synthétiser un β -(1 \rightarrow 6)-hexaglycoside branché. Il utilise la différence de réactivité entre un donneur de type trichloroacétimidate (**5**) et un accepteur de type thioglycoside (**6**) pour effectuer les deux glycosylations one-pot (*Schéma 3*).⁵⁴

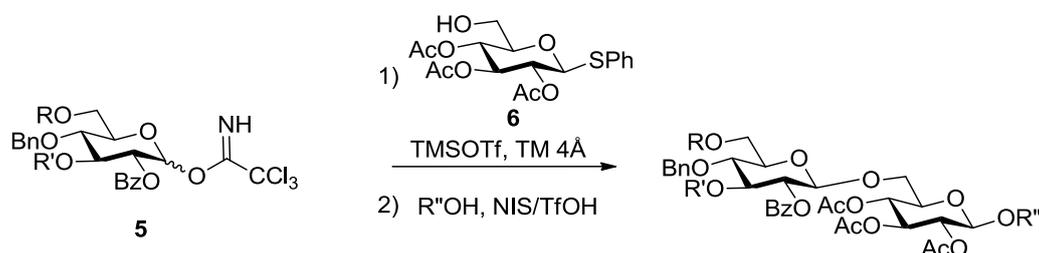


Schéma 3 : Stratégie one-pot en deux étapes développée par Takahashi

En synthèse en phase liquide, une approche convergente est en général préférée par assemblage d'oligosaccharides de 3 ou 4 unités. Cette méthode a permis l'obtention d'hexasaccharides symétriques,⁵⁵ d'un nonasaccharide,⁵⁶ d'un tétradécasaccharide,⁵⁷ ou encore très récemment d'un heptadécasaccharide.⁵⁸

En synthèse sur phase solide, van Boom a décrit en 1993 la synthèse d'un heptasaccharide de type β -(1 \rightarrow 6) branché en position 3 **7**, sur support solide de type poly(éthylène glycol) ω -monométhyléther (MPEG) et en utilisant des thioglycosides. Cette synthèse est remarquable pour deux raisons : elle constitue la première synthèse totale d'un grand oligosaccharide branché sur support polymérique et elle fait appel à une glycosylation régiosélective qui réduit le besoin de groupements protecteurs élaborés (*Schéma 4*).⁵⁹

⁵⁴ Yamada, H.; Harada, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919-7920.

⁵⁵ (a) Geurtsen, R.; Côté, F.; Hahn, M. G.; Boons, G.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7828-7835; (b) Ning, J.; Zhang, W.; Yi, Y.; Yang, G.; Wu, Z.; Yi, J.; Kong, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2193-2203.

⁵⁶ Namgi, H.; Tomoya, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3179-3182.

⁵⁷ Ning, J.; Yi, Y.; Kong, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5545-5549.

⁵⁸ Tanaka, H.; Kawai, T.; Adachi, Y.; Ohno, N.; Takahashi, T., *Chem Commun.*, **2010**, *46*, 8249-8251

⁵⁹ Verduyn, R.; van der Klein, P. A. M.; Douwes, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 464-466.

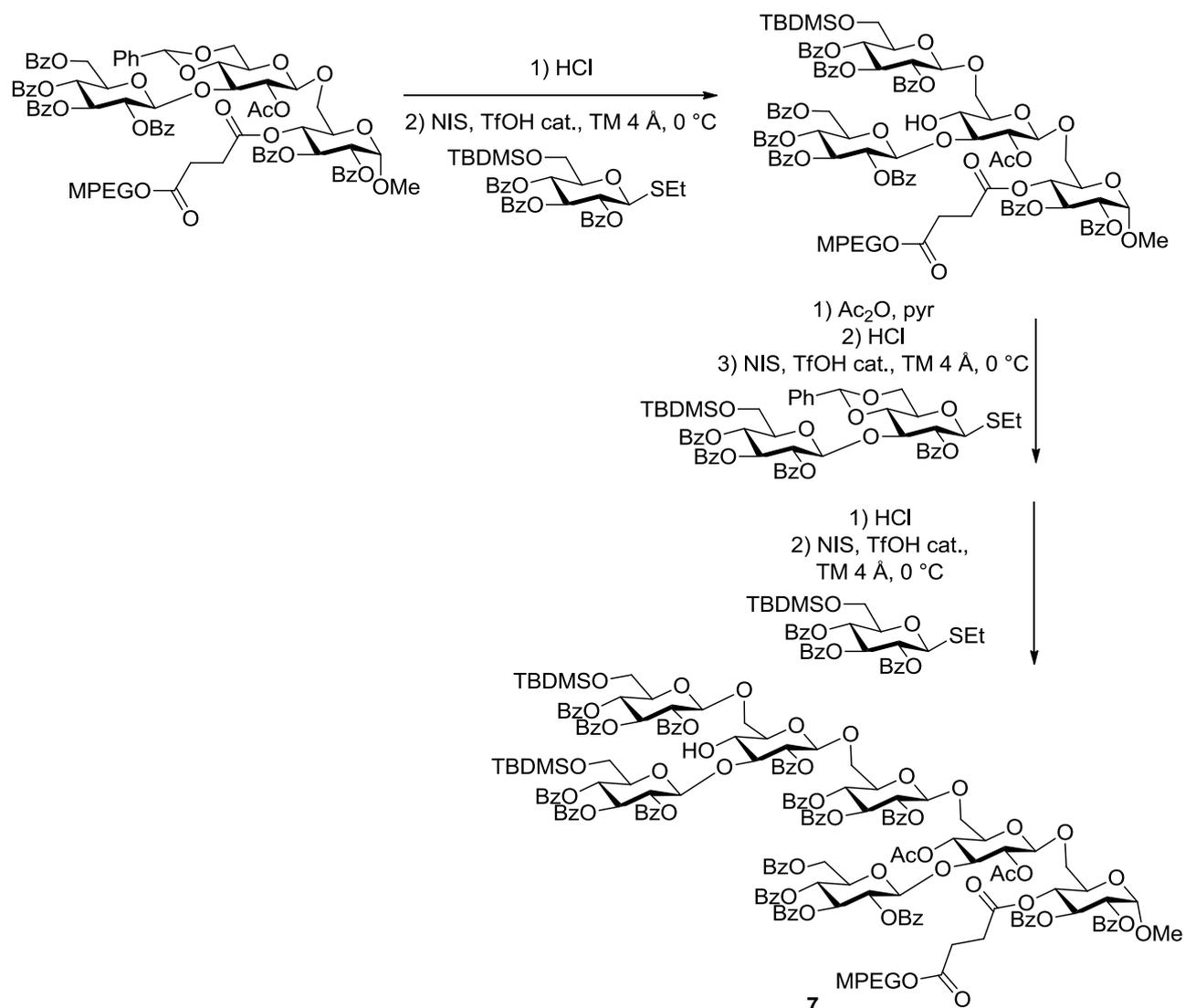


Schéma 4 : Synthèse de l'heptamère 7 par glycosylation régiosélective

Danishefsky et Nicolaou ont utilisé la synthèse sur support solide pour accéder à d'autres β -(1 \rightarrow 6) et β -(1 \rightarrow 4) glucoses.⁶⁰ Cependant, toutes ces méthodes possèdent beaucoup de limitations, notamment en ce qui concerne la longueur de la chaîne linéaire (le plus souvent limitée à 6 résidus avec les meilleures méthodes), la nature des groupements protecteurs, et, de manière critique, la stéréosélectivité de la formation du lien glycosidique.

⁶⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; DeRoose, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449-450 ; (b) Kandasamy, J.; Hurevich, M.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4453-4455; (c) Zheng, C.; Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1126-1130; (d) Nicolaou, K. C.; Watanabe, N.; Li, J.; Pastor, J.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1559-1561.

2) Les synthèses de mannanes

- Les α -mannanes

La structure originale des PIMs (mannosides phosphatidylinositols) a attiré l'attention des chimistes de synthèse depuis les années 1990.⁶¹ Le groupe de Seeberger a rapporté la synthèse totale de PIMs, trouvés notamment dans la paroi de *M. tuberculosis*, responsable de la tuberculose, une cause majeure de mortalité dans le monde (2 millions de décès par an). Un heptasaccharide **8** a été synthétisé sur la base d'une stratégie convergente de glycosylation [4 + 3] entre un tétrasaccharide **9** portant une fonction trichloroacétimide et un pseudo-trisaccharide **10** portant un alcool libre par réaction de glycosylation catalysée par le TMSOTf. Cette réaction mène à un excellent rendement et une parfaite stéréosélectivité pour le produit de couplage α (*Schéma 5*).²⁵ Via cette stratégie le dimannoside phosphatidylinositol (PIM₂) et l'hexamannoside (PIM₆) ont également été obtenus. Ces molécules permettent de rechercher des antigènes pour le développement d'un vaccin contre la tuberculose.

⁶¹ (a) Elie, C. J. J.; Dreef, C. E.; Verduyn, R.; Van Der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3477-3486; (b) Elie, C. J. J.; Verduyn, R.; Dreef, C. E.; Brounts, D. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8243-8254 ; (c) Watanabe, Y.; Yamamoto, T.; Okazaki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 903-918; (d) Watanabe, Y.; Yamamoto, T.; Ozaki, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 14-15 ; (e) Stadelmaier, A.; Biskup, M. B.; Schmidt, Richard R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3292-3303; (f) Jayaprakash, K. N.; Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3815-3819.

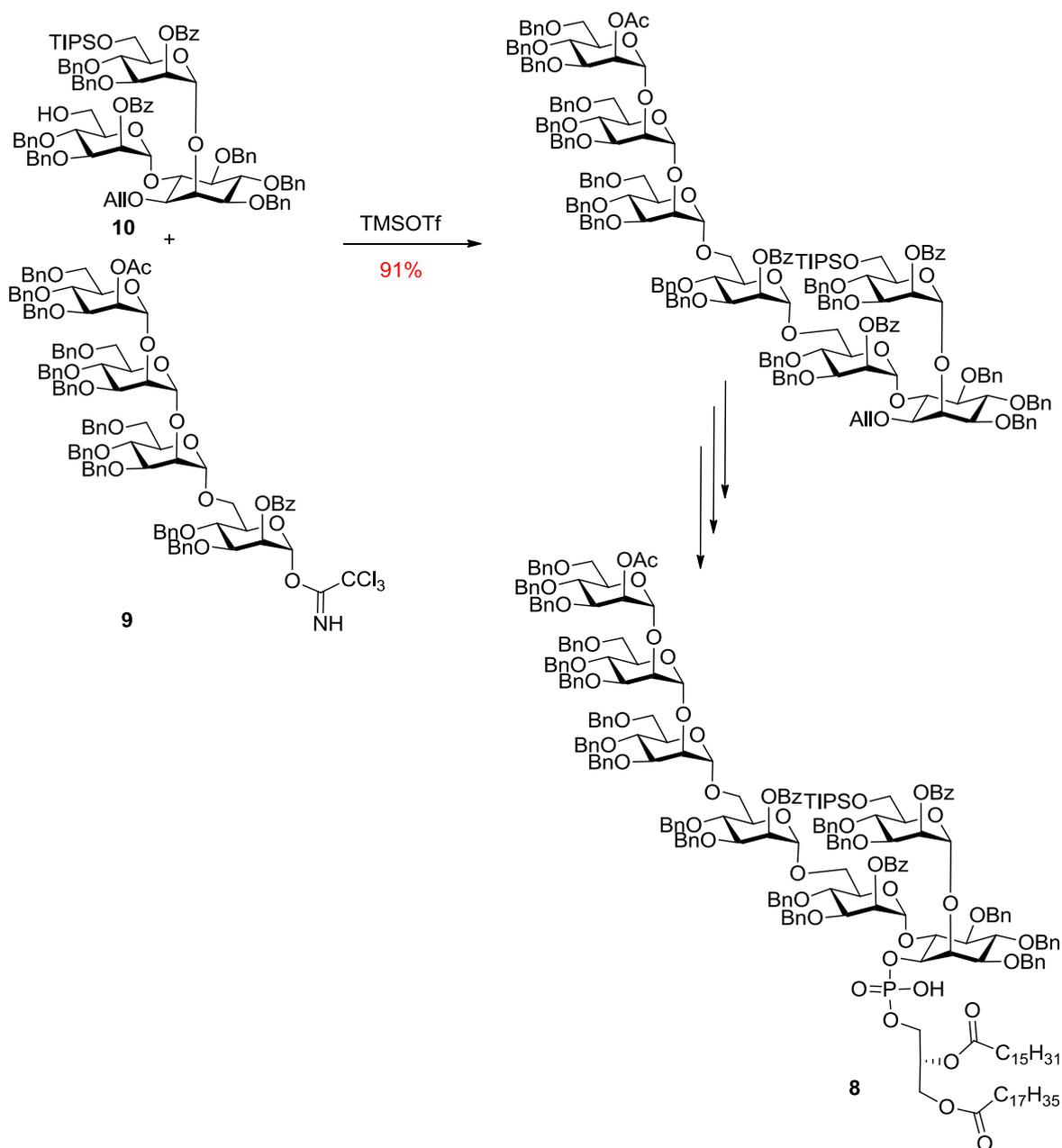


Schéma 5 : Etape clé de glycosylation [4 + 3] développée par Seeberger

Comme pour les glucanes, des versions en phase solide existent, qui ont notamment permis d'accéder à un α -(1→2)-pentamannoside⁶² et à un α -(1→2)-heptamannoside.⁶³ Très récemment, cette stratégie sur support solide a été mise à profit par Seeberger afin de réaliser la synthèse automatisée d'un α -(1→6)-oligomannoside à 30 unités. La méthode de glycosylation consiste en l'utilisation d'un donneur de type α -mannopyranosyle (**11**), activé en position anomérique par un groupement phosphate et possédant un groupement orthogonal sur l'hydroxyle en position 6 (Fmoc). Ce donneur

⁶² Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinisky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2116-2117 ; Rademann, J.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3650-3653.

⁶³ Andrade, R. B.; Plante, O. J.; Melean, L. G.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1811-1814.

est fixé sur un support solide de type résine de Merrifield par une réaction de glycosylation. Après clivage du groupement en position 6, ce processus en deux étapes peut être répété n fois. Afin de simplifier la purification finale, rendue fastidieuse par la faible solubilité du polymère obtenu, l'excès de résine est acétylé sur l'hydroxyle libre (« capping ») à chaque étape de glycosylation et le dernier monomère incorporé est terminé par une fonction amine protégée **12**. Une fois la fonction amine déprotégée, l'oligomère est libéré de la résine, et greffé par un couplage peptidique à des particules magnétiques possédant une fonction acide carboxylique activée **13**. Sous cette forme, la molécule peut alors être facilement isolée des autres sous-produits par filtration. Le polysaccharide **14** est obtenu avec 1% de rendement global (96% de rendement par étape) (Schéma 6).⁵⁰

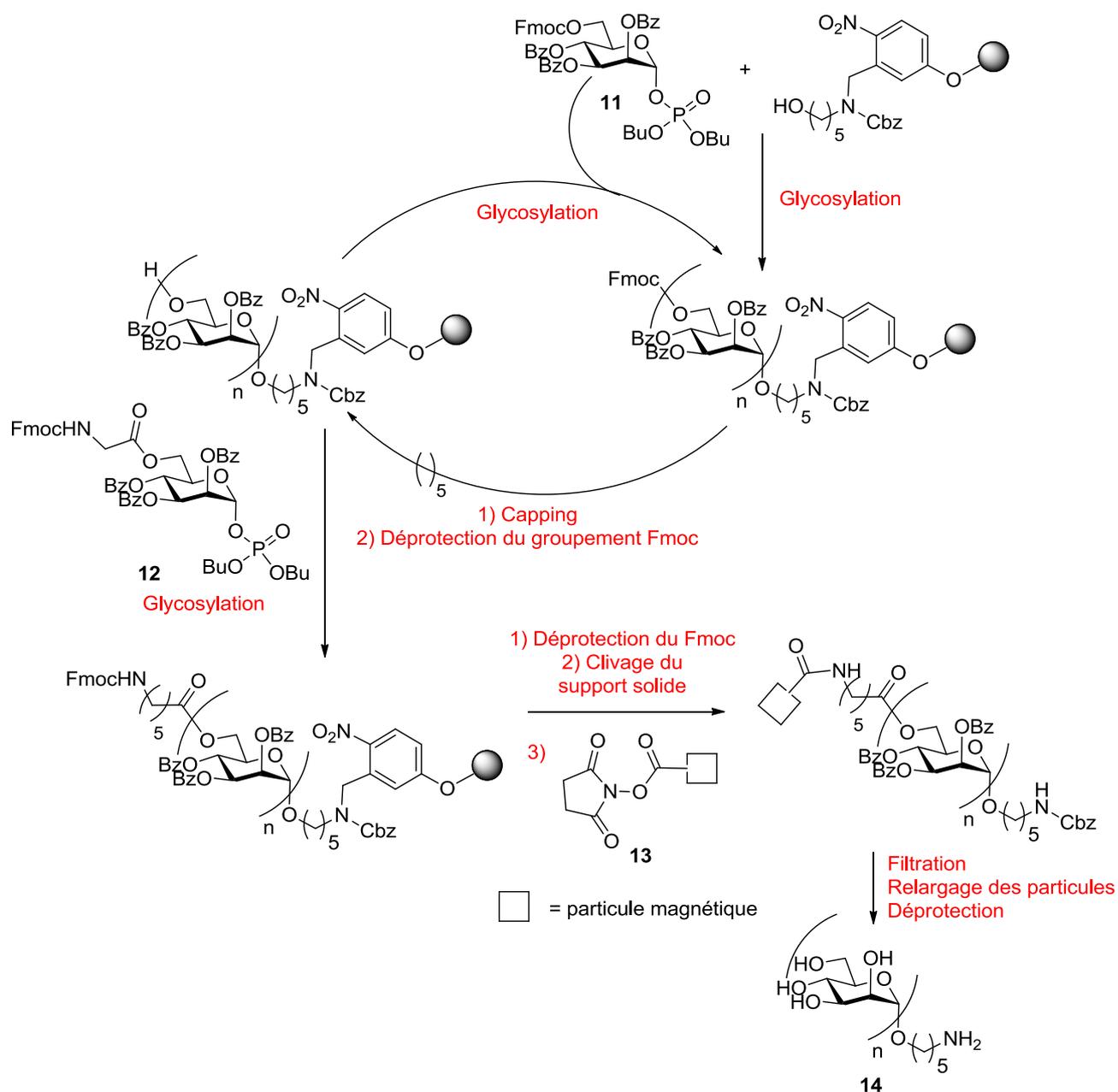


Schéma 6 : Synthèse automatisée d'un α -(1→6)-oligomannoside (**14**) à 30 unités par Seeberger

- Les β -mannanes

Bundle et Nitz ont synthétisé, en 2000, le premier β -(1 \rightarrow 2)-mannotérose,⁶⁴ puis l'hexose correspondant,⁶⁵ en employant une β -mannosylation stéréosélective avec un donneur de type bromure de 2-ulosyle (**15**) activé par des sels d'argent suivie d'une réduction diastéréosélective du carbonyle en position 2 de l'accepteur (*Schéma 7*).⁶⁶

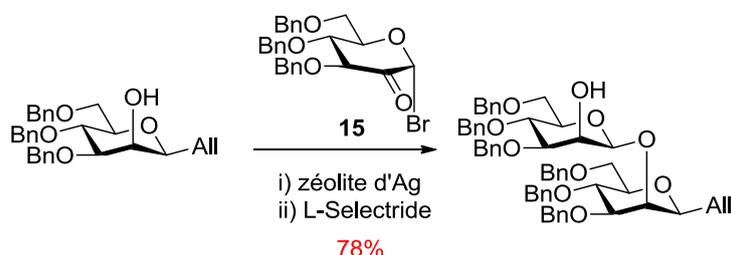


Schéma 7 : β -mannosylation selon la stratégie de Lichtenthaler

Des stratégies indirectes basées sur une inversion d'unités glucose en unités mannose ont été développées, permettant la synthèse d'un β -(1 \rightarrow 2)-mannooctose,⁶⁷ et d'un β -(1 \rightarrow 4)-mannotriose.⁶⁸

Plus récemment, le groupe de Crich a établi un protocole itératif en deux étapes pour l'introduction de chaque lien successif, impliquant la formation de liaison de type β -mannoside et la déprotection oxydante sélective des éthers de 2-*O-p*-méthoxybenzyle (*Schéma 8*), aboutissant à la synthèse du β -(1 \rightarrow 2)-mannooctose⁶⁹ de *Candida albicans* et d'un β -(1 \rightarrow 4)-mannohexose.³⁵ Cette stratégie est basée sur un thiomannoside protégé par un groupement 4,6-*O*-benzylidène et les sulfoxydes correspondants (**16**) aboutissant à de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Cependant, même cette synthèse, qui définit l'état de l'art dans le domaine, souffre d'une faible sélectivité (β/α : 4,5 / 1) à toutes les étapes au-delà du tétrasaccharide, en raison de la nature hélicoïdale de ce polymère.⁶⁹ Tout récemment, cette méthode de glycosylation a été mise à profit pour l'obtention d'un β -(1 \rightarrow 4)-mannooctose.⁷⁰

⁶⁴ Nitz, M.; Purse, B. W.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2939-2942.

⁶⁵ Nitz, M.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8411-8423.

⁶⁶ Lichtenthaler, F. W.; Kläres, U.; Szurmai, Z.; Werner, B. *Carbohydr. Res.* **1997**, 305, 293-303.

⁶⁷ Mathew, F.; Mach, M.; Hazen, K. C.; Fraser-Reid, B. *Synlett* **2003**, 1319-1322.

⁶⁸ Twaddle, G. W. J.; Yashunsky, D. V.; Nikolaev, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 623-628.

⁶⁹ Crich, D.; Li, H.; Yao, Q.; Wink, D. J.; Sommer, R. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5826-5828;

⁷⁰ Ohara, K.; Lin, C.-C.; Yang, P.-J.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Cheng, T.-J. R.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6390-6411.

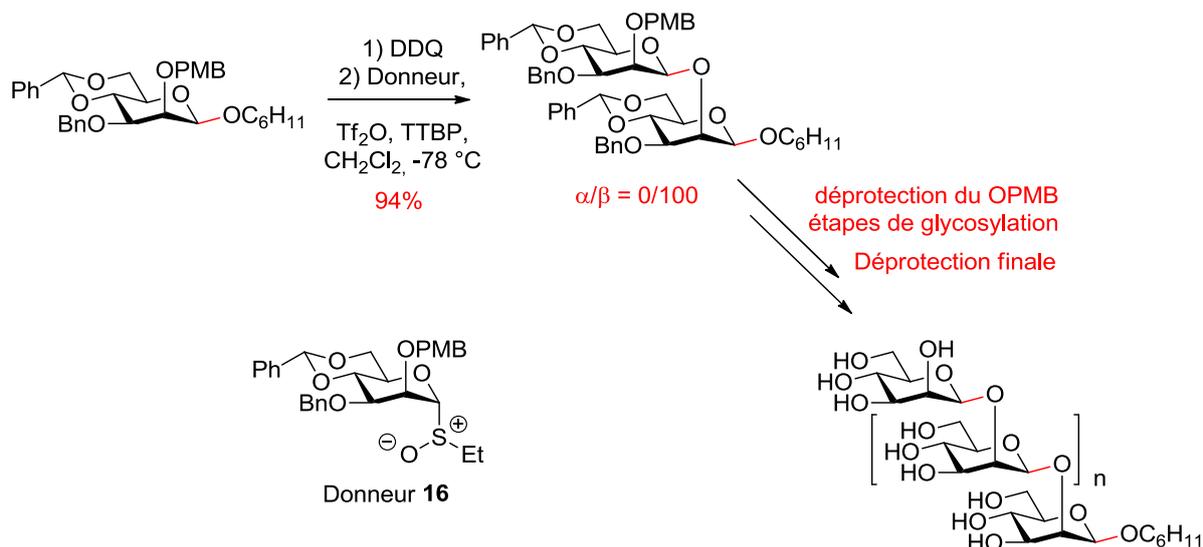


Schéma 8: Synthèse de Crich des β -(1→2)-mannanes

d) Synthèse des glycanes : bilan

Ces problèmes, dans la synthèse d'oligosaccharides, peuvent raisonnablement être comparés à ceux de la préparation des peptides et des protéines au début des années 1990 où la synthèse de peptides sur support solide était limitée (~50 unités). Cette situation a été complètement transformée par l'introduction de la liaison chimique native par le groupe de Kent, qui permet l'assemblage de fragments peptidiques de grande taille. La synthèse d'oligosaccharides complexes pourrait bénéficier énormément d'une révolution similaire qui permettrait l'assemblage de deux fragments constitués d'oligosaccharides préformés en unités plus longues. Néanmoins, l'assemblage de polypeptides et de polynucléotides est facilité par l'absence de stéréochimie au niveau de la liaison créée (amide et phosphate, respectivement) et par l'absence de branchement.^{48a} Aujourd'hui, seuls des laboratoires possédant un grand savoir-faire en chimie des sucres peuvent synthétiser des oligosaccharides complexes. Aucune des stratégies existantes ne satisfait toutes les demandes ; c'est pourquoi la découverte d'une méthode généralisable accessible aux non-experts et applicable à grande échelle est vivement recherchée.

III. L'alternative des glycomimétiques

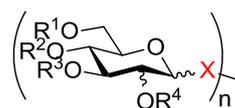
Les oligosaccharides sont rarement considérés dans la découverte de médicaments à cause de leur complexité et de leur caractère hydrophile, qui fait d'eux des mauvais candidats pour un médicament administré par voie orale. En effet, leur forte polarité les empêche de traverser passivement la paroi de l'intestin grêle. De plus, une fois administrés par voie parentérale*, les sucres souffrent de clairance* rénale rapide. Il a été également montré que les oligosaccharides eux-mêmes se lient à leurs récepteurs avec de faibles affinités à cause du manque de parties hydrophobes et chargées (à l'exception des glycosamines). Les oligosaccharides sont également vite dégradés dans l'organisme par les glycosidases à cause du fort caractère labile de la liaison glycosidique.

La complexité synthétique de ces composés et leur mauvaise biostabilité et biodisponibilité ont convaincu certains chimistes de synthèse de se tourner vers les glycomimétiques.⁷¹ En effet, la modification de la structure originelle des oligosaccharides pourrait permettre le développement d'une méthode simple et efficace pour la connexion des différentes unités et permettrait l'accès à des polymères à très longue chaîne, difficile d'accès par la glycochimie classique. De plus, des glycomimétiques stables à l'hydrolyse pourraient jouer le rôle d'inhibiteurs d'enzymes ou de ligands des lectines, avec de potentielles applications thérapeutiques. Ici, nous nous contenterons d'énumérer les mimes de glucanes et de mannanes d'au moins deux unités pseudo-saccharidiques.

a) Modification au niveau de l'oxygène exocyclique anomérique

Parmi ces mimes d'oligosaccharides, des modifications au niveau du lien inter-résidus ont été imaginées, ayant pour but de rendre ces espèces stables vis-à-vis des dégradations enzymatiques, et d'obtenir ainsi de bons inhibiteurs de glycosidases.⁷¹ Les modifications les plus communes de cette liaison glycosidique consistent en la synthèse de *S*-glycosides, de *N*-glycosides et de *C*-glycosides où l'oxygène anomérique exocyclique est remplacé par un soufre, un azote ou un carbone, respectivement. D'autres motifs moins courants ont également été développés comme les *Se*-glycosides (*Figure 6*).

⁷¹ Koester, D. C.; Holkenbrink, A.; Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217-3242.



X = S, NH, NR, CH₂, CHR, Se

Figure 6 : Structure des glycomimétiques présentant une modification au niveau de l'oxygène exocyclique anomérique

1) Les S-glycosides

Les S-glycosides sont des composés existant à l'état naturel. Ils ont attiré l'attention des chimistes ces dernières décennies à cause de leur capacité à inhiber certaines enzymes, mais ils ont également été utilisés comme ligands stables pour la chromatographie d'affinité.⁷² En effet, ils sont moins sujets aux dégradations enzymatiques que les O-glycosides et possèdent des propriétés physicochimiques uniques, bien qu'étant très proches des O-glycosides d'un point de vue conformationnel. En effet, la fonction thioéther est moins électronégative et plus polarisable qu'une fonction éther et possède un caractère donneur moins fort pour les liaisons hydrogène. Différentes méthodes de synthèse ont été décrites et sont résumées dans le schéma 9 (déplacement par S_N2 d'halogène ou de triflate (Schéma 9 (a) et (b)),⁷³ déplacement par S_N1 (Schéma 9 (c)),⁷⁴ addition de type Michael sur une dihydro-γ-pyrone réactive⁷⁵ (Schéma 9 (d)), addition sur un intermédiaire de type thiirane⁷⁶ ou époxyde⁷⁷ (Schéma 9 (e)), migration 1-2 intramoléculaire (Schéma 9 (f))⁷⁸).

⁷² Petrušová, M.; Lattová, E.; Matulová, M.; Petruš, L.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Res.* **1996**, *283*, 73-80.

⁷³ (a) Sakata, M.; Haga, M.; Tejima, S. *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 379-390; (b) Stick, R. V.; Stubbs, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 321-335; (c) Moreau, V.; Norrild, J. C.; Driguez, H. *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 271-277; (d) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Driguez, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4307-4310; (e) Blanc-Muesser, M.; Vigne, L.; Driguez, H.; Lehmann, J.; Steck, J.; Urbahns, K. *Carbohydr. Res.* **1992**, *224*, 59-71; (f) Contour-Galcerá, M.-O.; Ding, Y.; Ortiz-Mellet, C.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 119-128; (g) Ding, Y.; Contour-Galcerá, M.-O.; Ebel, J.; Ortiz-Mellet, C.; Defaye, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1143-1152; (h) Contour-Galcerá, M.-O.; Guillot, J.-M.; Ortiz-Mellet, C.; Pflieger-Carrara, F.; Defaye, J.; Gelas, J. *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 99-118.

⁷⁴ Andrews, J. S.; Mario Pinto, B. *Carbohydr. Res.* **1995**, *270*, 51-62.

⁷⁵ (a) Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 167-175; (b) Witczak, Z. J.; Lorchak, D.; Nguyen, N. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1929-1933.

⁷⁶ (a) Manzano, V. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8884-8894; (b) Repetto, E.; Manzano, V. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 253-265; (c) Knapp, S.; Malolanarasimhan, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 611-614.

⁷⁷ Manzano, V. n. E.; Uhrig, M. a. L.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7224-7235.

⁷⁸ Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4607-4617.

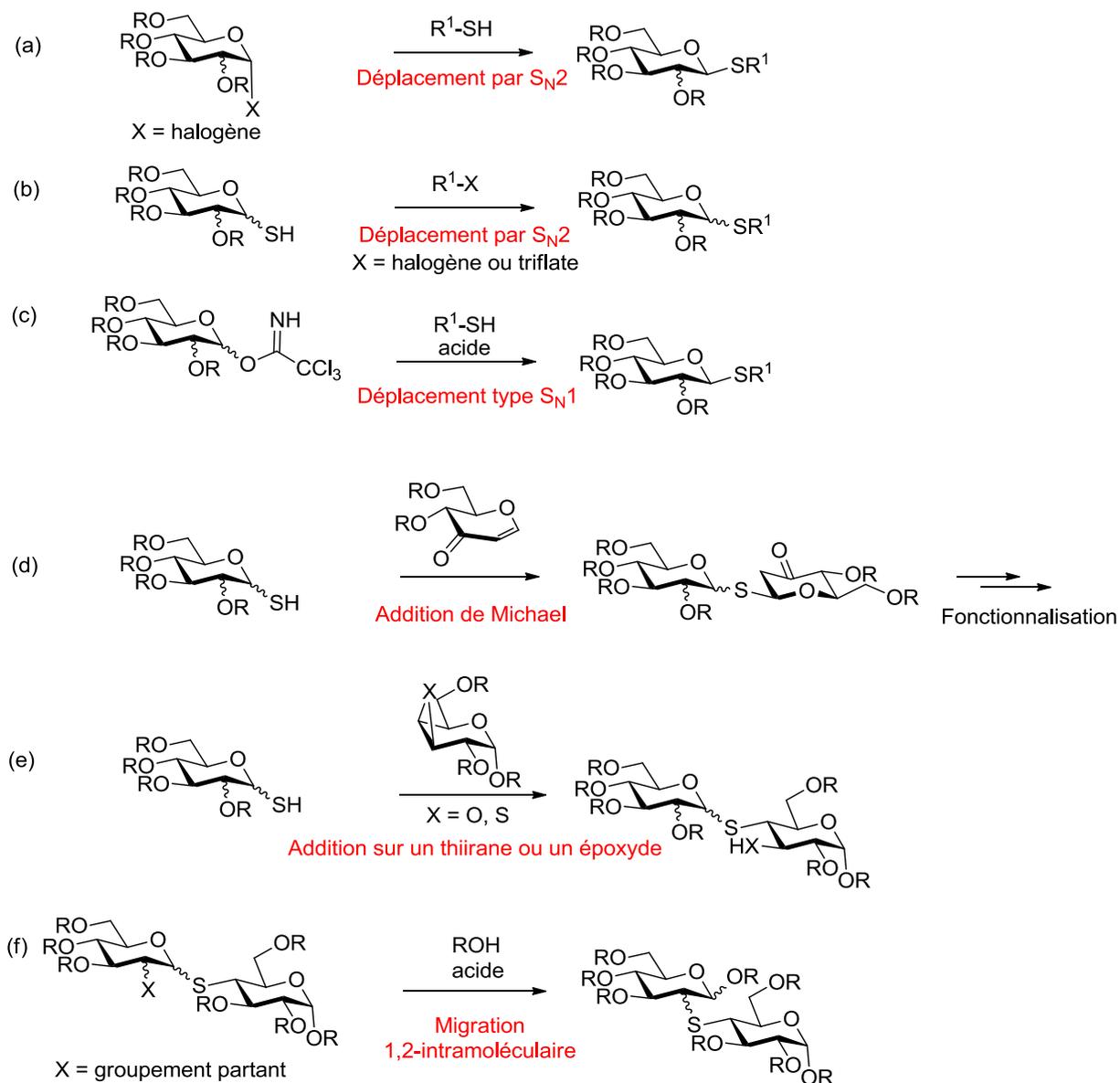


Schéma 9 : Différentes méthodes pour l'obtention de S-glycosides

Toutes ces méthodes requièrent néanmoins de nombreuses étapes et conduisent le plus souvent à des rendements moyens. De plus, peu d'exemples d'oligosaccharides de plus de deux unités sont présentés.

D'autres liens glycosidiques sulfurés ont été décrits, utilisant la fonction disulfure qui a l'avantage d'être plus flexible et donc d'engendrer une plus grande liberté conformationnelle⁷⁹ ou une

⁷⁹ Szilágyi, L.; Illyés, T.-Z.; Herczegh, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3901-3903.

fonction thioéther propargylique.⁸⁰ Plus récemment, des analogues sulfoxydes, sulfones et sulfonamides de (1→4)-thiodisaccharides ont été décrits.⁸¹

2) Les C-glycosides

Les C-glycosides ont suscité un intérêt ces dernières années en tant qu'inhibiteurs de glycosidases et de glycosyltransférases, en raison de leur stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse (chimique et enzymatique). Ils possèdent une conformation similaire à celle des O-glycosides mais sont dépourvus d'effet anomérique.

Les premières synthèses de β -(1→6)-disaccharides de type glucose connectés par un groupement éthylène ont été décrites par les groupes de Sinaÿ en 1983⁸² et Martin en 1990.⁸³

Une des méthodes synthétiques qui a eu le plus de succès dans ce domaine utilise la chimie radicalaire. Giese et Witzel ont développé une méthode basée sur l'addition d'un radical glycosyle sur une α -méthylène- δ -lactone (**17**) suivie par une réduction permettant la synthèse d' α -disaccharides,⁸⁴ qui a été utilisée par la suite par Schmidt pour la synthèse de disaccharides de type α -(1→2)-glucose (**18**) (*Schéma 10 (a)*).⁸⁵ Beau, en 1997, a utilisé cette chimie radicalaire pour obtenir ces mêmes α -(1→2)-C-glycosides *via* une élimination réductrice d'un intermédiaire samarié obtenu à partir d'un donneur de glycosyle de type sulfone et du diiodure de samarium.⁸⁶ Ceci a été réalisé grâce à une méthode développée par Sinaÿ, basée sur une connexion des deux entités à coupler par un groupement silylé (*Schéma 10 (b)*).⁸⁷ Il a utilisé également le diiodure de samarium, deux ans plus tard, pour la construction d' α -(1→2)-C-disaccharides de type mannose.⁸⁸ Cette approche s'avère robuste puisque Skrydstrup, en 2002, a réussi à obtenir un trisaccharide α -Man-(1→3)- α -Man(1→6)-Man.⁸⁹

⁸⁰ Gan, Z.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1155-1158.

⁸¹ Witczak, Z. J.; Kaplon, P.; Markus Dey, P. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 11-18 ; Lopez, M.; Bornaghi, L. F.; Driguez, H.; Poulsen, S.-A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2965-2975.

⁸² Rouzaud, D.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1353-1354.

⁸³ Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5188-5190.

⁸⁴ Giese, B.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 450-451.

⁸⁵ Giese, B.; Hoch, M.; Lamberth, C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1375-1378.

⁸⁶ Skrydstrup, T.; Mazéas, D.; Elmouchir, M.; Doisneau, G.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1342-1356.

⁸⁷ Mallet, A.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2593-2608.

⁸⁸ Jarreton, O.; Skrydstrup, T.; Espinosa, J.-F.; Jiménez-Barbero, J.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 430-441.

⁸⁹ Mikkelsen, L. M.; Krintel, S. L.; Jiménez-Barbero, J.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6297-6308.

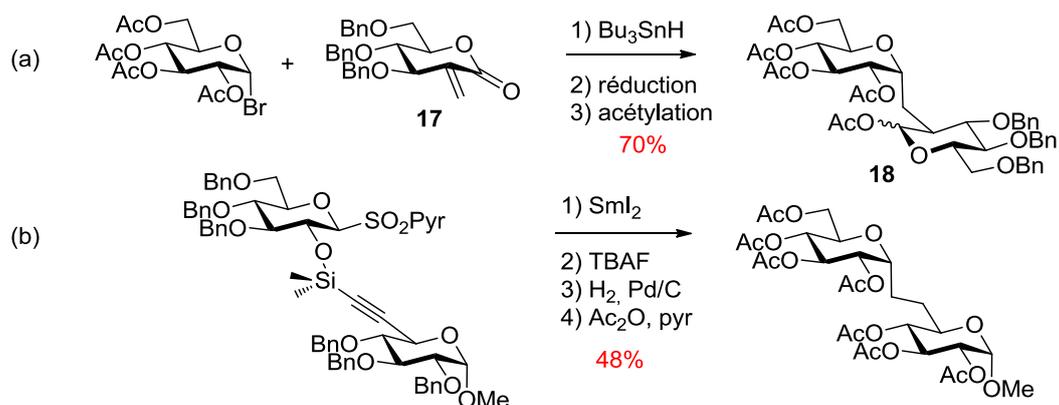


Schéma 10 : Synthèse radicalaire de C-disaccharides

Kishi a utilisé la réaction de Wittig, entre un aldéhyde polyhydroxylé linéaire **19** et un dérivé de sucre possédant une fonction phosphonium **20**, permettant ainsi d'obtenir des disaccharides de type α et β -(1 \rightarrow 4)-glucosides (**21**), après des fonctionnalisations ultérieures (Schéma 11 (a)).⁹⁰ Dix ans plus tard, Dondoni a repris ce concept et l'a adapté à une combinaison entre un électrophile de type sucre, possédant un aldéhyde en position anomérique (**22**), et un nucléophile de type sucre possédant une fonction phosphonium (**23**), aboutissant, après réduction de la double liaison, à des β -(1 \rightarrow 6)-glucosides dimériques (**24**) (Schéma 11 (b)).⁹¹ Il a appliqué cette méthode ultérieurement à un β -(1 \rightarrow 6)-glucopentose.⁹²

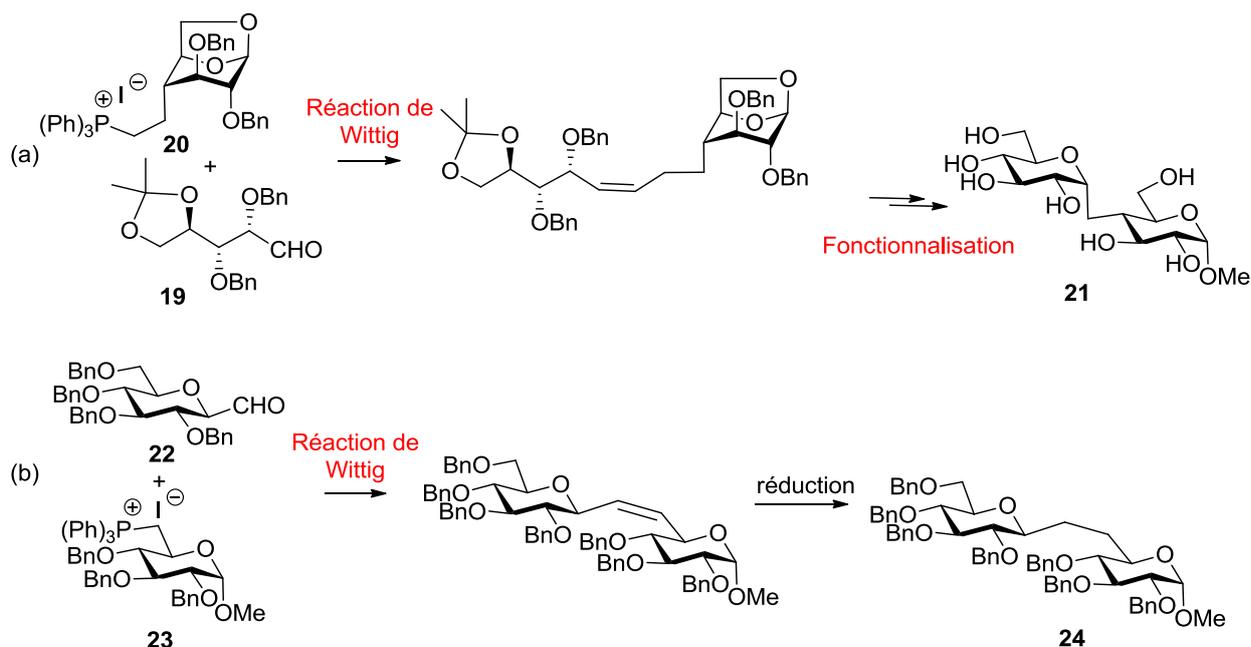


Schéma 11 : Synthèse de C-disaccharides par oléfination de Wittig

⁹⁰ Babirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370-1372.

⁹¹ Dondoni, A.; Zuurmond, H. M.; Boscarato, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8114-8124.

⁹² Dondoni, A.; Marra, A.; Mizuno, M.; Giovannini, P. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5444-5444.

Ce lien éthylène peut également résulter de la réduction d'une triple liaison comme l'ont montré Sinay et van Boom.⁹³ En 1999, Taylor a tiré profit de la chimie des *S*-glycosides et du réarrangement de Ramberg-Bäcklund⁹⁴ pour la construction de *C*-disaccharides. Cette approche commence par l'attaque nucléophile d'un glycosylthiol **25** sur un partenaire portant un groupe iodométhyle en position anomérique **26**, suivie d'une oxydation du sulfure en sulfone, laquelle peut alors subir le réarrangement de Ramberg-Bäcklund. Une réduction de la double liaison créée fournit le β -(1 \rightarrow 1)-*C*-disaccharide **27** (Schéma 12).⁹⁵

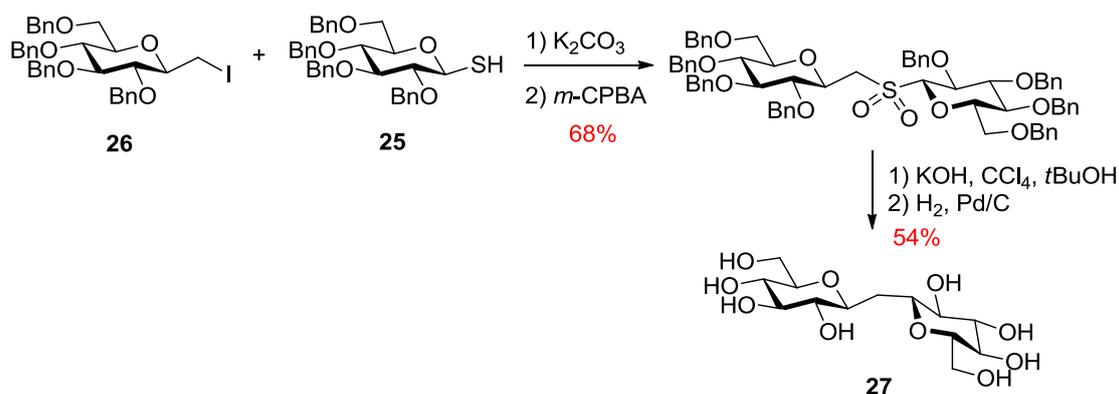


Schéma 12 : Synthèse de *C*-disaccharides par réarrangement de Ramberg-Bäcklund

Néanmoins, une des méthodes les plus robustes fait appel à une approche utilisant la métathèse d'oléfines. Postema a développé en 1999 une méthodologie débutant par une estérification entre un sucre présentant une fonction acide carboxylique **28** et un polyol linéaire avec une oléfine terminale **29**, suivie d'une réaction de métathèse cyclisante utilisant un catalyseur au molybdène formant le second résidu glucidique aboutissant, après hydroboration-oxydation de la double liaison, au disaccharide **30** (Schéma 13).⁹⁶ Il a appliqué cette méthodologie très flexible pour la synthèse de divers di- ou trisaccharides.⁹⁷

⁹³ Leeuwenburgh, M. A.; Timmers, C. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Mallet, J.-M.; Sinay, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6251-6254.

⁹⁴ Ramberg, L.; Bäcklund, B., *Ark. Kemi. Mineral. Geol.*, **1940**, *27*, 1-50

⁹⁵ Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939-2942.

⁹⁶ Postema, M. H. D.; Calimente, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4755-4759.

⁹⁷ Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Komanduri, V.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2915-2918.

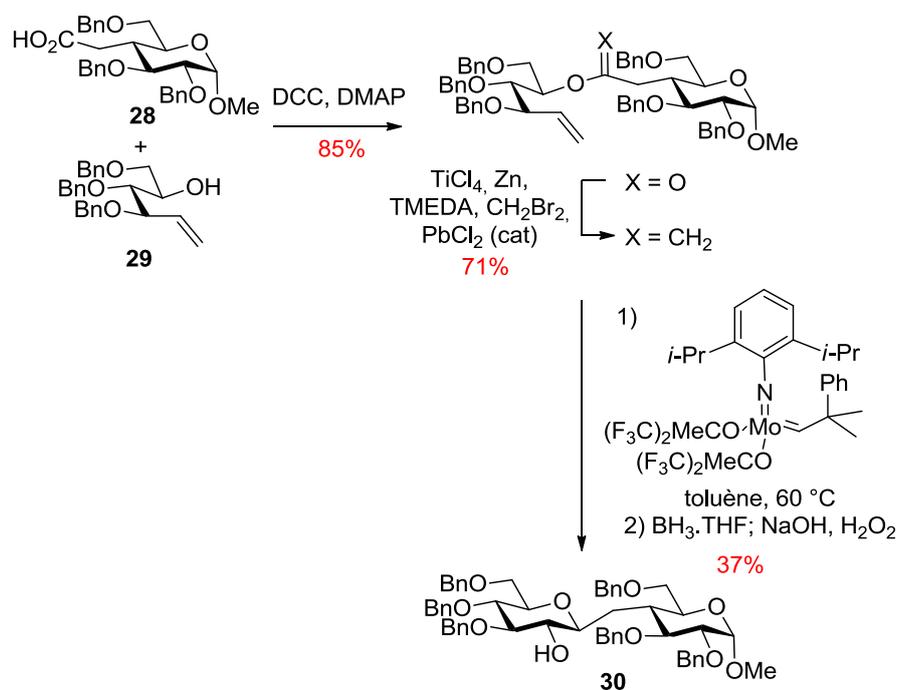


Schéma 13 : Synthèse de C-disaccharides par métathèse cyclisante

D'autres liens inter-résidus carbonés, autres que le lien méthylène ou éthylène ont été envisagés ; par exemple Schmidt et Preuss ont décrit en 1989, la synthèse de C-disaccharides possédant des liens de type CH-OR ou carbonyle,⁹⁸ et Martin en 1993 a décrit des liens de type CH-NO₂ et CH-NH₂.⁹⁹

Ces composés exempts d'effet anomérique n'ont pas permis pour le moment le développement d'une méthode efficace pour la synthèse d'oligosaccharide à longue chaîne.

3) Les N-glycosides

Les N-glycosides ont été moins étudiés que leurs homologues C- ou S-glycosides. Néanmoins, au vu du fort potentiel inhibiteur envers les glycosidases des glycomimétiques azotés monomériques, quelques exemples dimériques ont été décrits et étudiés. Dumy a décrit en 2002 la synthèse de disaccharides de type β-(1→4)-glucoside possédant un lien de type N(OMe)- ou O-N- (Figure 7). Le premier est construit par substitution nucléophile entre un bromure de glycosyle et un sucre possédant une fonction O-méthylhydroxylamine en position 4. Le second lien est formé par amination réductrice

⁹⁸ Schmidt, R. R.; Preuss, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3409-3412.

⁹⁹ Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 176-185.

entre un donneur de glycosyle présentant une fonction O-NH₂ en position anomérique et un accepteur possédant un carbonyle en position 4.¹⁰⁰

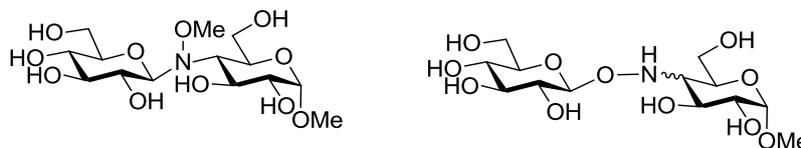


Figure 7 : Glycomimétiques développés par Dumy

Shiozaki a envisagé, quant à lui, un lien de type urée ou oxazoline et a synthétisé des β-(1→1)-disaccharides possédant ce type de lien (Figure 8). Cependant, aucun de ces deux types de composés n'a présenté d'activité inhibitrice de glycosidases.¹⁰¹

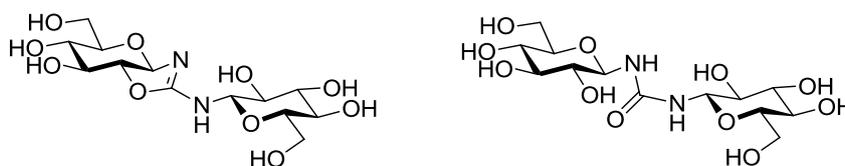


Figure 8 : Glycomimétiques développés par Shiozaki

La synthèse de ce type de composés n'a pas été développée au-delà du disaccharide.

b) Modification au niveau de l'oxygène endocyclique

Un autre type de modification du squelette saccharidique consiste à remplacer l'oxygène endocyclique par un soufre, un azote ou un carbone générant des thiosucres, des azasucres et des carbasucres, respectivement (Figure 9).

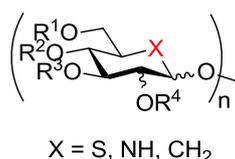


Figure 9 : Structure des glycomimétiques présentant une modification au niveau de l'oxygène endocyclique

¹⁰⁰ Renaudet, O.; Dumy, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2127-2135.

¹⁰¹ Shiozaki, M.; Mochizuki, T.; Hanzawa, H.; Haruyama, H. *Carbohydr. Res.* **1996**, 288, 99-108.

1) Les thioglycosides

Les thiooligosaccharides ont été peu décrits dans la littérature. Ils ont été développés initialement comme inhibiteurs potentiels de glycosidases par le groupe de Pinto en 1992. Il a synthétisé ces composés *via* une réaction de glycosylation mettant en jeu un thioglucose activé sous forme de trichloroacétimidate. Ceci lui a permis d'obtenir des disaccharides (1→6), (1→2)¹⁰² et (1→4),¹⁰³ sous forme de mélange α et β présentant le thioglycoside sur l'extrémité non réductrice. Il a appliqué cette même méthodologie pour la synthèse de disaccharides α -Man-(1,2)- α -Man présentant également le thioglycoside sur l'extrémité non réductrice.¹⁰⁴ Des glycomimétiques possédant deux modifications combinées (oxygènes endocyclique et exocyclique anomérique) ont été décrits également par Pinto. Il s'agit de thioglycosides présentant une liaison inter-résidus de type thioéther (Figure 10 (a)) ou sélénoéther^{103,105} (Figure 10 (b)), ou encore amine secondaire (Figure 10 (c)).¹⁰⁶

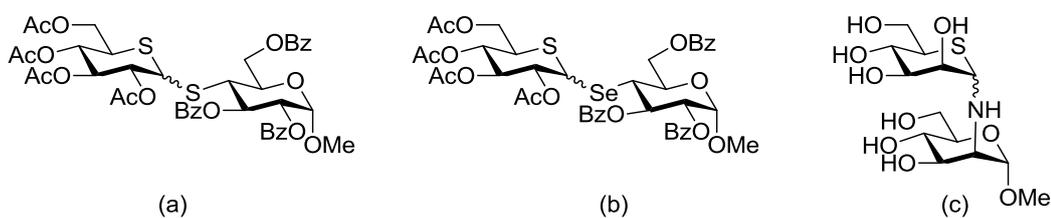


Figure 10 : Glycomimétiques mixtes de type thioglycosides

Aucun exemple de disaccharide possédant deux unités thioglycoside n'a été rapporté.

2) Les carbaglycosides

Les carbaoligosaccharides ont été utilisés comme composés modèles pour des analyses conformationnelles d'oligosaccharides et ont montré des activités comme substrats analogues de glycosyltransférases impliquées dans la biosynthèse des chaînes d'oligosaccharides. Ogawa a synthétisé des disaccharides de type glucose avec des liens β -(1→3), β -(1→4) et α -(1→4) présentant un carbasucre sur l'extrémité réductrice ou non réductrice.¹⁰⁷ Les disaccharides possédant le carbasucre sur l'extrémité réductrice (**31**) sont construits par glycosylation classique, entre un

¹⁰² (a) Mehta, S.; Pinto, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7675-7678; (b) Mehta, S.; Jordan, K. L.; Weimar, T.; Kreis, U. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Pinto, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2367-2396.

¹⁰³ Mehta, S.; Andrews, J. S.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1569-1570.

¹⁰⁴ Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 17-25.

¹⁰⁵ Mehta, S.; Andrews, J. S.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9783-9790.

¹⁰⁶ Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5797-5800.

¹⁰⁷ (a) Ogawa, S.; Hirai, K.; Odagiri, T.; Matsunaga, N.; Yamazaki, T.; Nakajima, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1099-1109; (b) Ogawa, S.; Sugawa, I.; Shibata, Y. *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 147-155.

carbasucre possédant un alcool libre **32** et un halogénure de glycosyle **33** par activation de ce dernier (Schéma 14 (a)). Ceux présentant le carbasucre sur l'unité non réductrice (**34**) sont synthétisés par ouverture d'époxyde de carbasucre **35** par un glycoside présentant un alcool libre **36** (Schéma 14 (b)).

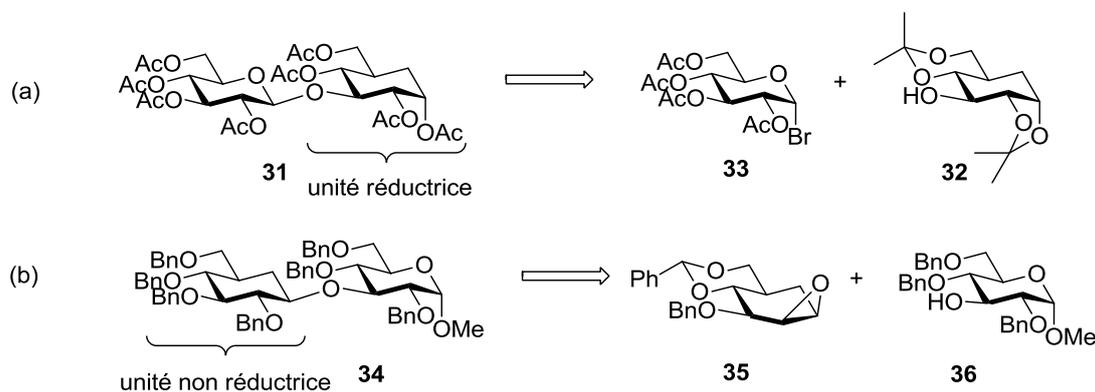


Schéma 14 : Rétrosynthèse de carbaglycosides par Ogawa

D'autres types de carbaglycosides ont été décrits par Ogawa¹⁰⁸ et Cumpstey.¹⁰⁹

Toutefois, comme dans le cas des thioglycosides, aucun exemple ne présente deux carbasucres l'un à la suite de l'autre.

3) Les azaglycosides

A cause du caractère peu stable de la fonction hémiaminal en conditions hydrolytiques, les azaglycosides ont été presque exclusivement synthétisés avec une liaison glycosidique de type méthylène créant des aza-C-glycosides. Le remplacement de l'oxygène endocyclique par un azote facilite les interactions dipolaires avec les cibles biologiques et la possible protonation de cet azote endocyclique à pH physiologique mime l'intermédiaire oxocarbone lors du clivage des oligosaccharides par les glycosidases.¹¹⁰ Ces deux propriétés font de ces composés d'excellents inhibiteurs de glycosidases. Après plusieurs approches peu efficaces,¹¹¹ Liu a décrit la synthèse du MDL 25637 (**37**), par utilisation d'un glucose possédant une fonction trichloroacétimidate **38** en position anomérique, permettant d'obtenir uniquement le composé β souhaité (Schéma 15).¹¹²

¹⁰⁸ Ogawa, S.; Nishi, K. *Carbohydr. Res.* **1992**, 229, 117-129.

¹⁰⁹ Cumpstey, I.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 454-459.

¹¹⁰ Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171-1202.

¹¹¹ Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4717-4721.

¹¹² Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K.; King, C. H. R.; Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2539-2542.

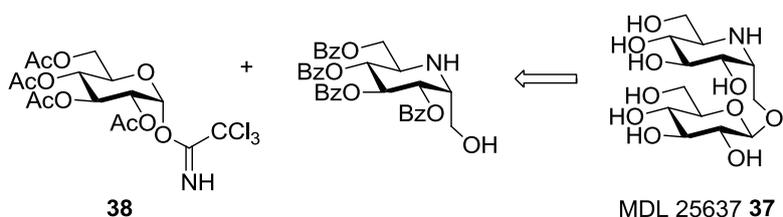


Schéma 15 : Structure et schéma rétrosynthétique du MDL 25637 37

Un dimère possédant un azaglycoside sur l'extrémité réductrice de type (1→4)-glucosimétrique **39** a été synthétisé par le groupe de Martin et Compain par réaction de glycosylation activée par les sels d'argent entre un bromure de glucosyle **33** et un azasucré possédant un hydroxyle libre en position 4 **40** (Schéma 16).¹¹³

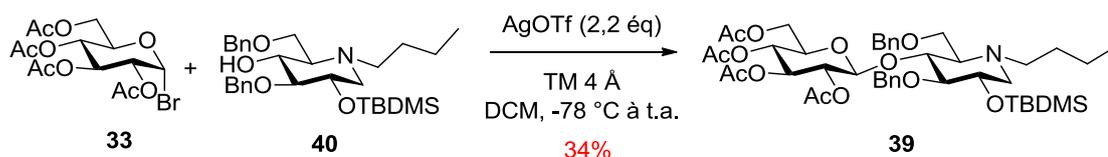


Schéma 16 : Synthèse d'azaglycosides par Martin et Compain

En 1996, Martin a présenté la synthèse de dimères (1→4)-glucoside (**41**) possédant un azasucré sur l'extrémité non réductrice par substitution nucléophile entre un azaglucose possédant un hydroxyméthyle **42** (activé sous forme de tosyloxy) et un glucose présentant un alcool libre en position 4 **43** (Schéma 17).¹¹⁴

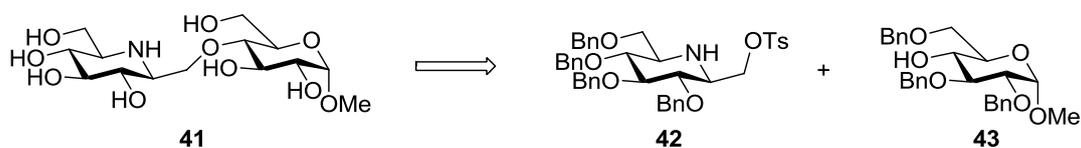


Schéma 17 : Rétrosynthèse d'azaglycosides par Martin

van Boom a envisagé une méthode bien différente pour la synthèse d'un disaccharide (1→6)-glucoside possédant un azasucré sur l'unité non réductrice **44**. En effet, il a d'abord construit la liaison carbone-carbone inter-résidus *via* une addition d'un lithien acétylénique sur un carbonyle anomérique avant de construire le cycle azoté par double amination réductrice. Une réduction de la triple liaison génère le disaccharide souhaité **44** qui est l'analogue azoté du gentiobiose (Schéma 18 (a)).¹¹⁵ En série

¹¹³ Boucheron, C. ; Toumieux, S. ; Compain, P. ; Martin, O. R. ; Ikeda, K. ; Asano, N. *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 1960-1965

¹¹⁴ Saavedra, O. M.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6987-6993.

¹¹⁵ Leeuwenburgh, M. A.; Picasso, S.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Vogel, P.; van Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1185-1189.

mannose, Johnson a utilisé la même stratégie pour obtenir un dimère β -(1 \rightarrow 6)-mannoside **45**. Il construit d'abord la liaison glycosidique par couplage pallado-catalysé entre un 6-homomannoside borane **46** et un bromure vinylique **47**. La double liaison du cyclohexène subit alors une coupure oxydante générant un dialdéhyde qui, après amination réductrice (formant le cycle azoté) et réduction du carbonyle, permet d'obtenir le dimère **45** (Schéma 18 (b)).¹¹⁶

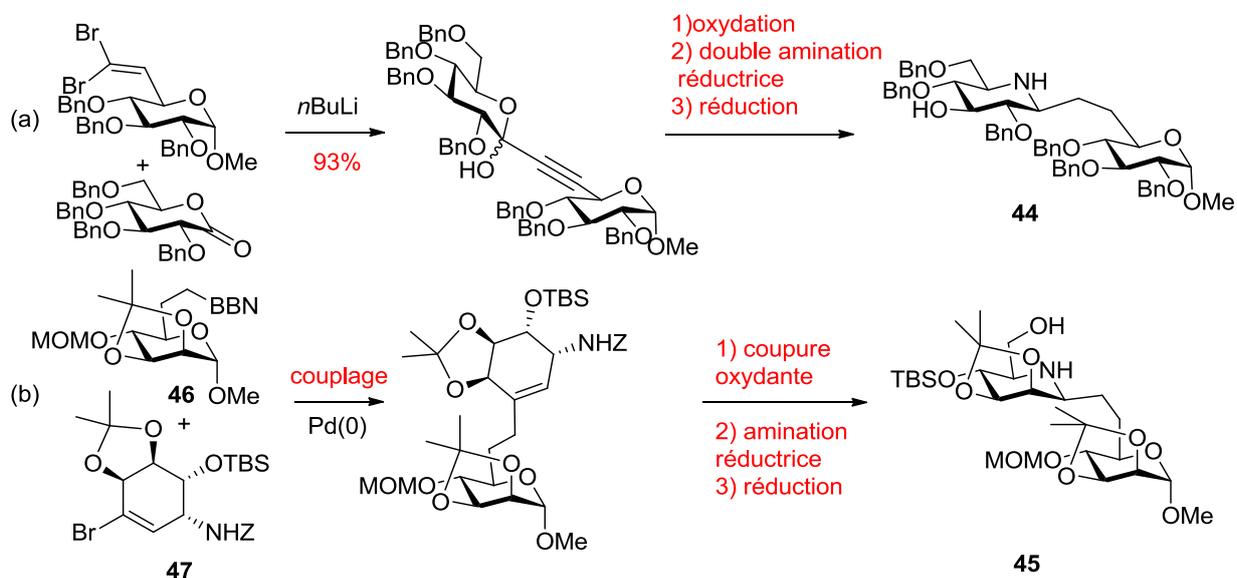


Schéma 18 : Synthèse d'azaglycosides par Van Boom et Johnson

Un autre dimère de type mannose **48** a été décrit par Wightman en 2000, et synthétisé par cycloaddition [3+2] entre une nitronne cyclique polyhydroxylée **49** et un dérivé vinylique de mannose **50**. Cette étape forme un cycle qui, après ouverture oxydante et désoxygénation de l'alcool formé, génère l' α -(1 \rightarrow 6)-disaccharide **48** (Schéma 19).¹¹⁷

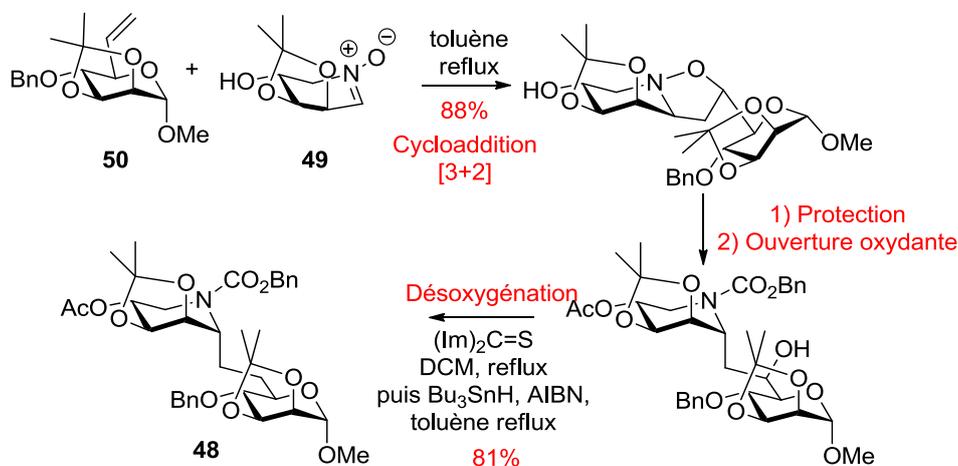
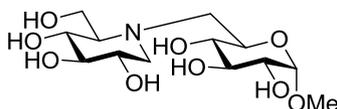


Schéma 19 : Synthèse d'azaglycosides par Wightman

¹¹⁶ Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865.

¹¹⁷ Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightman, R. H. *Chem. Commun.* **2000**, 2127-2128.

Un autre type d'azasucres a été décrit, possédant la liaison glycosidique, non pas au niveau du centre anomérique de l'unité azaglycoside, mais au niveau de l'azote endocyclique. C'est le cas du composé MDL 73945 **51** (Figure 11), connu pour son activité biologique. En effet, le MDL 25637 **37** et le MDL 73945 **51** présentent des activités inhibitrices de glycosidases *in vitro*. Ils réduisent le taux de glucose postprandial (après le repas) et le taux d'insuline plasmatique chez l'animal, ce qui fait d'eux de bons candidats pour une application contre le diabète ou l'obésité. Le MDL 73945 **51** a un effet de longue durée causé sans doute par sa liaison quasi irréversible avec les α -glucosidases.¹¹⁸



MDL 73945 **51**

Figure 11 : Structure du MDL 73945 **51**

D'autres azaglycosides plus originaux, présentant un azote à caractère sp^2 ont été décrits par Fernandez et Mellet (Figure 12 (a)),¹¹⁹ et par Tellier (Figure 12 (b)).¹²⁰

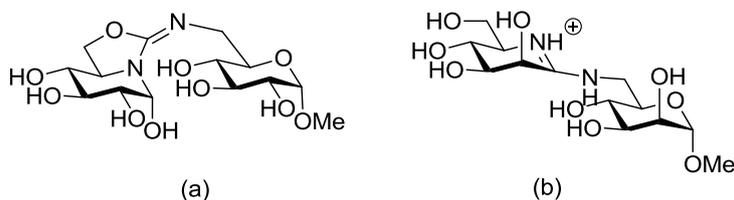


Figure 12 : Glycomimétiques présentant un azote à caractère sp^2

Dans le cas des azaglycosides, on ne trouve pas d'exemples de di-azaglycosides.

c) Modification au niveau du carbone anomérique

Le remplacement du carbone anomérique par un autre élément a été moins décrit dans la littérature. Deux types de structures dominent dans cette famille : les phostones et les iminosucres.

¹¹⁸ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.

¹¹⁹ García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8890-8901.

¹²⁰ Blériot, Y.; Dintinger, T.; Genre-Grandpierre, A.; Padrines, M.; Tellier, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2655-2660.

1) Les phostones

Les phostones, où le carbone anomérique d'un furanose ou d'un pyranose est remplacé par une fonction phosphonate, ont été développées comme potentiels agents thérapeutiques, à cause de leur grande similitude avec les composés possédant une liaison glycosidique et leur aptitude potentielle à inhiber les glycosidases (Figure 13).¹²¹ Plus récemment, les phosphinosucres de type phosphinate ou phostines, proches structurellement des phostones, ont été développés par Pirat et ont montré des activités anticancéreuses.¹²²

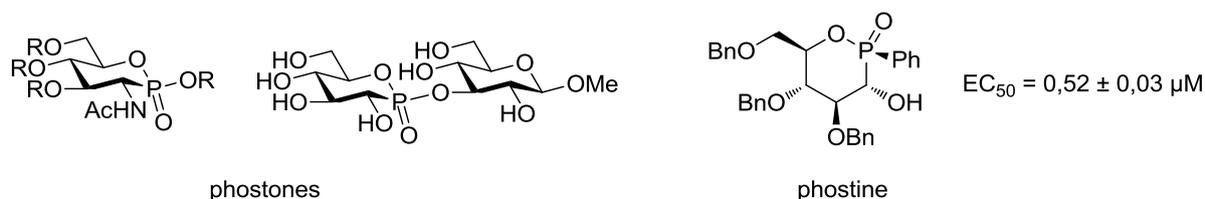


Figure 13: Quelques phostones et phostines connues

La chimie des phostones déjà établie, a cependant été limitée à de simples analogues mono- et disaccharidiques ne présentant qu'une unité phostone sur les deux. Hanessian a synthétisé un dimère (**52**) basé sur le motif glucophostone dans lequel la liaison inter-résidus est formée par estérification de la fonction acide phosphonique, mais avec une faible diastéréosélectivité (en faveur de l'isomère équatorial β) (Schéma 20).¹²³

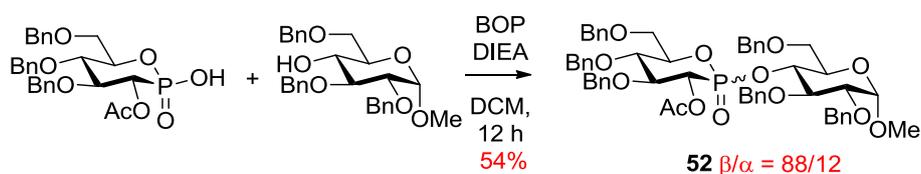


Schéma 20 : Synthèse d'un dimère (**52**) de type phostone par Hanessian

¹²¹ (a) Thiem, J.; Günther, M.; Paulsen, H.; Kopf, J. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3190-3200; (b) Thiem, J.; Günther, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1984**, *20*, 67-79; (c) Darrow, J. W.; Drueckhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976-2985; (d) Harvey, T. C.; Weiler, L.; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6722-6725; (e) Polozov, A. M.; Cremer, S. E.; Fanwick, P. E. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1274-1280; (f) Hanessian, S.; Rogel, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2667-2674; (g) Stoianova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3285-3288; (h) Stoianova, D. S.; Whitehead, A.; Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5880-5889; (i) Bisseret, P.; Boiteau, J.-G.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2351-2354.

¹²² Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M.-H.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J.-L.; Bakalara, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196-2211.

¹²³ Hanessian, S.; Galéotti, N.; Rosen, P.; Oliva, G.; Babu, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2763-2768.

2) Les iminosucres

Ces glycomimétiques sont inspirés d'une molécule naturelle, l'isofagomine **53**, un pseudo-azamonosaccharide, connu pour sa forte activité inhibitrice de glycosidases (*Figure 14*). C'est un inhibiteur très puissant de β -glucosidases, mais c'est également un fort inhibiteur de glucoamylases, d'isomaltases et d' α -glucosidases. Son activité est supérieure à celle de la 1-désoxynojirimycine **54**, où l'oxygène du cycle du 1-désoxyglucose a été remplacé par un azote.¹²⁴

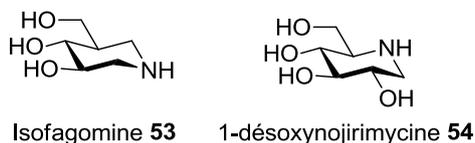


Figure 14 : Structure de l'isofagomine 53 et de la 1-désoxynojirimycine 54

Bols et Sierks ont entrepris, en 1996, la synthèse de dimères (1 \rightarrow 6) possédant l'isofagomine sur l'extrémité non réductrice. Cette unité isofagomine est liée à la seconde unité par un pont éthylène. Pour cela, ils ont effectué une amination réductrice entre l'isofagomine benzylée **53'** et un glucoheptapyranose **55** possédant un aldéhyde à la place de l'alcool primaire en position 7 (*Schéma 21*). Comme la forte activité de l'isofagomine provient de sa faculté à se protoner en milieu physiologique, mimant l'état de transition oxocarbenium obtenu lors du clivage des oligosaccharides, ils ont synthétisé également les analogues *N*-oxyde (**56**) et *N*-méthyle (**57** et **58**) de ce dimère. Le (1 \rightarrow 6)-pseudo-disaccharide **59** a montré de très fortes activités inhibitrices envers la glucoamylase. Les pseudo-disaccharides méthylés sur l'azote **57** et **58** ont montré de faibles inhibitions, que ce soit l'anomère α **57** ou β **58** (*Schéma 21*), pouvant être expliqué par une gêne stérique avec le site actif.¹²⁴

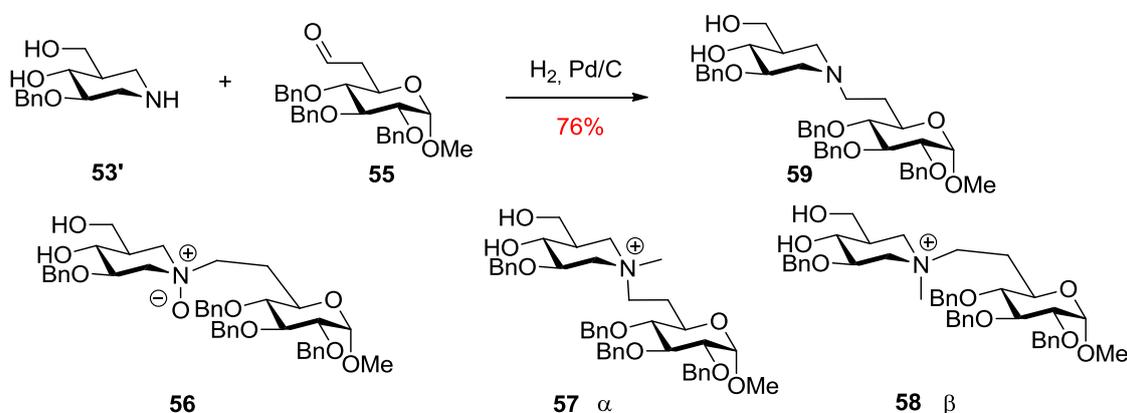


Schéma 21 : Synthèse d'un dérivé disaccharidique de l'isofagomine 59 par Bols et Sierks, et structures des analogues N-oxyde 56 et N-méthyle 57 et 58

¹²⁴ Dong, W.; Jespersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierks, M. R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788-2795.

En 2001, Driguez a présenté la synthèse d'un dimère galactose-glucose du même type **60**, mais possédant un lien (1→4) par double amination réductrice entre un glucose aminométhylé **61** en position 4 et un dialdéhyde linéaire polyhydroxylé **62** (Schéma 22).¹²⁵

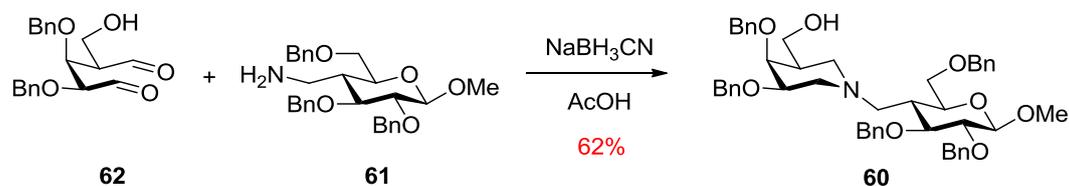


Schéma 22 : Synthèse par Driguez de dérivés disaccharidiques de l'isofagomine (**60**)

Les phostones et les iminosucres n'ont été étudiés que sous forme d'hétérodimères mais aucun homodimère phostone-phostone ou di-iminosaccharide n'a été développé.

d) Carbonucléotoïdes et carbopeptoïdes

Parmi les trois classes de polymères naturels (oligonucléotides, peptides et oligosaccharides), celle des oligosaccharides est la seule famille pour laquelle il n'existe pas de synthèse automatisée efficace. Néanmoins, c'est également la seule famille des trois à posséder un lien inter-résidus pourvu d'un centre stéréogène. En effet, les oligonucléotides possèdent un lien inter-résidus achiral de type phosphate et les peptides présentent un lien amide également achiral. Or, la formation de ces deux types de lien peut être aisément réalisée *via* des réactions quantitatives et donc automatisables, reflétant la disponibilité de méthodes efficaces pour la construction de liaisons phosphate et amide. Cette observation a mené certains groupes à utiliser ces liaisons phosphate (de type nucléotidique) (Schéma 23 (a))¹²⁶ et amide (de type peptidique) (Schéma 23 (b))¹²⁷ pour la construction de glycomimétiques.

¹²⁵ Fort, S.; Coutinho, P. M.; Schülein, M.; Nardin, R.; Cottaz, S.; Driguez, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3443-3446.

¹²⁶ Nicolaou, K. C.; Flörke, H.; Egan, M. G.; Barth, T.; Estevez, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1775-1778.

¹²⁷ (a) Suhara, Y.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575-1578; (b) Suhara, Y.; Ichikawa, M.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2549-2552; (c) Suhara, Y.; Yamaguchi, Y.; Collins, B.; Schnaar, R. L.; Yanagishita, M.; Hildreth, J. E. K.; Shimada, I.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1999-2013; (d) Locardi, E.; Stöckle, M.; Gruner, S.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8189-8196.

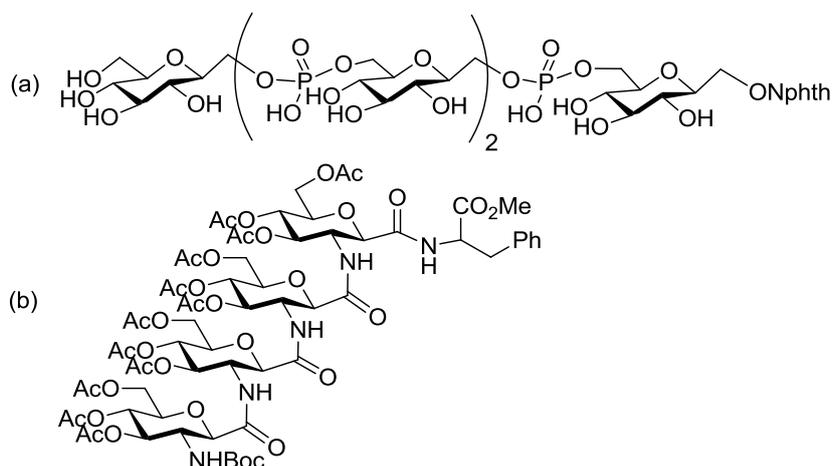


Schéma 23 : Exemple de carbopeptoïde et carbonucléotoïde synthétisés

Ces deux types de liens facilitent la chimie de liaison de deux unités saccharidiques ; cependant, ils n'apportent pas une stabilité vis-à-vis des enzymes, puisqu'ils sont inspirés de liens naturels sujets aux dégradations biologiques, par les phosphatases pour le lien phosphate, et les peptidases pour le lien amide.

e) Les glycomimétiques : un bilan

Tous les glycomimétiques présentés se limitent le plus souvent à des disaccharides, et peu d'oligosaccharides à plus longue chaîne sont décrits. De plus, le développement de ces glycomimétiques est focalisé principalement sur la recherche d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, en mimant, par exemple, un état de transition avec le but de moduler l'activité biologique de l'oligosaccharide qu'ils miment. Néanmoins, peu de travaux sont axés sur la recherche de substituts, à proprement parler, des oligosaccharides naturels, et possédant les mêmes activités et les mêmes propriétés que ceux-ci.

IV. Projet : nouveaux substituts du centre anomérique : synthèse d'oligoglycomimétiques de type phostone et hydroxylamine

Nous avons vu que les glycanes sont très actifs biologiquement, mais de nature hétérogène, et que leur synthèse reste un challenge pour les chimistes.

Les glycomimétiques, quant à eux, sont souvent limités en taille, et ont été principalement conçus pour l'inhibition de glycosidases.

Notre projet propose d'innover en synthétisant des mimes d'oligosaccharides possédant des propriétés similaires à celles des polymères naturels, et pouvant être assemblés par une chimie simple et efficace, idéalement sur support solide. Cela passe par le contournement des problèmes de stéréosélectivité itérative rencontrés dans la synthèse de polysaccharides par le design et la mise en œuvre de mimes d'oligosaccharides exempts du problème typique de stéréosélectivité. En effet, plutôt que de travailler à l'optimisation de la stéréosélectivité lors de la formation de chaque lien, nous allons chercher à redéfinir le problème autrement et à le déplacer dans une nouvelle dimension, en préparant des mimes de glycanes possédant des substitués originaux du centre anomérique, qui soient aussi ressemblants que possible au lien natif glycosidique, dans le but de mimer les propriétés et les activités biologiques des oligosaccharides naturels. Notre but n'est pas de nous diriger vers des activités inhibitrices de glycosidases, mais vers des activités résultant de l'interaction de nos molécules avec les protéines impliquées dans les activités biologiques des glycanes.

Pour arriver à ce but, nous avons choisi deux séries de mimes du lien glycosidique : le premier de type phosphonate, où la chiralité du phosphore et donc du centre pseudo-anomérique serait parfaitement contrôlée, et le second de type hydroxylamine, qui ne présenterait pas, *a priori*, de chiralité au niveau du centre anomérique (Figure 15).

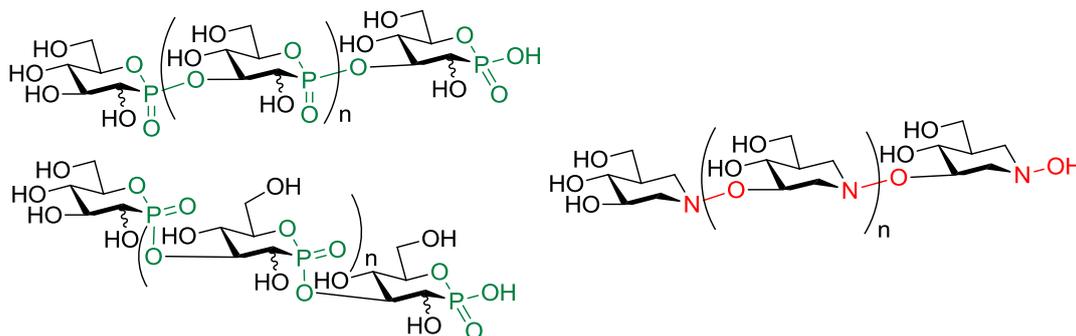


Figure 15 : Structures représentatives des cibles visées

Les avantages et particularités des liens choisis seront commentés dans les chapitres 2 et 3 de ce manuscrit.

CHAPITRE 2 : Les glycomimétiques de type phostone

CHAPITRE 2 :

Les glycomimétiques de type phostone

I. Stratégie synthétique

a) Introduction

Dans cette première approche, nous avons choisi l'unité phostone (nom générique pour une « lactone avec un groupe alkoxyphosphoryle à la place du carbonyle ») comme monomère substitué de saccharide, afin de constituer des enchaînements oligomériques. Celle-ci présente l'avantage d'être très similaire structurellement à un carbohydrate classique et possède une fonction phosphonate dont l'atome de phosphore en position anomérique est stéréogène. La méthode de synthèse et le contrôle de la stéréochimie au niveau de la formation du lien P-O seront donc des points critiques dans ce projet. Notre objectif est de pouvoir accéder, au choix, aux configurations α et β de manière efficace et totalement stéréosélective, en série glucose et mannose, afin d'obtenir des mimes de glucanes et de mannanes. Notre approche est basée sur la synthèse d'une unité monomérique possédant une fonction phosphorée chirale activée, qui sera couplée sélectivement avec une phostone présentant une fonction alcool en position 3 par exemple, de manière à obtenir un pseudo-disaccharide (*Schéma 24*). Cette séquence devra pouvoir être répétée plusieurs fois en vue de l'obtention d'oligomères.



P* = fonction phosphorée P-stéréogénique

Schéma 24 : Stratégie envisagée pour la formation du lien phostone-phostone

b) P(V) versus P(III) : un choix à faire

La question cruciale est donc la nature de la fonction phosphorée chirale qui permettra la création du lien P-O. Celle-ci doit être réactive, configurationnellement stable, et permettre la conservation de la stéréochimie (ou une inversion totale) lors du processus de couplage avec un alcool. Nous avons fait

le choix de nous appuyer sur la chimie du phosphore à l'état d'oxydation (III). Notre inspiration vient de la chimie très efficace du P(III) employée dans les synthétiseurs commerciaux d'oligonucléotides.

En effet, dans la chimie des phosphones déjà établie par Hanessian,¹²³ la réactivité classique du phosphore (V) a été utilisée pour les réactions de couplage. Cependant, celle-ci est souvent accompagnée de temps de réaction importants et de rendements moyens. Les composés possédant un P(V) (*Figure 16, A*) ont une géométrie tétraédrique et leur chimie est dominée par la présence d'un groupe phosphoryle (P=O) très stable où l'atome de phosphore est un centre électrophile dur qui réagit avec des nucléophiles durs. A l'inverse, les composés possédant un P(III) (*Figure 16, B*) présentent une géométrie de type pyramide trigonale avec une paire électronique libre sur le phosphore, qui a donc un caractère basique et nucléophile mou lui permettant de réagir avec divers électrophiles, sauf quand il est protoné ou substitué par des groupements électroattracteurs qui le rendent alors électrophile. Une autre classe de composés oxygénés du phosphore existe (*Figure 16, C*) avec un groupe phosphoryle P=O, une structure tétraédrique sans paire électronique libre, mais qui présente un degré d'oxydation (III). La présence d'une liaison P-H, symbolisée dans leurs noms (H-phosphonate, H-phosphinate), est caractéristique de ces composés. Dans ce cas, le phosphore est électrophile et beaucoup moins sujet à l'oxydation que les composés P(III) tricoordinés. La plupart des structures phosphorées sont classées selon deux descripteurs : le terme de valence λ et le nombre de coordination σ . Selon cette notation, les composés du type **A** sont pentavalents et tétracoordinés ($\lambda^5\sigma^4$), les composés du type **B** sont trivalents et tricoordinés ($\lambda^3\sigma^3$) et les composés du type **C** sont pentavalents et tétracoordinés ($\lambda^5\sigma^4$) (*Figure 16*).¹²⁸

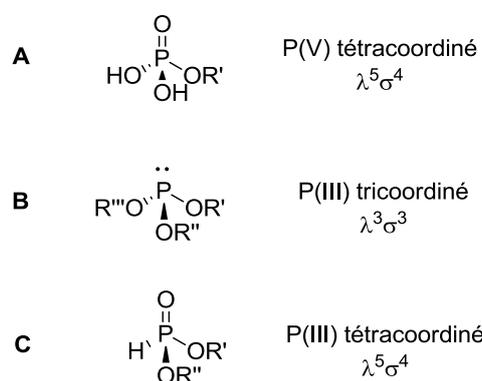


Figure 16 : Différentes classes de composés phosphorés

Comme dans les composés P(V), l'atome de phosphore dans les dérivés de type H-phosphonate est électrophile, mais cette réactivité peut être modifiée et ce centre devenir nucléophile. Ceci est dû au fait que les dérivés de type H-phosphonates existent en solution sous forme d'un

¹²⁸ Stawinski, J.; Kraszewski, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 952-960.

mélange en équilibre de deux formes tautomères : une forme tétracoordinée $\lambda^5\sigma^4$ et une forme tricoordinée $\lambda^3\sigma^3$ possédant un hydroxyle libre sur le phosphore. Cet équilibre est usuellement fortement déplacé vers la forme tétracoordinée qui détermine la réactivité générale. Parmi ces espèces, on distingue les H-phosphonates, possédant deux groupements OR, des H-phosphinates,¹²⁹ qui ne possèdent qu'un groupement OR et donc un degré d'oxydation inférieur.¹³⁰ Les H-phosphonates sont donc en équilibre avec la forme phosphite et les H-phosphinates avec la forme phosphonite. La stéréochimie du phosphore n'est pas affectée par ces équilibres (Schéma 25).¹³¹

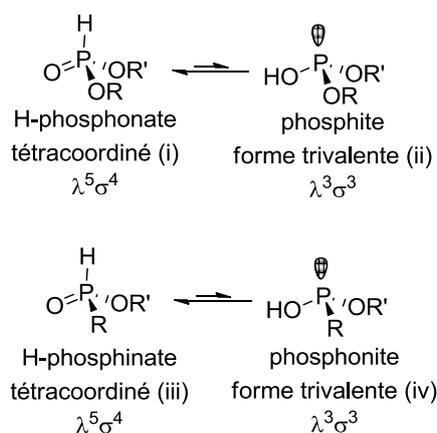


Schéma 25 : Équilibres H-phosphinate/phosphonite et H-phosphonate/phosphite

Cet hydroxyle libre sur le phosphore, présent dans la forme trivalente, peut être activé pour générer un bon groupe partant, permettant sa substitution nucléophile par attaque d'alcools par exemple sur le phosphore. Stawinski a décrit, en 1986, une synthèse d'oligonucléotides où le lien inter-résidus est formé par une réaction entre un nucléotide possédant une fonction H-phosphonate (**63**), qui est activée par le chlorure de pivaloyle, et un nucléotide possédant un alcool libre (**64**). Cette méthode de synthèse a révolutionné la chimie de synthèse des oligonucléotides (Schéma 26 (a)).¹³² Cette liaison P-OH, une fois déprotonée, peut également agir comme nucléophile. Par exemple, dans le domaine de la chimie des sucres, un couplage de deux saccharides grâce à un lien phosphate a été décrit, faisant intervenir un donneur activé sous forme de trichloroacétimidate **65** subissant l'attaque d'un accepteur présentant une fonction H-phosphonate **66**. Le dimère correspondant est obtenu avec un bon rendement mais une diastéréosélectivité moyenne. L'oxydation du produit obtenu permet d'obtenir le lien phosphate (Schéma 26 (b)).¹³³

¹²⁹ (a) Yudelevich, V. I.; Sokolov, L. B.; Ionin, B. I. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 46-58; (b) Bravo-Altamirano, K.; Coudray, L.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5541-5551; (c) Montchamp, J.-L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2388-2406.

¹³⁰ *Chemistry and Application of H-Phosphonates*; Troev, K. D., Ed.; Elsevier, 2006.

¹³¹ Yao, Q.; Yuan, C., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10985-10990

¹³² Garegg, P. J.; Lindh, I.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R.; Henrichson, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4055-4058.

¹³³ Garegg, P. J.; Hansson, J.; Helland, A.-C.; Oscarson, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3049-3052.

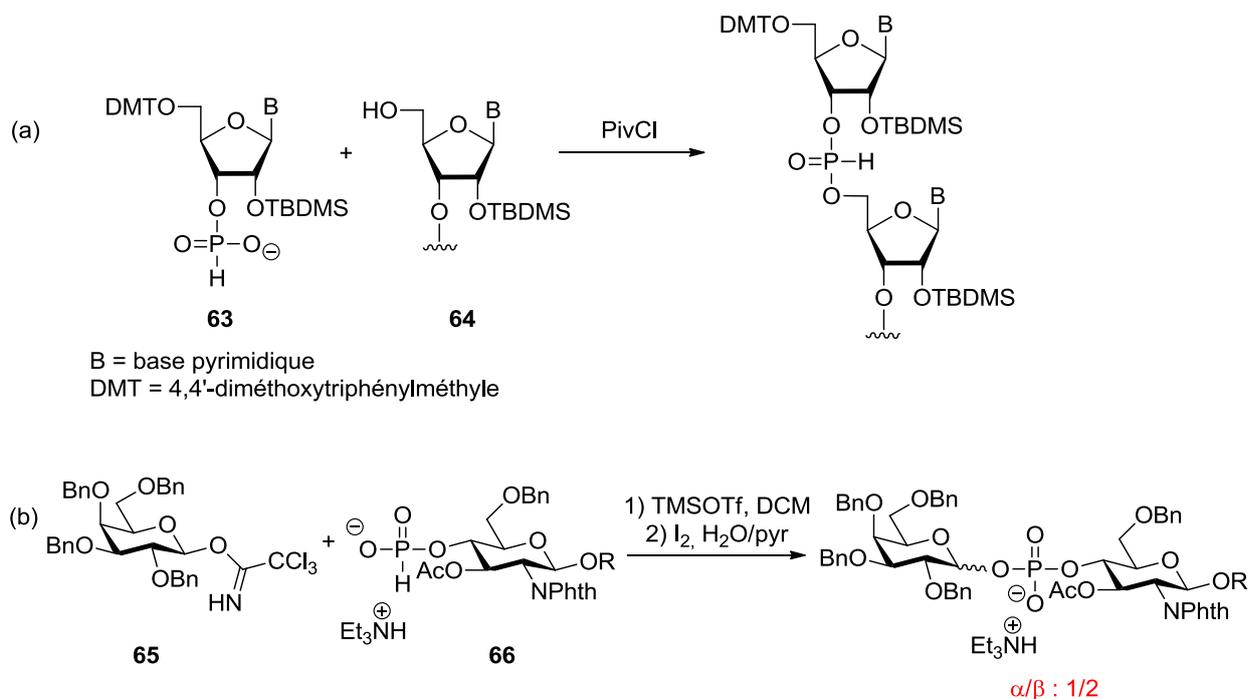


Schéma 26 : Exemples de couplage via l'utilisation de H-phosphonates

Au vu de la grande réactivité et de la stabilité des H-phosphonates/H-phosphinates vis-à-vis de l'oxydation, notre choix s'est tourné vers l'utilisation d'un H-phosphinate cyclique, dérivé de phostone, pour la formation du lien glycomimétique. Notre stratégie synthétique s'appuie donc sur la transformation d'espèces phostones connues en H-phosphinates et le couplage de ces derniers avec des alcools. Une étape finale de réoxydation devrait permettre de régénérer la fonction phosphonate dans les glycomimétiques. Toutes ces étapes devront procéder de façon stéréosélective, avec rétention ou inversion de la configuration du phosphore (Schéma 27).

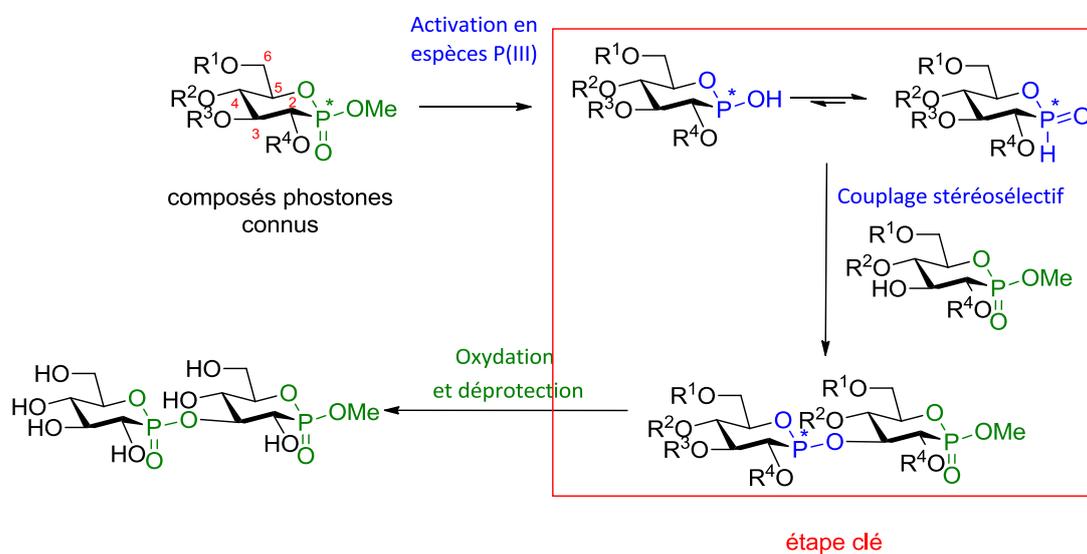


Schéma 27 : Stratégie synthétique envisagée (illustrée pour la configuration β -gluco)

II. Construction des unités phostones P(V) énantio- et diastéréopures

Le squelette phostone est donc au cœur de notre stratégie synthétique dans l'optique de le réduire en H-phosphinate. La synthèse des phostones précurseurs devra être bien maîtrisée. Nous avons choisi de nous appuyer sur les travaux pionniers dans ce domaine.

a) Synthèse de phostones : précédents bibliographiques

La première synthèse de phostone a été décrite par Thiem en 1977 à partir du 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-mannofuranose **67**. Le cycle phostone est alors construit en une étape par addition du phosphite de diméthyle sur la fonction hémiacétal du furanose, catalysée par le méthanolate de sodium. En effet, après l'attaque du phosphite sur le carbone de l'aldéhyde, une cyclisation *in situ* de l'alcoolate libéré sur le phosphore ferme le cycle. Deux centres stéréogènes et donc quatre diastéréoisomères sont créés en une étape par cette méthode (Schéma 28).^{121a}

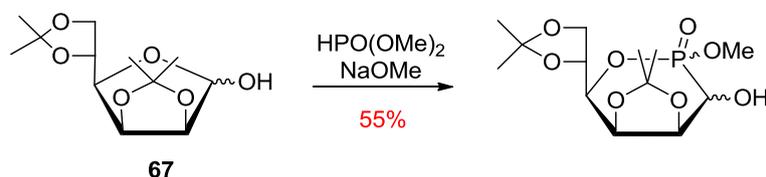


Schéma 28 : Synthèse de phostone par Thiem

En 1989, Claesson et Molin ont synthétisé la phostone **68** par cette même méthode puis l'ont déoxygénée et réduite en H-phosphinate **69** en deux étapes *via* un passage par une phosphine primaire **70**. Ce travail représente la première synthèse de H-phosphinate de type phostine (Schéma 29).¹³⁴

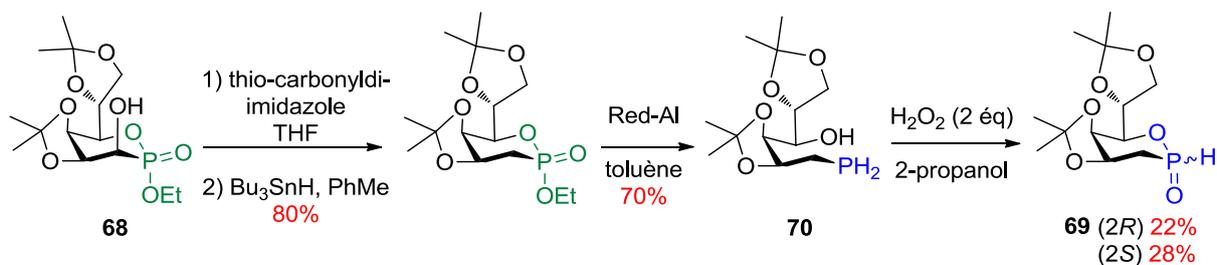


Schéma 29 : Synthèse du H-phosphinate **69** par Claesson et Molin

¹³⁴ Molin, H. K.; Norèn, J.-O.; Claesson, A. *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 209-221.

En 1994, Hanessian reprend cette stratégie, en partant du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinose **71**, afin d'obtenir les quatre phostones diastéréoisomères en mélange, de configuration glucose pour deux d'entre elles (**72** et **73**) et mannose pour les deux autres (**74** et **75**) avec un ratio de (3 : 1 : 1 : 0,5), respectivement (*Schéma 30*).¹²³

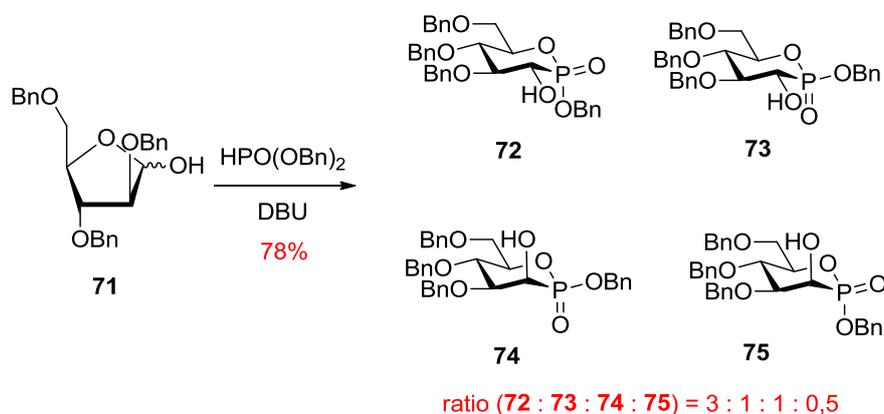


Schéma 30 : Synthèse de phostones gluco- et mannomimétiques par Hanessian

Pirat et Virieux ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de phostines (*Schéma 31*), possédant un degré d'oxydation inférieur à celui des phostones, par addition d'un H-phosphinate d'alkyle sur le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinose **71**, générant également un mélange de diastéréoisomères (**76**, **77**, **78** et **79**).^{122,135}

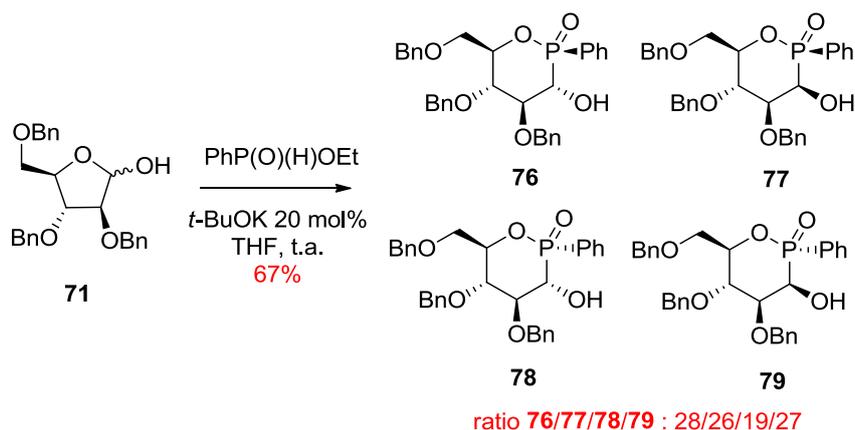


Schéma 31 : Exemple de phostines synthétisées par Pirat et Virieux

Drueckhammer^{121c} a choisi de procéder en deux temps. Le tri-*O*-benzyl-D-glucal **80** subit une coupure oxydante par le tétroxyde d'osmium (OsO₄), en présence de périodate de sodium (NaIO₄), pour conduire à un dérivé aldéhydo-formiate **81**. Celui-ci peut ensuite être engagé dans une réaction

¹³⁵ (a) Cristau, H.-J.; Monbrun, J.; Schleiss, J.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3741-3744; (b) Filippini, D.; Loiseau, S.; Bakalara, N.; Dziuganowska, Z. A.; Van der Lee, A.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 816-818.

d'Abramov avec le triméthylphosphite, dans l'acide acétique glacial, pour former un mélange de deux phosphonates linéaires (*R*) et (*S*) (**82**), avec un ratio de 57 : 43 en faveur du dérivé (*S*). La séparation étant fastidieuse, le mélange est alors engagé tel quel dans l'étape suivante de cyclisation effectuée en présence de méthanolate de sodium. Le formiate est alors clivé, générant l'alcoolate qui cyclise *in situ* pour former les quatre phostones possibles (**83**), en quantités à peu près égales (*Schéma 32*). Dans cet exemple, les quatre phostones sont obtenues en mélange ; néanmoins cette synthèse offre l'opportunité d'isoler le mélange des deux phosphonates linéaires contrairement à la stratégie d'Hanessian. S'il était possible d'obtenir sélectivement l'un et l'autre des phosphonates linéaires, il serait alors envisageable de faire les deux cyclisations en série gluco- et manno-phostone de façon indépendante.

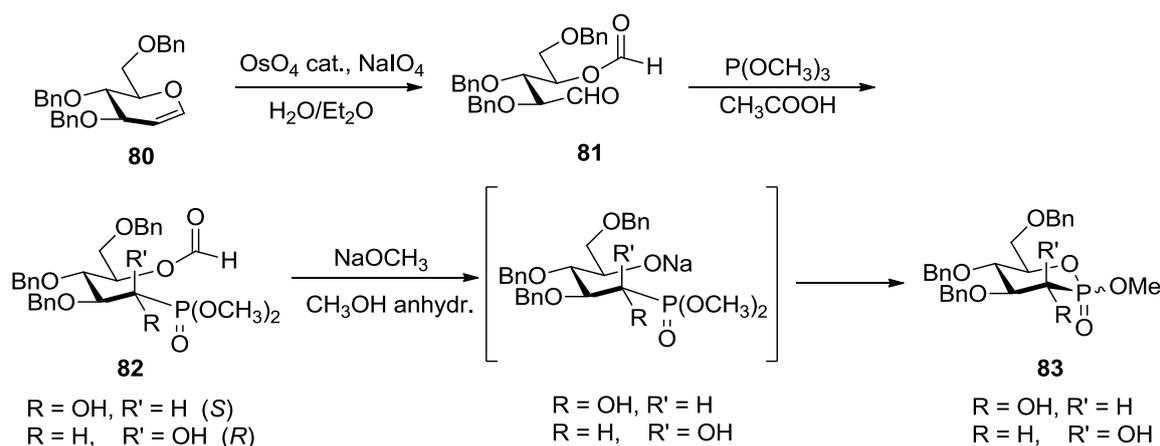


Schéma 32 : Synthèse des phostones 83 par Drueckhammer

Hanessian a, par la suite, utilisé la même stratégie pour synthétiser diverses phostones de type fucose, talose, ou encore en série acide neuraminique.^{121f}

En 2005, Hanson envisage une tout autre stratégie, commençant par la « transestérification » d'un phosphonate allylique **84** par un alcool allylique **85**, suivie d'une réaction de métathèse cyclisante. Des oxydations sélectives ultérieures permettent l'introduction des différents groupes hydroxyle (*Schéma 33*).^{121h}

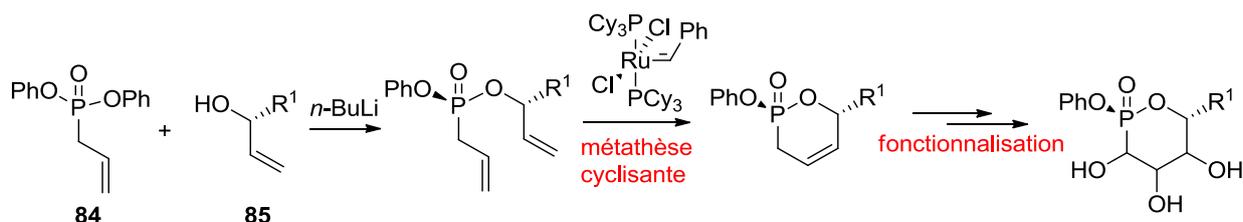


Schéma 33 : Synthèse de phostones par métathèse par Hanson

Cette stratégie présente cependant l'inconvénient de devoir construire et contrôler presque tous les centres asymétriques présents sur la molécule.

Un second exemple de synthèse de glycomimétique de type phosphinosucre présentant un phosphore au degré d'oxydation (III) est connu. Pirat, en 2009, a rapporté l'addition du diéthoxyméthylphosphinate d'éthyle sur l'arabinose protégé **71**. Il a obtenu les phosphinates correspondants **86** qui, après hydrolyse de l'acétal, génèrent les H-phosphinates **87**. Ces composés sont obtenus sous forme de mélange de diastéréoisomères pour lesquels seulement deux configurations sur les quatre possibles sont favorisées (*Schéma 34*).¹³⁶

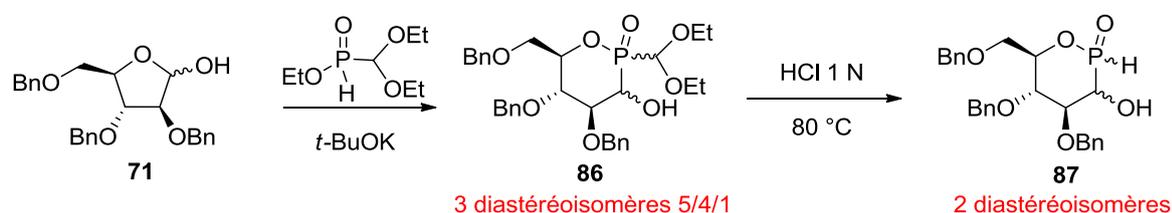


Schéma 34 : Synthèse de phosphinosucres par Pirat

Au vu de ces différentes méthodes et compte tenu du fait que nous envisageons de synthétiser quatre phosphones diastéréoisomères gluco- ou mannomimétiques diastéréoisomériquement purs, nous avons envisagé la construction de ces unités selon la stratégie développée par Drueckhammer (*Schéma 32*). Celle-ci a l'avantage de pouvoir s'arrêter aux composés linéaires et de construire les deux centres asymétriques de la molécule dans deux étapes successives. Pour simplifier les synthèses, il nous est apparu crucial de développer une version asymétrique de l'étape d'hydrophosphonylation afin d'obtenir individuellement les deux dérivés acycliques et de pouvoir effectuer la cyclisation ultérieure sur des composés énantiopurs.

b) Hydrophosphonylations asymétriques d'aldéhydes (*Schéma 35*)

1) Bibliographie

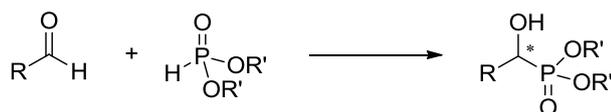


Schéma 35 : Réaction d'hydrophosphonylation d'aldéhyde

Plusieurs méthodes d'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes sont décrites dans la littérature. L'équipe de Wynberg a décrit l'hydrophosphonylation de l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde par du

¹³⁶ Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-N.; Bakalara, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *WO2009004096A1 I 2009*.

phosphite de diméthyle, catalysée par un alcaloïde de type *Cinchona*.¹³⁷ Un autre exemple d'hydrophosphonylation organocatalysée d'aldéhydes aromatiques utilisant un phosphonium chiral **88** a été décrit par Ooi. Cette méthode a l'avantage d'utiliser peu de catalyseur mais n'est pas décrite pour des aldéhydes aliphatiques (Schéma 36).¹³⁸

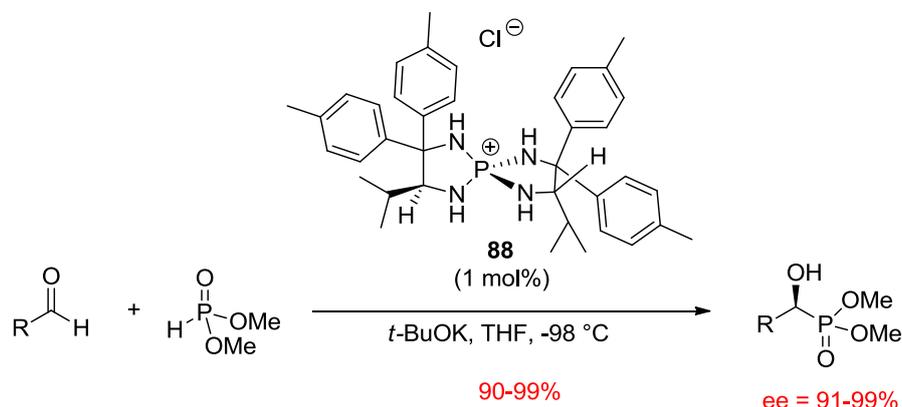


Schéma 36 : Conditions d'hydrophosphonylation d'aldéhydes décrites par Ooi

L'organocatalyse est néanmoins peu représentée dans ce domaine, dominé principalement par des méthodes métallo-catalysées par des acides de Lewis. Parmi ces méthodes, la catalyse par des complexes d'aluminium est très largement documentée. Le premier exemple a été établi par Shibasaki¹³⁹ qui décrit l'addition du diméthylphosphite sur des aldéhydes utilisant un catalyseur multifonctionnel hétérobimétallique basé sur le BINOL. Cependant, ce système catalytique conduit seulement à des énantiosélectivités modestes dans le cas des aldéhydes aliphatiques (Schéma 37 (a)). D'autres méthodes utilisant des complexes d'aluminium avec des salens ont conduit aux produits avec des excès énantiomériques de 81 à 94% (Schéma 37 (b)).¹⁴⁰ Un complexe d'aluminium avec un ligand type base de Schiff à structure binaphthyle a été utilisé par Ito en 2007.¹⁴¹ Cette méthode est particulièrement efficace avec les aldéhydes aliphatiques, pour lesquels Ito obtient d'excellents excès énantiomériques (Schéma 37 (c)). Feng a développé un ligand semi-salen dérivé du L-valinol et du salicylaldéhyde qui s'est révélé excellent pour cette réaction, donnant de bons excès énantiomériques (Schéma 37 (d)).¹⁴² La même année, il a présenté un autre exemple impliquant des complexes bifonctionnels chiraux d'Al^{III} basés sur un ligand de type BINOL, muni de substituants porteurs d'une amine tertiaire en positions 3 et 3'.¹⁴³ Cette réaction est efficace avec des aldéhydes aromatiques,

¹³⁷ Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899-5900.

¹³⁸ Uraguchi, D.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836-3837.

¹³⁹ Arai, T.; Bougauchi, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926-2927.

¹⁴⁰ (a) Suyama, K.; Sakai, Y.; Matsumoto, K.; Saito, B.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 797-799 ; (b) Duxbury, J. P.; Cawley, A.; Thornton-Pett, M.; Wantz, L.; Warne, J. N. D.; Greatrex, R.; Brown, D.; Kee, T. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4403-4406 ; (c) Ward, C. V.; Jiang, M.; Kee, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6181-6184.

¹⁴¹ Ito, K.; Tsutsumi, H.; Setoyama, M.; Saito, B.; Katsuki, T. *Synlett* **2007**, *2007*, 1960-1962.

¹⁴² Zhou, X.; Liu, X.; Yang, X.; Shang, D.; Xin, J.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 392-394.

¹⁴³ Gou, S.; Zhou, X.; Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2864-2870.

hétéroaromatiques, cycliques, α,β -insaturés et aliphatiques. Dans le processus de catalyse, l'aluminium joue le rôle d'acide de Lewis activant l'aldéhyde et l'amine tertiaire joue le rôle de base de Lewis activant le diéthylphosphite grâce à des liaisons hydrogène (Schéma 37 (e)). Yamamoto a présenté un autre complexe d'aluminium de type BINOL (TBOxAlCl), nécessitant cependant l'utilisation de bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphite comme nucléophile pour obtenir des rendements et des excès énantiomériques acceptables (Schéma 37 (f)).¹⁴⁴

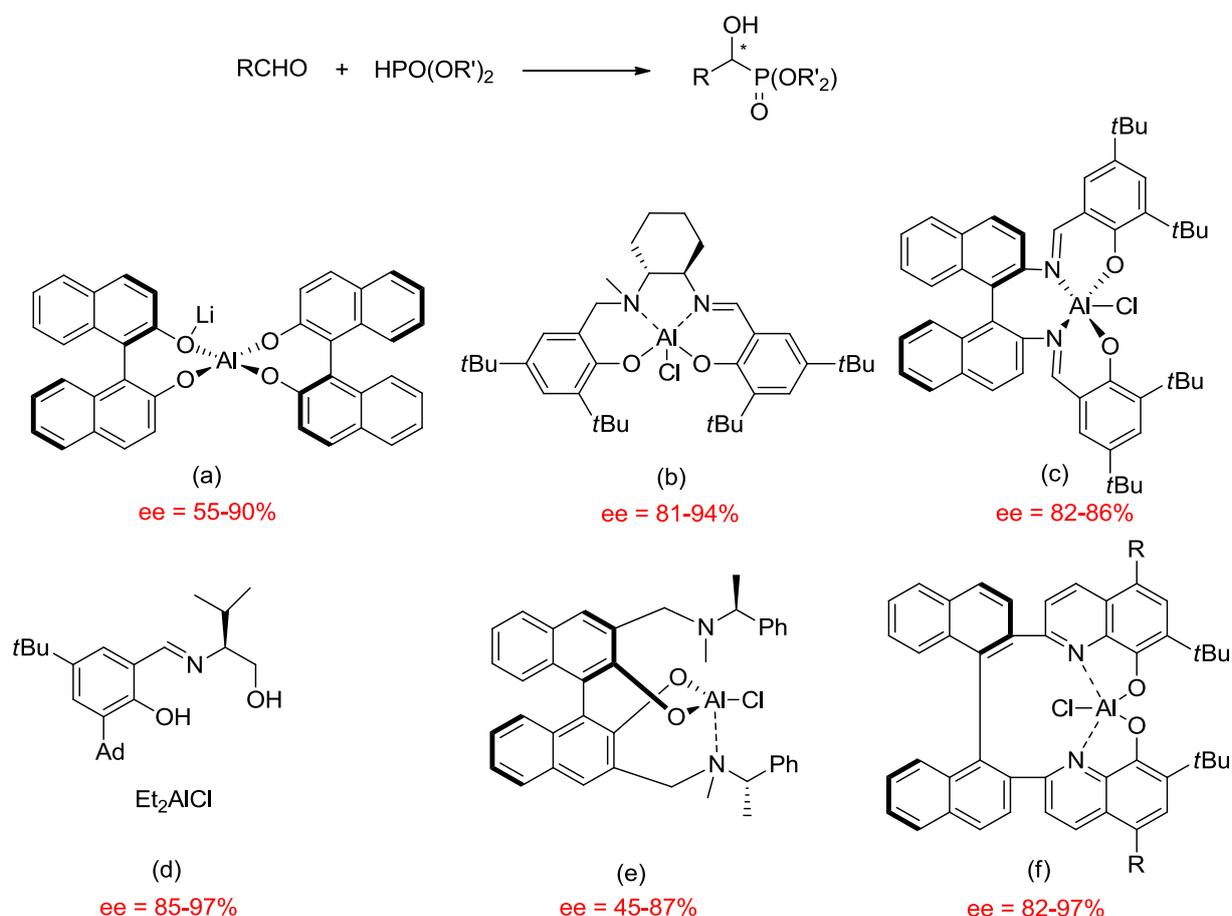


Schéma 37 : Complexes d'aluminium utilisés dans les réactions d'hydrophosphonylation asymétrique

En plus des complexes d'aluminium, ceux de lanthane¹⁴⁵ et d'ytterbium¹⁴⁶ peuvent être utilisés.

Après quelques résultats moyens obtenus avec des complexes de titane,¹⁴⁷ You a décrit un catalyseur bifonctionnel composé d'un alcaloïde de type *Cinchona* associé à un dérivé du BINOL,¹⁴⁸

¹⁴⁴ Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523.

¹⁴⁵ (a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1783-1784; (b) Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 227-230;

¹⁴⁶ Chen, W.; Hui, Y.; Zhou, X.; Jiang, J.; Cai, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4175-4178.

¹⁴⁷ (a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1779-1782; (b) Groaning, M. D.; Rowe, B. J.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5485-5488.

¹⁴⁸ Yang, F.; Zhao, D.; Lan, J.; Xi, P.; Yang, L.; Xiang, S.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5646-5649.

tous deux coordonnés au titane. Cette méthode est autant efficace avec des aldéhydes aromatiques qu'avec des aldéhydes aliphatiques et a l'avantage de tolérer un grand nombre de substrats et d'utiliser des taux catalytiques faibles. De plus, le caractère bifonctionnel permet de moduler aisément les propriétés stériques et/ou électroniques du catalyseur (Schéma 38).

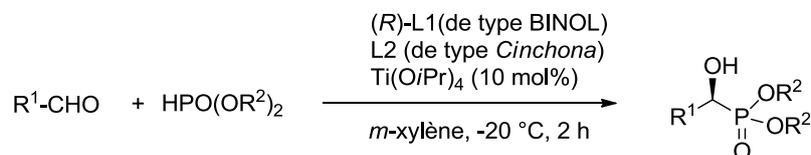


Schéma 38 : Conditions décrites par You pour l'hydrophosphonylation d'aldéhydes

Selon l'état de transition proposé par You, le titane se complexe à l'oxygène de l'aldéhyde, accentuant l'électrophilie du carbone du carbonyle. La partie amine tertiaire portée par l'alcaloïde, à caractère base de Lewis, forme une liaison hydrogène avec le proton acide du diméthylphosphite guidant l'attaque du phosphore sur la face *Si* du carbonyle en présence de cinchonidine **89** et du (*R*)-3,3'-diiodobinol **90** (Figure 17).¹⁴⁸

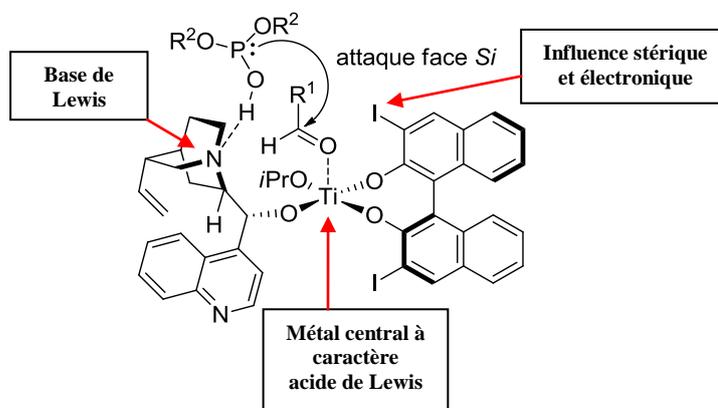


Figure 17 : Etat de transition proposé par You

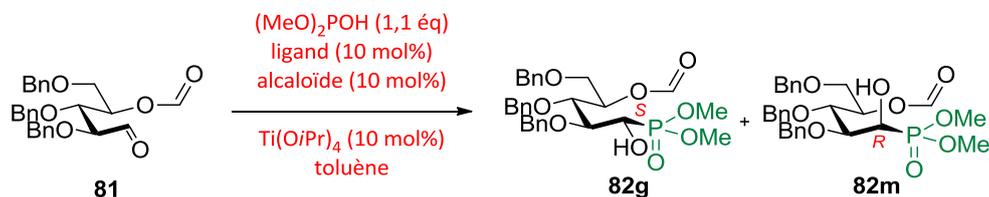
2) Application à la synthèse des phostones 83

L'attribution de la stéréochimie des différents centres chiraux créés durant la synthèse sera développée plus loin (VII, p 117). Concernant la numérotation des composés obtenus : le « **m** » indique une configuration mannose et « **g** » une configuration glucose.

Au vu de la disponibilité commerciale des ligands, du caractère extrêmement modulable de la chiralité du catalyseur et des bons résultats obtenus avec les aldéhydes aliphatiques, nous avons choisi

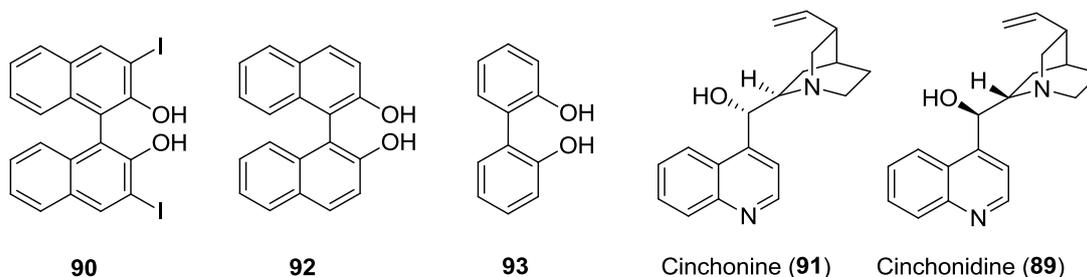
la méthode de You pour conduire notre méthodologie sur l'aldéhyde **81**. Celui-ci a donc été mis en réaction avec différents complexes de titane. Nous avons fait varier l'alcaloïde (cinchonine **91** ou cinchonidine **89**), la nature du dérivé chiral de BINOL et la température. Le ratio des dérivés (*R*) **82m** et (*S*) **82g** obtenus a été mesuré pour chaque essai par HPLC (Tableau 1).

Tableau 1 : Hydrophosphonylation asymétrique du dialdéhyde **81** par le diméthylphosphite



Entrée	Ligand	Alc.	T	r.d. (R/S)	Rdt / Conv
1	(<i>R</i>)- 90	89	t.a.	90 : 10	57% / 100%
2	(<i>R</i>)- 90	89	0 °C	90 : 10	89% / 100%
3	(<i>R</i>)- 90	89	-20 °C	91 : 9	59% / 86%
4	(<i>R</i>)- 90	89	40 °C	83 : 17	59% / 100%
5	(<i>R</i>)- 90	91	0 °C	53 : 47	36% / 67%
6	(<i>S</i>)- 90	89	0 °C	38 : 62	53% / 75%
7	(<i>S</i>)- 90	91	0 °C	34 : 66	29% / 50%
8	(<i>R</i>)- 92	89	0 °C	30 : 70	77% / 100%
9	(<i>R</i>)- 92	91	0 °C	44 : 56	51% / 65%
10	(<i>S</i>)- 92	91	0 °C	39 : 61	62% / 79%
11	(<i>S</i>)- 92	89	0 °C	28 : 72	64% / 73%
12	93	89	0 °C à t.a.	39 : 61	80% / 100%
13 ¹	-	-	t.a.	42 : 58	Quanti / 100%

¹ Réaction effectuée dans l'acide acétique avec 1,1 éq de triméthylphosphite comme seul réactif



Deux alcaloïdes, la cinchonine **91** et la cinchonidine **89**, ont été testés. Le choix du ligand s'est tourné en premier lieu vers le 3,3'-diiodobinol **90**, synthétisé au laboratoire,¹⁴⁹ décrit comme étant le plus efficace en termes de rendement et de stéréosélectivité dans les essais de You. Le toluène a été choisi comme solvant de référence. La présence de trois entités chirales lors de la réaction (l'aldéhyde **81**, l'alcaloïde et le dérivé du binaphthol) induit des effets beaucoup plus compliqués que les simples effets match et mismatch. En effet, le système (*R*)-**90/89** induit une forte stéréosélectivité en faveur du dérivé (*R*), confirmant l'attaque sur la face *Si*, observée par You (*entrée 1, Tableau 1*), alors que le système (*R*)-**90/91** n'induit pas de stéréosélectivité significative (*entrée 5, Tableau 1*). De manière plus étonnante, les deux systèmes (*S*)-**90/89** et (*S*)-**90/91** induisent la même stéréosélectivité, favorisant légèrement le dérivé (*S*) (*entrées 6 et 7, Tableau 1*). Le système (*R*)-**90/89** a ensuite été choisi afin d'apprécier la variation des autres paramètres. Concernant la température, une diminution de celle-ci n'a quasiment aucun effet sur la stéréosélectivité (*entrées 2 et 3, Tableau 1*), mais à 0 °C, une grande amélioration du rendement de la réaction est observé alors qu'au contraire une augmentation de la température joue plus nettement sur la diastéréosélectivité sans amélioration du rendement (*entrée 4, Tableau 1*). Le BINOL non substitué **92** a été testé, car il présente moins de gêne stérique que le diiodobinol **90**. D'une manière étonnante, les couples (*R*)-**92/89**, (*S*)-**92/89** et (*R*)-**92/91** favorisent tous les trois la formation du dérivé (*S*), alors que le couple (*S*)-**92/91** n'induit pas de stéréosélectivité significative (*entrées 8, 9, 10 et 11, Tableau 1*). Le BINOL, dans ces derniers essais, ne semble pas jouer de rôle significatif quant à la stéréosélectivité ; c'est pourquoi nous l'avons remplacé par un biphenol non chiral **93** (*entrée 12, Tableau 1*). Le résultat de cet essai nous montre que l'action de l'alcaloïde, comme seul inducteur chiral en plus de **81**, se traduit par une stéréosélectivité assez faible. De plus, la seule présence du substrat chiral **81** favorise le composé **82g** (*entrée 13, Tableau 1*), montrant que ce substrat participe à la stéréosélectivité de la réaction.

La présence des deux entités chirales (l'alcaloïde et le dérivé du binaphthol) est donc indispensable mais la stéréosélectivité induite est difficilement rationalisable. En effet, on constate que les meilleures conditions, en faveur du dérivé (*R*), sont réalisées avec le couple (*R*)-**90/89** et que la plus grande quantité de dérivé (*S*), est obtenue en utilisant le couple (*R*)-**92/89**, alors que les deux ligands binols ne diffèrent que par la présence des deux atomes d'iode.

Ces résultats ont donc été exploités afin de synthétiser de manière diastéréosélective les α -hydroxy phosphonates **82g** et **82m**. Après avoir formé l'aldéhyde **81** par coupure oxydante du tri-*O*-benzyl-D-glucal **80** dans les conditions de Drueckhammer,^{121c} celui-ci subit une hydrophosphonylation asymétrique dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention majoritaire du dérivé (*R*)

¹⁴⁹ (a) Minatti, A.; Dotz, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3256-3267; (b) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704; (c) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598-601.

(entrée 2, Tableau 1), ou (*S*) (entrée 8, Tableau 1). Dans le cas où le dérivé (*R*) est majoritaire, la purification s'effectue par recristallisation dans le *tert*-butyl méthyl éther, ce qui permet d'obtenir 70% du dérivé (*R*), puis par HPLC afin de récupérer la quantité restée dans les eaux-mères. Une structure par diffraction des rayons X de ce composé a pu être obtenue (Figure 18), permettant l'attribution de la configuration (*R*) au centre C-2.

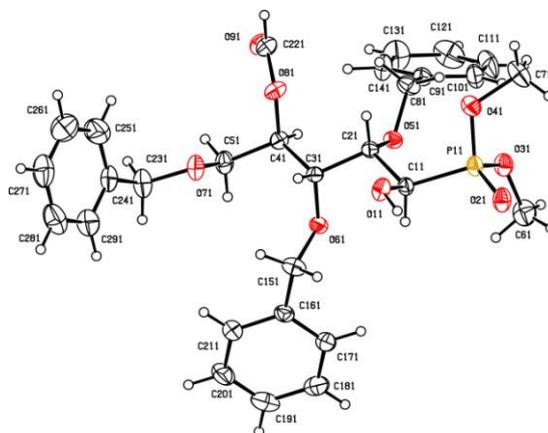


Figure 18 : Structure cristallographique de **82m**

Dans le cas où le dérivé (*S*) est majoritaire la purification s'effectue par HPLC semi-préparative afin de séparer les deux épimères. L'isomère (*S*) est ainsi obtenu avec 40% de rendement (Schéma 39).

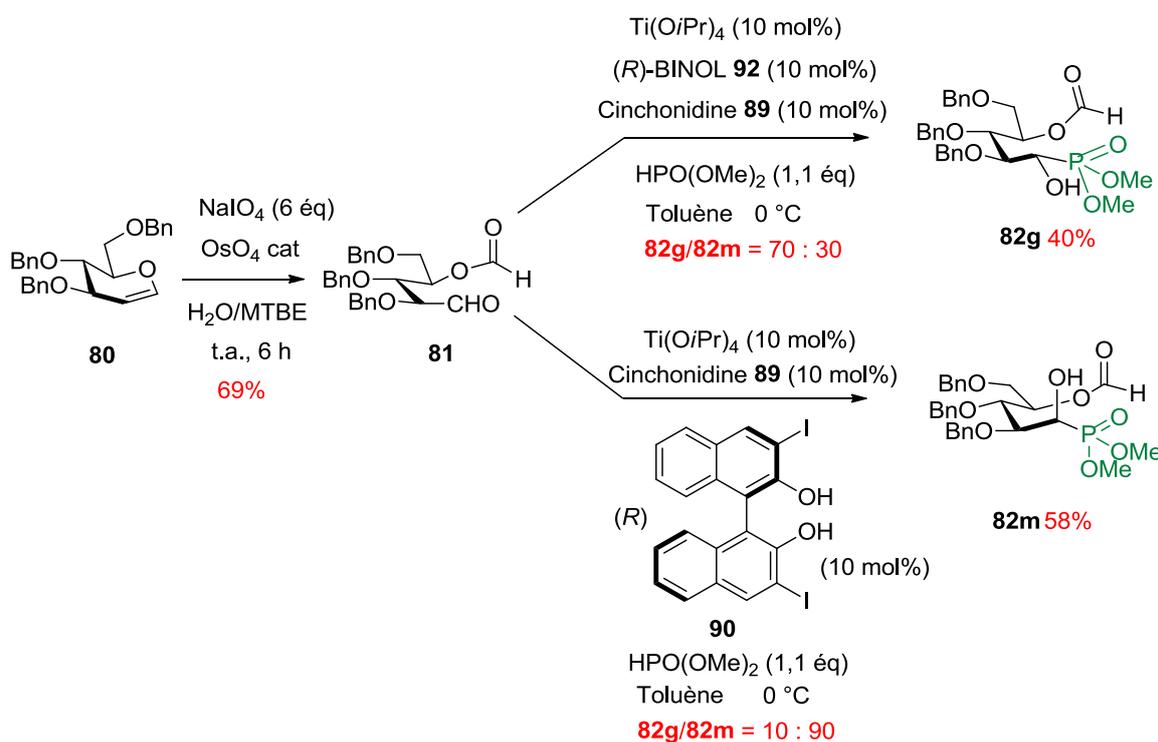


Schéma 39 : Synthèse des phosphonates **82g** et **82m**

Les α -hydroxy-phosphonates **82m** et **82g** obtenus subissent ensuite une cyclisation dans les conditions décrites par Drueckhammer,^{121c} pour former les deux phosphones correspondantes avec de très bons rendements dans chaque cas. Pour le dérivé mannose, les deux phosphones **83m α** et **83m β** sont séparées par chromatographie sur gel de silice alors que, dans le cas du dérivé glucose, elles (**83g α** et **83g β**) sont inséparables.

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons appeler α et β les configurations au niveau du phosphore, par analogie avec les glycosides, le composé α correspondant à celui possédant la liaison OR en position axiale sur le phosphore et le composé β correspondant à celui possédant la liaison OR en position équatoriale. Nous avons également choisi une numérotation des carbones du cycle par analogie avec celles des sucres naturels, le phosphore en position anomérique ayant le numéro 1 (Schéma 40).

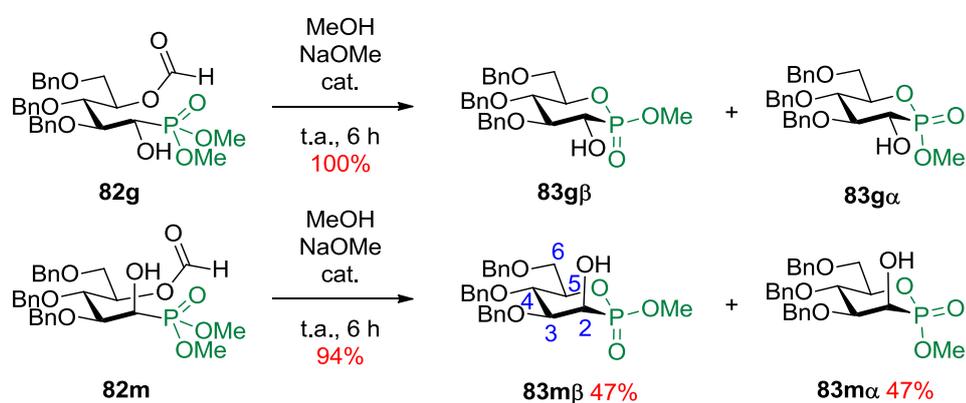


Schéma 40 : Cyclisation des phosphonates **82m** et **82g**

c) Protection des alcools secondaires

Afin d'obtenir les entités phosphones totalement protégées, il reste à installer sur l'hydroxyle en position 2, un groupement protecteur. Parmi les groupes protecteurs classiques des alcools, deux ont été envisagés : les groupements benzyle et acétyle.

1) Protection par un acétyle

L'acétylation, effectuée dans des conditions classiques avec l'anhydride acétique dans la pyridine, a mené aux acétates correspondants **94** avec des rendements moyens, ces produits étant typiquement accompagnés par une quantité variable de l'acide phosphonique correspondant **95**. Celui-

ci résulte d'une déméthylation due à la présence d'une base nucléophile dans le milieu (Schéma 41). Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de l'anhydride acétique comme solvant en présence d'une quantité catalytique d'iode (0,5 mol%), qui permet de s'affranchir de ce problème et mène aux produits acétylés **94** avec de bons rendements. Comme précédemment, dans le cas du dérivé de type glucophostone, les deux espèces **94g α** et **94g β** sont inséparables, tandis que chacun des deux épimères en série mannophostone (**94m α** et **94m β**) est obtenu avec un bon rendement (Schéma 41). Les données physiques des quatre produits acétylés correspondent bien aux données partielles décrites précédemment par Hanessian,¹²³ à l'exception du pouvoir rotatoire du composé **94m α** .

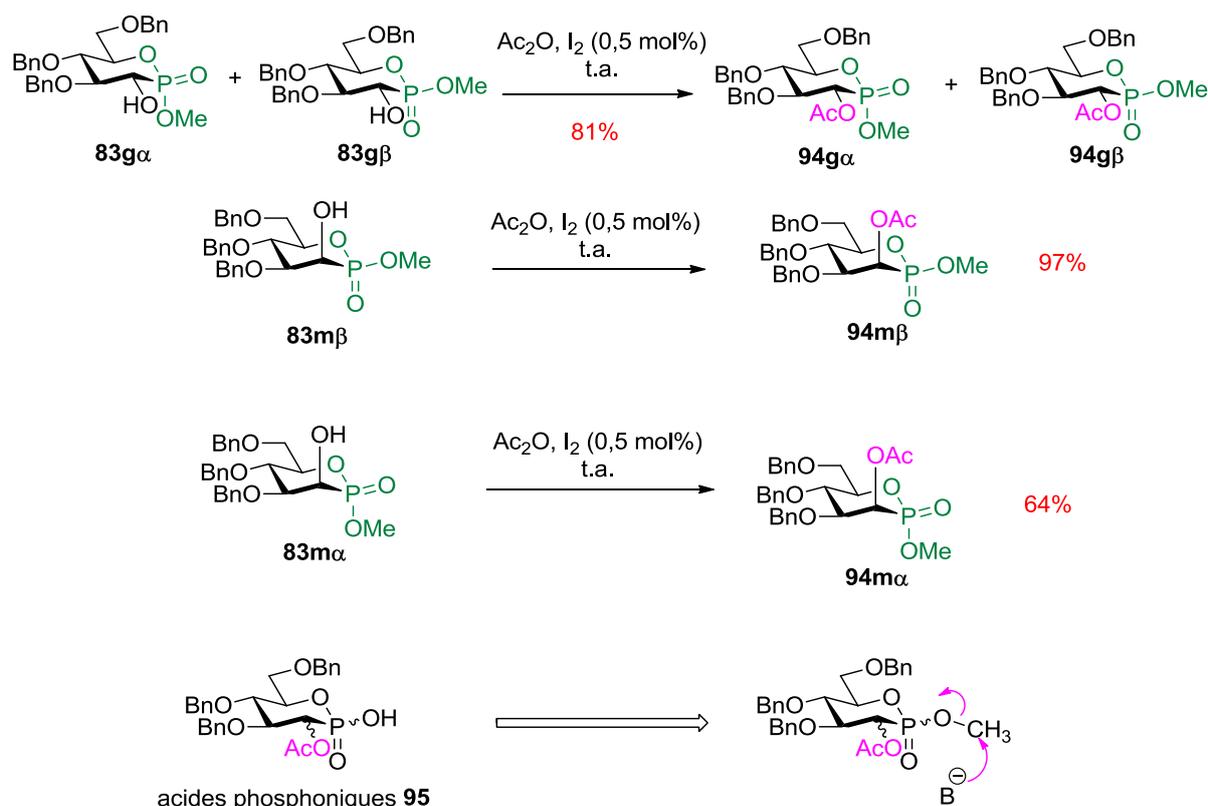
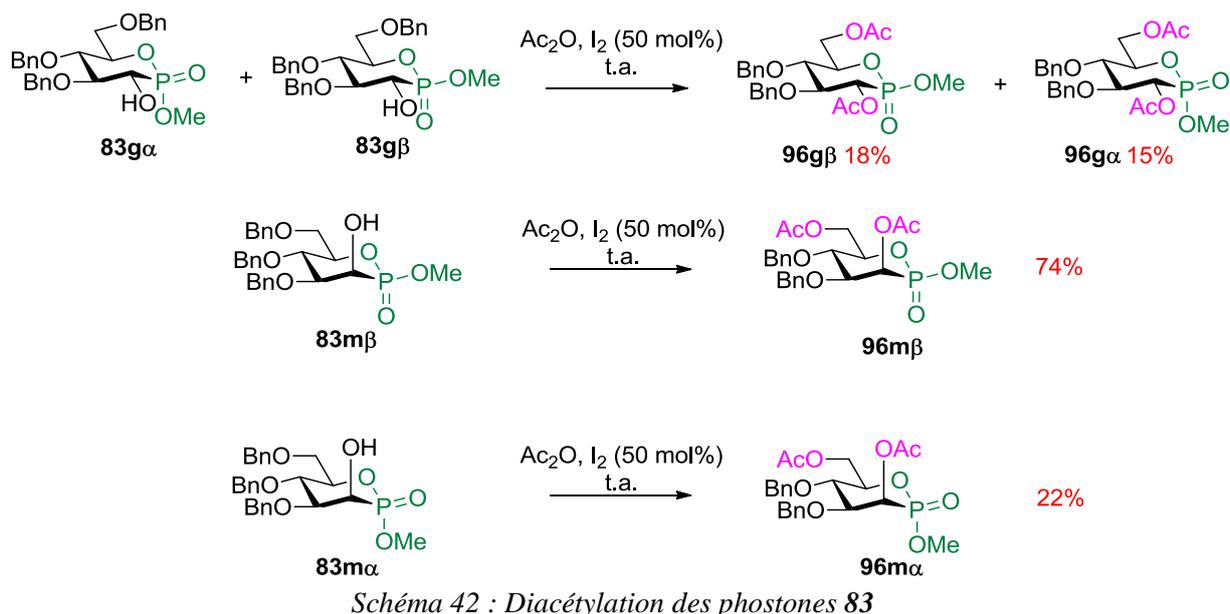


Schéma 41 : Acétylation des phostones **83** et structure des acides phosphoniques **95**

En utilisant 50 mol% d'iode en présence d'anhydride acétique, l'éther de benzyle en position 6 est clivé sélectivement ;¹⁵⁰ il en résulte la diacétylation en positions 2 et 6. Ces conditions ont été appliquées à chacun des diastéréoisomères **83** pour conduire aux quatre composés diacétylés **96** avec des rendements moyens (Schéma 42).

¹⁵⁰ Kartha, K. P. R.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11753-11766.



Les produits **96gβ** et **96mα** sont cristallins, ce qui a permis l'obtention de structures par diffraction des rayons X, confirmant donc les configurations absolues des quatre phosphones **96** (Figure 19).

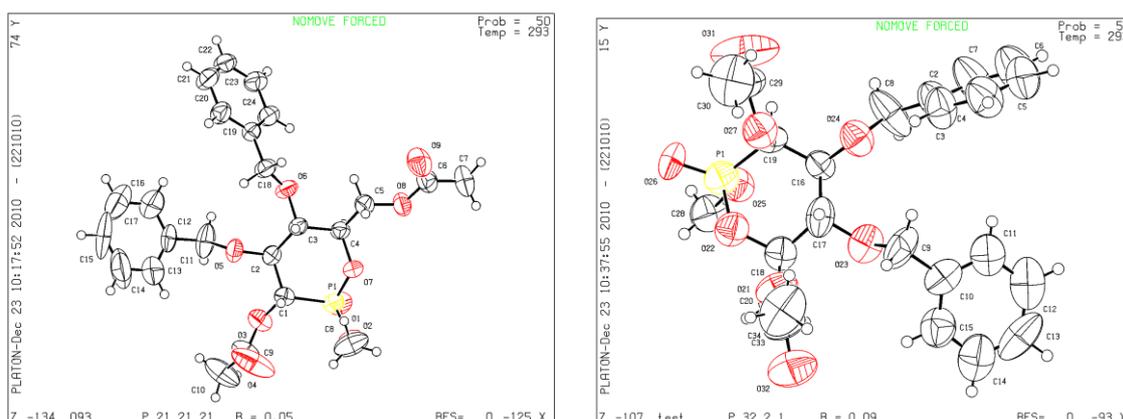


Figure 19 : Structure cristallographique de **96gβ** (cliché de gauche) et **96mα** (cliché de droite)

2) Protection par un éther de benzyle

Afin de protéger l'hydroxyle en position 2 par un groupement benzyle, différentes conditions ont été testées. L'utilisation de l'hydruire de sodium en présence de bromure de benzyle sur le mélange de glucose **83** a permis d'obtenir les dérivés benzylés souhaités **97gα** et **97gβ** avec un rendement moyen, accompagnés de l'acide phosphonique **98g** résultant à nouveau d'une déméthylation du phosphonate (Schéma 43).

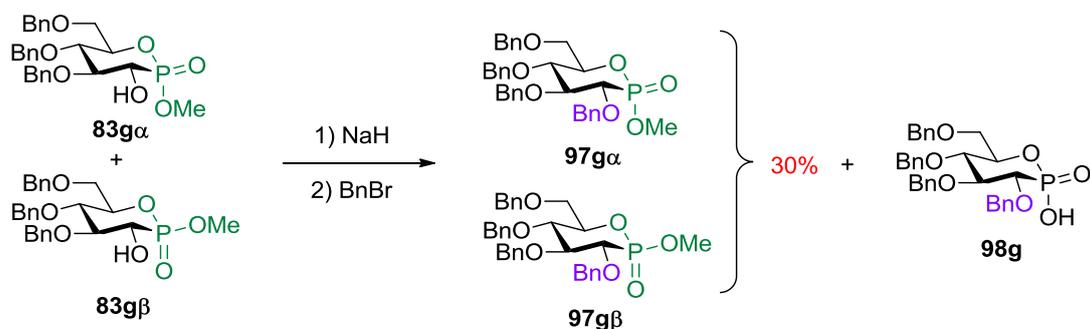
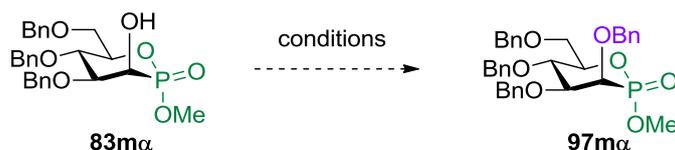


Schéma 43 : Benzyltion du mélange de phosphones **83g** par le bromure de benzyle

D'autres conditions ont alors été testées sur le dérivé **83mα**. Le trichloroacétimidate de benzyle en présence de TfOH^{121d} permet l'obtention du dérivé benzylé correspondant **97mα**, avec 55% de rendement (entrée 1, Tableau 2). Le trichloroacétimidate de benzyle en présence de Sc(OTf)₃¹⁵¹ n'a engendré aucune réaction (entrée 2, Tableau 2), tout comme le benzaldéhyde en présence de TMSCl et de Et₃SiH¹⁵² (entrée 3, Tableau 2). L'utilisation de BnBr en présence d'Ag₂O et de Bu₄NI¹⁵³ permet d'obtenir le produit désiré **97mα** mais seulement avec un rendement moyen de 38% (entrée 4, Tableau 2). Ce n'est qu'avec des conditions biphasiques (BnBr, NaOH aq, DCM) en présence d'un agent de transfert de phase (nBu₄NHSO₄)¹⁵⁴ que le produit benzylé **97mα** a été obtenu avec un excellent rendement (entrée 5, Tableau 2).

Tableau 2 : Essais de benzyltion de l'alcool en position 2 de la phosphone **83mα**



Entrée	Conditions	Rendement
1	Trichloroacétimidate de benzyle (2,4 éq), TfOH (cat), DCM, t.a.	55%
2	Trichloroacétimidate de benzyle (1,5 éq), Sc(OTf) ₃ (20 mol%), PhMe, t.a.	0%
3	PhCHO (1 éq), Et ₃ SiH (2 éq), TMSCl (10 éq), DCM, t.a.	0%
4	BnBr (2 éq), Ag ₂ O (1,5 éq), Bu ₄ NI (cat), MeCN, reflux	38%
5	BnBr (1,2 éq), NaOH aq 1N, Bu ₄ NHSO ₄ (20 mol%), DCM, reflux	80%

Cette méthode de benzyltion a donc été appliquée aux trois autres diastéréoisomères **83**. Ceux-ci n'ont cependant pas présenté la même réactivité et les produits benzylés **97mβ**, **97gβ** et **97gα** ont été minoritaires (le produit majoritaire étant, pour les trois cas, l'acide phosphonique

¹⁵¹ Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267-2269.

¹⁵² Izumi, M.; Fukase, K. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 594-595.

¹⁵³ Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 693-703.

¹⁵⁴ Crich, D.; Li, W.; Li, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15081-15086.

correspondant **98**) (Schéma 44). Les deux produits benzylés **97gβ** et **97gα** ont toutefois pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

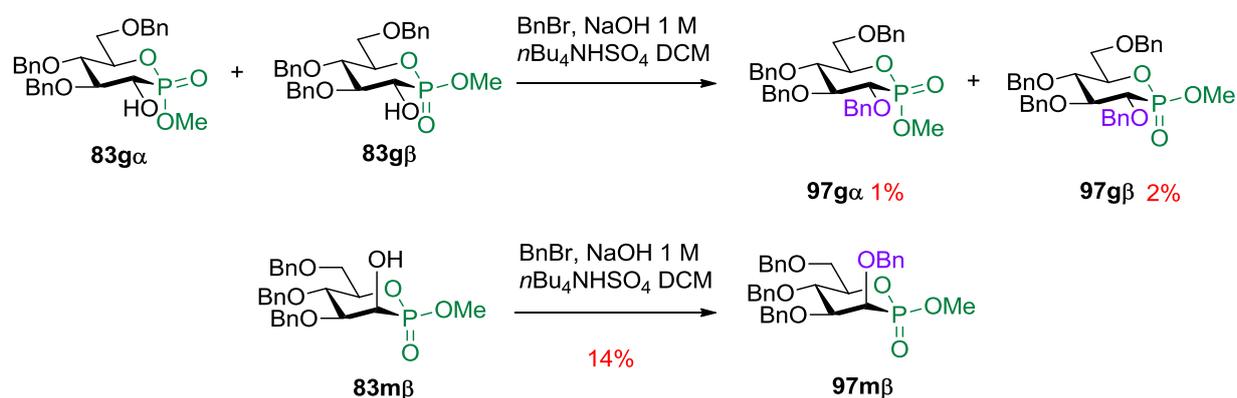


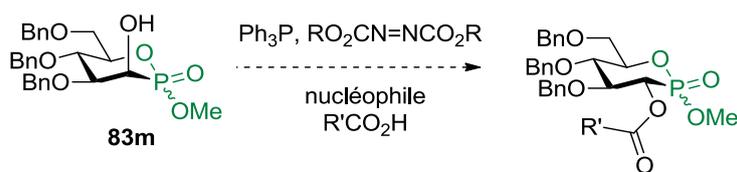
Schéma 44 : Benzylation des phostones **83gα**, **83gβ** et **83mβ**

Cette réaction de benzylation est donc très dépendante de la stéréochimie au niveau du phosphore et de la position 2. On remarque que le composé **83mα** est le seul à posséder la liaison (C2)-OH antipériplanaire par rapport à la liaison P-OMe, expliquant peut-être la différence de réactivité entre ce composé et les trois autres isomères.

d) Stratégie alternative pour l'obtention de glucophostones

Etant donné la purification fastidieuse sur grosse échelle pour le dérivé acyclique **82g** (uniquement purifiable par HPLC) lors de l'étape d'hydrophosphonylation et étant donné l'impossibilité d'obtenir indépendamment les phostones **94gα** et **94gβ**, nous avons cherché à obtenir les glucophostones à partir des mannophostones, plus facilement accessibles, par réaction d'inversion de Mitsunobu. Différents essais ont ainsi été réalisés sur les composés **83mα** et **83mβ** en faisant varier l'activateur, le nucléophile, la température ou le protocole opératoire (Tableau 3). Chaque essai a été mené sur les deux configurations α et β de la phostone de départ mais n'a conduit à aucun produit valorisable.

Tableau 3 : Essais de réaction de Mitsunobu sur les phostones **83m α** et **83m β**



<u>R'</u>	<u>R</u>	<u>Proportions</u>	<u>Ordre de l'addition</u>	<u>Température</u>	<u>Résultat</u>
<u>Mannose : Nu :</u>					
<u>RN=NR : PPh₃</u>					
CH ₃	<i>i</i> Pr	1 : 1,6 : 1,5 : 1,5	Alcool- PPh ₃ -Nu- DIAD	t.a. puis 60 °C	Produit de départ
CH ₃	<i>i</i> Pr	1 : 3,2 : 1,8 : 1,6 ¹⁵⁵	PPh ₃ + DIAD (30 min)- Nu (20 min)- alcool	0 °C puis 60 °C	Produit de départ
CH ₃	<i>t</i> Bu	1 : 3,2 : 1,8 : 1,6	PPh ₃ +DTBAD (30 min)- Nu (20 min)- alcool	t.a.	Produit de départ
CH ₃	<i>t</i> Bu	1 : 3,2 : 1,8 : 1,6 ¹⁵⁶	Alcool + PPh ₃ - Nu- DTBAD-	reflux	Produit de départ
<i>p</i> -O ₂ N-Ph	Et	1 : 3,2 : 1,2 : 1,2	Alcool + PPh ₃ + Nu- DEAD	reflux	Produit de départ
<i>p</i> -O ₂ N-Ph	<i>t</i> Bu	1 : 3,2 : 1,8 : 1,6	PPh ₃ + DTBAD (30 min)- Nu (20 min)- alcool	t.a. puis 50 °C	Produit de départ

Il a donc été envisagé, au vu de ces résultats, de procéder à une inversion classique, par substitution d'un groupement triflate. Les différents essais ont été conduits sur la phostone **83m β** . Le triflate **99m β** a été formé avec un excellent rendement par action du réactif de Comins,¹⁵⁷ après déprotonation de l'alcool par NaHMDS. La substitution de ce triflate par différents nucléophiles a alors été évaluée. La réaction avec NaNO₂ dans le DMF décrit par Ramström¹⁵⁸ a permis d'obtenir la glucophostone **83g β** correspondante, avec 28% de rendement, dont la structure par diffraction des rayons X a été obtenue (Schéma 45). Le remplacement de NaNO₂ par KNO₂ n'a pas permis d'augmenter le rendement et l'utilisation de KO₂¹⁵⁹ n'a engendré aucune réaction. Cependant, l'inversion par l'acétate de sodium dans le DMF a permis d'accéder directement à la glucophostone

¹⁵⁵ Bugaut, X. Thèse, Paris-Sud, 2009.

¹⁵⁶ Kim, M.; Grzeszczyk, B.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 244-249.

¹⁵⁷ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.

¹⁵⁸ Dong, H.; Pei, Z.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3306-3309.

¹⁵⁹ San Filippo, J.; Chern, C.-I.; Valentine, J. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1678-1680.

94g β avec 31% de rendement. Cette méthode a été appliquée au dérivé **83m α** . La formation du triflate **99m α** par le réactif de Comins a été plus lente et n'a abouti qu'à un rendement de 49%. Ici, la réactivité des isomères est l'inverse de celle observée pour la benzylation. L'inversion par l'acétate de sodium a été, quant à elle, plus efficace que dans le cas précédent, conduisant au produit **94g α** avec 69% de rendement (Schéma 45).

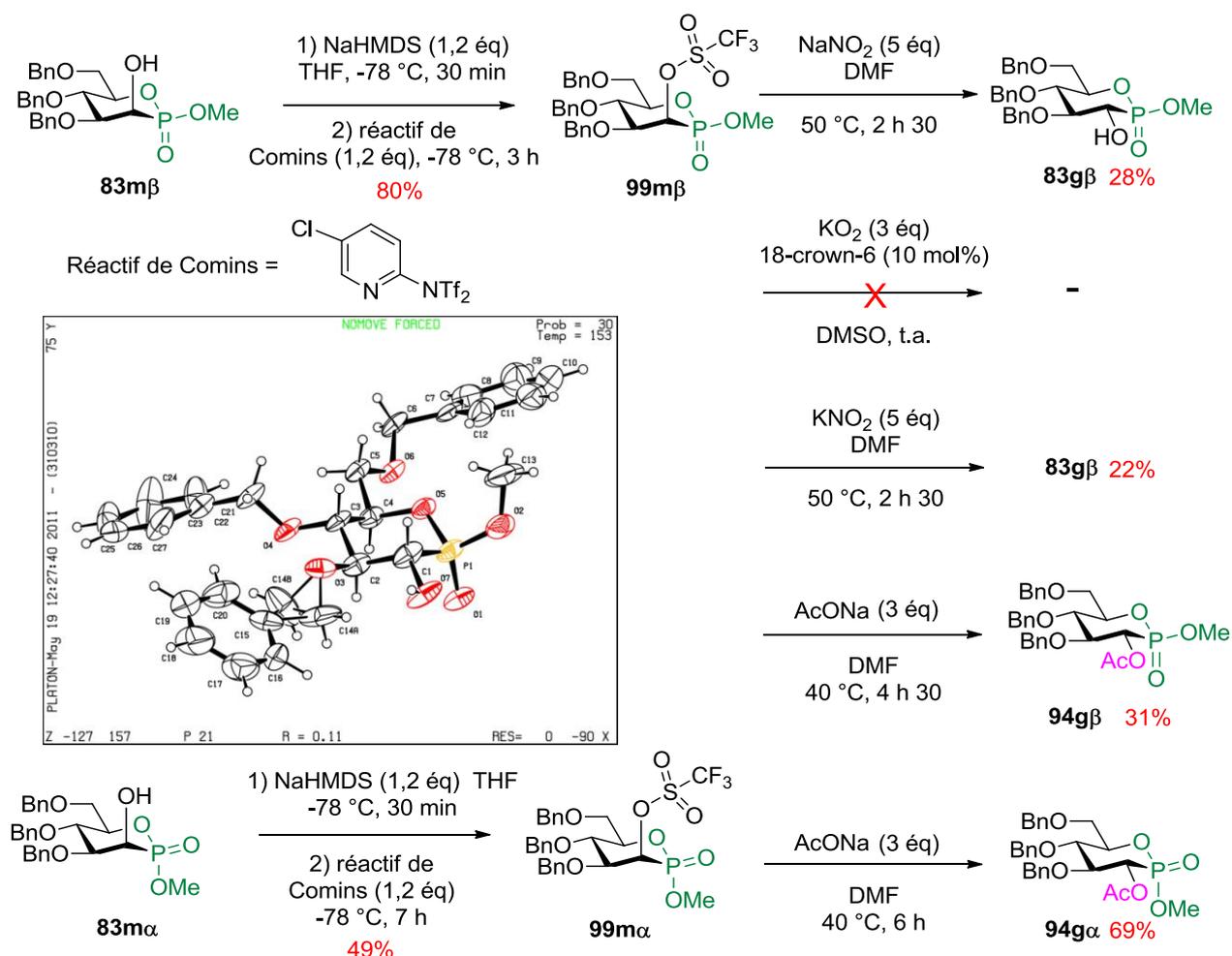


Schéma 45 : Inversion de configuration en position 2 des phosphones **83m** et structure cristallographique de **83g β**

III. Réduction des phosphones en dérivés de type H-phosphinate

Ayant en main tous les diastéréoisomères gluco- et mannophosphones α et β différemment protégés par un acétate ou un benzyle, l'étape suivante a consisté à réduire la fonction phosphonate P(V) en H-phosphinate P(III) (Schéma 46).

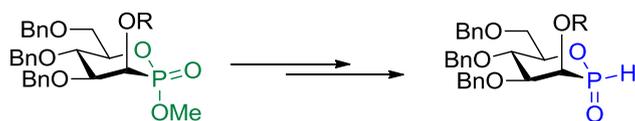


Schéma 46 : Transformation envisagée

Nous avons d'abord tenté de réduire directement la liaison P=O au moyen de méthodes décrites pour la réduction d'oxydes de phosphine (comme le trichlorosilane,¹⁶⁰ le DIBAL,¹⁶¹ ou LiAlH₄¹⁶²). Les essais n'ont pas été fructueux ; il nous a donc paru plus judicieux d'opérer en deux temps. Dans cette stratégie, nous avons choisi de transformer, dans un premier temps, la double liaison P=O en P=S, afin de réduire celle-ci dans un second temps grâce au nickel de Raney.¹⁶³ Nous avons donc appliqué cette stratégie à chacun des diastéréoisomères. La transformation de la P=O en P=S a été effectuée pour chaque composé par action du réactif de Lawesson dans le toluène à 70 °C. Cette réaction a été décrite dans la littérature comme procédant avec rétention de configuration sur le phosphore.^{121e} Tous les produits soufrés (thiophostones) **100** et **101** correspondant aux différentes phostones ont été obtenus avec de bons rendements, sauf pour les dérivés **97gα** et **94mβ** pour lesquels les rendements sont moyens. A ce stade, les dérivés **100gα** et **100gβ** ont pu être séparés, et nous avons donc disposé à partir de cette étape de huit thiophostones, toutes énanti- et diastéréopures (Schéma 47).

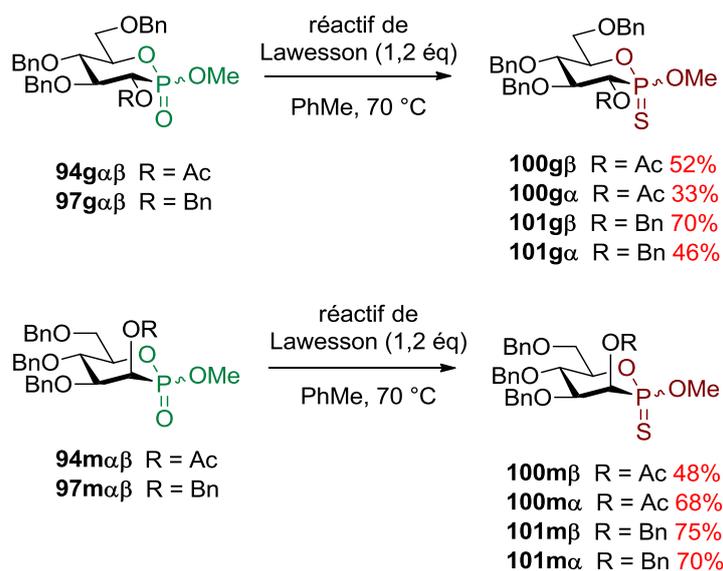


Schéma 47 : Sulfuration des phostones **94** et **97**

¹⁶⁰ Horner, L.; Balzer, W. D. *Tetrahedron Letters* **1965**, 6, 1157-1162.

¹⁶¹ Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1524-1531.

¹⁶² Henson, P. D.; Naumann, K.; Mislou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5645-5646.

¹⁶³ Jiang, B.; Lei, Y.; Zhao, X.-L., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7833-7836

Nous avons ensuite placé la thiophostone **101m α** dans le THF en présence de nickel de Raney et nous avons effectivement obtenu le phosphonite attendu **102m α** (Schéma 48). Nous avons vite constaté que ce phosphonite **102m α** était extrêmement sensible à l'oxydation régénérant la phostone initiale **97m α** . Ceci nous a amenés à revoir légèrement notre stratégie. L'ajout de complexe BH₃·DMS en fin de réaction de réduction par le nickel de Raney, a permis d'obtenir le complexe phosphonite-borane **103m α** sous forme stable avec un bon rendement de 73% (Schéma 48) et possédant la même configuration α que la thiophostone de départ.

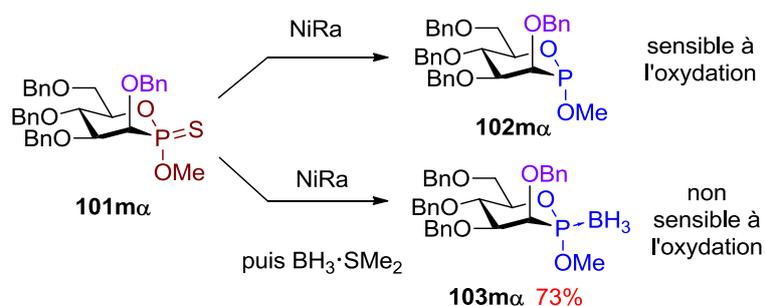


Schéma 48 : Réduction de la thiophostone **101m α**

Nous avons donc choisi d'adapter notre stratégie vers l'utilisation de ces H-phosphinates protégés sous la forme d'adduits avec le borane (phosphonite-boranes). Le bore permet non seulement de protéger le phosphore de l'oxydation¹⁶⁴ mais procure aussi un moyen original de bloquer la fonction H-phosphinate dans son état tricoordiné réactif plutôt que dans sa forme tétracoordinée,¹²⁸ qui est théoriquement favorisée,^{128,165} mais qui n'est pas la forme réactive dans la réaction de couplage avec des alcools (Schéma 49).

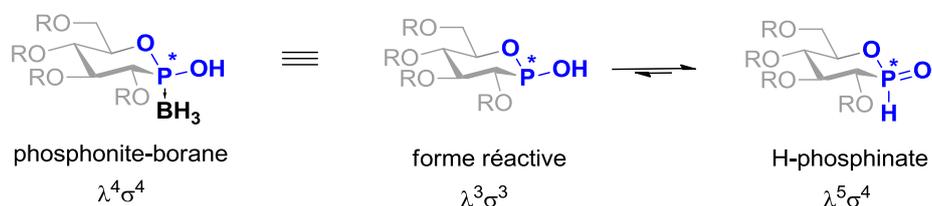


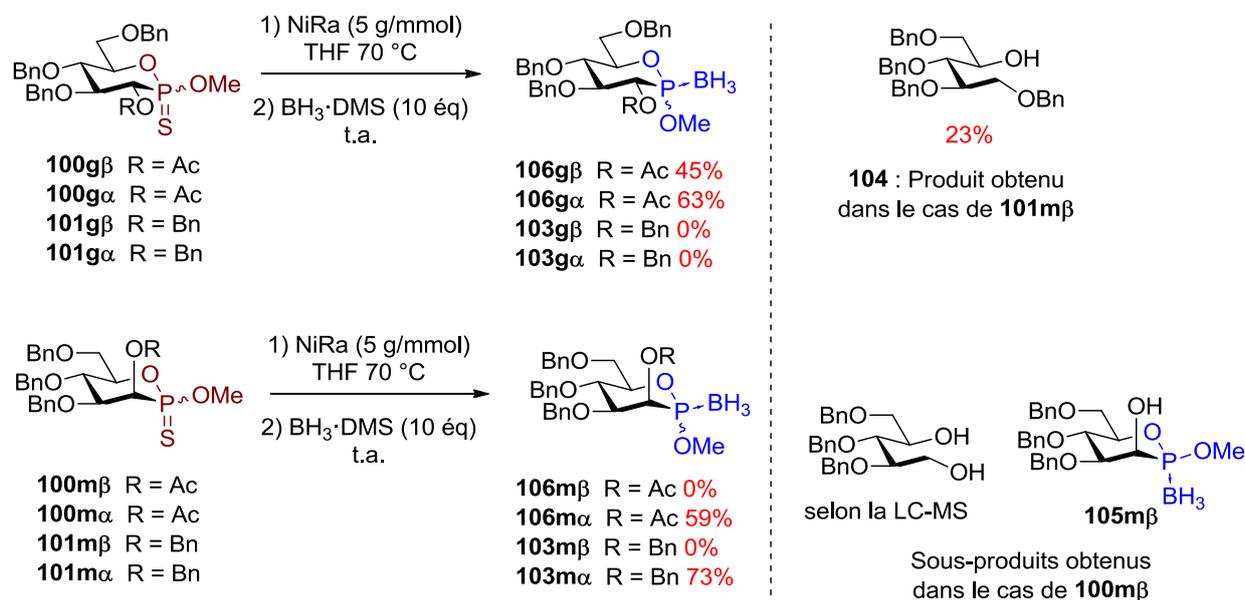
Schéma 49 : Analogie des phosphonites-borane avec la forme réactive d'un H-phosphinate

La réduction au nickel de Raney et le piégeage *in situ* par BH₃·DMS ont été effectués sur les huit composés **100** et **101**. La réduction s'est révélée très dépendante de la chiralité du phosphore, de celle du carbone 2 et de la nature du groupement protecteur. Aucune réduction n'a eu lieu pour les

¹⁶⁴ Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Sloan, M. E.; Manners, I. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023-4078.

¹⁶⁵ (a) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 236-239; (b) Doak, G. O.; Freedman, L. D. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 31-44.

composés **101g**, tandis que le composé **101m β** , dans ces mêmes conditions, a fourni un composé ouvert **104** avec perte du phosphore. La phostone **100m β** a été en partie dégradée, même si du produit réduit a bien pu être isolé, mais sous forme déprotégé sur la position 2 (**105m β**). Seuls les composés **100g α** , **100m α** et **101m α** ont pu être réduits en phosphonite-boranes sans subir de déprotection ou de dégradation et avec d'assez bons rendements. Il est à noter que trois composés acétylés sur quatre ont pu être réduits tandis que seul un composé benzylé sur quatre a été obtenu (*Schéma 50*). Dans tous les cas, la réduction a procédé avec rétention de configuration sur le phosphore.



*Schéma 50 : Réduction des thiophostones **100** et **101** en phosphonites-borane **103** et **106***

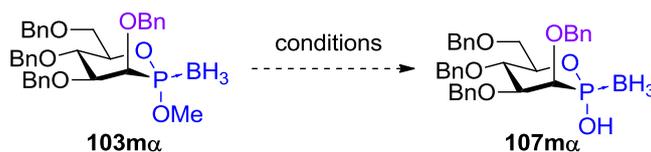
Afin d'obtenir les phosphonite-boranes possédant l'hydroxyle libre sur le phosphore (dérivés de l'acide phosphoneux), il reste à cliver la liaison O-Me. Différents essais de déméthylation ont été effectués sur **103m α** . L'utilisation de NaI^{121c} (entrée 1, Tableau 4), de DABCO¹⁶⁶ (entrée 2, Tableau 4), ou de TMSBr¹⁶⁷ (entrée 3, Tableau 4) a laissé le produit de départ inchangé. Le thiophénol de Mallet en présence de triéthylamine a engendré une déboration partielle du produit (entrée 4, Tableau 4), alors que le thiophénol en présence de triéthylamine, utilisé par Wada,¹⁶⁸ a permis d'obtenir le produit déméthylé **107m α** , après traitement acide. Cependant, la purification de celui-ci s'est avérée difficile et nous n'avons obtenu le produit qu'avec 51% de rendement (entrée 5, Tableau 4). Il a donc été envisagé, dans un second temps, de garder le produit **107m α** sous forme de sel de triéthylammonium et de le purifier sous cette forme. Ce sel est alors facilement purifié par chromatographie sur gel de silice (en utilisant un gradient CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 100 : 0 : 0 puis 100 : 1 : 1). Le produit **107m α** a alors été obtenu avec 86% de rendement (entrée 6, Tableau 4).

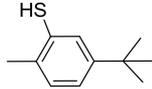
¹⁶⁶ Matsumura, F.; Oka, N.; Wada, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1557-1560.

¹⁶⁷ Hanessian, S.; Rogel, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2441-2446.

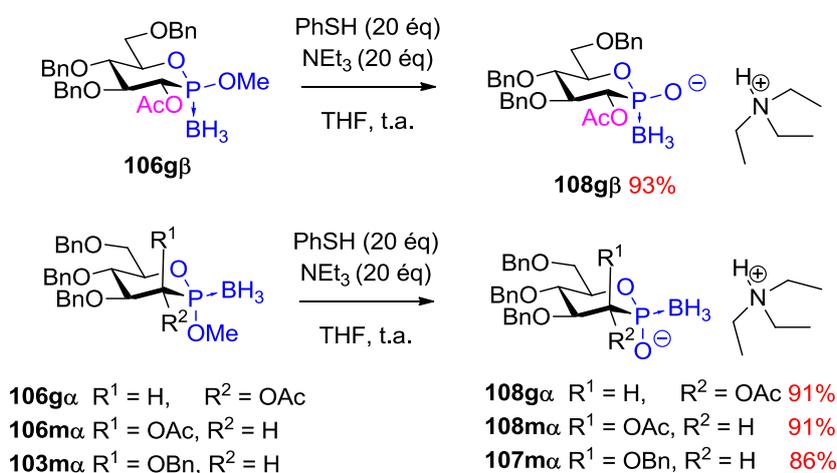
¹⁶⁸ Sato, K.; Oka, N.; Fujita, S.; Matsumura, F.; Wada, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2147-2156.

Tableau 4 : Essais de déméthylation du phosphonite-borane **103m α**



<u>Entrée</u>	<u>Conditions</u>	<u>Rendement</u>
1	NaI (1,1 éq), MeCN, 40 °C puis reflux	0%
2	DABCO (10 éq), DCM, t.a.	0%
3	Thiophénol de Mallet  (11 éq), NEt ₃ (20 éq), THF/DCM, t.a. puis reflux	Déboration + oxydation en phosphonate (42%)
4	TMSBr (5 éq), THF, t.a.	0%
5	1) Thiophénol (20 éq), NEt ₃ (20 éq), THF, t.a. 2) HCl 0,5 N	51%
6	Thiophénol (20 éq), NEt ₃ (20 éq), THF, t.a.	86% (sous forme de sel de triéthylammonium)

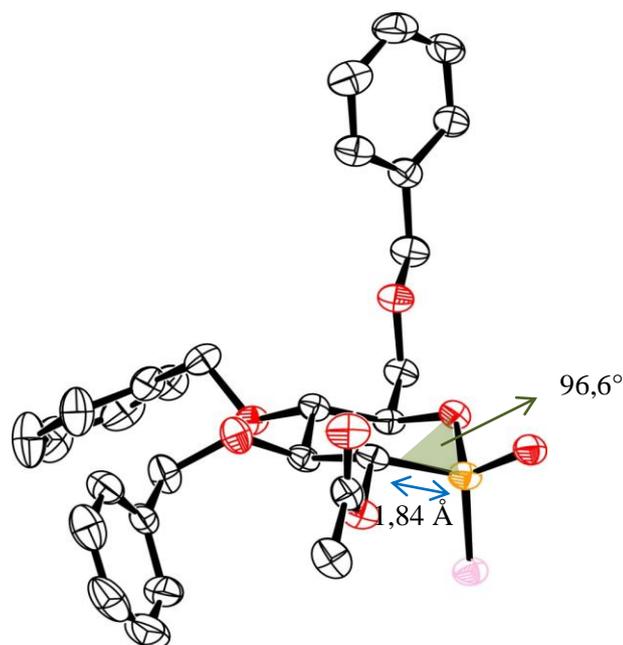
Cette méthode a été appliquée aux phosphonite-boranes **106** obtenus à l'étape précédente, aboutissant dans tous les cas aux sels de triéthylammonium **108** avec de très bons rendements (*Schéma 51*).



*Schéma 51 : Déméthylation des phosphonite-boranes **106** et **103m α***

Le composé **108g β** étant cristallin, une structure par diffraction des rayons X a pu être obtenue. Nous constatons que ce composé adopte bien une conformation chaise ⁴C₁ pour l'hétérocycle, comme les sucres naturels, malgré une liaison P-C2 (1,84 Å) plus longue qu'une liaison C-C classique (1,51

Å) et un angle C2-P-O ($96,6^\circ$) plus faible qu'un angle de cyclohexane (112°), créant une légère distorsion dans le cycle (*Figure 20*).



*Figure 20 : Structure cristallographique de **108gβ** (le contre-ion n'est pas représenté)*

La synthèse mise en place pour l'obtention des phosphonite-boranes diastéréo- et énantio-purs nous a permis d'obtenir trois types d'isomères sur les quatre possibles et cela en sept étapes. Cependant, certaines étapes sont fastidieuses du fait de la difficulté de certaines purifications et du manque d'efficacité de certaines étapes substrat-dépendantes. L'étape la plus critique, en termes d'efficacité, est sans nul doute la réduction du phosphore (V) en phosphore (III) qui n'a abouti au produit désiré que dans quatre cas sur les huit testés. De plus, cette stratégie implique la construction d'espèces P(V), qui sont ensuite réduites en espèces P(III) (destinées à être réoxydées, après couplage, en P(V)), ce qui engendre naturellement un grand nombre d'étapes synthétiques. Tenant compte de cette difficulté, nous avons alors envisagé une autre stratégie de synthèse de ces composés.

IV. Amélioration de la voie de synthèse

Afin de réduire le nombre d'étapes synthétiques pour l'obtention des phosphonite-boranes, plutôt que d'introduire, lors de l'hydrophosphonylation, une fonction P(V) qui est réduite par la suite en P(III), il a été envisagé d'introduire cette fonction P(III) par addition sur l'aldéhyde **81** d'un

nucléophile phosphoré à ce degré d'oxydation. Ceci permettrait d'obtenir directement après cyclisation les espèces phosphonites désirées (Schéma 52).

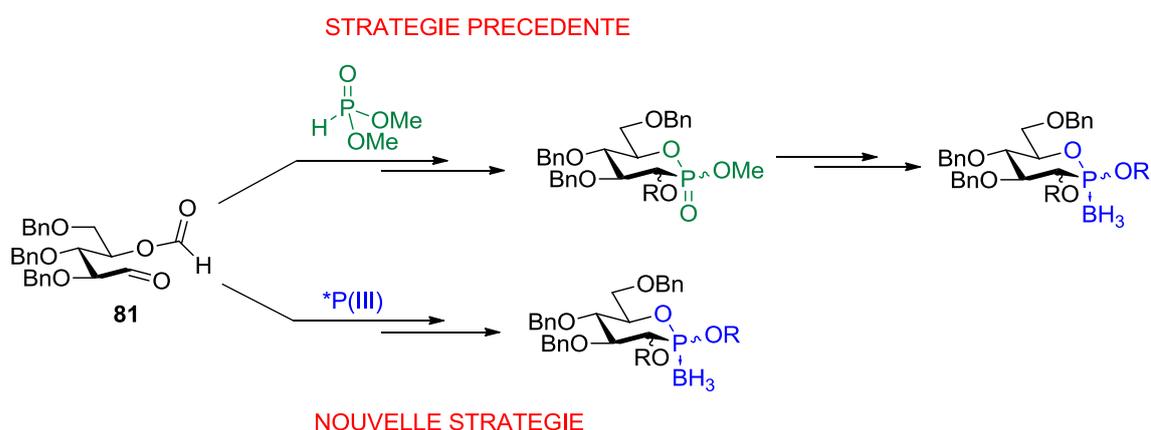


Schéma 52 : Stratégie précédente vs nouvelle stratégie

a) Addition d'une dialkoxyphosphine-borane sur l'aldéhyde 81

L'addition du sel de lithium du diméthoxyphosphine-borane sur l'aldéhyde **81** serait l'alternative la plus rapide afin d'obtenir directement les cibles. Toutefois, ce réactif, bien que décrit dans la littérature,¹⁶⁹ est connu pour être pyrophorique et instable, et nos tentatives pour le synthétiser ont été fastidieuses et peu efficaces. L'utilisation du sel de lithium du diéthoxyphosphine-borane, accessible à l'échelle du gramme, nous a paru une bonne alternative, bien qu'elle laisse en suspens la faisabilité de l'étape de déséthylation (Schéma 53).

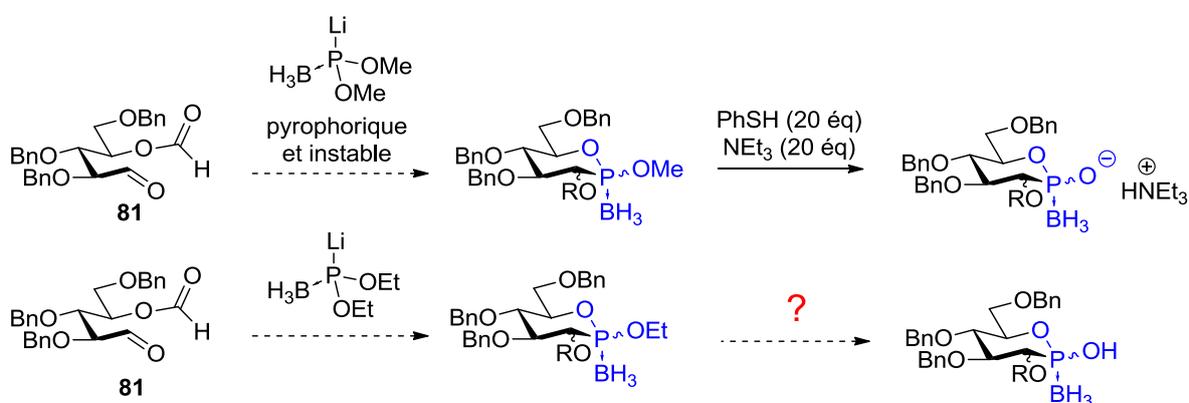


Schéma 53 : Etapes de phosphonylation-cyclisation et de déméthylation/déséthylation

¹⁶⁹ Centofanti, L. F. *Inorg.Chem.* **1973**, *12*, 1131-1133

Ce sel de lithium a été généré par réaction du diéthoxyphosphine-borane avec du *n*BuLi et l'addition de ce réactif sur l'aldéhyde **81**, dans le THF à -78 °C, a permis d'obtenir les deux composés linéaires **109g** et **109m** avec 68% de rendement. Ces deux isomères sont séparables sur gel de silice et obtenus avec un ratio de 45 : 55 en faveur de l'isomère **109g**. Il est à noter que, dans ces conditions, seuls les produits linéaires avec perte du formiate sont obtenus (les produits **110** et les produits de cyclisation potentiels **111** ne sont observés qu'à l'état de traces) (*Schéma 54*).

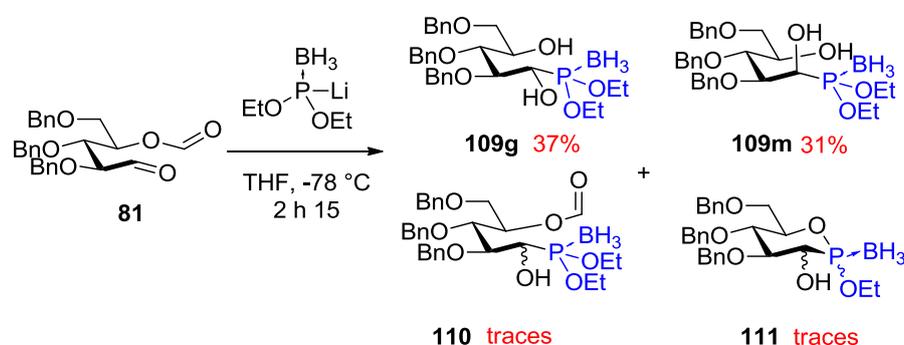


Schéma 54 : Réaction du sel de lithium du diéthoxyphosphine-borane avec l'aldéhyde 81

b) Cyclisation

Ces deux phosphonite-boranes linéaires **109m** et **109g** ont ensuite été cyclisés par action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol. En série glucose, en fonction du temps de réaction et de la concentration en base, un seul ou les deux épimères cycliques **112g α** et **112g β** sont obtenus. En effet, pour un temps de réaction inférieur à 3 h ou une faible concentration de base, le mélange des deux épimères **112g α** et **112g β** est obtenu, alors que pour un temps de réaction plus grand (> 3 h) ou une forte concentration en base, l'équilibre est déplacé vers la formation du produit le plus stable (isomère α). De la même manière, en série mannose, seul le produit de cyclisation **112m α** est obtenu, avec un très bon rendement. Une structure cristallographique par diffraction des rayons X a pu être obtenue pour le composé **112g α** nous permettant d'établir la configuration du phosphore (*Schéma 55*).

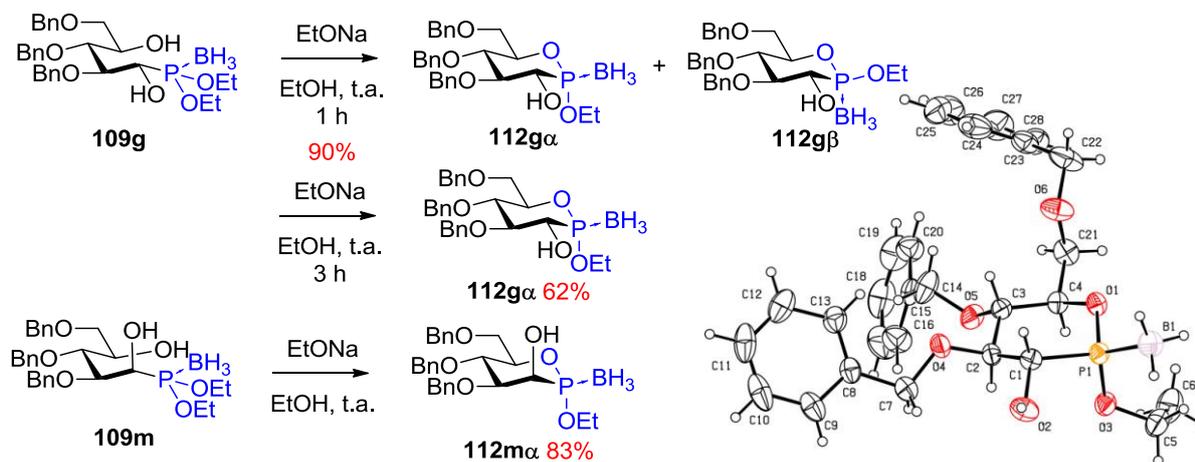


Schéma 55: Formation des phosphonite-boranes **112** et structure cristallographique de **112g α**

c) Protection de l'alcool en position 2 des phosphonite-boranes d'éthyle **112**

Les composés **112g** et **112m α** ont ensuite été acétylés sur la position 2 grâce à la méthode développée précédemment (Ac_2O , I_2) afin d'obtenir les phosphonite-boranes **113** complètement protégés (Schéma 56).

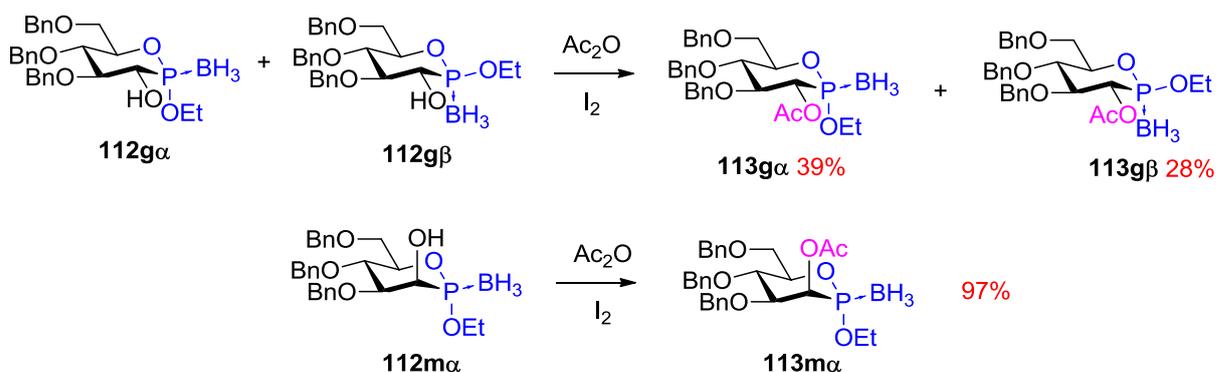


Schéma 56 : Acétylation des phosphonite-boranes **112g** et **112m α**

d) Déséthylation

Une déséthylation de ces composés a été ensuite effectuée afin d'obtenir les acides phosphoneux décrits précédemment, qui sont les produits de départ pour les réactions de couplage. Cependant, les conditions mises en place précédemment (PhSH , NEt_3) n'ont abouti qu'à une dégradation des produits de départ. Le 4-méthoxythiophénate, plus nucléophile, a été testé mais n'a conduit qu'à une déboration totale des composés, fournissant les phosphonites chiraux **114g α** et **114m α** . De façon surprenante et contrairement à leurs homologues OMe, ces composés se sont avérés stables à l'air (Schéma 57).

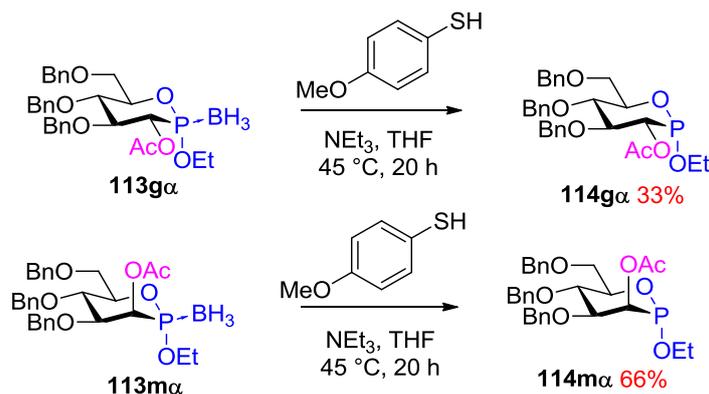


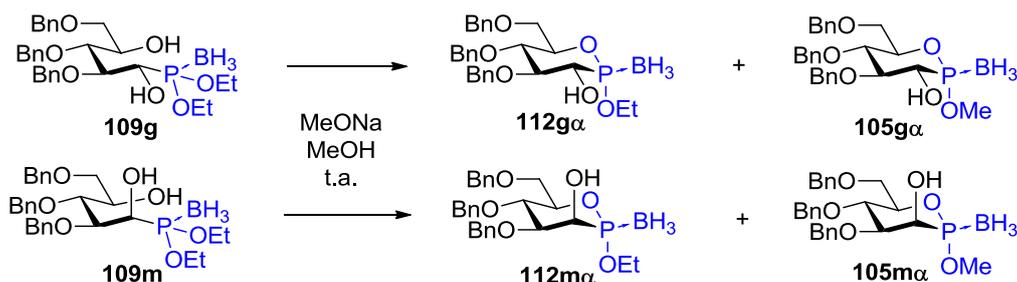
Schéma 57 : Déboration des phosphonite-boranes **113g α** et **113m α**

Les conditions classiques pour le clivage de la liaison O-Me d'une fonction de type ester phosphonique, par action du TMSBr,¹²³ ont laissé le produit de départ inchangé. L'utilisation de NaI dans l'acétonitrile à reflux^{121c} a permis une déséthylation partielle mais accompagnée d'une déboration et d'une perte de chiralité partielle sur l'atome de phosphore.

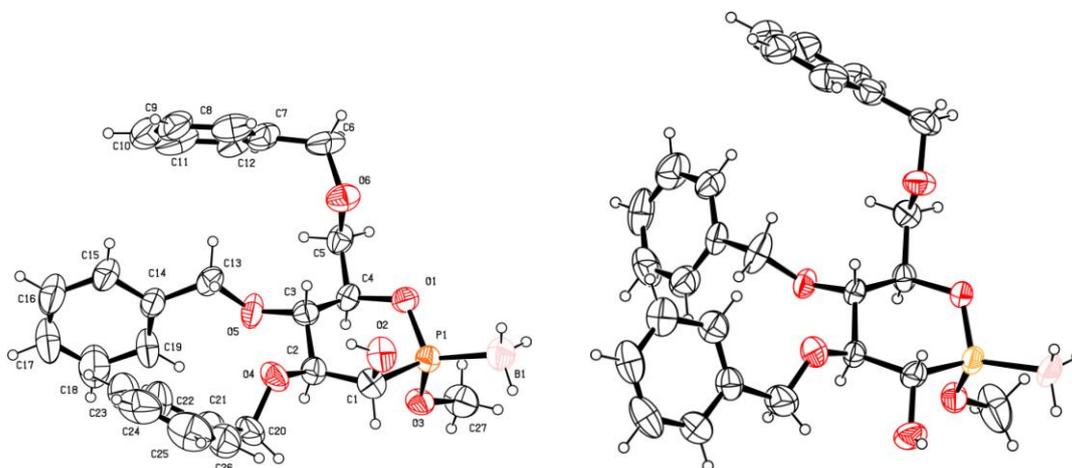
e) Transalkoxylation

Face à la difficulté rencontrée pour la déséthylation de ces composés, une transalkoxylation de phosphonite-borane d'éthyle en son homologue méthylé a été envisagée lors de l'étape de cyclisation, par utilisation du méthanolate de sodium comme base. La réaction a été suivie par LC-MS pour avoir une idée de la cinétique de la cyclisation et de l'équilibration en phosphonite-boranes méthylés **105**. Pour l'isomère glucose **109g**, la cyclisation a été rapide et suivie par une transformation lente du phosphonite éthylé **112g α** en phosphonite méthylé **105g α** (entrées 1-4, Tableau 5). Cependant, avec des conditions impliquant une forte concentration en base, il a été possible d'échanger complètement le groupement éthoxy en groupement méthoxy, aboutissant au composé méthylé **105g α** , toutefois avec un rendement moyen (54%). Pour l'isomère mannose **109m**, la cyclisation opère très rapidement et l'équilibration en composé méthoxylé **105m α** est complète après 16 h, fournissant le phosphonite correspondant avec un très bon rendement (83%) (entrées 5-8, Tableau 5). Les deux composés méthoxylés étant cristallins, des structures cristallographiques par diffraction des rayons X ont été obtenues établissant la stéréochimie α du phosphore.

Tableau 5 : Cyclisation et transestérification des phosphonite-boranes **109g** et **109m** et structure cristallographique de **105g α** (à droite) et **105m α** (à gauche)



Entrée	Phosphonite de départ	Temps (min)	Produits obtenus (éthyle/méthyle)
1	109g	15	100/0
2	109g	55	59/41
3	109g	105	47/53
4	109g	225	39/61
5	109m	15	75/25
6	109m	40	57/43
7	109m	105	35/65
8	109m	20 h	0/100



f) Protection de l'alcool en position 2 des phosphonite-boranes de méthyle **105**

L'alcool secondaire de chacun des phosphonite-boranes a été protégé. Le composé **105g α** a été protégé par un acétyle, un MOM et un allyle avec de bons rendements, en utilisant des conditions classiques. Le composé **105m α** a également été acétylé avec un bon rendement. Ces quatre phosphonite-boranes ont ensuite subi une déméthylation dans les conditions décrites précédemment, fournissant les quatre sels d'ammonium correspondants, avec de très bons rendements (*Schéma 58*).

Les données spectrales des composés acétylés sont en concordance avec celles des produits obtenus par la voie de synthèse précédente.

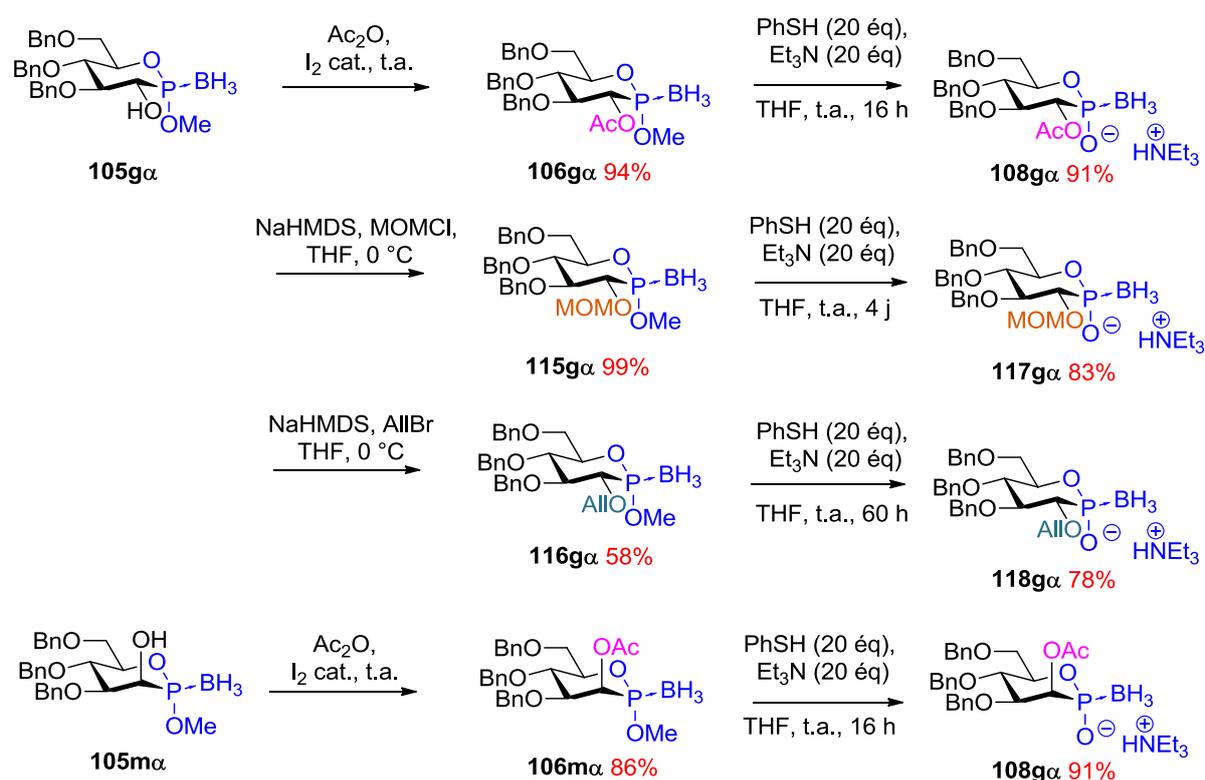


Schéma 58 : Protection de l'alcool libre des phosphonite-boranes **105g α** et **105m α** et déméthylation

Par cette voie de synthèse, les analogues borés des H-phosphinates sont obtenus en 5 étapes, sans purification fastidieuse, à l'exception de la séparation des composés **109m** et **109g**, toutefois nettement plus aisée que celle de leurs homologues phosphonates **82m** et **82g**. Cependant, seules les configurations α -gluco et α -manno sont accessibles par cette voie de synthèse.

V. Réaction de couplage entre les phosphonite-boranes et les alcools

Puisque le lien glycosidique est parfaitement stéréocontrôlé dans les glucanes naturels, la méthode de couplage utilisée doit être stéréosélective. De manière à accéder à tous les types de glucanes, les mimes des deux liens glycosidiques possibles (α et β) devront pouvoir être accessibles. N'ayant cependant pas pu obtenir les deux mannophosphonite-boranes α et β , le couplage ou l'oxydation finale devront pouvoir être effectués soit avec rétention, soit avec inversion de configuration afin de pouvoir générer les deux liens glycomimétiques possibles (Schéma 59).

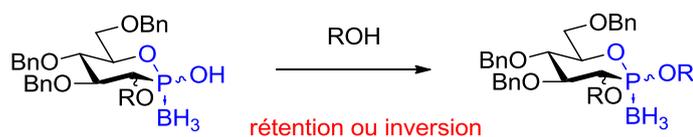


Schéma 59 : Schéma général du couplage envisagé

a) Couplages de H-phosphinates et phosphite-boranes avec des alcools - Etat de l'art

A notre connaissance, le couplage entre un alcool et un H-phosphinate n'est pas décrit, en dehors du contexte de la réaction d'Atherton-Todd. Celle-ci consiste à activer la fonction H-phosphinate par du chlorure de cuivre afin d'obtenir l'espèce chlorée correspondante qui peut alors réagir avec un nucléophile (Schéma 60).¹⁷⁰

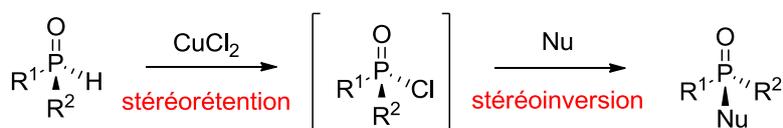


Schéma 60 : Réaction d'Atherton-Todd

Inversement, les réactions de couplage entre des H-phosphonates et des alcools ont été très étudiées. Sobkowski, par exemple, a décrit le couplage entre des H-phosphonates acycliques (**119**) (de type nucléotide) et des alcools primaires en position 6 de nucléotides (**120**). L'activation de ces H-phosphonates par le chlorure de pivaloyle permet d'obtenir les dimères nucléotidiques (**121**) quantitativement, avec des excès diastéréoisomériques de 82 à 87% (Schéma 61).¹⁷¹

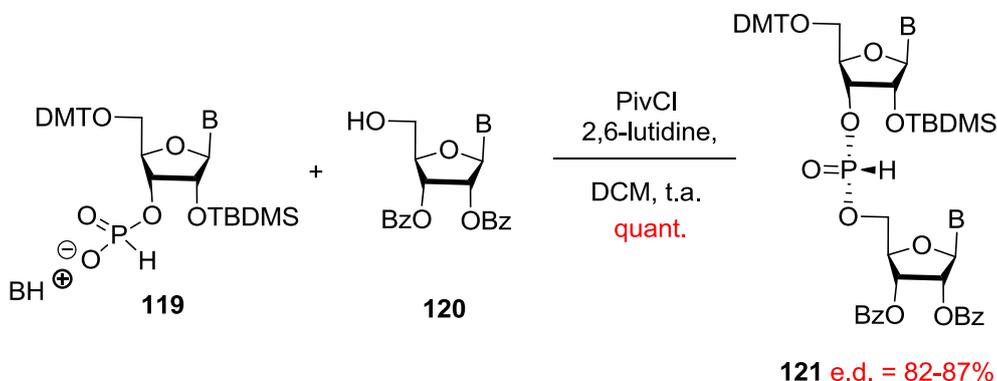


Schéma 61 : Réaction de couplage entre un H-phosphonate et un alcool

¹⁷⁰ (a) Wang, G.; Shen, R.; Xu, Q.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3890-3892; (b) Zhou, Y.; Wang, G.; Saga, Y.; Shen, R.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7924-7927.

¹⁷¹ Sobkowski, M.; Stawinski, J.; Kraszewski, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2508-2518.

Wada a décrit cette même réaction de couplage, mais en utilisant l'analogue boré du H-phosphonate, le phosphite-borane (**122**),¹⁷² activé par le BOP-Cl en présence de nitrotriazole. Cependant, la stéréosélectivité de la réaction n'a pas été reportée (Schéma 62).

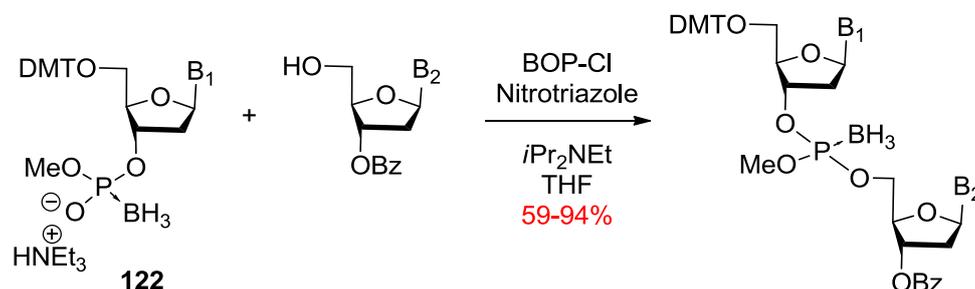


Schéma 62 : Réaction de couplage entre un phosphite-borane et un alcool

Wada a également décrit cette réaction en synthèse de glycomimétiques, couplant un dérivé glucose possédant une fonction phosphite-borane en position anomérique (**123**) avec un dérivé glucose déprotégé en position 6 (**124**), par activation grâce à l'hexafluorophosphate de 3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)-phosphonium (PyNTP, un réactif présentant l'avantage de combiner l'agent d'activation et le catalyseur nucléophile), générant le disaccharide **125** avec un très bon rendement. Dans cet exemple, la stéréosélectivité n'a pas été discutée (Schéma 63).¹⁶⁸

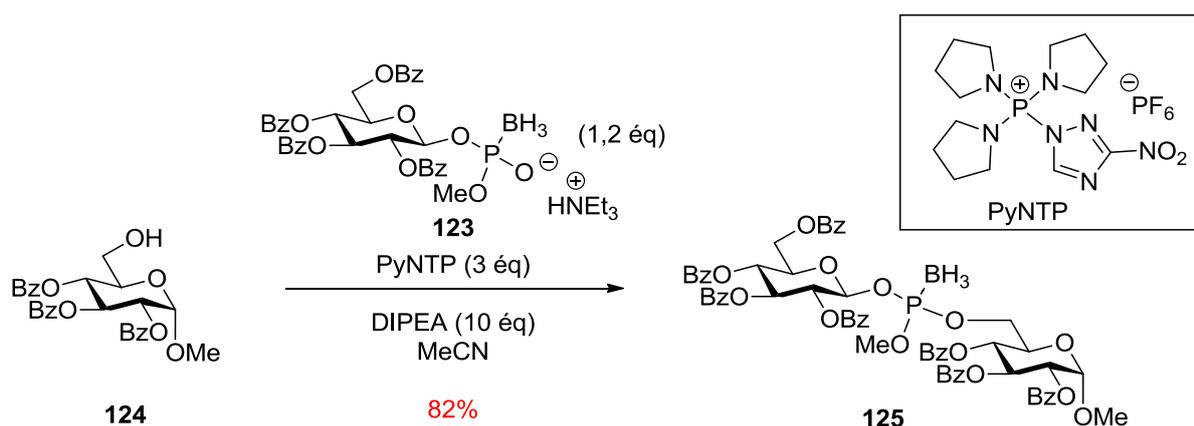


Schéma 63 : Synthèse de Wada d'un disaccharide

b) Couplages des phosphonite-boranes avec des alcools

1) Stratégie de synthèse et aspect stéréochimique

¹⁷² (a) Wada, T.; Shimizu, M.; Oka, N.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4137-4140; (b) Shimizu, M.; Wada, T.; Oka, N.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5261-5268.

Au vu des différents exemples de couplage de H-phosphonates ou de phosphonite-boranes avec des alcools décrits dans la littérature, la fonction hydroxyle libre présente sur le phosphore doit être activée afin qu'un nucléophile puisse la substituer par attaque sur l'atome de phosphore. Dans certaines méthodes (PivCl), l'activateur est suffisamment efficace pour que l'alcool puisse effectuer la substitution directement. Il en résulte alors une inversion de configuration sur l'atome de phosphore (Schéma 64).¹⁷¹ Dans d'autres méthodes (BOP-Cl/nitrotriazole et son analogue PyNTP), l'hydroxyle activé subit d'abord une substitution par un nucléophile présent dans le milieu (plus nucléophile que l'alcool, une amine par exemple, jouant formellement le rôle de catalyseur), générant un intermédiaire plus activé, qui peut à son tour subir la substitution par l'alcool. Dans ce cas, une rétention de configuration sur le phosphore devrait être observée (Schéma 64).

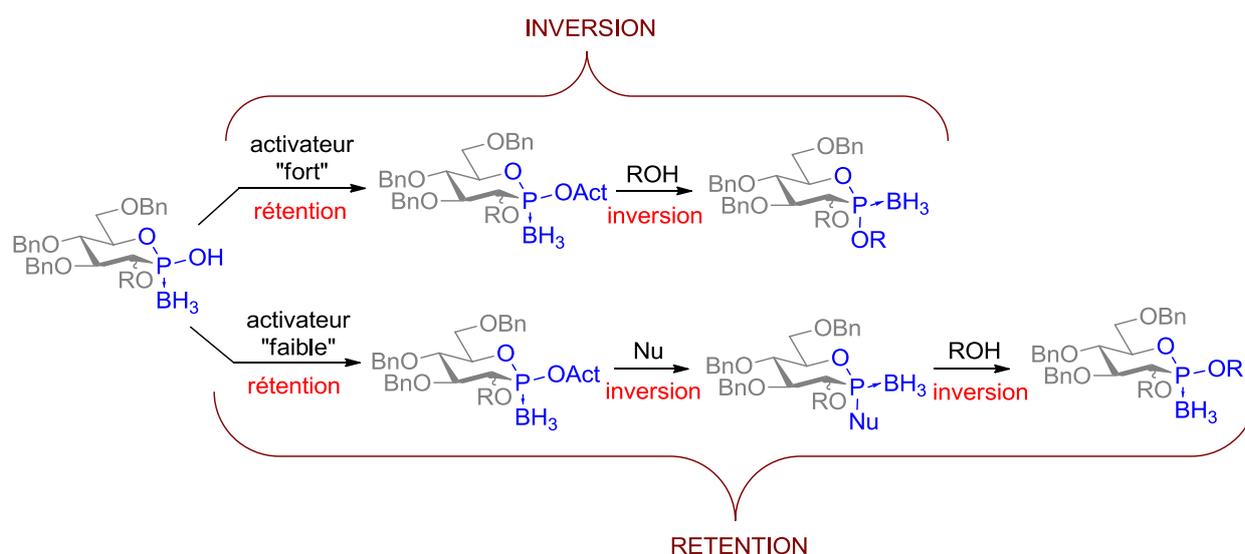


Schéma 64 : Stratégies de couplage entre un H-phosphinate et un alcool

Nous avons donc testé ces différentes méthodes sur les phosphonite-boranes obtenus.

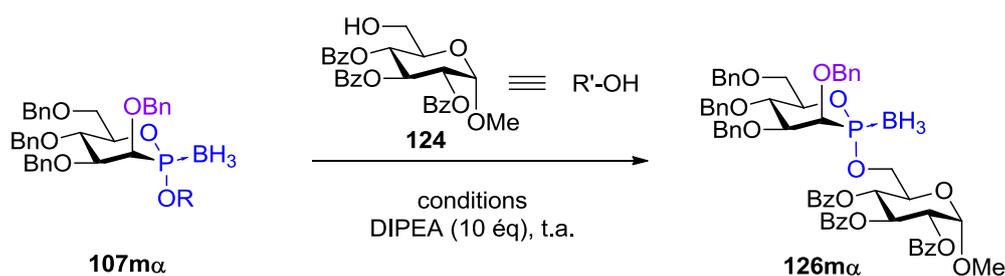
2) Série α -2-OBn-mannophosphonite-borane 107m α

- Mise au point des conditions réactionnelles

Les premiers essais de couplage ont été effectués sur le mannophosphonite-borane α -2-O-benzylé **107m α** , avec un sucre modèle **124**, facilement accessible, possédant un hydroxyle réactif en position 6.

Dans les conditions décrites par Wada : PyNTP en présence de DIPEA,¹⁶⁸ le produit désiré **126m α** a été obtenu avec un faible rendement, sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec rétention de configuration sur le phosphore (*entrée 1, Tableau 6*). Les conditions décrites par Coste¹⁷³ (PyBOP, DIPEA), pour le couplage d'un acide phosphonique avec des alcools, n'ont engendré aucune réaction (*entrée 2, Tableau 6*). Par contre, le couple BOP-Cl/nitrotriazole, utilisé par Wada^{172b} comme alternative au PyNTP, nous a permis d'obtenir le produit de couplage désiré **126m α** avec rétention de configuration sur le phosphore et 63% de rendement (*entrée 3, Tableau 6*). En testant ces mêmes conditions sur le produit de départ sous forme de sel de triéthylammonium et en mettant celui-ci en excès, nous avons pu optimiser la réaction et obtenir le produit désiré **126m α** avec 82% de rendement (*entrée 4, Tableau 6*).

Tableau 6 : Essais de couplage entre le phosphonite-borane **107m α** et l'alcool **124**



<u>Entrée</u>	<u>R</u>	<u>Conditions</u>	<u>Rdt</u>
1	H	R'-OH (1,2 éq), PyNTP (3éq), MeCN	26%
2	H	R'-OH (1,5 éq), PyBOP (1,5 éq), DMF	0%
3	H	R'-OH (1,2 éq), BOP-Cl (3 éq), nitrotriazole (3 éq), THF	63%
4	HNEt ₃	R'-OH (0,8 éq), BOP-Cl (3 éq), nitrotriazole (3 éq), THF	82%

- Rationalisation pour la stéréosélectivité observée

Un couplage avec le méthanol nous a permis de confirmer le processus de rétention de configuration au niveau de l'atome de phosphore (*Schéma 65*).

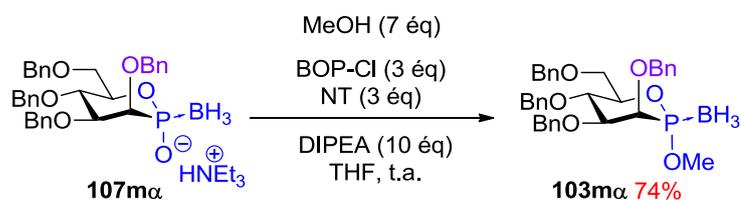


Schéma 65 : Couplage du phosphonite-borane **107m α** avec le méthanol

¹⁷³ Campagne, J.-M.; Coste, J.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5214-5223.

Concernant le mécanisme de la substitution nucléophile sur le phosphore, la charge formelle du phosphore dans les complexes phosphonite-boranes étudiés (positive) nous permet d'exclure la possibilité d'un mécanisme dissociatif et de nous tourner plutôt vers un processus associatif. Le mécanisme passerait donc par l'activation de la liaison P-O par le BOP-Cl, générant un bon groupement partant, qui subirait alors une substitution avec inversion de configuration par le nitrotriazole. Une deuxième inversion aurait ensuite lieu par substitution de la partie nitrotriazole par l'alcool. Cette double inversion explique la rétention de configuration sur le phosphore (*Schéma 66*), en accord avec le schéma général (voir *Schéma 64*, ligne du bas).

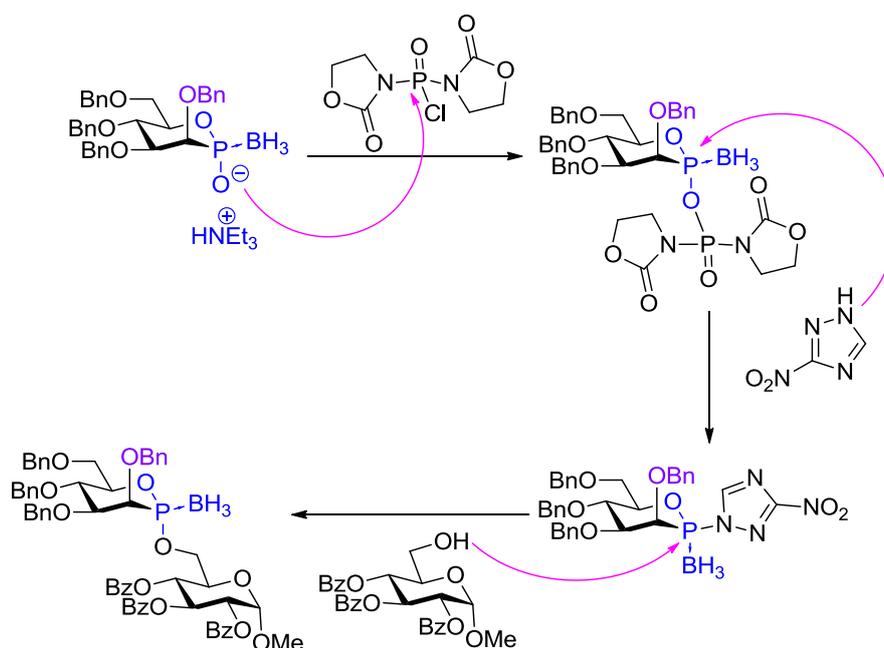


Schéma 66 : Mécanisme de la réaction de couplage entre 107mα et un alcool

3) Série 2-OAc-glucophosphonite-borane 108g

- Mise au point des conditions réactionnelles

Cette méthode de couplage a été appliquée aux glucophosphonite-boranes 2-O-acétylés **108g**. Dans ces conditions, la réaction n'est pas stéréospécifique ; quelle que soit la configuration présente sur le phosphore (α ou β), le produit de couplage de configuration β **127gβ** est favorisé dans les deux cas (*Schéma 67*).

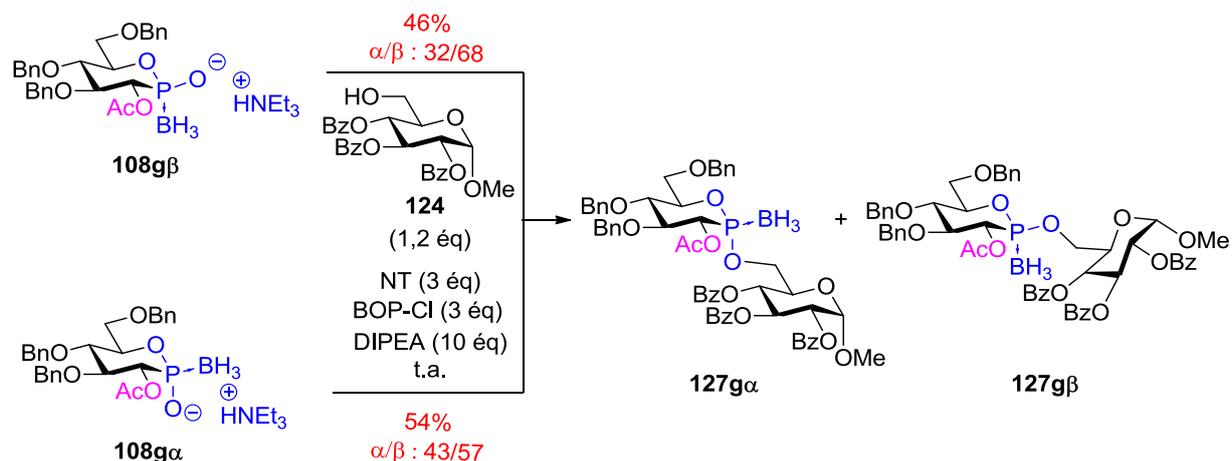


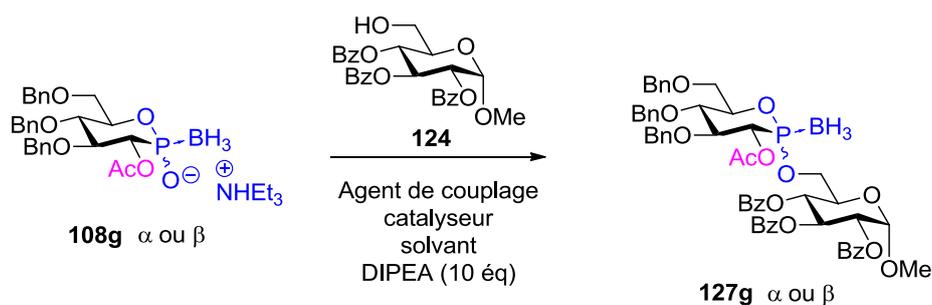
Schéma 67 : Application de la méthode de couplage aux phosphonite-boranes **108g**

La méthode de couplage mise au point est donc dépendante du substrat. Nous avons alors étudié l'effet de la quantité de catalyseur, de la nature du solvant et de l'agent de couplage. Nous avons constaté notamment que la quantité de nitrotriazole influe sur la stéréosélectivité comme sur le taux de conversion de la réaction. En effet, alors qu'avec 3 équivalents de nitrotriazole une faible stéréosélectivité est observée (*entrée 1, Tableau 7*), un large excès de nitrotriazole (20 équ) conduit à une conversion totale mais avec une stéréosélectivité quasi nulle (*entrée 2, Tableau 7*), tandis qu'une quantité stœchiométrique ou substœchiométrique a pour effet d'augmenter la stéréosélectivité en faveur du produit β , mais ceci avec une conversion moyenne (*entrée 3 et 4, Tableau 7*). L'utilisation du HATU comme agent de couplage, notamment mis en jeu dans les couplages peptidiques,¹⁷⁴ conduit au dimère **127g** avec un assez bon rendement, mais avec une stéréosélectivité quasi nulle (*entrée 5, Tableau 7*). Le BOP-Cl, en présence de triflate de benzimidazolium a abouti à une conversion nulle (*entrée 6, Tableau 7*), tout comme l'utilisation du DCC¹⁷⁵ (*entrée 7, Tableau 7*). Au vu de ces échecs, nous avons alors repris la méthode efficace pour la série 2-OBn-mannophostone (BOP-Cl, NT, DIPEA) et nous nous sommes alors intéressés à l'influence de l'hétérocycle activant la réaction de couplage. Nous avons constaté que le remplacement du nitrotriazole par la DMAP a permis de retrouver une parfaite stéréosélectivité, générant le produit de couplage **127g β** à partir du produit de départ α avec un rendement de 57% (*entrée 8, Tableau 7*). Le remplacement du THF par le DMF n'a abouti qu'à la formation de traces de produit de couplage (*entrée 9, Tableau 7*). L'acétonitrile ne conduit qu'à une conversion moyenne au bout d'une nuit de réaction, mais le produit β est obtenu avec une stéréosélectivité parfaite (*entrée 10, Tableau 7*). Le rendement de la réaction a pu être légèrement augmenté par ajout de tamis moléculaire 4 Å (*entrée 11, Tableau 7*). Curieusement, l'utilisation du phosphonite-borane **108g β** a généré, dans ces conditions, le même produit **127g β** que celui obtenu par réaction de **108g α** (*entrée 12, Tableau 7*).

¹⁷⁴ Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279-2282.

¹⁷⁵ Ryu, E.-H.; Yan, J.; Zhong, Z.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7205-7213.

Tableau 7 : Essai de couplage entre le phosphonite-borane **108g** et l'alcool **124**



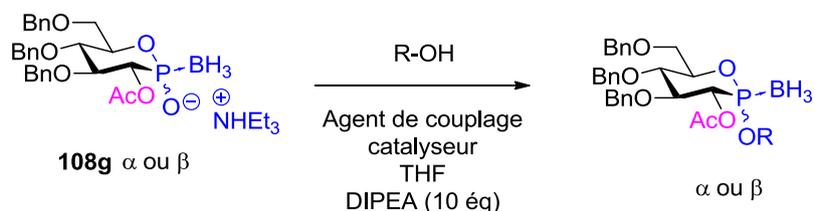
<u>Entr\u00e9e</u>	<u>Agent de couplage/catalyseur</u>	<u>Solvant</u>	<u>Configuration</u>	<u>Rdt</u>	<u>Ratio</u>
			<u>P de d\u00e9part</u>		<u>\u03b1 : \u03b2</u>
1	BOP-Cl (3 \u00e9q), NT (3 \u00e9q)	THF	\u03b2	46%	32 : 68
2	BOP-Cl (3 \u00e9q), NT (20 \u00e9q)	THF	\u03b2	80%	44 : 56
3	BOP-Cl (3 \u00e9q), NT (1 \u00e9q)	THF	\u03b2	44%	16 : 84
4	BOP-Cl (3 \u00e9q), NT (0.5 \u00e9q),	THF	\u03b2	21%	16 : 84
5	HATU (3 \u00e9q)	DMF	\u03b2	69%	45 : 55
6	BOP-Cl (3 \u00e9q), triflate de benzimidazolium (3 \u00e9q)	THF	\u03b2	-	-
7	DCC (1,2 \u00e9q)	THF	\u03b2	-	-
8	BOP-Cl (3 \u00e9q), DMAP (3 \u00e9q),	THF	\u03b1	57%	0 : 100
9	BOP-Cl (3 \u00e9q), DMAP (3 \u00e9q),	DMF	\u03b1	trace	-
10	BOP-Cl (3 \u00e9q), DMAP (3 \u00e9q)	MeCN	\u03b1	Conv = 40%	0 : 100
11	BOP-Cl (3 \u00e9q), DMAP (3 \u00e9q), tamis mol\u00e9culaire 4 \u00c5	THF	\u03b1	67%	0 : 100
12	BOP-Cl (3 \u00e9q), DMAP (3 \u00e9q), tamis mol\u00e9culaire 4 \u00c5	THF	\u03b2	74%	0 : 100

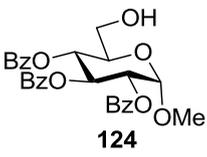
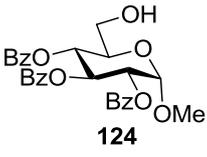
- Rationalisation pour la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 observ\u00e9e

Un couplage entre **108g\u03b1** et **108g\u03b2** et le m\u00e9thanol a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 afin d'obtenir les produits connus **106g\u03b1** et **106g\u03b2**. Ces r\u00e9actions n'ont pas eu lieu avec une st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 totale ; n\u00e9anmoins, quelle que soit la configuration du phosphore dans les compos\u00e9s de d\u00e9part, le produit de couplage \u03b2 a \u00e9t\u00e9 majoritaire, confirmant les r\u00e9sultats pr\u00e9c\u00e9dents (*entr\u00e9e 1 et 2, Tableau 8*). Ceci sugg\u00e8re une participation du groupement voisin *via* un interm\u00e9diaire cyclique \u00e0 5 cha\u00eenes apr\u00e8s l'activation initiale. Afin de mettre en \u00e9vidence cette participation du groupe ac\u00e9tyle, un couplage \u00e0 partir du

phosphonite-borane **108g β** a été effectué en l'absence de catalyseur aminé. Le produit de couplage **127g β** a été obtenu avec un rendement faible de 25%, mais avec une stéréosélectivité parfaite (entrée 3, Tableau 8). Ceci atteste la participation du groupement acétyle dans la réaction. Inversement, le couplage de **108g α** en l'absence de catalyseur aminé n'a conduit à aucun produit (entrée 4, Tableau 8). Ceci était prévisible, en raison de la relation *syn* entre l'acétate et la liaison P-O, qui empêche l'assistance anchimérique* de l'acétyle.

Tableau 8 : Essai de couplage entre le phosphonite-borane **108g** et des alcools



<u>Entr\u00e9e</u>	<u>Agent de couplage/ catalyseur</u>	<u>R-OH</u>	<u>Configuration P de d\u00e9part</u>	<u>Rdt</u>	<u>Ratio \u03b1 : \u03b2</u>
1	BOP-Cl (3 \u00e9q)/NT (3 \u00e9q)	MeOH	\u03b2	82%	33 : 66
2	BOP-Cl (3 \u00e9q)/NT (3 \u00e9q)	MeOH	\u03b1	69%	15 : 85
3	BOP-Cl (3 \u00e9q)		\u03b2	25%	0 : 100
4	BOP-Cl (3 \u00e9q)		\u03b1	0%	-

La diff\u00e9rence de r\u00e9activit\u00e9 entre les donneurs **108g α** et **108g β** , en l'absence de catalyseur nucl\u00e9ophile, sugg\u00e8re donc une assistance anchim\u00e9rique* par l'ester en position *trans* par rapport au groupement partant. Apr\u00e8s activation de la liaison P-O par le BOP-Cl, le groupement partant ainsi g\u00e9n\u00e9r\u00e9 (**128g**) pourrait \u00eatre substitu\u00e9 par le nitrotriazole ou par l'oxyg\u00e8ne du groupe ac\u00e9tyle si celui-ci est plac\u00e9 en *trans* du groupe partant comme c'est le cas pour l'isom\u00e8re \u03b2. L'\u00e9pim\u00e8re \u03b1 n\u00e9cessite, quant \u00e0 lui, la substitution par la DMAP, afin que l'attaque par le groupement ac\u00e9tyle puisse op\u00e9rer, g\u00e9n\u00e9rant un interm\u00e9diaire ac\u00e9toxonium **129g**, commun pour les deux s\u00e9ries. Celui-ci subirait alors l'attaque de l'alcool, aboutissant au produit de couplage **127g β** (Sch\u00e9ma 68).

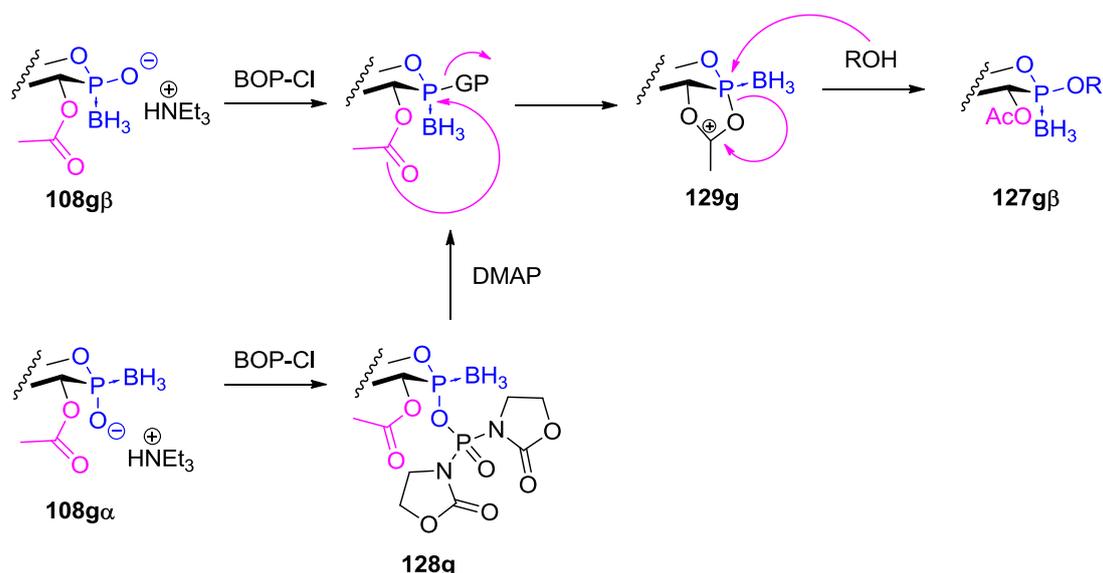


Schéma 68 : Mécanisme proposé pour le couplage des phosphonites **108g** avec les alcools

Ce phénomène est proche de celui observé avec des donneurs de glycosyle standard et peut être attribué à un ou à la combinaison de plusieurs facteurs, incluant la participation du groupe voisin,¹⁷⁶ l'assistance anchimérique* et le simple effet électroattracteur (désarmant) du groupement ester. En effet, le groupement protecteur en position C2 d'un donneur de glycosyle joue un rôle primordial dans la stéréochimie de la réaction de glycosylation. La participation du groupement voisin, dans le cas d'un ester, favoriserait des liens de type 1,2-*trans*, alors que des groupes non participants en C2, tels que des éthers, favoriseraient la formation de liens α -glycosides, à cause de l'effet anomère.⁴ Des preuves de tels effets cinétiques avec une variété de donneurs classiques ont été données.¹⁷⁷ Cependant, la possibilité alternative de l'intervention d'un α -glycosyl-triazole **130g α** ou – pyridinium **131g α** , selon l'additif employé, ne peut pas être exclue (*Figure 21*). En effet, les sels de glycosyl-pyridiniums α sont préparés en routine par la réaction de donneurs peracétylés avec la pyridine, montrant que ces sels sont plus stables que l'ion dioxolénium cyclique. La moins bonne sélectivité, en présence d'un large excès de NT, est probablement expliquée par une augmentation dans la population en équilibre de l'espèce β -triazolyle **130g β** .

¹⁷⁶ (a) Winstein, S.; Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2780-2786; (b) Nukada, T.; Berces, A.; Zgierski, M. Z.; Whitfield, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13291-13295; (c) Berces, A.; Enright, G.; Nukada, T.; Whitfield, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5460-5464.

¹⁷⁷ Heuckendorff, M.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5956-5959.

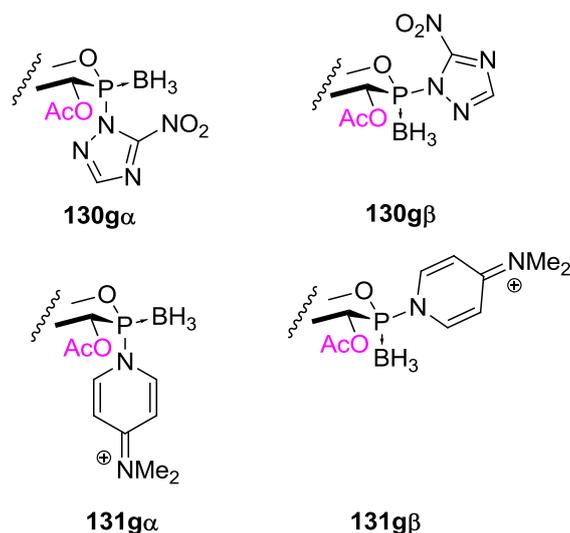


Figure 21 : Structures des glycosyl-triazole **130g** ou -pyridinium **131g** hypothétiques

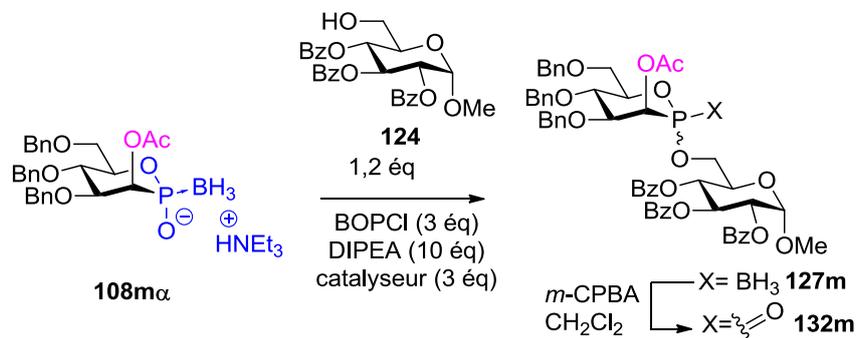
4) Série α -2-OAc-mannophosphonite-borane **108m α**

- Mise au point des conditions réactionnelles

Les conditions de couplage développées pour **107m α** et **108g** ont finalement été appliquées au phosphonite-borane **108m α** . Dans certains cas, la réaction a abouti à un mélange complexe de produits de couplage borés et déborés. Afin de simplifier ce mélange, les bruts réactionnels ont été soumis à une oxydation par le *m*-CPBA, déjà utilisée par Wada pour oxyder des boranophosphites en phosphates.¹⁶⁶ Cette oxydation du brut réactionnel permet d'évaluer simplement, par RMN ³¹P et ¹H, la diastéréosélectivité de la réaction. Nous avons constaté que les deux conditions utilisées précédemment (pour la série α -2-OBn-manno- et pour la série 2-OAc-gluco-) conduisent à des réactions non stéréospécifiques, quel que soit le catalyseur (*entrées 1 et 2, Tableau 9*). Cependant, l'utilisation de la DMAP dans le THF fournit majoritairement le produit de couplage β . Les épimères obtenus étant séparables sur colonne de silice, ces conditions nous ont ainsi permis d'obtenir un produit de couplage β à partir d'un phosphonite-borane α . Dans le cas du nitrotriazole, une sélectivité inverse est observée, en faveur du produit de couplage α (*entrées 1 et 2, Tableau 9*). Différents solvants ont ensuite été utilisés. Dans le toluène, l'emploi du nitrotriazole aboutit à une sélectivité totale en faveur du produit α avec un excellent rendement (*entrée 3, Tableau 9*), alors que la DMAP ne mène à aucune sélectivité significative (*entrée 4, Tableau 9*). Cependant, cette tendance n'est pas vérifiée avec d'autres solvants, comme le dichlorométhane, où les deux activateurs favorisent le composé α avec une sélectivité non totale, mais seule l'utilisation du nitrotriazole aboutit à un excellent rendement (*entrées 5 et 6, Tableau 9*). Par ailleurs, le recours à la DMAP dans l'acétonitrile

permet une stéréosélectivité totale en faveur du composé α avec un excellent rendement (*entrée 7, Tableau 9*), alors que dans l'éther diéthylique la sélectivité en faveur du produit α n'est que partielle et le rendement moyen (*entrée 8, Tableau 9*).

Tableau 9 : Essais de couplage entre le phosphonite-borane **108m α** et l'alcool **124**



<u>Entrée</u>	<u>Conditions</u> <u>Catalyseur/solvant</u>	<u>Rdt</u>	<u>Ratio</u>	
			<u>α : β (127m) ou α : β (132m)</u>	
1	DMAP, THF	49%	-	20 : 80
2	NT, THF	62%	-	91 : 9
3	NT, PhMe	96%	100 : 0	-
4	DMAP, PhMe	73%		40 : 60
5	DMAP, DCM	38%	77 : 23	-
6	NT, DCM	98%	-	90 : 10
7	DMAP, MeCN	91%	100 : 0	-
8	DMAP, Et ₂ O	43%	70 : 30	-

Nous constatons que le nitrotriazole, quel que soit le solvant, favorise le produit avec rétention de configuration. Avec la DMAP, la stéréosélectivité est au contraire solvant-dépendante, avec une bonne, voire excellente, sélectivité pour le produit α (dans le dichlorométhane, l'acétonitrile et le diétyl éther) et une sélectivité modérée à bonne pour le produit β (dans le THF et le toluène).

- Rationalisation pour la stéréosélectivité observée

Comme pour les glucophosphonite-boranes **108g**, une possible participation du groupement acétyle en position 2 est postulée, qui générerait le produit de couplage α . Un essai sans catalyseur a donc été effectué afin de tester cette participation ; cependant, aucune réaction n'a eu lieu, ce qui ne nous permet pas de conclure. De plus, l'obtention du produit de couplage β montre que la stéréochimie de la réaction est plus complexe que ce qui était envisagé, ne résultant pas seulement d'une simple

substitution sur le phosphore activé par le groupement participant en position 2, mais dépendant aussi du solvant, de la stabilité des différents intermédiaires et des effets stéréoelectroniques. L'influence évidente du catalyseur nucléophile (NT ou DMAP) dans le processus de couplage confirme le passage par un mécanisme associatif plutôt que dissociatif. L'état de charge de l'intermédiaire est peut-être une variable déterminante. En effet, puisque le NT possède un pKa de 5,19,¹⁷⁸ celui-ci doit vraisemblablement mener à un adduit intermédiaire triazolyle neutre dans les conditions réactionnelles,^{172a} alors que la DMAP mène nécessairement à la formation d'un pyridinium comportant deux charges positives formelles, potentiellement stabilisées par la proximité du système hydrure de bore. Dans ces structures, l'amine peut occuper le site équatorial, comme c'est typiquement le cas dans les glycosyl-imidazoliums¹⁷⁹ et -pyridiniums,¹⁸⁰ ou la position axiale (*Schéma 69*). La préférence équatoriale des substituants cationiques sur le centre anomérique est classiquement attribuée à l'effet anomère inverse,^{180a} pour lequel l'explication la plus raisonnable est centrée autour de l'encombrement stérique et de la solvation du cation (et de son anion associé), qui le place alors sur la position la moins encombrée. Les α -glycosyl-pyridiniums, bien que soumis à une gêne stérique plus importante, bénéficient de l'effet anomère¹⁸¹ dû au fort caractère électroattracteur de l'hétérocycle.¹⁸² Pour les pyridiniums alkoxyphosphines-borane proposés ici, les contraintes stériques favorisant le système équatorial sont moins grandes que dans de simples sucres, en raison de la longueur des liaisons C2-P, P-N et P-O5. Dans le cas du phosphonite-borane **107m α** , qui, avec le système NT étudié, donne exclusivement des réactions α -sélectives, il est évident que, suivant l'activation initiale, le catalyseur nucléophile intervient pour donner l'adduit équatorial qui est immédiatement déplacé par l'alcool pour donner le produit de couplage α . Cependant, quand le NT est remplacé par la DMAP, une sélectivité modérée en faveur du produit de couplage β est observée. Ce dernier résultat peut être vu comme une preuve de la stabilité plus grande du sel d' α -pyridinium vs l'anomère β ou, inversement, de l'intervention d'un scénario type Curtin-Hammett dans lequel les sels de pyridiniums α et β sont en équilibre dynamique rapide, le moins stable (α) étant le plus réactif des deux, conformément au mécanisme décrit par Lemieux pour la synthèse d' α -glycosides catalysée par des ions bromure.¹⁸³ Ceci est supporté par de récentes études sur l'utilisation des sels de glycosyl-pyridinium comme agents de glycosylation, qui montrent que l'anomère α est le plus réactif des deux.¹⁸⁴ En ce qui concerne **108m α** , la situation est plus complexe et il est évident que le groupement

¹⁷⁸ Nurminen, E. J.; Mattinen, J. K.; Lönnberg, H. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2005-2008.

¹⁷⁹ Lemieux, R. U. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527-548.

¹⁸⁰ (a) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205-2213; (b) Hosie, L.; Marshall, P. J.; Sinnott, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1121-1131; (c) Dauben, W. G.; Köhler, P. *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 47-56.

¹⁸¹ (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: New York, 1983; (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.

¹⁸² Charles L, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901-11935.

¹⁸³ Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.

¹⁸⁴ Smoot, J. T.; Demchenko, A. V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8838-8850.

acétyle a un rôle dans le mécanisme. Avec ce composé qui est *a priori* le système le plus favorable parmi ceux étudiés en ce qui concerne l'implication de la participation du groupement voisin, la situation apparaît plus complexe et la sélectivité est dépendante du solvant, du moins avec la DMAP comme partenaire nucléophile. La formation du produit de couplage α , qui prédomine dans plusieurs conditions réactionnelles, peut être interprétée en termes de participation du groupement voisin passant par un intermédiaire ionique acétoxonium cyclique **129m** (Schéma 69), mais la possibilité d'un sel de pyridinium β **131m β** ne peut être exclue, particulièrement au vu de l'apparente nécessité de la DMAP pour la formation du produit de couplage. La formation préférentielle du produit de couplage β peut être interprétée par l'intervention d'un adduit **131m α** moins polaire que son homologue **131m β** , qui sera plus stabilisé dans les solvants peu polaires. Au contraire l'adduit **131m β** , plus polaire sera stabilisé dans un solvant polaire et engendrera majoritairement du produit de couplage α (Schéma 69).

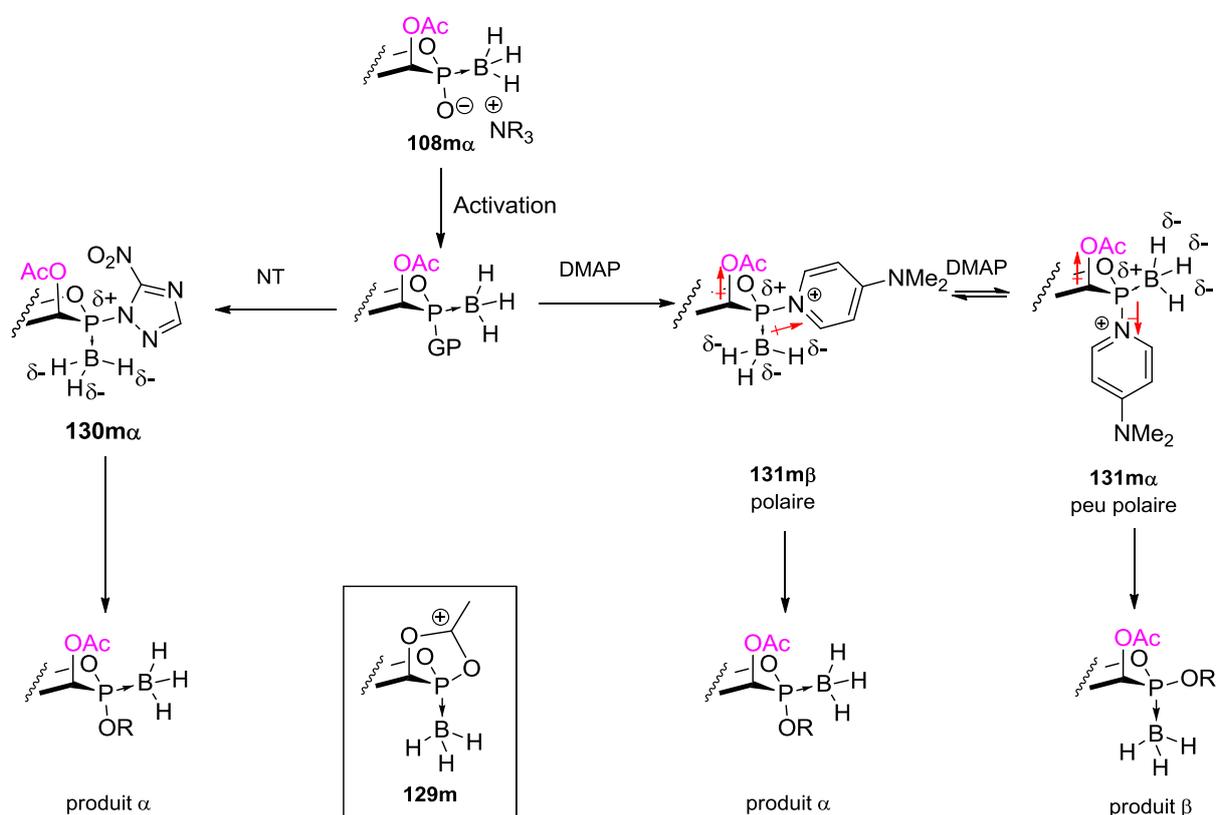


Schéma 69 : Mécanisme proposé pour le couplage du phosphonite-borane **108m α** , en présence de DMAP comme catalyseur, et structure de l'intermédiaire **129m** hypothétique

Dans ce contexte, il est important de noter que l'effet anomère est plus marqué en série mannose qu'en série glucose à cause de l'antipériplanarité de la liaison C2-O2 par rapport à la liaison

glycosidique axiale. De plus, cet effet est encore plus important avec un composé peracétylé.¹⁸⁵ Il est donc probable que le sel de pyridinium α joue un rôle plus important dans la série mannose que dans la série glucose, et ce rôle est probablement plus important dans le cas du donneur de type mannose acétylé que lorsqu'il est benzylé. L'inconnue finale est l'importance de l'intervention de liaison hydrogène pour diriger l'approche du nucléophile. En effet, la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'hydrure d'une phosphine-borane et l'hydrogène acide d'un phénol a été avancée, en se basant sur des structures cristallographiques.¹⁸⁶ La possibilité d'une telle liaison entre l'alcool du nucléophile et le groupe BH_3 de l'un ou de plusieurs intermédiaires probables existe et celle-ci dirigerait l'alcool sur la même face que le groupe BH_3 en fonction du solvant. La possibilité qu'une liaison hydrogène entre donneur et accepteur dirige les réactions glycosidiques a été soulevée récemment et est l'objet de discussion en cours dans la littérature.¹⁸⁷

5) Séries α -2-OAll et 2-OMOM-gluco-phosphonite-boranes **117g α** et **118g α**

- Mise au point des conditions réactionnelles

Etant donné que la configuration α -gluco est la seule à n'avoir pas été obtenue majoritairement après couplage, probablement à cause de la participation du groupement acétyle en position 2, la synthèse des dérivés 2-*O*-méthoxyméthyle et -allyle offre la possibilité de tester l'influence de ces groupements protecteurs dans la stéréosélectivité de la réaction de couplage. La réaction de couplage des phosphonite-boranes **117g α** et **118g α** a donc été examinée avec les alcools **124** et **133** en présence de BOP-Cl et de NT ou DMAP comme catalyseur, dans différents solvants, et le ratio α/β des produits obtenus a été mesuré par RMN du phosphore ou du proton sur le brut réactionnel, au stade phosphonite-borane ou phosphonate après oxydation. Le composé **117g α** a conduit à des rendements et des stéréosélectivités β modestes avec le NT dans le THF et le toluène (*entrées 1 et 2, Tableau 10*) et n'a abouti à aucun produit de couplage dans le dichlorométhane (*entrée 3, Tableau 10*). Avec la DMAP comme partenaire nucléophile dans le THF et le toluène, le produit β prédomine, ce qui correspond à une inversion de configuration (*entrées 4 et 5, Tableau 10*). Le système DMAP/dichlorométhane favorise le composé α par rapport au β avec un rapport α/β de 1,7/1, fournissant le premier accès à cette configuration dans la série glucose (*entrée 6, Tableau 10*). Pour confirmer cette tendance, le composé acétylé **108g α** a été mis en réaction dans ces conditions avec

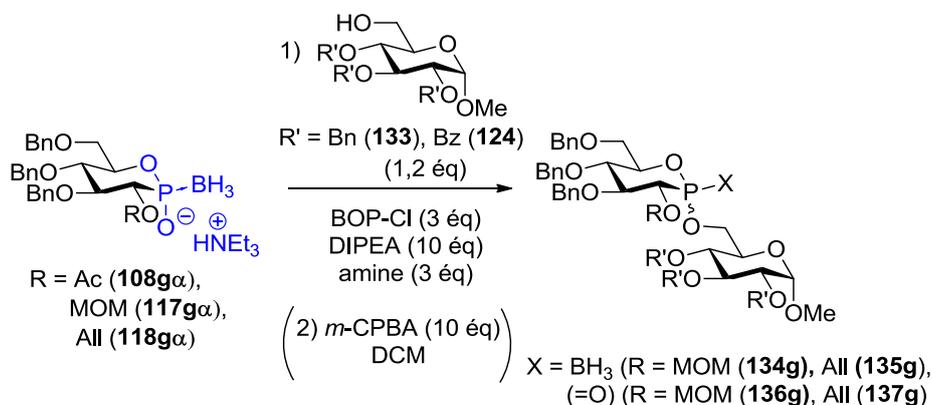
¹⁸⁵ Lemieux, R. U. In *Molecular Rearrangements*; Mayo, P. d., Ed.; Interscience: New York, 1964; Vol. 2, p 709-769.

¹⁸⁶ Wawrzyniak, P.; Kindermann, M. K.; Heinicke, J. W.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 593-606.

¹⁸⁷ (a) Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731-4734; (b) Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat Chem* **2012**, *4*, 663-667.

l'alcool **133**, menant à l'adduit β , ce qui confirme l'assistance anchimérique* (*entrée 7, Tableau 10*). Avec le composé **118g α** , la réaction de couplage a été examinée avec l'alcool **133**. Dans les conditions NT/THF et DMAP/toluène, l'isomère β a été obtenu majoritairement (*entrées 8 et 9, Tableau 10*). Cependant, les conditions DMAP/dichlorométhane favorisent à nouveau le diastéréoisomère α (*entrée 10, Tableau 10*).

Tableau 10 : Couplage entre les phosphonite-boranes **117g α** , **118g α** et **108g α** et les alcools **124** et **133**



Entrée	R	Amine/solvant	Ratio β/α (boré)	(oxydé)	Rdt
1	MOM	NT/THF	1/0,4	-	15%
2	MOM	NT/toluène	1/0,2	-	28%
3	MOM	NT/dichlorométhane	-	-	0%
4	MOM	DMAP/THF	-	1/0,1	45%
5	MOM	DMAP/toluène	-	1/0	66%
6	MOM	DMAP/dichlorométhane	-	1/1,7	62%
7	Ac	DMAP/dichlorométhane	-	1/0,2	68%
8	All	NT/THF	1/0,6	-	ND
9	All	DMAP/toluène	1/0,2	-	ND
10	All	DMAP/dichlorométhane	1/2	-	ND

L'utilisation des groupements MOM et All nous a permis le développement de conditions pour l'obtention majoritaire du produit de couplage de configuration glucose α . Cependant, dans aucun des cas nous n'avons pu séparer les deux épimères α et β et isoler le produit de couplage α désiré.

- Rationalisation pour la stéréosélectivité observée

Nous constatons que les composés protégés par ces deux groupements (MOM et All), pourtant censés être non participants, conduisent dans quasiment tous les cas à un mélange d'épimères issus

d'une inversion et d'une rétention de configuration, témoignant de la complexité mécanistique de la réaction. Ces résultats confirment que la sélectivité totale pour le composé β , observée dans la série glucose acétylé **108g**, ne peut pas être attribuée uniquement à la participation du groupement acétyle, mais que les effets de solvant et la stabilité des intermédiaires sont également des facteurs majeurs à prendre en compte.

c) Bilan des couplages

Quatre conditions de couplage ont été mises au point permettant d'obtenir sélectivement les quatre configurations possibles pour les produits de couplage obtenus : α - et β -, gluco- et mannimétique. La sélectivité α/β dépend du groupement protecteur présent en position 2 et des conditions réactionnelles utilisées (solvant, catalyseur). Dans le cas de la série α -2-OBn-mannophosphonite-borane **107m α** , les conditions avec le BOP-Cl en présence de nitrotriazole et de DIPEA dans le THF mènent à une sélectivité parfaite en faveur du produit de couplage α . Ces mêmes conditions, mais avec la DMAP à la place du nitrotriazole, se sont avérées optimales pour obtenir une stéréosélectivité totale en faveur du produit de couplage β en série 2-OAc-glucophosphonite-borane **108g**. En série α -2-OAc-mannophosphonite-borane **108m α** , *via* cette même méthode, les combinaisons NT/PhMe ou DMAP/MeCN permettent d'obtenir sélectivement le produit de couplage α et les conditions DMAP/THF conduisent au produit de couplage β . Le produit de couplage α -gluco est obtenu à partir du produit de départ α -2-OMOM-glucophosphonite-borane **117g α** avec la DMAP comme catalyseur et le dichlorométhane comme solvant (*Schéma 70*). Le mécanisme de ces réactions semble dépendre de la réactivité des intermédiaires, de l'éventuelle participation du groupement protecteur en position 2, ainsi que des effets de solvant.

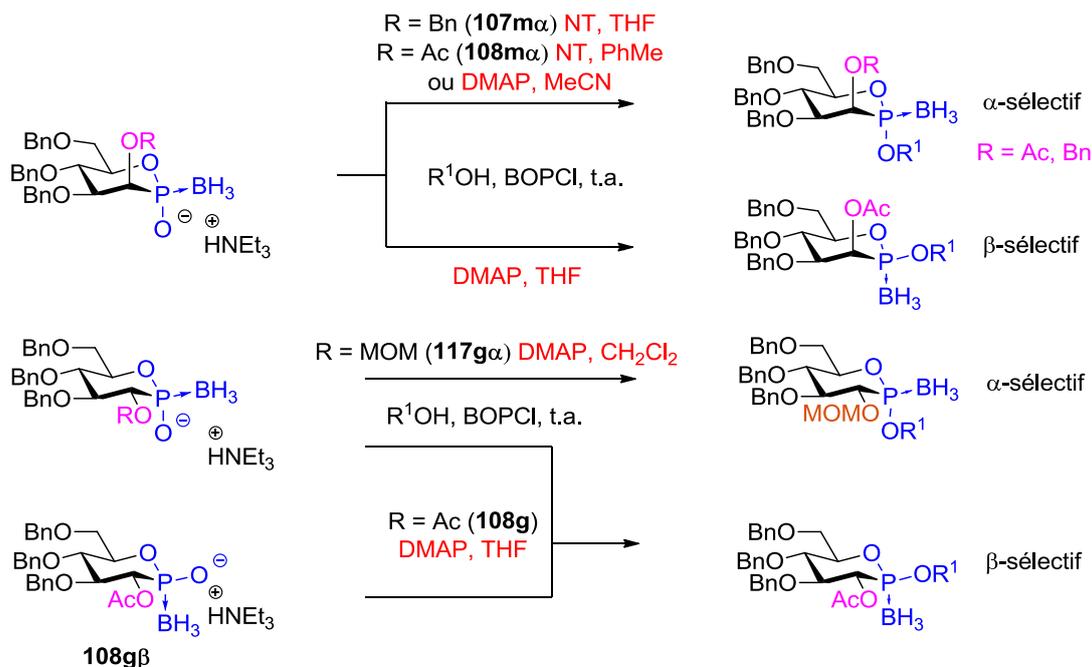


Schéma 70 : Bilan des couplages entre les phosphonite-boranes **107m α** , **108** et **117g α** et des alcools

d) Applications des conditions de couplage mises au point

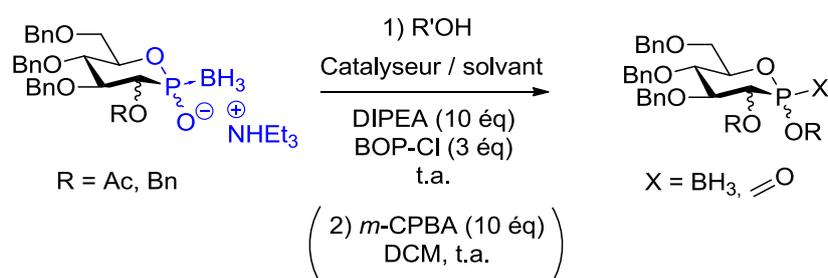
1) Avec divers alcools

Les conditions mises au point précédemment pour chaque série de composés ont été utilisées pour exemplifier cette réaction de couplage avec divers alcools. Dans les cas de couplage présentant une déboration partielle des produits, les bruts réactionnels obtenus ont alors été oxydés par le *m*-CPBA ; le rendement est donc indiqué pour les deux étapes. Les séries OMOM et OAlI ne permettant pas d'obtenir des produits diastéréomériquement purs, nous n'avons pas exemplifié la réaction de couplage pour ces composés.

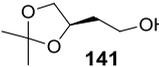
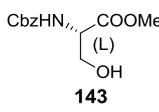
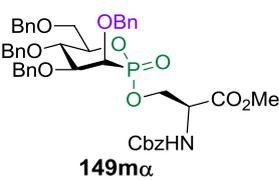
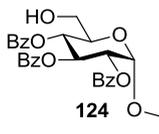
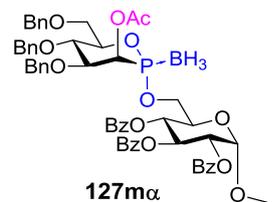
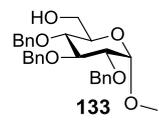
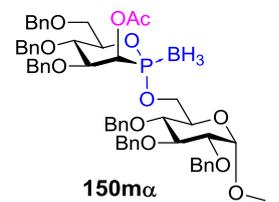
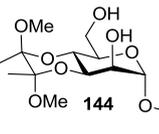
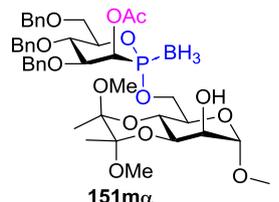
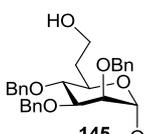
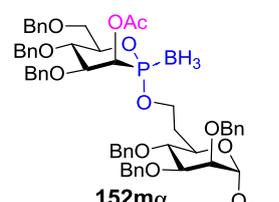
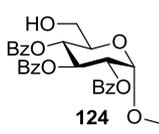
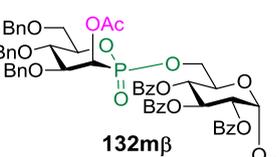
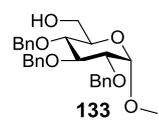
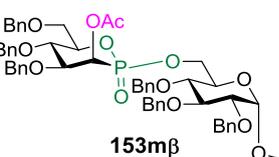
Différents alcools ont ainsi été couplés selon ces conditions aux phosphonite-boranes obtenus précédemment. Des alcools simples ont pu être couplés avec de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités (*entrées 4 et 5, Tableau 11*), mais également de nombreux exemples d'alcools de type carbohydrate présentant un alcool en position 6 ou 7 (*entrées 1 et 9-17, Tableau 11*). Le produit de couplage avec la sérine protégée a été obtenu avec un rendement faible (*entrée 7, Tableau 11*) dans les conditions NT/THF. Cependant, les conditions DMAP/THF n'ont engendré aucune réaction avec ce même alcool (*entrée 20, Tableau 11*). Un produit de couplage avec un alcool allylique a également été obtenu (*entrée 19, Tableau 11*). Nous avons cependant constaté que la réaction est très sensible à

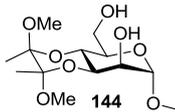
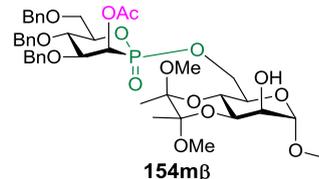
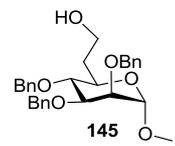
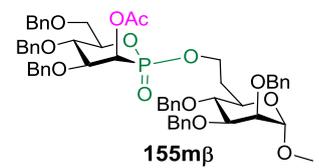
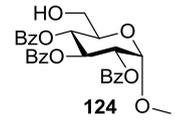
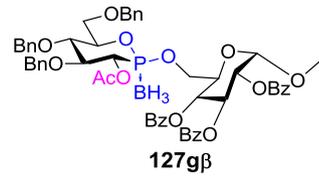
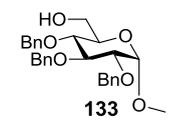
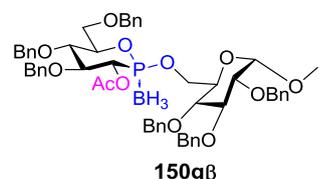
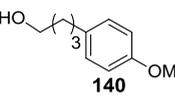
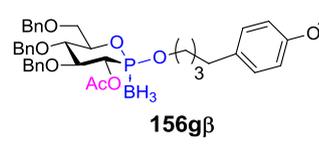
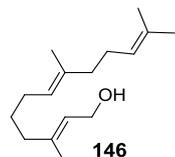
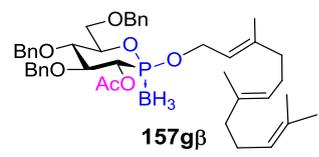
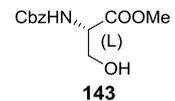
l'encombrement stérique, puisque toutes celles ayant abouti à un produit de couplage ont mis en jeu des alcools primaires, tous les essais avec des alcools secondaires ayant échoué (*entrées 2, 3, 6 et 18, Tableau 11*). Cette sélectivité parfaite des alcools primaires a été mise à profit dans le cas de l'alcool **144** possédant à la fois un alcool primaire en position 6 et un alcool secondaire en position 2, la réaction de couplage est alors totalement sélective pour la position 6 (*entrées 10 et 14, Tableau 11*). Dans les conditions DMAP/THF pour l'obtention de produit de couplage de configuration β -manno, une diastéréosélectivité en faveur du produit β variant de 70 : 30 à 80 : 20 a été obtenue. Après oxydation, les deux diastéréoisomères α et β ont été séparés par chromatographie sur gel de silice pour récupérer le produit de couplage β (*entrées 12-15 Tableau 11*).

Tableau 11 : Champ d'application de la réaction de couplage entre **107m α** , **108g** et **108m α** et divers alcools



<u>Entrée</u>	<u>Donneur</u>	<u>Catalyseur/ Solvent</u>	<u>Accepteur R'OH</u>	<u>Produit de couplage</u>	<u>Rdt</u>
1	107mα	NT/THF			82%
2	107mα	NT/THF		-	0%
3	107mα	NT/THF		-	0%
4	107mα	NT/THF			91%

5	107m α	NT/THF	 141	 148m α	40%
6	107m α	NT/THF	 142	-	0%
7	107m α	NT/THF	 143	 149m α	29%
8	108m α	NT/toluene	 124	 127m α	96%
9	108m α	NT/MeCN	 133	 150m α	67%
10	108m α	NT/MeCN	 144	 151m α	83%
11	108m α	NT/MeCN	 145	 152m α	70%
12	108m α	DMAP/THF	 124	 132m β	49%
13	108m α	DMAP/THF	 133	 153m β	33%

14	108mα	DMAP/THF			20%
15	108mα	DMAP/THF			22%
16	108gβ	DMAP/THF			74%
17	108gα	DMAP/THF			71%
18	108gβ	DMAP/THF			78%
19	108gβ	DMAP/THF			53%
20	108gβ	DMAP/THF		-	0%

Nous avons pu obtenir 16 produits de couplage, de type mannose pour 12 d'entre eux, et de type glucose pour 4 d'entre eux. 8 possèdent un lien β et 8 ont un lien α .

2) Exemples particuliers de synthèse de dimères phostone-phostone

Grâce à la mise en place d'une synthèse efficace d'unités phostones énantio- et diastéréomériquement pures et d'une méthode de couplage stéréosélective, la synthèse de dimères phostone-phostone peut être envisagée. La méthode de couplage développée étant limitée à des alcools primaires, seule la synthèse de dimères (1→6) pourra être effectuée, ce qui implique de mettre au point la synthèse de monomères P(V) présentant un hydroxyle libre en position 6 (*Schéma 71*).

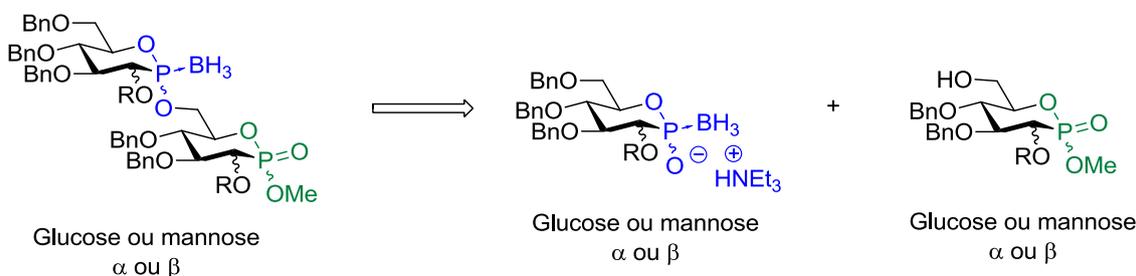


Schéma 71 : Schéma rétrosynthétique pour les dimères phostone-phostone

- Synthèse des accepteurs phostone

La 2-OAc-glucophostone **94g α** , obtenue dans la première voie de synthèse, a été débenzylée sélectivement en position 6 et acétylée *in situ* dans l'anhydride acétique en présence d'acide trifluoroacétique.¹⁸⁸ Une désacétylation du brut réactionnel dans le méthanol en présence de tamis moléculaire 4 Å fournit un mélange séparable de composés mono- (**158g α**) et di-déprotégés (**159g α**) avec un rendement de 61% sur deux étapes. Le tamis moléculaire utilisé étant légèrement basique, une quantité catalytique de méthanolate est générée en présence de méthanol. Par la même méthode, la phostone **94m α** conduit au diacétate **96m α** avec 90% de rendement. Dans ce cas, une épimérisation du phosphonate durant la déprotection des acétates n'a pu être évitée, générant un mélange séparable de deux diols épimères **159m α** et **159m β** avec 93% de rendement (*Schéma 72*).

¹⁸⁸ (a) Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111-4114; (b) Prospero, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencurosi, A.; Russo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395-405.

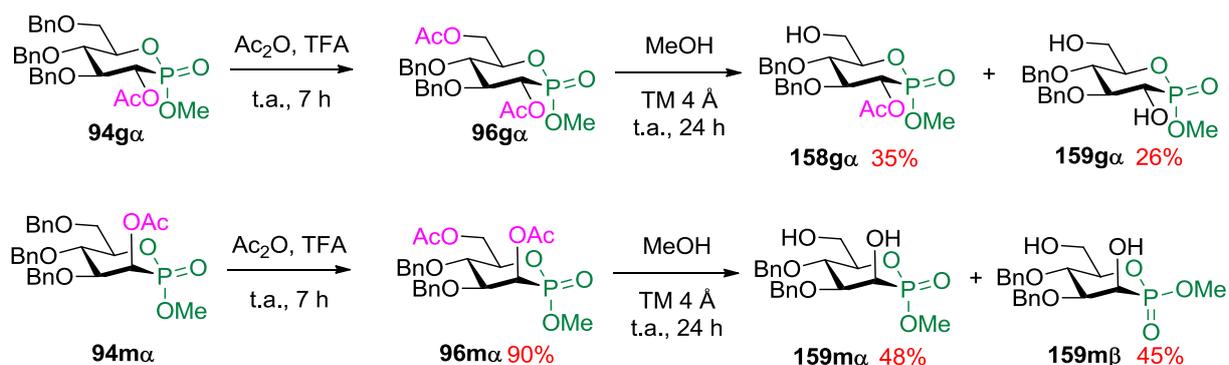


Schéma 72 : Mono-débenzylation régiosélective des phosphones **94gα** et **94mα**

- Couplages

Ces composés ont ensuite été testés dans la réaction de couplage avec le phosphonite-borane **108gα** dans les conditions établies précédemment. Les dimères correspondants **160gβ**, **161gβ** et **162gβ** ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec de bons rendements, après oxydation du brut réactionnel par le *m*-CPBA. Dans tous les cas, une régiosélectivité totale pour la position 6 a été observée, de même qu'une stéréosélectivité parfaite pour le produit de couplage β (Schéma 73). Trois dimères, deux Glc-β-(1→6)-Glc et un mixte Glc-β-(1→6)-Man diastéromériquement purs, ont ainsi été synthétisés.

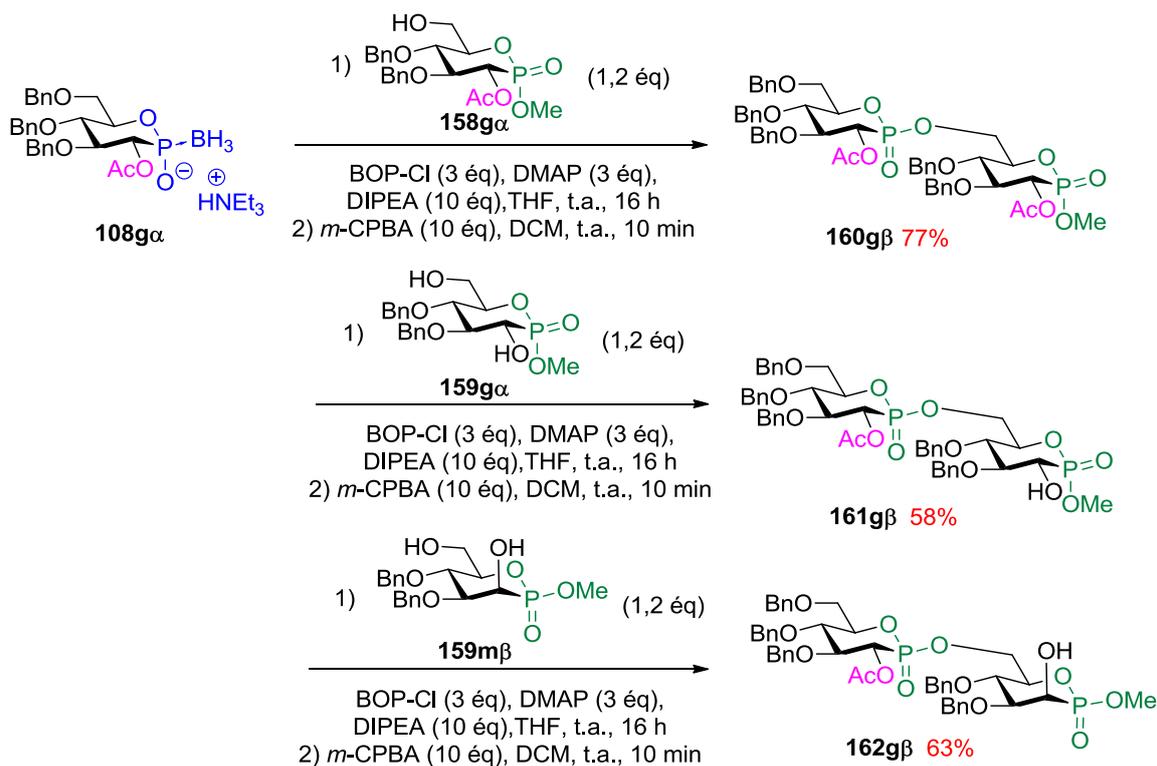


Schéma 73 : Formation de dimères phosphone-phostone

VI. Oxydation et déprotection

Après le couplage d'un phosphonite-borane avec un alcool, les dernières étapes consistent à régénérer la fonction phosphonate par oxydation et à déprotéger les hydroxyles. Si nous avons bien obtenu les isomères α et β en série manno-mimétique, nous n'avons obtenu que les composés β en série gluco. Afin de pouvoir créer les deux mimes de lien glycosidique possibles pour cette série, l'oxydation doit pouvoir être effectuée au choix, avec rétention ou inversion de configuration du phosphore.

a) Oxydation

Certaines conditions d'oxydation sont décrites sur des espèces non borées. Nous avons donc commencé par chercher des conditions nous permettant de déborer les phosphonite-boranes. Le DABCO a permis une déboration quantitative du dimère **126m α** (selon la RMN ^{31}P) aboutissant au phosphonite désiré **163m α** , qui a été directement engagé dans des réactions d'oxydation (Schéma 74).

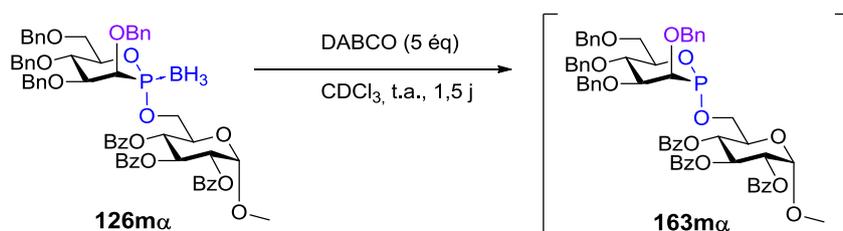


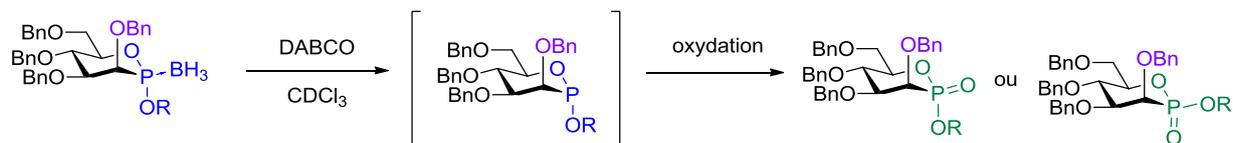
Schéma 74 : Déboration du phosphonite-borane **126m α**

L'action du diiode sur le produit débore **163m α** mène au produit oxydé **164m α** avec rétention de configuration, alors que ce réactif est décrit pour oxyder le phosphore trivalent avec inversion de configuration (entrée 1, Tableau 12). Ce phénomène est également observé avec l'utilisation de l'acide nitrique et du bromomalonate de diéthyle (entrées 2 et 3, Tableau 12). L'utilisation de l'hydroxylamine est, quant à elle, inefficace (entrée 4, Tableau 12). On constate donc que tous les essais aboutissent à une rétention de configuration sur le phosphore, y compris avec les réactifs décrits dans la littérature pour oxyder avec un processus d'inversion. Ce phénomène inattendu a déjà été observé par Mikolajczyk,¹⁸⁹ qui a décrit une méthode d'oxydation de phosphines par le diméthylsélénioxyde qui opère avec inversion pour les substrats non cycliques et avec rétention pour les substrats cycliques. Le *m*-CPBA utilisé précédemment a l'avantage de ne nécessiter aucune

¹⁸⁹ Mikolajczyk, M.; Luczak, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2132-2138.

déboration préalable et fournit le produit oxydé **164m α** avec une rétention totale de configuration sur le phosphore (*entrée 5, Tableau 12*) et un très bon rendement.

Tableau 12 : Essais d'oxydation du dimère **126m α** en phosphonate **164m**



<u>Entrée</u>	<u>Réactif d'oxydation</u>	<u>Stereochimie observée</u> <u>(stereochimie décrite dans la littérature)</u>	<u>Rdt</u>
1	I ₂ ¹⁹⁰	Rétention (inversion)	43%
2	HNO ₃	Rétention (inversion)	37%
3	Bromomalonate de diéthyle ¹⁹¹	Rétention (inversion)	21%
4	NH ₂ OH·HCl	- (inversion)	-
5	<i>m</i> -CPBA ¹⁶⁶	Rétention (retention)	78% ¹

¹ Réaction effectuée sur le composé **126m α** sans déboration préalable

Cette méthode a donc été appliquée afin d'oxyder stéréosélectivement les 11 produits de couplage borés obtenus, (cinq ayant été oxydés directement après couplage). Tous les produits de couplage ont été oxydés stéréosélectivement, avec des rendements moyens à très bons (*Schéma 75*).

¹⁹⁰ Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 455-460.

¹⁹¹ Denney, D. B.; Adin, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 2569-2572.

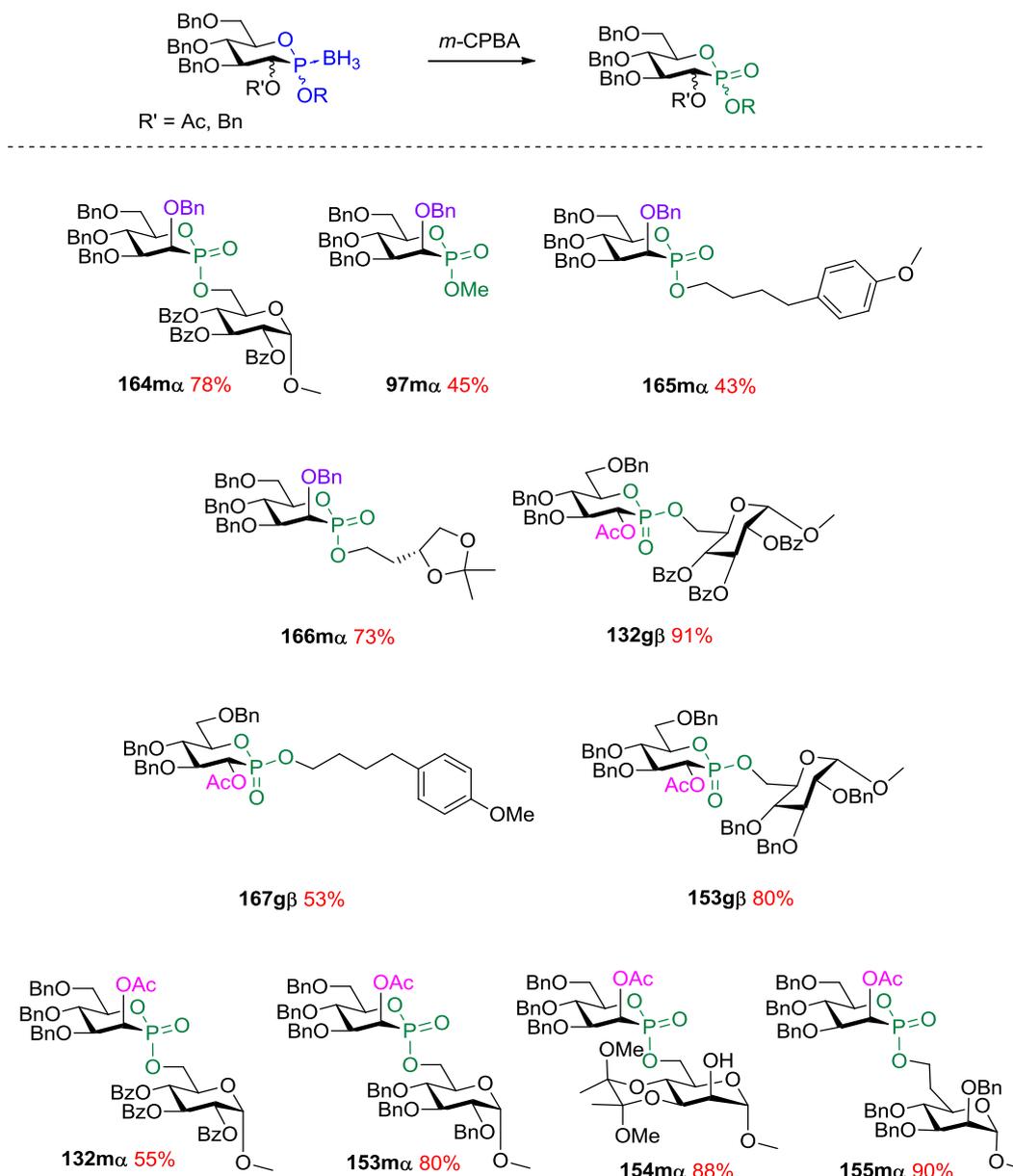


Schéma 75 : Produits d'oxydation de phosphonites en phosphonates (avec rétention de configuration)

b) Déprotections finales

Finalement, la déprotection de quelques composés a été étudiée dans le but de trouver des conditions appropriées pour le clivage des groupements protecteurs acido- et alcalino-labiles sans dégradation de la fonction phosphonate cyclique. En ce qui concerne les molécules perbenzylées, celles-ci ne nécessiteront qu'une étape de débenzylation pour obtenir les produits complètement déprotégés, alors que les produits comportant une ou plusieurs fonctions ester nécessiteront une débenzylation ainsi qu'une saponification des esters.

1) Déprotection des produits perbenzylés

La débenzylation a d'abord été testée sur le produit de couplage **165m α** par utilisation de conditions classiques d'hydrogénolyse avec l'hydroxyde de palladium¹²³ dans le THF. Cependant, dans ce cas, aucune réaction n'a été observée à température ambiante et, à 40 °C, nous avons constaté une totale dégradation du produit de départ (*entrée 1, Tableau 13*). Nous nous sommes alors tournés vers une autre méthode de débenzylation utilisant BCl₃ dans le dichlorométhane.¹⁹² Cette méthode s'est avérée efficace et nous a permis de déprotéger le produit de couplage **166m α** (*entrée 5, Tableau 13*) et certains intermédiaires de synthèse (**83m α** , **83m β** et **101m β**) (*entrées 2-4, Tableau 13*) avec de très bons rendements et sans purification du brut réactionnel.

Tableau 13 : Déprotection de diverses phosphones

<u>Entrée</u>	<u>Produit de départ</u>	<u>Conditions</u>	<u>Produit obtenu</u>	<u>Rdt</u>
1		H ₂ , Pd(OH) ₂ , THF, t.a. ou 40 °C	Produit de départ ou dégradation	0%
2		BCl ₃ (9 éq), DCM, t.a.		88%
3		BCl ₃ (9 éq), DCM, t.a.		99%
4		BCl ₃ (12 éq), DCM, t.a.		88%
5		BCl ₃ (12 éq), DCM		97%

¹⁹² (a) Desvergnès, S. p.; Vallée, Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2967-2970; (b) Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1766-1769.

2) Déprotection des produits de couplage présentant des fonctions esters

En ce qui concerne la saponification des groupements acétates et benzoates, nous avons commencé par tester des conditions classiques utilisant le carbonate de potassium dans le méthanol. Cependant, ceci a mené majoritairement à l'obtention du produit déacétylé accompagné de la transestérification par le méthanol, tout comme l'utilisation du KCN dans le méthanol.¹⁹³ Le méthanolate de sodium en quantité catalytique (20 mol%) dans le méthanol nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement mais cela nécessite d'utiliser des conditions très diluées (10 mM) (Schéma 76).

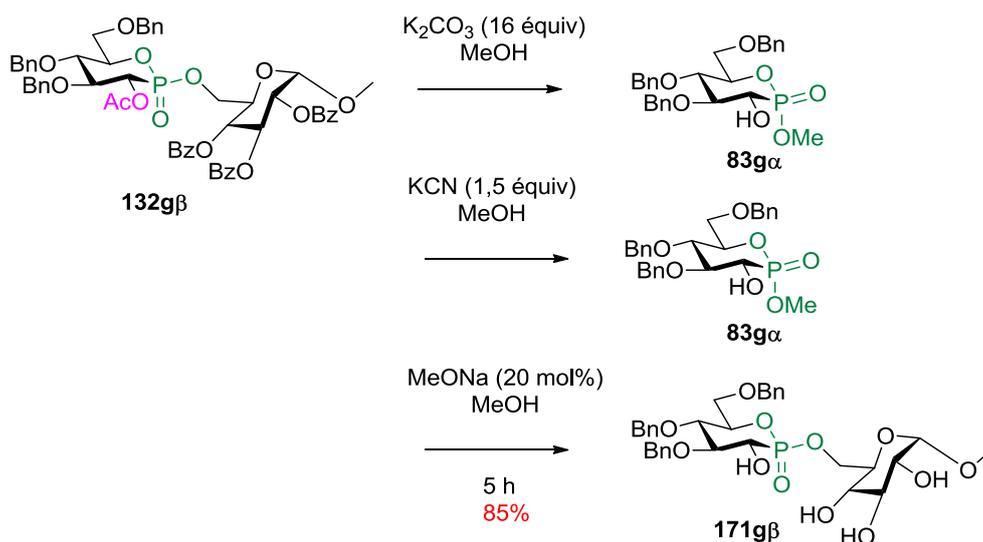
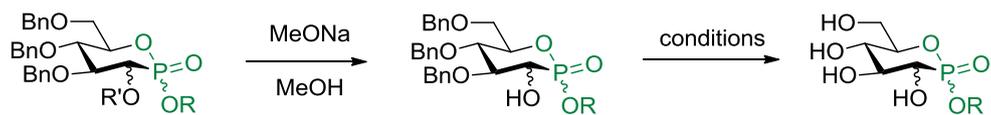


Schéma 76 : Essais de saponification du dimère **132g β**

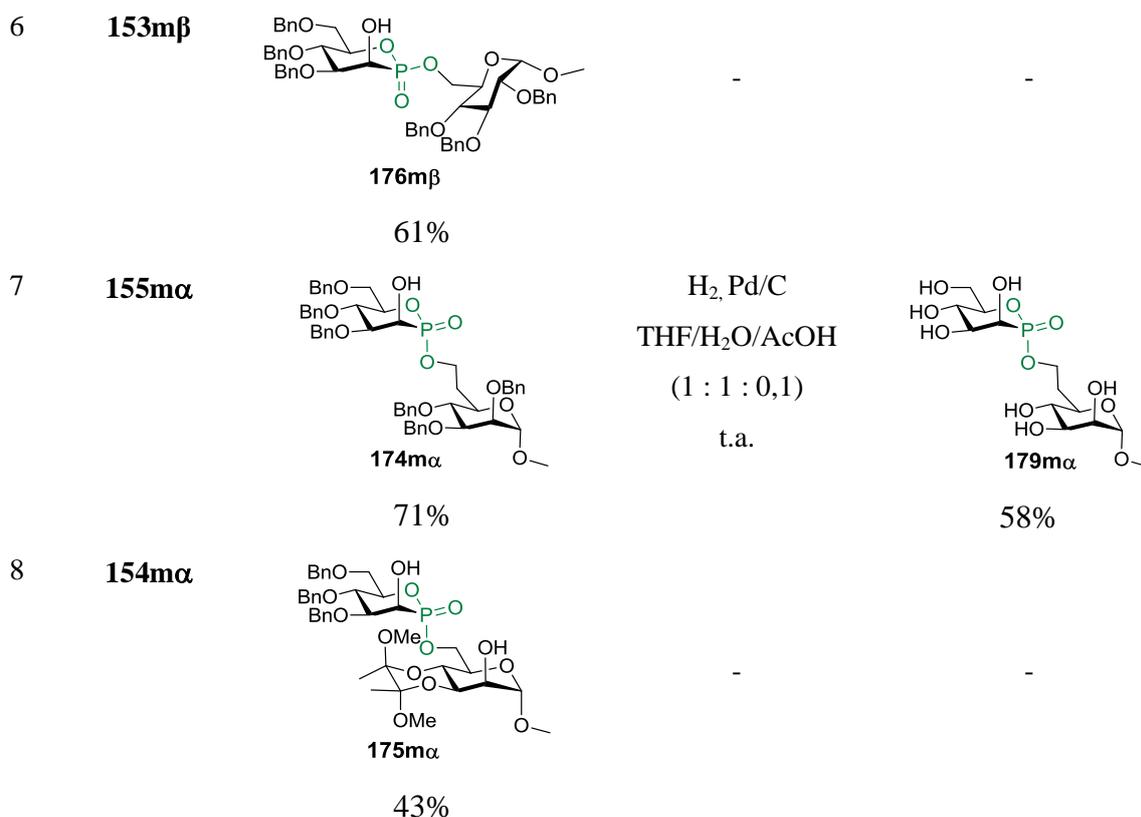
Ces conditions ont ainsi été appliquées à divers produits de couplage, obtenus précédemment, avec des rendements moyens à bons (Tableau 14). Nous avons ensuite voulu débenzyler ces produits semi-déprotégés par la méthode mise au point précédemment. Cependant, celle-ci a provoqué une épimérisation au niveau du carbone anomérique du sucre du composé **172m α** (entrée 1, Tableau 14) et une dégradation du produit **173g β** (entrée 2, Tableau 14). Cette méthode n'est donc pas adaptée à ces substrats. Nous avons alors cherché une autre méthode plus douce, ce qui nous a amenés à reconsidérer l'hydrogénolyse. Différents solvants ont été testés avec différentes sources de palladium, nous amenant aux conditions optimales : THF/H₂O/AcOH (1 : 1 : 0.1) comme solvant, avec le palladium sur charbon comme catalyseur à température ambiante ou à 30 °C. Deux produits déprotégés **177g** et **179m α** ont été obtenus par cette méthode avec de très bons rendements, avec pas ou très peu d'épimérisation au niveau de l'atome de phosphore (entrées 3 et 7, Tableau 14).

¹⁹³ Herzig, J.; Nudelman, A.; Gottlieb, H. E.; Fischer, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 727-730.

Tableau 14 : Déprotections des produits de couplage présentant des fonctions esters



<u>Entrée</u>	<u>Produit de départ</u>	<u>Produit saponifié Rdt</u>	<u>Conditions de débenzylation</u>	<u>Produit final Rdt</u>
1	164mα	 172mα 77%	BCl ₃ (12 éq), DCM	 177mα α/β : 57/43 91%
2	167gβ	 173gβ 90%	BCl ₃ (9 éq), DCM	 178g -
3	132gβ	 171gβ 85%	H ₂ , Pd/C THF/H ₂ O/AcOH (1 : 1 : 0,1) 30 °C	 177g 82% (10% d'épimérisation au niveau du phosphore)
4	155mβ	 174mβ 66%	-	-
5	154mβ	 175mβ 45%	-	-



En conclusion, nous avons pu oxyder, en une étape, 11 phosphonite-boranes issus des réactions de couplage, en phosphonates correspondants. Quelques uns de ces composés ont finalement été déprotégés menant aux phosphones glycomimétiques correspondantes.

VII. Attribution de la stéréochimie

La détermination et l'attribution de la stéréochimie des composés décrits dans ce chapitre a constitué une part importante du travail. Afin d'être sûrs des configurations des centres stéréogènes de ces composés, nous avons dû dégager un certain nombre de règles, déjà connues et souvent empiriques.

a) Détermination par clichés de diffraction des rayons X

Tout au long de ce travail, nous avons obtenu ça et là des structures cristallines, dont l'analyse par diffraction des rayons X nous a permis d'attribuer, ou, le plus souvent, de confirmer la stéréochimie au

niveau de la fonction phosphorée. Tous les composés pour lesquels nous avons obtenu une structure ORTEP sont rappelés dans la figure ci-dessous (Figure 22).

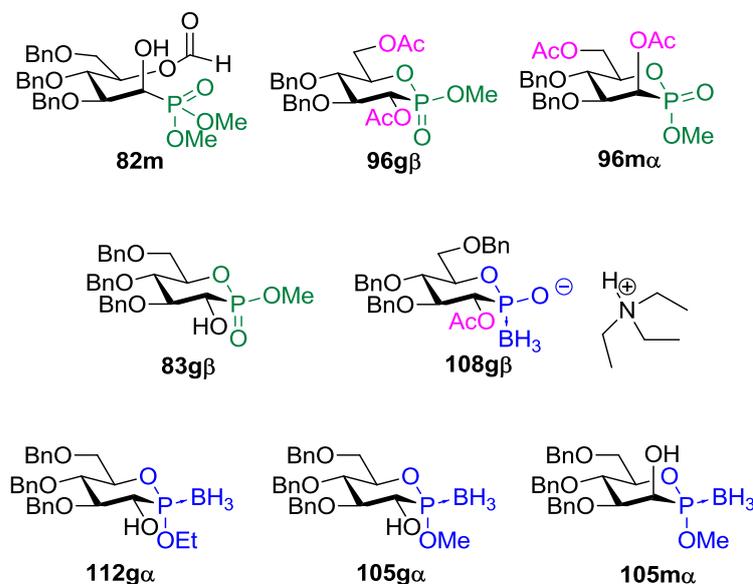


Figure 22 : Composés dont la structure a été vérifiée par diffraction des rayons X

Dans la première voie de synthèse, les glucophostones **83gβ** et **94gβ** ont été obtenues, respectivement, par déplacement par le nitrite de sodium et l'acétate de sodium du triflate **99mβ**, qui lui-même est obtenu à partir de l'alcool **83mβ** par triflation. Par conséquent, comme la structure **83gβ** a été confirmée par diffraction des rayons X, les configurations de **83mβ**, **99mβ** et **94gβ** sont établies par corrélation directe et celles de leurs anomères par défaut. La structure des composés diacétylés **96gβ** et **96mα** a également été établie par diffraction des rayons X, ce qui confirme par défaut celle de leurs précurseurs **94gβ** et **94mα** et celles de leurs anomères. Dans l'état solide, tous les composés analysés par diffraction des rayons X présentent une conformation chaise bien définie pour l'hétérocycle, même ceux avec le groupe P-OMe axial, bien qu'il a été suggéré auparavant que de tels composés peuvent adopter une conformation bateau twist.^{121d,194} Les conformations chaises observées par cristallographie persistent en solution puisque leurs constantes de couplage $^2J_{\text{H2-P}}$ sont typiquement inférieures à 5 Hz, alors qu'elles sont connues pour être dans la gamme de 30 à 35 Hz pour les phosphonates cycliques à six chaînons qui adoptent des conformations bateau ou bateau twist.^{121a,134}

b) Détermination par les méthodes spectroscopiques

1) RMN ^1H et RMN ^{31}P

¹⁹⁴ Gorenstein, D. G. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1047-1077.

En RMN ^1H , pour des sucres de conformation $^4\text{C}_1$, la constante de couplage H2-H3 est caractéristique de la série glucose ou mannose. Une petite constante (< 5 Hz) sera typique de la série mannose tandis que les composés glucose présentent une constante d'environ 9-10 Hz.

La détermination des constantes de couplages $^2J_{\text{H2-P}}$ s'est avérée décisive en série glucophostone, pour la détermination de la configuration du phosphore. La forte constante de couplage $^2J_{\text{C2-P}}$ en RMN ^{13}C a permis l'identification facile du C2, et, par conséquent, le proton H2 peut être facilement attribué au moyen des cartes 2D de HSQC. Dans la série glucophostone, nous avons trouvé que la constante de couplage $^2J_{\text{H2-P}}$ est toujours inférieure dans la série α ($^2J_{\text{H2-P}} = 1,7-4,6$ Hz) où la liaison P=O est gauche par rapport à la liaison C2-H2, que dans la série β ($^2J_{\text{H2-P}} = 6,4-10,4$ Hz) où la liaison P=O et la liaison C2-H2 sont antipériplanaires (*Figure 23*). Les configurations attribuées ainsi par RMN sont en très bon accord avec celles observées par cristallographie. Toutefois, cette règle de détermination de la stéréochimie du centre anomérique pour la série glucose n'est pas en accord avec Drueckhammer^{121c} qui présente la règle opposée. Néanmoins, cette règle n'a pas été appuyée expérimentalement par Drueckhammer, par manque de diastéréoisomères purs. Pour l'instant, nous sommes incapables de rationaliser cette différence d'interprétation.

Une corrélation entre les constantes de couplage $^2J_{\text{H2-P}}$ et la stéréochimie du centre anomérique n'est pas applicable dans la série mannose, en raison de la relation gauche entre le H2 et la liaison P=O dans les deux anomères (*Figure 23*).

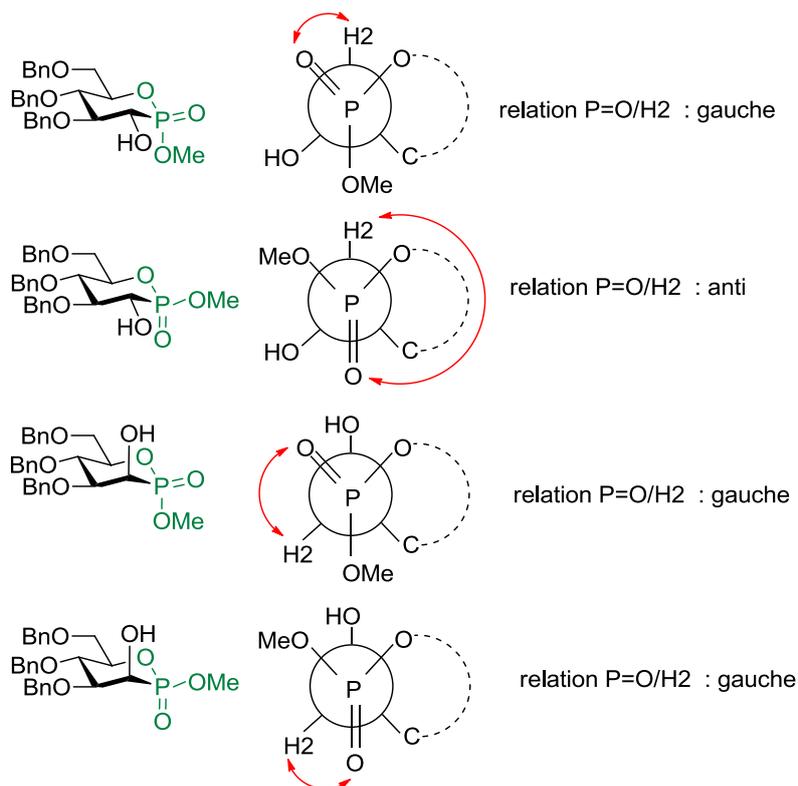
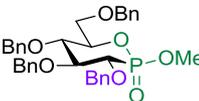
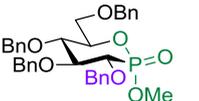
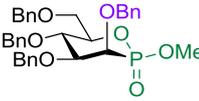
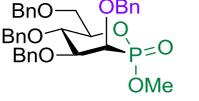
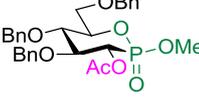
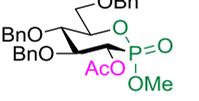
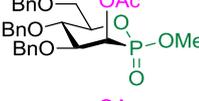
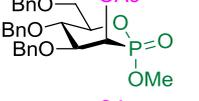
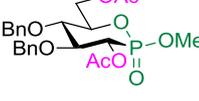


Figure 23 : Représentation de Newman autour de la liaison P-C2 dans les phostones 83

En RMN ^{31}P la comparaison des déplacements chimiques pour les deux isomères α et β a en général permis l'attribution de leur stéréochimie. En effet, nous avons constaté que, dans la majorité des cas, le déplacement chimique du phosphore pour les composés présentant une liaison P-OMe axiale est de 2 à 14 ppm inférieur à celui des phosphones présentant une liaison P-OMe équatoriale. Cet effet est toutefois moins prononcé en série mannophostone que glucophostone. De plus, nous avons noté une valeur toujours légèrement supérieure pour la constante de couplage $^3J_{\text{P,OMe}}$ pour un groupe P-OMe en position équatoriale que pour les systèmes où le groupe P-OMe est en position axiale. Le tableau suivant récapitule toutes les constantes de couplage et déplacements chimiques illustrant ces règles empiriques (Tableau 15). Les valeurs indiquées en rouge sont celles qui ont dérogé à ces règles, sans que nous n'ayons d'explications. De plus, certaines valeurs n'ont pas pu être déterminées pour des questions de résolution spectrale.

Tableau 15 : Constantes de couplage caractéristiques et déplacements chimiques du phosphore

Composé	$^2J_{\text{H2-P}}$	$^3J_{\text{H2-H3}}$	$^3J_{\text{OMe-P}}$	$\delta^{31}\text{P}$ RMN
 97gβ	-	-	11,0	22,4
 97gα	-	-	10,4	16,9
 97mβ	9,9	2,6	10,6	20,1
 97mα	-	-	10,5	17,4
 94gβ	10,1	10,1	11,3	18,3
 94gα	2,7	10,4	10,4	14,9
 94mβ	10,9	2,9	11,0	17,8
 94mα	11,7	2,6	10,7	15,1
 96gβ	9,4	10,4	11,3	18,1

	96gα	10,4	10,4	6,6	14,6
	96mβ	10,9	2,8	11,1	17,5
	96mα	11,8	3,3	10,6	14,9
	83gβ	-	-	10,9	23,5
	83gα	-	-	10,2	18,9
	83mβ	12,3	0,9	10,4	19,6
	83mα	8,5	3,4	10,7	19,3
	101gβ	6,5	9,8	13,8	94,4
	101gα	-	-	13,1	81,5
	101mβ	-	-	13,4	89,0
	101mα	-	-	13,0	83,1
	100gβ	10,2	10,2	13,9	88,6
	100gα	3,4	10,2	13,4	80,9
	100mβ	4,9	3,0	14,1	83,7
	100mα	6,4	3,2	13,2	82,6

2) Spectroscopie IR

La spectroscopie IR a donné une confirmation finale de la configuration anomérique de tous les composés. Comme l'avait décrit Thiem,^{121a} nous avons observé qu'une liaison P=O axiale a un ν_{\max} de 1260 cm^{-1} , alors qu'une liaison P=O équatoriale a un ν_{\max} de 1290 cm^{-1} .

VIII. Application en catalyse asymétrique

Les composés chiraux possédant une fonction phosphorée sont abondamment utilisés en catalyse asymétrique. La recherche de ligands ou de catalyseurs efficaces en termes d'activité catalytique et/ou de stéréoinduction pousse les chimistes de synthèse à chercher des catalyseurs possédant des squelettes originaux. Selon l'application recherchée pour ces composés, différentes fonctions phosphorées seront envisagées. Dans les réactions faisant intervenir une espèce métallique, ces composés jouent le rôle de ligands qui interagissent avec le métal formant le complexe catalytique chiral. Dans ce cas, une fonction de type P(III) nucléophile sera alors choisie afin d'être coordonné au métal électrophile. Dans le cas de réactions acido-catalysées, on choisira plutôt une espèce P(V) chirale possédant des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène afin d'activer les substrats engagés *via* ces liaisons et de créer autour d'eux un environnement chiral. Ces dernières années, la catalyse par les acides de Brønsted chiraux a suscité beaucoup d'intérêts.¹⁹⁵ Parmi cette classe d'organocatalyseurs, les plus utilisés sont les acides phosphoriques cycliques¹⁹⁶ dérivés de diols chiraux tels que le BINOL,¹⁹⁷ le VAPOL,¹⁹⁸ le TADDOL,¹⁹⁹ ou le SPINOL.²⁰⁰ Des dérivés d'acides possédant d'autres fonctions P(V) ont été utilisés, comme les acides dithiophosphoriques ou les dérivés *N*-triflylphosphoramide (*Figure 24 (a)*).²⁰¹ Néanmoins, aucun dérivé de type acide phosphonique ou thiophosphonique possédant un phosphore stéréogène²⁰² n'a été utilisé en catalyse

¹⁹⁵ Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

¹⁹⁶ (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; (c) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1929-1982.

¹⁹⁷ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568; (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; (c) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.

¹⁹⁸ Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.

¹⁹⁹ (a) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526; (b) Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2363-2370.

²⁰⁰ (a) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370-17373; (b) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677-8680.

²⁰¹ (a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627; (b) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247; (c) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617-10622.

²⁰² Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1-46.

par les acides de Brønsted. La synthèse de phosphones décrites précédemment permet l'obtention de composés de type phosphonate ou thiophosphonate possédant un phosphore stéréogène en position pseudo-anomérique. Ces derniers composés sont donc de bons précurseurs pour la synthèse d'organocatalyseurs acides P-stéréogènes possédant une symétrie C1 (*Figure 24 (b)*).

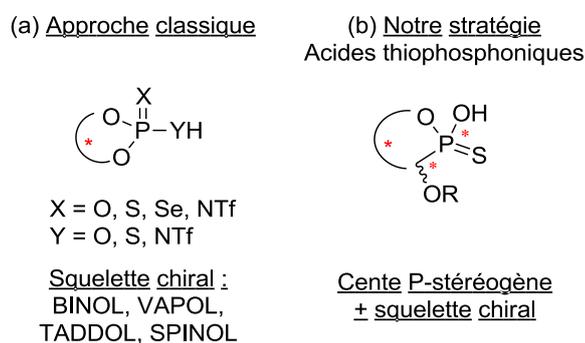


Figure 24 : Design d'organocatalyseur type acide de Brønsted : approche classique vs notre stratégie

A partir des thiophosphones obtenues précédemment, les acides thiophosphoniques correspondants pourront être facilement obtenus par déméthylation du groupement méthoxy présent sur le phosphore (*Schéma 77*).

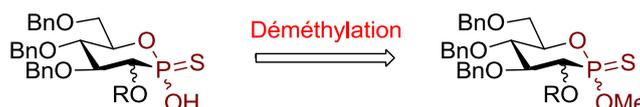


Schéma 77 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'acides thiophosphoniques

Cette stratégie implique la mise en place d'une méthode de déméthylation efficace pour ces composés n'affectant pas la configuration du phosphore. Les conditions classiques de déméthylation d'une fonction P(V) ou P(III) telles que l'utilisation du TMSBr^{121f} ou du NaI dans l'acétonitrile à reflux^{121c} n'ont pas permis d'obtenir l'acide correspondant. Par contre l'utilisation de la diisopropylamine ou même de la triméthylamine²⁰³ a mené aux acides thiophosphoniques désirés avec d'excellents rendements (*Schéma 78*).

²⁰³ Yuan, W.; Fearon, K.; Gelb, M. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 906-910.

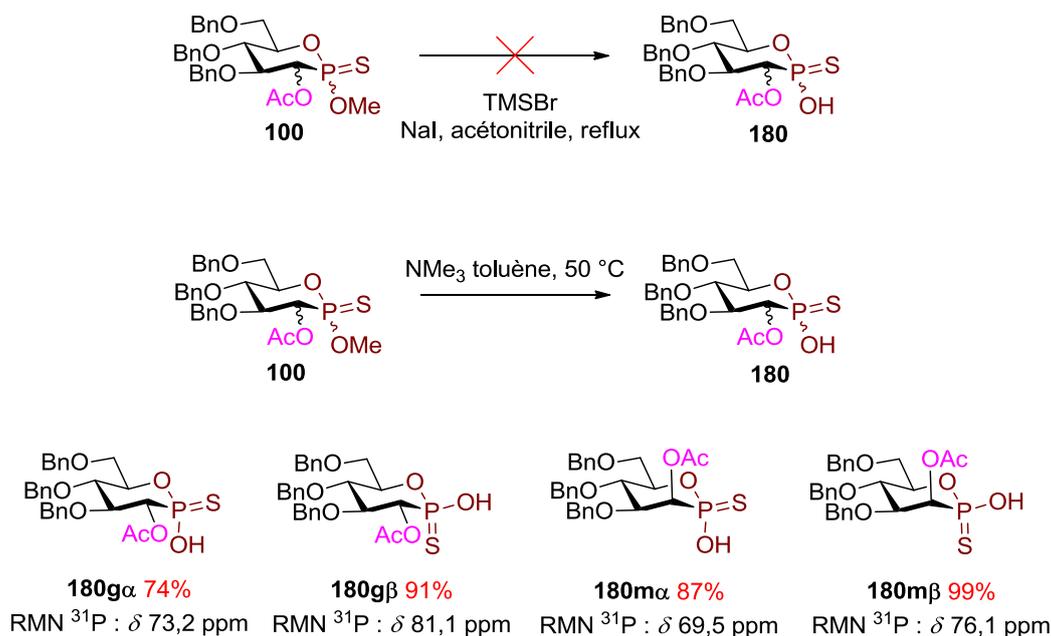


Schéma 78 : Déméthylation des thiophostones **100**

Il est connu que de tels composés peuvent exister sous deux formes tautomères : la forme thiono et la forme thiolo. Cependant, cet équilibre est souvent déplacé vers la forme thiono.²⁰⁴ Dans le cas des composés obtenus **180**, les données RMN confirment la structure thiono et donc la présence d'une fonction OH puisque les déplacements chimiques du phosphore en RMN ^{31}P pour les quatre composés se trouvent dans la gamme 65-80 ppm, caractéristique de cette forme et aucun signal dans la zone 45-55 ppm (caractéristique de la forme thiolo)²⁰⁵ n'a été observé (Schéma 79). Les déplacements chimiques du phosphore pour les composés de configuration β sont plus élevés que pour les composés α , en accord avec nos précédentes observations, confirmant que l'étape de déméthylation procède par une rétention de configuration sur le phosphore.

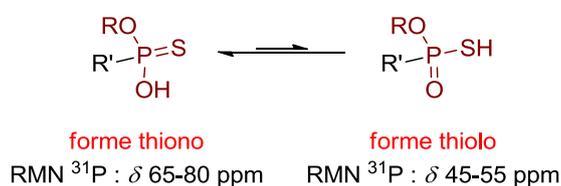


Schéma 79 : Equilibre entre les formes thiono et thiolo

Afin d'évaluer la réactivité de ces composés en tant qu'organocatalyseurs, nous avons sélectionné, comme réaction modèle, l'hydrogénation de quinoléines par un transfert d'hydrure acido-catalysé. La réduction de quinoléines est une voie très efficace pour synthétiser des 1,2,3,4-

²⁰⁴ Swierczek, K.; Pandey, A. S.; Peters, J. W.; Hengge, A. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3703-3708.

²⁰⁵ Vassiliou, S. *ARKIVOC*, 7-14.

tétrahydroquinoléines, qui sont des intermédiaires synthétiques importants²⁰⁶ et des motifs souvent retrouvés dans les composés d'intérêt biologique.²⁰⁷ Pour cette transformation, l'hydrogénation énantiosélective métallo-catalysée de quinoléines substituées en position 2 a été initialement envisagée.²⁰⁸ Une stratégie alternative a été développée par Rueping en 2006, basée sur l'utilisation combinée d'un catalyseur de type acide de Brønsted, avec un agent réducteur de type ester de Hantzsch.²⁰⁹ Nous avons donc choisi les conditions développées par Rueping pour tester nos acides thiophosphoniques dans la réaction de réduction de la 2-phénylquinoléine **181**. Ceux-ci ont montré de bonnes, voire d'excellentes activités catalytiques, montrant que la fonction acide thiophosphonique est suffisamment acide pour catalyser efficacement la réaction (*Schéma 80*). Concernant la stéréoinduction, nous avons constaté que la configuration du phosphore était un facteur important. En effet, alors que les deux composés **180g α** et **180m α** n'engendrent aucune énantiosélectivité (0 et 2%, respectivement), les deux composés **180g β** et **180m β** conduisent à des énantiosélectivités significatives (40% ee pour le dérivé glucose et 24% ee pour le mannose) en faveur du produit (*R*) (*Schéma 80*). Afin d'apporter une preuve supplémentaire de l'effet crucial du phosphore stéréogène dans la stéréoinduction lors de cette réaction, nous avons comparé les activités catalytiques des dérivés soufrés **180** avec celles de deux acides phosphoniques **95g** et **95m**, obtenus par déméthylation au TMSBr des phosphones **94g** et **94m**. Ces deux composés ont été testés en tant que catalyseur dans la réaction de réduction de la 2-phénylquinoléine **181**. Les deux acides ont montré des énantiosélectivités faibles (14% ee pour le glucose et 7% ee pour le mannose) (*Schéma 80*).

²⁰⁶ Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070.

²⁰⁷ Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169.

²⁰⁸ Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 2557-2590.

²⁰⁹ (a) Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. *Synlett* **2006**, *2006*, 1071-1074; (b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.

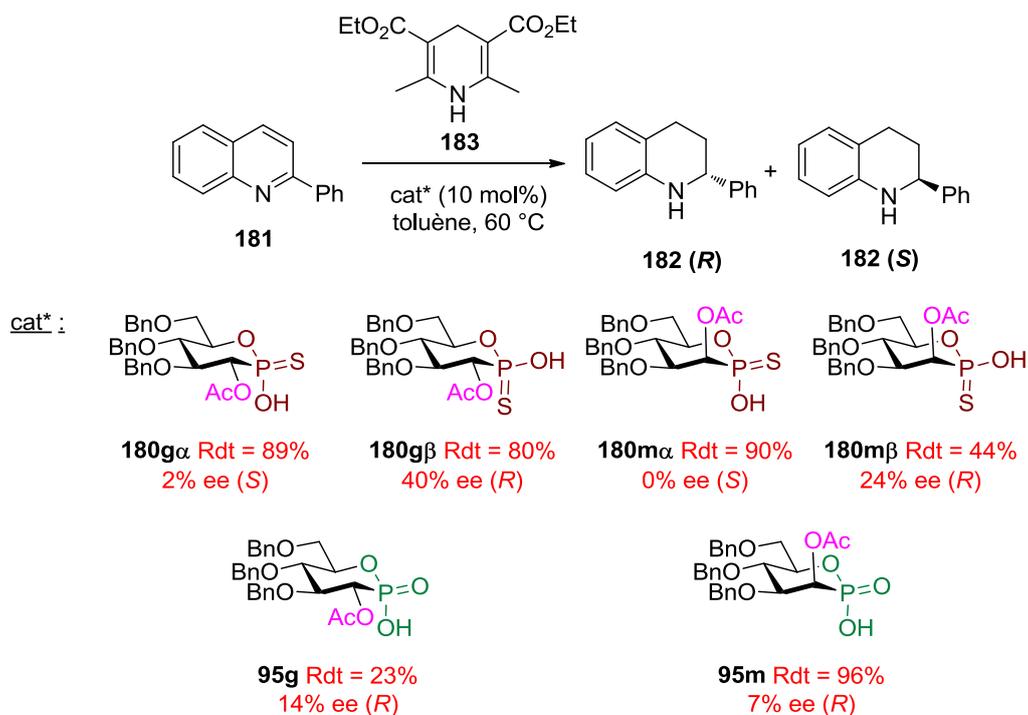
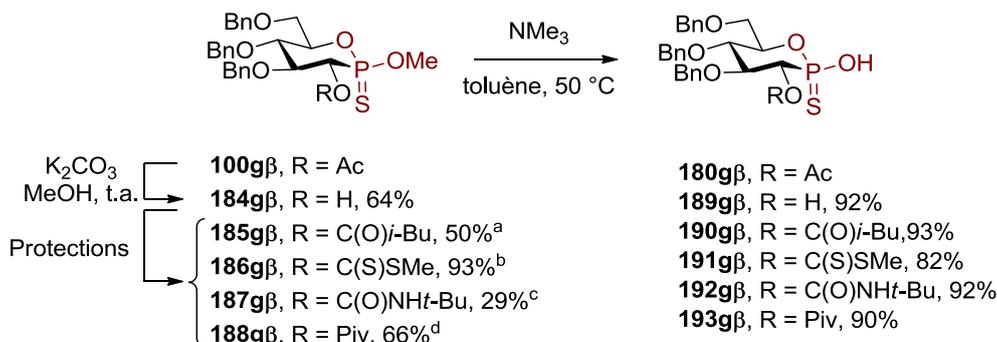


Schéma 80 : Réduction de la 2-phénylquinoléine 181 : tests catalytiques

Ces résultats suggèrent bien un rôle clé de la configuration du phosphore dans la stéréoinduction de la réaction. La configuration β -glucose donnant les meilleurs excès énantiomériques, l'acide thiophosphonique **180g β** a été sélectionné pour poursuivre l'étude. La fonction acétyle a été remplacée par divers groupements protecteurs afin de déterminer l'influence possible de ce groupement et d'optimiser l'excès énantiomérique. Pour cela, la thiophostone **100g β** a été désacétylée dans le méthanol en présence de K_2CO_3 fournissant l'alcool **184g β** avec 64% de rendement. Celui-ci a ensuite été acylé par différents réactifs avec des bons rendements (*Schéma 81*). Les composés ainsi obtenus ont ensuite été clivés par la triméthylamine, menant aux acides thiophosphoniques correspondants avec d'excellents rendements (*Schéma 81*).

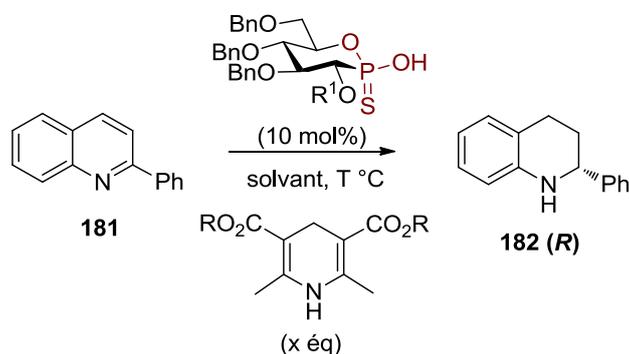


Conditions : ^a*i*-BuC(O)Cl, DMAP, DCM, t.a., 3 h. ^bNaHMDS, THF, t.a. puis CS_2 , MeI, t.a., 1 h. ^c*t*-BuNCO, TMSCl, DCM, t.a., 16 h. ^dPiv₂O, Sc(OTf)₃ (0,5 mol%), MeCN, t.a., 2,5 h.

Schéma 81 : Préparation de différents acides thiophosphoniques

Ces catalyseurs ont été évalués dans la réaction test de réduction de la 2-phénylquinoléine **181**. Comme mentionné précédemment, la thiophostone **180gβ** fournit un excès énantiomérique de 40% (entrée 1, Tableau 16). L'acide thiophosphonique non protégé **189gβ** a présenté une bonne activité catalytique mais n'a engendré aucune énantiosélectivité (entrée 2, Tableau 16). Le remplacement de l'acétate par un groupement 3-méthylbutanoate (**190gβ**), xanthate (**191gβ**) ou carbamate (**192gβ**) n'a pas permis d'améliorer l'énantiosélectivité (entrées 3-5, Tableau 16). Au contraire, le pivaloate **193gβ** nous a permis d'augmenter cette énantiosélectivité jusqu'à 52% (entrée 6, Tableau 16). L'influence des groupes alkoxy de l'ester de Hantzsch a ensuite été évaluée. Alors que l'ester de méthyle, moins encombrant, conduit à une diminution de l'excès énantiomérique, celui de *tert*-butyle encombré entraîne son augmentation (entrées 7 et 8, Tableau 16). L'effet du solvant a aussi été évalué. Le cyclohexane et l'éther diéthylique ont tous deux permis d'améliorer la stéréosélectivité, avec des excès énantiomériques comparables de 65 et 66% respectivement (entrée 9 et 10, Tableau 16). Le meilleur résultat a été obtenu avec le cyclopentyl méthyl éther (CPME), à température ambiante avec deux équivalents d'ester de Hantzsch, avec un excès énantiomérique de 68% et un rendement 82% (entrée 14, Tableau 16). Une diminution de la température à -4 °C n'a pas permis d'améliorer l'énantiosélectivité (entrée 13, Tableau 16). Le catalyseur **193gα** possédant le groupement OH en position axiale a été synthétisé de la même manière que son homologue **193gβ**, par désacétylation de la thiophostone **100gα**, suivie de l'introduction du groupement Piv et de la déméthylation du méthyle. Ce catalyseur n'a mené qu'à une très faible énantiosélectivité de 5% (entrée 15, Tableau 16), démontrant à nouveau la forte influence de la stéréochimie du phosphore sur l'énantiosélectivité.

Tableau 16 : Réaction de réduction asymétrique de la 2-phénylquinoléine **181**



Entrée	R ¹	R	solvant	T °C	x	Rdt (%)	ee (%)
1	Ac (180gβ)	Et	toluène	60	2,4	80	40
2	H (189gβ)	Et	toluène	60	2,4	83	1
3	C(O) <i>i</i> -Bu (190gβ)	Et	toluène	60	2,4	62	38
4	C(S)SMe (191gβ)	Et	toluène	60	2,4	73	40
5	C(O)NH <i>t</i> -Bu (192gβ)	Et	toluène	60	2,4	67	41
6	Piv (193gβ)	Et	toluène	60	2,4	86	52

7	Piv (193gβ)	Me	toluène	60	2,4	90	45
8	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	toluène	60	2,4	89	59
9	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	60	2,4	89	65
10	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	Et ₂ O	22	2,4	99	66
11	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	CPME	60	2,4	97	55
12	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	CPME	22	2,4	97	67
13	Piv (193gβ)	<i>t</i> Bu	CPME	-4	2,4	80	62
14	Piv (193gβ)	<i>t</i>Bu	CPME	22	2	82	68
15	Piv (193gα)	<i>t</i> Bu	CPME	22	2,4	98	5

D'un point de vue mécanistique, l'acide thiophosphonique va protoner la quinoléine pour former un cation pseudopyridinium. Celui-ci, face à un nucléophile, peut alors subir deux attaques possibles : en position 2 ou en position 4. Face à un nucléophile dur (magnésien, OH⁻, BH₄⁻), l'attaque de celui-ci se fera préférentiellement sur la position 2 du pyridinium, alors que face à un nucléophile mou (CN⁻, énolate), l'attaque aura lieu préférentiellement en position 4. L'hydrure transféré par l'ester de Hantzsch est un nucléophile mou, il va donc attaquer en premier lieu sur la position 4. Intermédiairement nous avons obtenu l'énamine en équilibre avec la forme imine correspondante. Cette première étape de réduction n'est pas énantiosélective. L'énantiosélectivité ne concerne que la seconde réduction. En effet, étant donné que l'ester de Hantzsch est en excès, le second équivalent présent va alors réduire l'imine (*Schéma 82*).

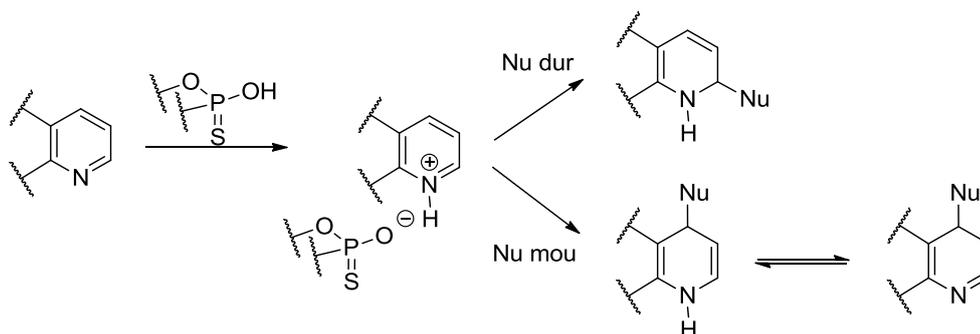


Schéma 82 : Position préférentielle d'attaque sur un pyridinium selon le nucléophile

Un état de transition est proposé pour rendre compte de la stéréochimie (*R*) obtenue. L'atome de phosphore de configuration (*S*) implique une relation *syn* entre la liaison P=S et le groupement OPiv. Les fonctions P=S et C=O peuvent alors se coordonner à l'ester de Hantzsch *via* des liaisons hydrogène. L'approche et le positionnement de l'intermédiaire iminium pourraient être dirigés par une liaison hydrogène entre l'iminium et l'ion thiophosphonate, permettant le transfert asymétrique d'hydrure par la face *Si*, menant à la (*R*)-2-phényltétrahydroquinoléine (*Figure 25*).

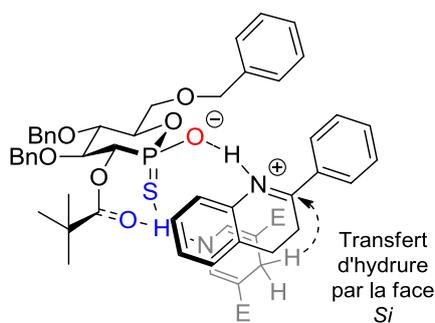


Figure 25 : Etat de transition postulé

Malgré un excès énantiomérique maximum de 68%, ces composés se révèlent être des catalyseurs de type acide de Brønsted efficaces et originaux qui présentent l'avantage de posséder de la chiralité sur la fonction réactive impliquée directement dans l'étape clé. Nous avons fait la démonstration de manière forte de l'influence de la P-stéréogénie.

IX. Conclusion et perspectives

a) Conclusion des travaux

Quatre phosphonite-boranes glycomimétiques diastéréopurs possédant un P(III) réactif, analogue à une fonction H-phosphinate ont pu être obtenus en 7 étapes *via* une stratégie consistant en une réduction stéréospécifique du phosphonate correspondant. Ces phosphonates diastéréomériquement purs ont été synthétisés grâce à une hydrophosponylation asymétrique, catalysée par un complexe chiral de titane, favorisant l'obtention de l'épimère **82m** ou **82g** selon le ligand utilisé (Schéma 83).

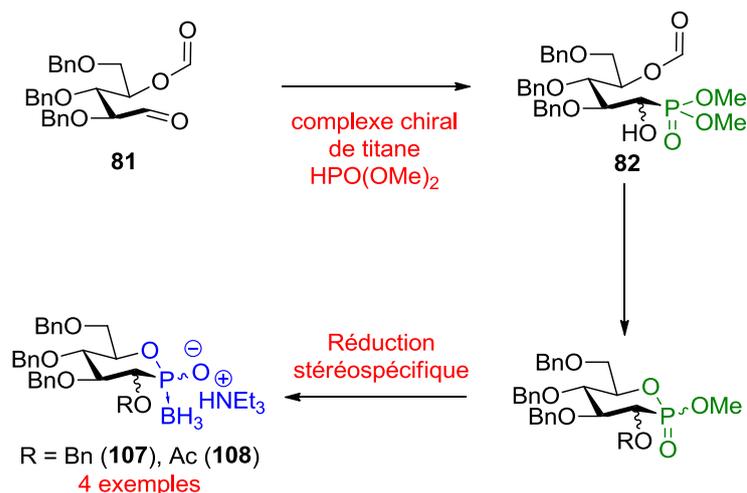


Schéma 83 : Bilan de la synthèse des phosphonite-boranes 107 et 108

Une synthèse améliorée en 5 étapes, accédant directement aux phosphonite-boranes sans passage préalable par le phosphonate, a pu être développée permettant un accès plus rapide et plus simple aux monomères. Cette synthèse ne permet cependant l'obtention que de deux configurations sur les quatre possibles (α -mannose et α -glucose) mais a offert la possibilité d'accéder à deux nouveaux monomères possédant un groupement MOM ou allyle en position 2 (*Schéma 84*).

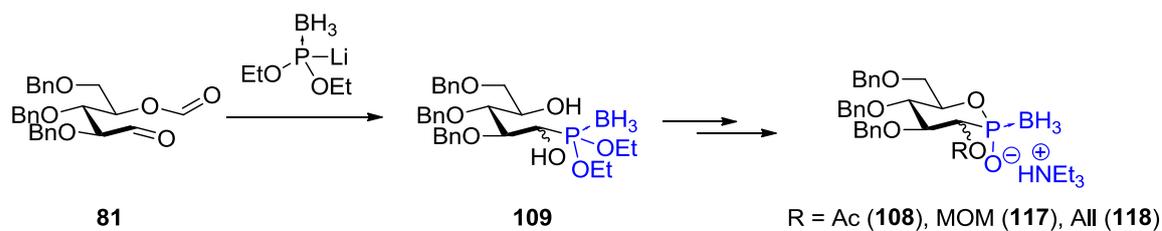


Schéma 84 : Synthèse améliorée des phosphonite-boranes

Ces phosphonite-boranes ont ensuite été engagés avec succès dans une réaction de couplage stéréosélective avec différents alcools aboutissant à de nombreux produits possédant un lien α ou β selon le groupement protecteur présent sur l'hydroxyle en position 2 et selon les conditions réactionnelles utilisées (solvant, catalyseur). Le mécanisme de la réaction peut être expliqué de manière simple *via* une double inversion sur le phosphore, ou être compliqué par de nombreux facteurs tels que l'assistance anchimérique*, la solubilité des intermédiaires et les effets stéréoelectroniques. Grâce aux conditions mises en place pour cette réaction de couplage, trois combinaisons sur les quatre possibles (α -mannose, β -mannose et β -glucose) sont accessibles. Le composé possédant un MOM (**117g α**), engagé dans la réaction de couplage, a permis le développement de conditions permettant l'obtention majoritaire du produit avec la configuration manquante, c'est-à-dire α -glucose, mais sans possibilité de l'isoler de l'anomère β . Cette réaction de

couplage est néanmoins limitée aux alcools primaires. La synthèse des monomères et la réaction de couplage ainsi optimisées, la synthèse de dimères phostone-phostone a pu être développée. A cause de la limitation de la réaction de couplage aux alcools primaires, seuls des dimères (1→6) ont pu être obtenus. Finalement, une oxydation stéréospécifique, suivie d'une déprotection des différentes fonctions hydroxyle, a permis l'obtention de glycomimétiques complexes (Schéma 85).

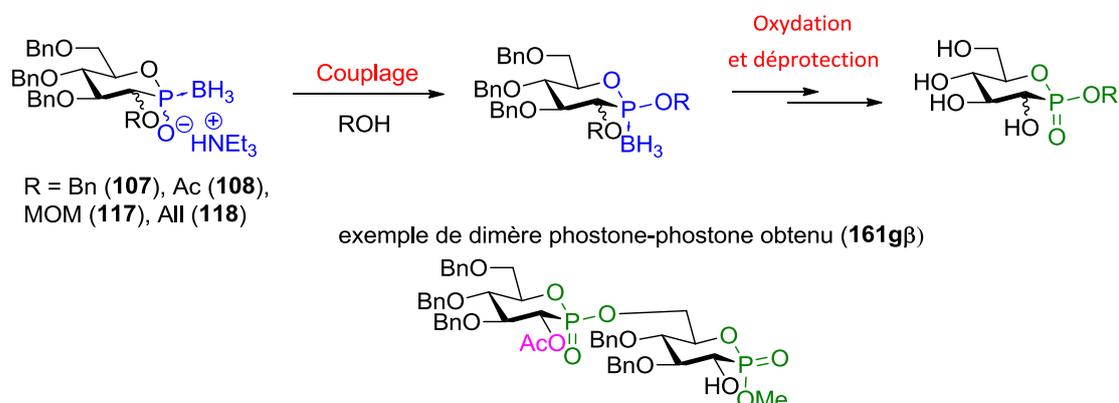


Schéma 85 : Couplage, oxydation et déprotection des phosphonite-boranes **107**, **108**, **117** et **118**

Au vu de l'intérêt grandissant des composés phosphorés chiraux pour la catalyse asymétrique, certains intermédiaires de synthèse ont été testés comme ligands ou catalyseurs chiraux dans une réaction énantiosélective. Les acides thiophosphoniques P-stéréogéniques correspondants aux thiophostones obtenues ont été testés comme catalyseurs dans une réaction de réduction de quinoléine en tétrahydroquinoléine en présence d'ester de Hantzsch. Ces catalyseurs ont montré de bonnes activités catalytiques et ont mené à des excès énantiomériques très dépendants de la configuration du phosphore. Un excès énantiomérique très encourageant de 68% a été obtenu (Schéma 86).

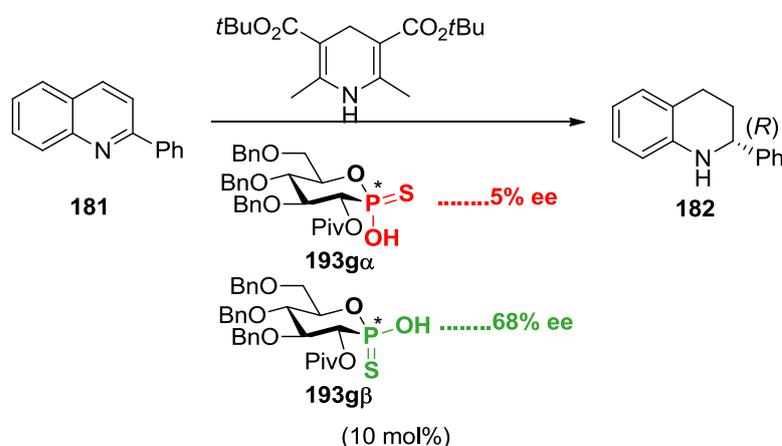


Schéma 86 : réduction asymétrique de quinoléine par les acides thiophosphoniques **193g**

b) Perspectives envisagées

Au vu des résultats obtenus, il serait intéressant de tester d'autres groupements protecteurs en position 2 dans la réaction de couplage entre nos phosphonite-boranes et des alcools, ainsi que d'autres catalyseurs aminés afin d'évaluer l'influence de ces paramètres sur la stéréosélectivité de la réaction et tenter d'obtenir des conditions permettant des transformations hautement stéréosélectives en faveur des configurations β -mannose et α -glucose, ce qui n'est pas encore le cas (Schéma 87).

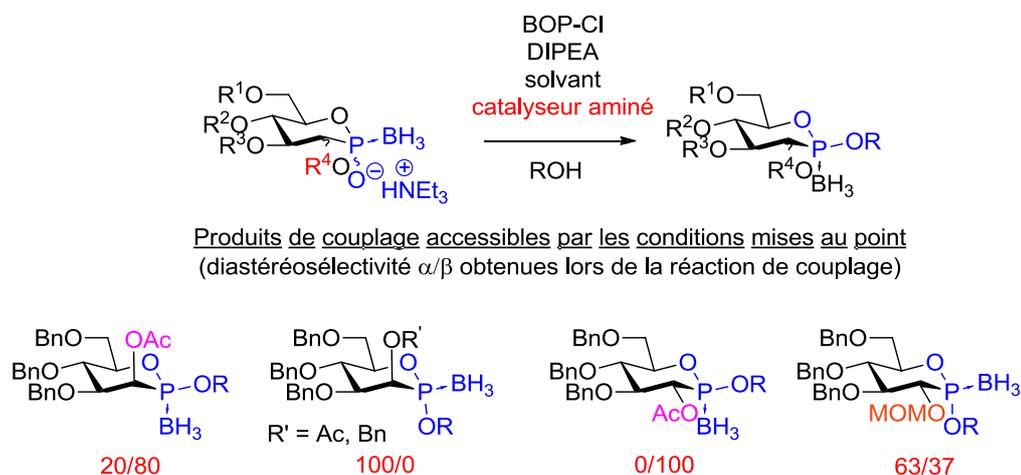


Schéma 87 : Configurations et diastéréosélectivités des produits de couplage accessibles par la réaction de couplage développée

La synthèse de dimère (1 \rightarrow 6)-phostone-phostone en main, le développement de trimères ou de tétramères pourra être envisagé. Ceci implique cependant d'effectuer une réaction de couplage avec un alcool de type phosphonite-borane méthylé pouvant, après couplage, être déméthylé et engagé à son tour dans une réaction de couplage (Schéma 88).

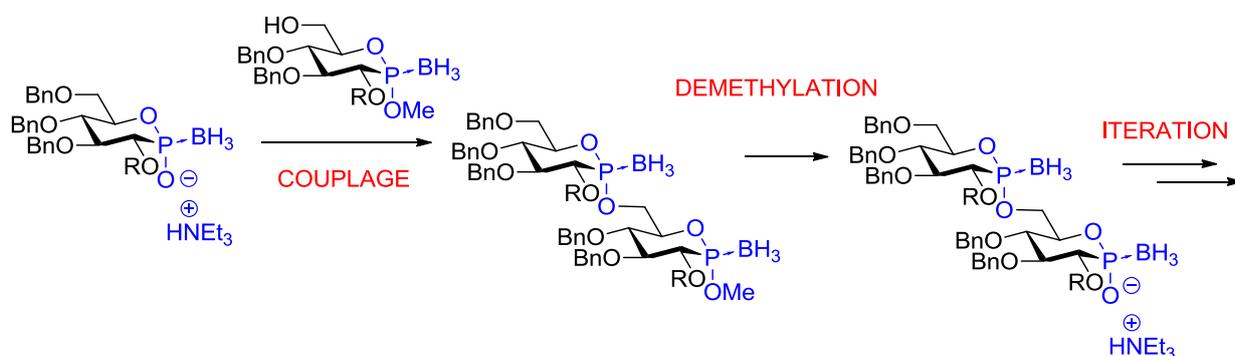


Schéma 88 : Stratégie synthétique pour la synthèse d'oligomères

Parmi les β -glucanes, ceux possédant un lien (1 \rightarrow 3) et (1 \rightarrow 4) sont les plus intéressants en termes d'applications thérapeutiques. Or, la limitation de la réaction de couplage aux alcools primaires

empêche la synthèse des glycomimétiques correspondants. Il est donc envisagé de développer une réaction de couplage accessible aux alcools secondaires. Pour cela, une fonction phosphorée plus réactive pourra être envisagée telles que les alkoxy(amino)phosphines. En effet, sa grande réactivité dans les réactions de couplage avec des alcools fait que celle-ci est utilisée dans les synthétiseurs commerciaux d'oligonucléotides. Une synthèse de monomères présentant ce type de fonction serait à prévoir. Celle-ci pourrait être basée sur la transformation d'un phosphonite en composé aminé par substitution qui pourra alors être engagé dans une réaction de couplage pour former le dimère (Schéma 89).

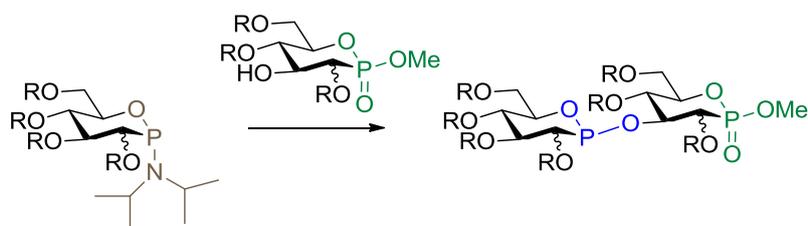


Schéma 89 : Stratégie de couplage utilisant des phosphonamidites

La limitation de la réaction de couplage aux alcools primaires peut provenir de l'encombrement généré par la présence du groupement BH_3 qui diminuerait alors la réactivité du phosphore. Or, n'ayant pas pu isoler les composés sous forme phosphinate, nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse. Afin d'obtenir ces H-phosphinates, il pourrait être judicieux de s'inspirer de la synthèse décrite par Pirat. En effet, après addition du diéthoxyméthylphosphinate d'éthyle, il serait possible de séparer les diastéréoisomères obtenus et de protéger l'alcool en position 2. Enfin, l'hydrolyse de l'acétal générerait les H-phosphinates qui pourraient alors être engagés dans la réaction de couplage avec des alcools (Schéma 90).

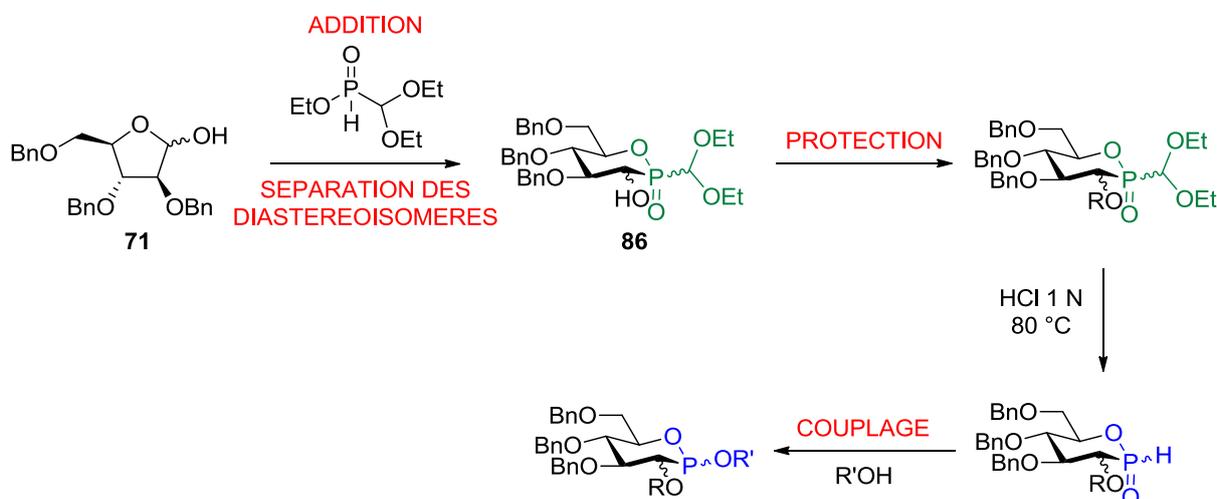


Schéma 90 : Stratégie de synthèse de H-phosphinates via la méthode développée par Pirat

CHAPITRE 3 : Les glycomimétiques de type hydroxylamine

CHAPITRE 3 :

Les glycomimétiques de type hydroxylamine

I. Introduction

a) Choix du lien glycomimétique

Notre seconde approche est basée sur un lien de type hydroxylamine. Le but est d'assembler rapidement, de manière prévisible et efficace des mimes d'oligosaccharides qui seront reconnus par les lectines. Le lien hydroxylamine n'a pas encore été employé comme mime de liaison glycosidique à notre connaissance. Malgré le manque de précédent, il nous a semblé que ce groupement fonctionnel présente deux atouts : la faible barrière d'inversion de l'azote et sa faible basicité.

La barrière d'inversion de l'azote pour les *N,N,O*-trialkylhydroxylamines est plus haute que pour les amines, mais, à 15 kcal.mol⁻¹, n'est pas suffisante pour empêcher l'inversion rapide à température ambiante (*Figure 26*).²¹⁰ La barrière de rotation de la liaison N-O dans les hydroxylamines est même plus faible que la barrière d'inversion de l'azote, ce qui impliquerait que les hydroxylamines de ce type occuperaient tout l'espace conformationnel à leur disposition à température ambiante. En plus de l'avantage évident de retirer du problème la question de la stéréosélectivité, cette propriété d'occuper facilement l'espace conformationnel signifie que le lien pourrait s'adapter aux sites de reconnaissance pour une liaison glycosidique α ou β dans une lectine donnée. Des mimes de glycosides basés sur des *N,N*-dialkoxyamines avec un oxygène endocyclique sont exclus, car leur barrière d'inversion de l'azote est plus élevée (~29 kcal.mol⁻¹) ce qui permet une résolution à température ambiante et nécessite donc une synthèse stéréosélective (*Figure 26*).²¹¹

Une hydroxylamine endocyclique a été précédemment préparée (**194**) (*Figure 26*) et il a été montré que ce composé est un faible inhibiteur de glycosidase,²¹² à cause sans doute de sa faible basicité qui empêche la protonation nécessaire à un bon mime d'état de transition. En effet, l'hydrolyse d'une liaison glycosidique par les glycosidases passe par un état de transition protoné de type oxocarbénium.

²¹⁰ (a) Riddell, F. G.; Turner, E. S.; Boyd, A. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 259-261; (b) Hassan, A.; I. M. Wazeer, M.; P. Perzanowski, H.; Asrof Ali, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 411-418.

²¹¹ Kostyanovsky, R. G.; Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Chervin, I. I.; Nasibov, S. S. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4245-4254.

²¹² Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461-3464.

Dans notre contexte où le but est de mimer une liaison glycosidique plutôt qu'un état de transition, cette faible basicité est un avantage.

Notre choix s'est donc tourné vers la synthèse de mimes possédant un lien de type hydroxylamine avec une liaison N-O extracyclique, mais exempt de l'oxygène endocyclique pour éliminer le problème de stéréochimie sur la position anomérique et éviter le besoin de développer une synthèse stéréosélective (*Figure 26*).

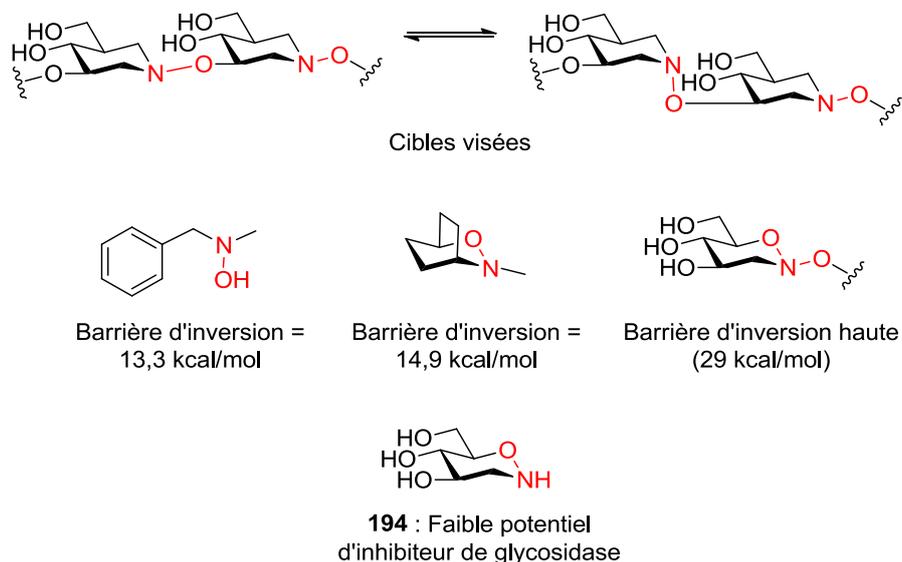


Figure 26: Cibles type hydroxylamine

b) Stratégie synthétique

Ce type de composé n'étant pas décrit dans la littérature, le premier challenge consistera donc à construire diastéroselectivement les monomères *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées. Nous avons envisagé d'obtenir ces composés par double amination réductrice entre un dialdéhyde diastéreoisomériquement pur et une hydroxylamine (*Schéma 91*).

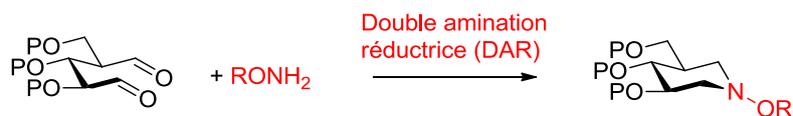


Schéma 91: Stratégie synthétique pour la synthèse des monomères

Dans un second temps, afin d'obtenir des oligomères, un processus d'itération de cette double amination réductrice sera envisagé. Pour cela, la stratégie consisterait à synthétiser un dialdéhyde

polyhydroxylé possédant un groupement ONHP' en position 3 par exemple, et d'engager celui-ci dans une double amination réductrice avec une hydroxylamine afin de former le monomère protégé. Celui-ci, après enlèvement du groupement P', régénérant l'hydroxylamine libre, pourrait être engagé à son tour dans la double amination réductrice avec ce même dialdéhyde polyhydroxylé pour former le dimère correspondant. Ce processus répété n fois, suivi d'une déprotection de toutes les fonctions hydroxyle, donnerait accès aux glycomimétiques désirés. Cette approche requiert donc un dialdéhyde dans lequel tous les groupements hydroxyle portent des protections permanentes, idéalement sous forme d'éthers de benzyle, avec une hydroxylamine portant une protection semi-permanente, facilement clivable (*Schéma 92*).

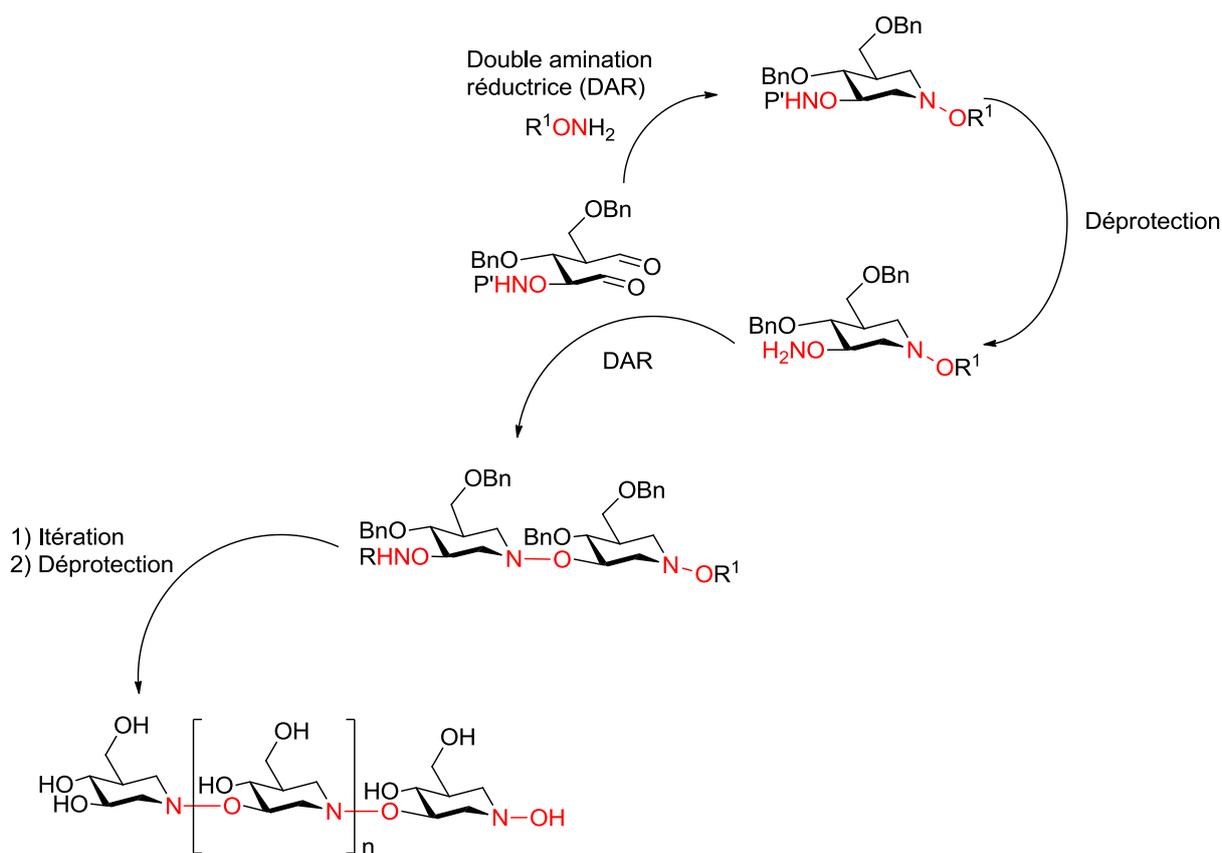


Schéma 92 : Stratégie synthétique pour les glycomimétiques désirés

Dans une première partie, la mise en place d'une synthèse efficace de *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées par double amination réductrice faisant intervenir une hydroxylamine sera détaillée. Puis, l'introduction d'une fonction ONHR en position 3 du cycle sera présentée, suivie de la construction des monomères possédant cette même fonction en position 3. Finalement, l'itération des méthodes mises en place pour la synthèse d'un dimère clôturera cette partie.

II. Construction des monomères *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées

a) Construction de pipéridines polyhydroxylées : état de l'art

1) A partir d'hétérocycliques azotés

La construction de pipéridines polyhydroxylées peut être envisagée à partir d'un substrat *N*-hétérocyclique déjà formé, qui pourra être alors « habillé » par des fonctions hydroxyle *via* diverses transformations. Comins a choisi par exemple de partir de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyloxy)pyridine **195** pour la synthèse asymétrique de la 1-désoxynojirimycine **54**. La synthèse en huit étapes passe par un intermédiaire *N*-acyldihydropyridone **196** qui subit une acétoxylation en α du carbonyle, suivie d'une réduction de celui-ci. L'installation du dernier hydroxyle par dihydroxylation, suivie d'une réduction de l'hémiaminal, fournit la 1-désoxynojirimycine **54**.²¹³ A partir du même substrat de départ, Comins a décrit la même année la synthèse de la (+)-désoxoprosopinine **197** (Schéma 93).²¹⁴

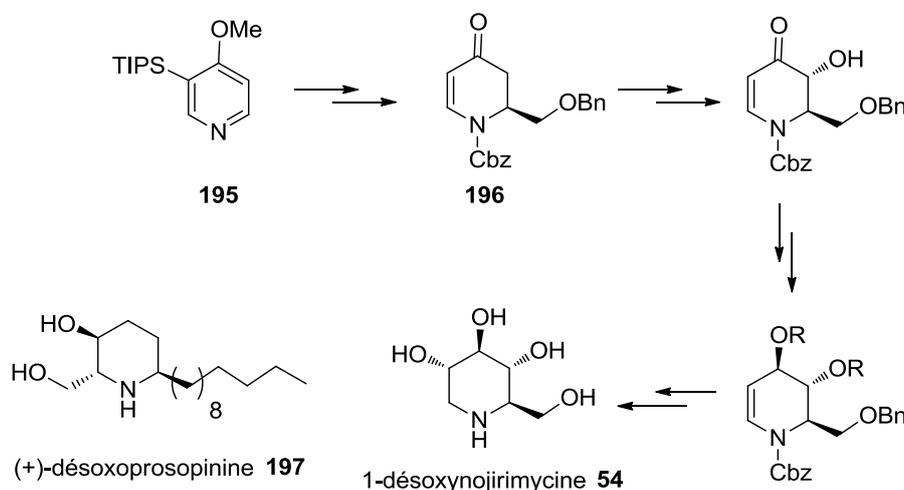


Schéma 93 : Schéma rétrosynthétique de la 1-désoxynojirimycine **54** et structure de la (+)-désoxoprosopinine **197**

Jakobsen a utilisé l'arecoline **198** comme substrat de départ lui permettant de synthétiser toute une série d'analogues de l'isofagomine **53**, un azasucré non naturel, analogue de la fagomine isolée de graines de sarrasin. L'isofagomine **53** a émergé comme étant l'un des plus puissants inhibiteurs de β -

²¹³ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839-6841.

²¹⁴ Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Abad Grillo, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6829-6832.

glucosidases²¹⁵ et de phosphorylases de glycogène hépatique.²¹⁶ Cette méthode passe par un intermédiaire de type époxyde chiral **199** (Schéma 94).²¹⁶

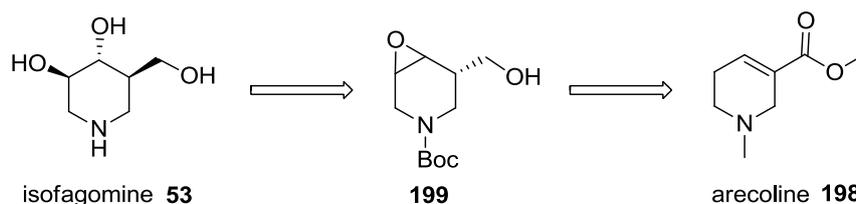


Schéma 94 : Synthèse asymétrique de l'isofagomine **53** par Jacobsen (rétrosynthèse)

2) Par amidation intramoléculaire

Une autre approche consiste à former le cycle *via* une amidation intramoléculaire. L'amide ainsi obtenu peut alors être réduit dans un second temps en amine correspondante. Nishimura a synthétisé par cette méthode de nombreux lactames cycliques polyhydroxylés (**200**). A partir de lactones polyhydroxylées (**201**), il introduit une fonction azoture (**202**) qui, après réduction, fournit une fonction amine qui effectue une amidification pour fournir le lactame correspondant (Schéma 95).²¹⁷

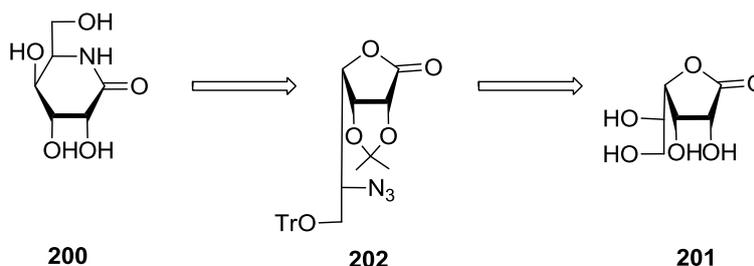


Schéma 95 : Synthèse de lactame polyhydroxylé (**200**) par Nishimura (rétrosynthèse)

Cette stratégie a été également exploitée par Occhiato et Scarpi pour la synthèse d'acides 5-hydroxy- et 4,5-dihydroxypipécoliques énantio-purs,²¹⁸ par Huang ou Fleet pour la synthèse d'alcaloïdes naturels tels que la (-)-désoxyallonojirimycine **203**²¹⁹ ou des analogues de la

²¹⁵ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8; (b) Bülow, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8567-8568.

²¹⁶ Jacobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Torres Candela, M. P.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733-744.

²¹⁷ Nishimura, Y.; Adachi, H.; Satoh, T.; Shitara, E.; Nakamura, H.; Kojima, F.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4871-4882.

²¹⁸ Scarpi, D.; Bartali, L.; Casini, A.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1306-1317.

²¹⁹ Guo, L.-D.; Liang, P.; Zheng, J.-F.; Huang, P.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2230-2236.

déoxymannojirimycine,²²⁰ ou encore par Toyooka pour la synthèse des (-)-batzellasides A **204**, B **205** et C **206** (Figure 27).²²¹

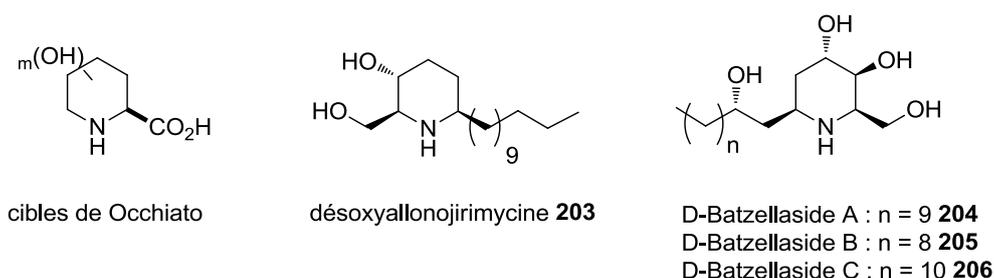


Figure 27 : Cibles visées par Occhiato, Huang et Toyooka

3) Par extension/contraction de cycle

Davies a développé une synthèse racémique²²² puis énantiosélective²²³ de la 1-déoxynojoirimycine **54** et de la 1-désoxyaltronojoirimycine **207** via une contraction de cycle à partir d'un dérivé de type azépine **208** (Schéma 96).

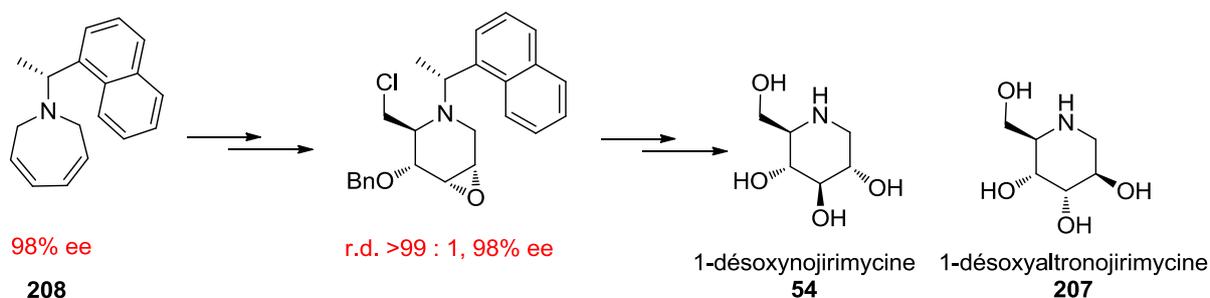


Schéma 96 : Synthèse énantiosélective de la déoxynojoirimycine **54** et de la 1-désoxyaltronojoirimycine **207** par contraction de cycle

Deux ans plus tard, il a décrit la synthèse asymétrique de deux autres analogues de la même famille de composés : la (-)-1-déoxymannojoirimycine **209** et la (+)-désoxyallonojoirimycine **210** par extension de cycle en partant d'un dérivé azoté linéaire **211** (Schéma 97).²²⁴

²²⁰ Soengas, R. G.; Simone, M. I.; Hunter, S.; Nash, R. J.; Evinson, E. L.; Fleet, G. W. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2394-2402.

²²¹ Okaki, T.; Fujimura, R.; Sekiguchi, M.; Zhou, D.; Sugimoto, K.; Minato, D.; Matsuya, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Tezuka, Y.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2841-2848.

²²² Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 136-139.

²²³ Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8133-8146.

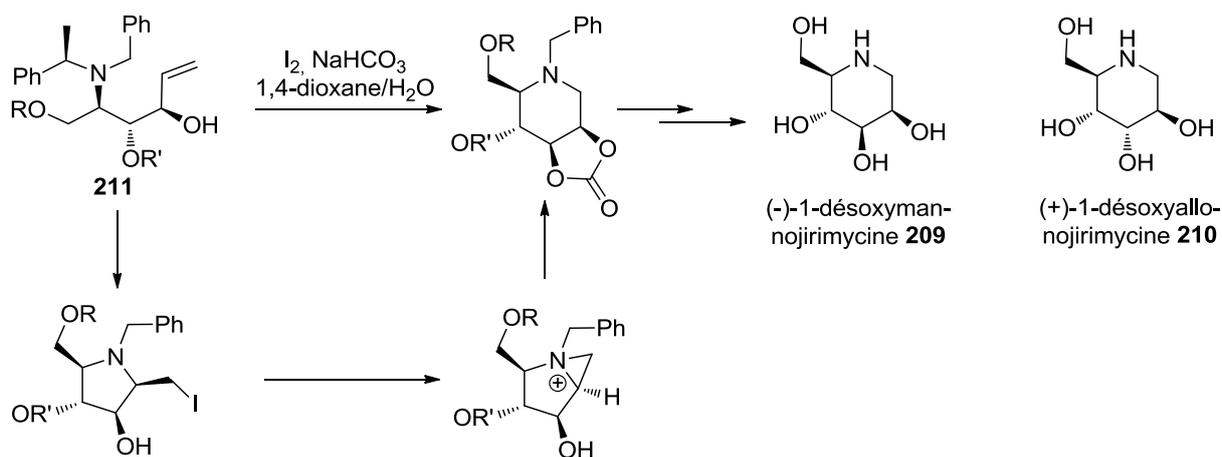


Schéma 97 : Synthèse de la (-)-1-déoxymannojirimycine **209** et la (+)-désoxyallonojirimycine **210** par extension de cycle

4) Par aldolisation intramoléculaire

Thorimbert a présenté la fermeture du cycle pipéridine par aldolisation intramoléculaire d'un composé présentant une fonction aldéhyde à une extrémité et une fonction α -sulfonylaminoester (**212**) pouvant être déprotonée en α . Ce composé en présence d'une base comme la DBU cyclise pour former **213**, qui, après quelques fonctionnalisations, permet d'obtenir la désoxymannojirimycine énantio pure **209**. Ces conditions de cyclisation sont suffisamment douces pour tolérer la présence d'une fonction époxyde (Schéma 98).²²⁵

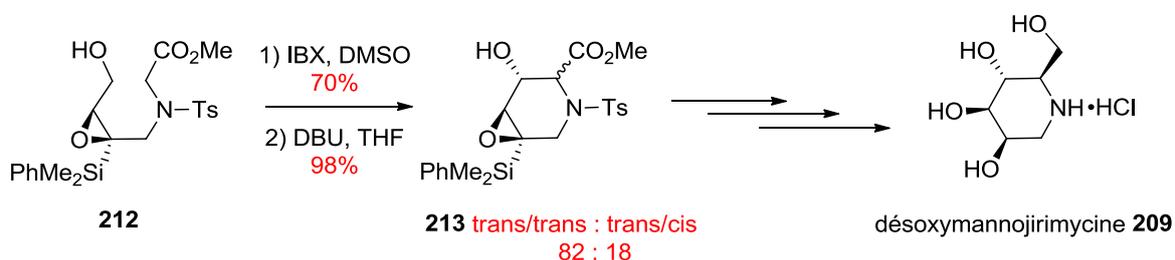


Schéma 98 : Synthèse de la désoxymannojirimycine **209** par aldolisation intramoléculaire

²²⁴ Davies, S. G.; Figuccia, A. L. A.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2042-2045.

²²⁵ Lamas, M.-C.; Malacria, M.; Thorimbert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2777-2780.

5) Par cycloaddition

Des méthodes utilisant une cycloaddition ont également été développées. Chmielewski a utilisé une cycloaddition 1,3-dipolaire d'une *N*-benzylnitronne **214** avec une lactone α,β -insaturée **215** afin d'introduire l'atome d'azote (Schéma 99 (a)).²²⁶ D'autres groupes, comme celui de Compain et Martin, ont formé le cycle par attaque intramoléculaire d'une amine sur une fonction alcène activée par de l'iode électrophile²²⁷ ou un métal²²⁸ (Schéma 99 (b)). Une cycloaddition entre un groupement azido et un alcène a été mise à profit par Murphy afin de synthétiser la 1-désoxynojirimycine **54** (Schéma 99 (c)).²²⁹

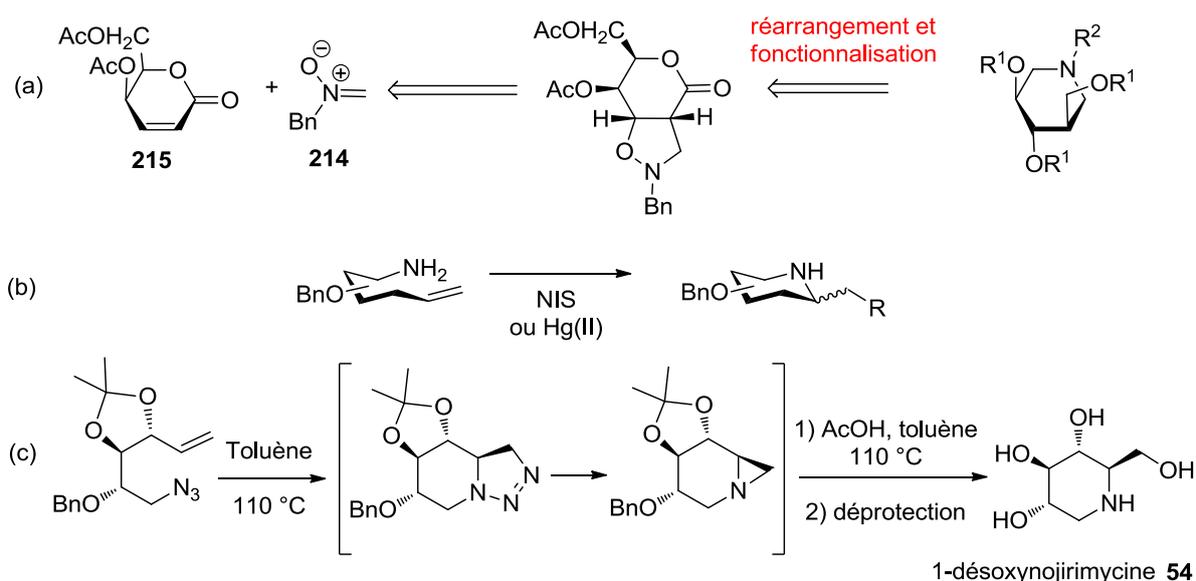


Schéma 99 : Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par cycloaddition

6) Par métathèse cyclisante, Michael intramoléculaire, annélation de carbamate et aza-Wittig intramoléculaire

D'autres approches originales ont été développées récemment pour la synthèse d'alcaloïdes naturels de la famille de l'isofagomine impliquant notamment une métathèse (Schéma 100 (a)),²³⁰ une

²²⁶ Panfil, I.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 673-684.

²²⁷ Martin, O. R.; Liu, L.; Yang, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1991-1994; Goujon, J.-Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Kato, A.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 2313-2324.

²²⁸ Liotta, L. J.; Lee, J.; Ganem, B. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2433-2447; Martin, O. R.; Saavedra, O. M.; Xie, F.; Liu, L.; Picasso, S.; Vogel, P.; Kizu, H.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 1269-1278.

²²⁹ Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3777-3780.

²³⁰ (a) Lumbroso, A.; Beaudet, I.; Toupet, L.; Le Grogne, E.; Quintard, J.-P. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 160-163; (b) Venkataiah, M.; Reddipalli, G.; Jasti, L. S.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1855-1860; (c) van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Ruben, M.; Witte, M. D.; Brussee, J.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3437-3446; (d) Imahori,

réaction de Michael intramoléculaire (Schéma 100 (b)),²³¹ une annélation de carbamate (Schéma 100 (c))²³² ou encore une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire (Schéma 100 (d)).²³³

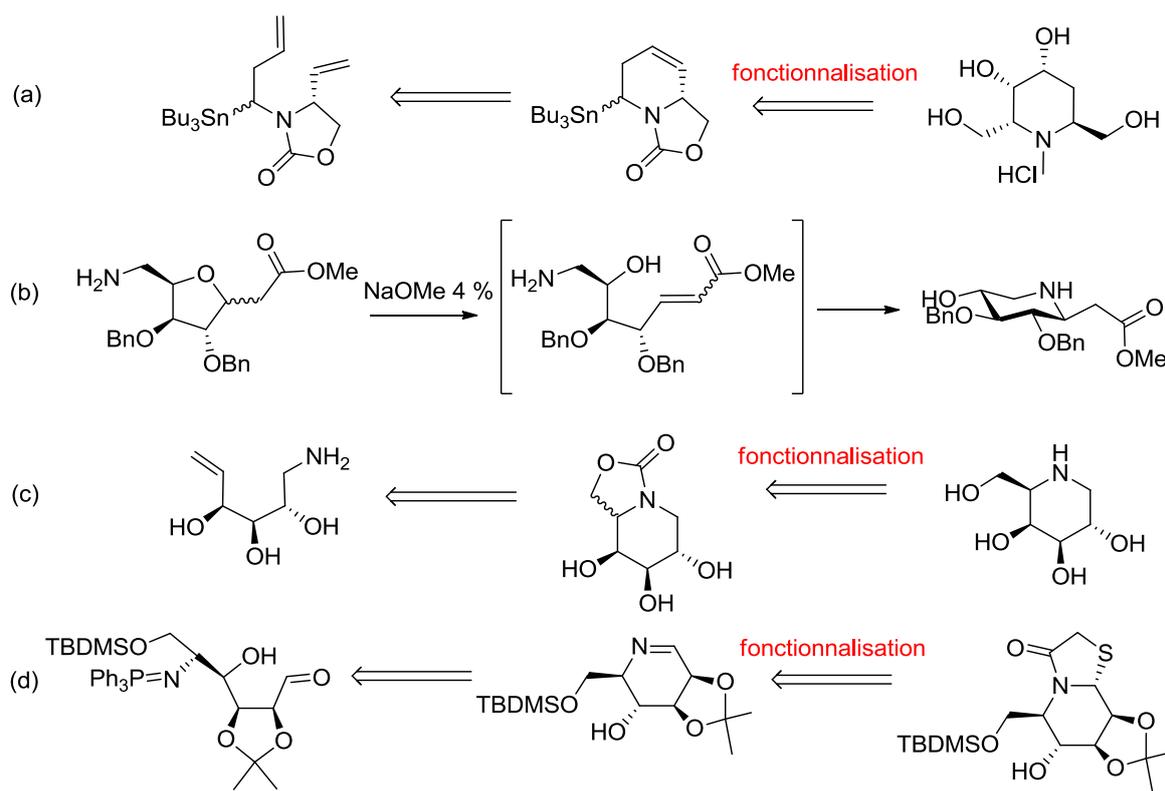


Schéma 100 : Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par métathèse, Michael intramoléculaire, annélation de carbamate et aza-Wittig intramoléculaire (rétrosynthèse)

7) Par alkylation

Une stratégie classique basée sur une attaque de type $\text{S}_{\text{N}}2$ d'une amine sur un composé portant un groupe partant a également été envisagée pour construire des pipéridines polyhydroxylées. Mehta a choisi une stratégie consistant en l'attaque intermoléculaire d'une amine sur un composé di-mésylé linéaire **216**. Des analogues de l'isofagomine ont été obtenus *via* cette stratégie (Schéma 101).²³⁴

T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771; (e) Pearson, M. S. M.; Evain, M.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4888-4894.

²³¹ (a) Yi, T.; Wu, A-T.; Wu, S-H.; Zou, W. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11716-11722; (b) Zou, W.; Sandbhor, M.; Bhasin, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1226-1234.

²³² Timmer, M. S. M.; Dangerfield, E. M.; Cheng, J. M. H.; Gulab, S. A.; Stocker, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4803-4805.

²³³ Chen, H.; Li, R.; Liu, Z.; Wei, S.; Zhang, H.; Li, X. *Carbohydr. Res.* **2013**, *365*, 1-8.

²³⁴ Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5747-5751.

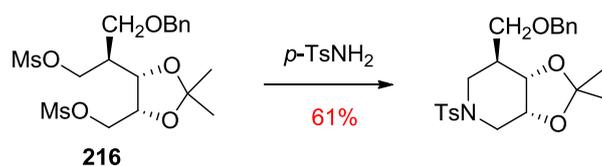


Schéma 101 : Synthèse de pipéridine polyhydroxylée par double alkylation

Une approche intramoléculaire est également envisageable.²³⁵ Via cette méthode, Martin a développé une synthèse de la D-fagomine **217** (Schéma 102).^{235a}

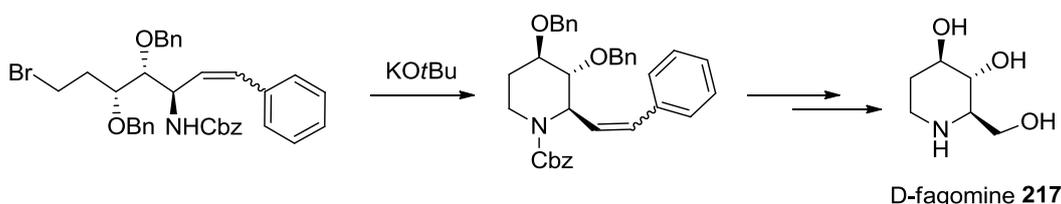


Schéma 102 : Synthèse de la D-fagomine **217** par alkylation intramoléculaire

8) Par amination réductrice intramoléculaire

La réaction d'amination réductrice entre un carbonyle et une amine est la stratégie la plus employée pour construire des pipéridines polyhydroxylées. En effet, dans de nombreux exemples, le cycle pipéridine est formé *via* une amination réductrice intramoléculaire (Schéma 103).

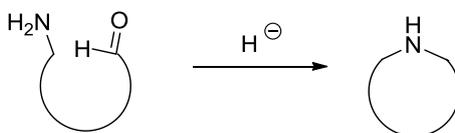


Schéma 103 : Stratégie de construction du cycle pipéridine par amination réductrice intramoléculaire

Cette méthode débute par la construction d'une molécule linéaire présentant des fonctions amine et aldéhyde masquées ou protégées. La régénération de ces fonctions provoque la formation de l'imine/énamine qui, après réduction, forme la pipéridine. Différentes stratégies ont été explorées comme l'utilisation d'une amine tertiaire possédant deux groupements labiles sur l'azote.^{160,162} La déprotection de ces groupements permet de régénérer l'amine primaire et d'engendrer la réaction avec le carbonyle (Schéma 104 (a)). A l'inverse l'utilisation d'un carbonyle protégé, sous forme d'acétal

²³⁵ (a) Min, I. S.; Kim, S. I.; Hong, S.; Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3901-3906; (b) Biela, A.; Oulaïdi, F.; Gallienne, E.; Górecki, M.; Frelek, J.; Martin, O. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3348-3354; (c) Schönemann, W.; Gallienne, E.; Compain, P.; Ikeda, K.; Asano, N., Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 2645-2650; (d) Pino-Gonzalez, M. S.; Assiego, C.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8353-8356; (e) Johns, B. A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 749-752.

par exemple, permet également de masquer le carbonyle réactif (*Schéma 104 (b)*).²³⁶ Une autre stratégie consiste à masquer la fonction réactive en utilisant une fonction précurseur non réactive. La fonction aldéhyde peut, par exemple, être facilement générée à partir d'un alcène par coupure oxydante (*Schéma 104 (c)*)²³⁷ ou par oxydation douce d'un alcool (*Schéma 104 (d)*)²³⁸. Cette méthode a notamment été utilisée par Bols pour synthétiser des analogues de l'isofagomine.²³⁹ A l'inverse, le groupement azoture a été utilisé comme précurseur d'amine dans ces réactions (*Schéma 104 (e)*).²⁴⁰

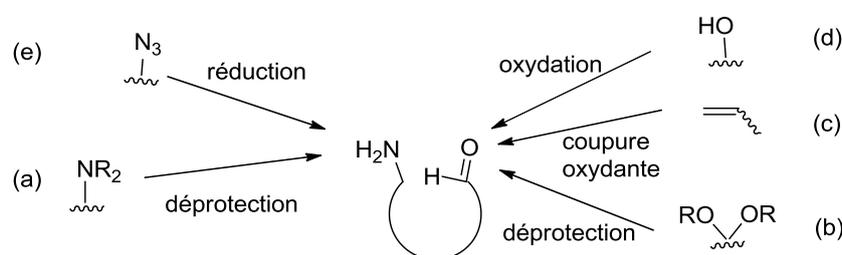


Schéma 104 : Stratégie synthétique de protection des fonctions amine ou aldéhyde

9) Par double amination réductrice

Néanmoins, face à la complexité de synthèse de précurseurs linéaires polyfonctionnalisés, l'approche qui a rencontré le plus de succès dans la synthèse de pipéridines polyhydroxylées est la double amination réductrice consistant en la réaction intermoléculaire entre une amine primaire et un

²³⁶ (a) Schaller, C.; Vogel, P.; Jäger, V. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25-35; (b) Masson, G.; Compain, P.; Martin, O. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2971-2974; (c) Soengas, R. G.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2156-2159; (d) Oulaïdi, F.; Gallienne, E.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 609-612; (e) Boucheron, C.; Desvergnès, V.; Compain, P.; Martin, O. R., Lavi, A.; Mackeen, M.; Wormald, M.; Dwek, R.; Butters, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1747-1756; (f) Boucheron, C.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3081-3084; (g) Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 47-51; (h) Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6960-6970.

²³⁷ (a) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 653-654; (b) Johnson, C. R.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6046-6050.

²³⁸ (a) Shitara, E.; Nishimura, Y.; Kojima, F.; Takeuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 343-352; (b) Nishimura, Y.; Shitara, E.; Adachi, H.; Toyoshima, M.; Nakajima, M.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *65*, 2-11.

²³⁹ Lohse, A.; Bols, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6917-6924.

²⁴⁰ (a) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007-3018; (b) Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524-1531; (c) Pawar, N. J.; Parihar, V. S.; Chavan, S. T.; Joshi, R.; Joshi, P. V.; Sabharwal, S. G.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7873-7882; (d) Calderon, F.; Doyagüez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6258-6261; (e) Fleet, G. W. J.; Namgoong, S. K.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G. S.; Winchester, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4439-4442; (f) Jotterand, N.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8973-8975.

dialdéhyde, pouvant être facilement obtenu à partir de l'alcène correspondant²⁴¹ ou par déprotection de bis-acétals²⁴² (Schéma 105).

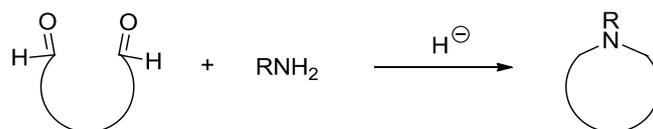


Schéma 105 : Stratégie de synthèse de pipéridines par double amination réductrice

Les travaux pionniers datent de 1990, quand Baxter et Reitz ont présenté la synthèse de la 1-désoxynojirimycine **54** par double amination réductrice entre un 5-cétoaldéhyde et une amine en présence de cyanoborohydrure de sodium.²⁴³ Cette méthode a été reprise de nombreuses fois pour la synthèse d'autres alcaloïdes naturels, notamment par les groupes de Bols (pour la synthèse de l'isofagomine **53**)²⁴⁴ et de Cardona.²⁴⁵

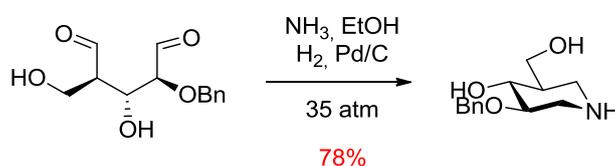


Schéma 106 : Synthèse de l'isofagomine **53** par double amination réductrice par Bols

b) Synthèse des monomères *N*-alkoxypipéridines polyhydroxylées

1) Stratégie synthétique

Nous avons choisi de construire les glycomimétiques désirés *via* une double amination réductrice non pas avec une amine, mais avec une *O*-alkylhydroxylamine (Schéma 107). Il y a de nombreux exemples dans la littérature d'utilisation des hydroxylamines *N*-alkylées dans des conditions d'amination réductrice avec un aldéhyde (Schéma 107).²⁴⁶ Cependant, malgré une recherche documentaire approfondie, nous n'avons pas trouvé d'exemple d'amination réductrice d'*O*-

²⁴¹ Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5747-5751.

²⁴² (a) Augustin, L. A.; Fantini, J.; Mootoo, D. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1182-1188; (b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7171-7174.

²⁴³ Reitz, A. B.; Baxter, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777-6780.

²⁴⁴ Jespersen, T. M.; Bols, M.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449-13460.

²⁴⁵ Matassini, C.; Mirabella, S.; Goti, A.; Cardona, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3920-3924.

²⁴⁶ Wang, J.; Stefane, B.; Jaber, D.; Smith, J. A. I.; Vickery, C.; Diop, M.; Sintim, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3964-3968.

alkylhydroxylamines avec un dialdéhyde, à part un seul exemple avec l'hydroxylamine elle-même qui a été reporté par Du et Hindsgaul.²⁴⁷

Nous avons donc entrepris la mise en place de conditions pour la double amination réductrice entre un dialdéhyde polyhydroxylé et une hydroxylamine, après avoir tout d'abord élaboré la synthèse de dialdéhydes polyhydroxylés modèles.

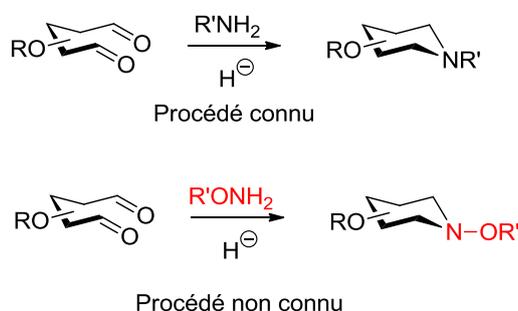


Schéma 107: Double amination réductrice

2) Synthèse de dialdéhydes polyhydroxylés : état de l'art

Différentes synthèses de 1,5-dialdéhydes polyhydroxylés ont été décrites. La première est celle utilisée par Bols pour la synthèse de l'isofagomine **53** en 1994,²⁴⁴ qui débute par l'époxyde de Cerny **218** (1,6-2,3-dianhydro-4-*O*-benzyl- β -D-mannopyranose).²⁴⁸ Bien que décrit pour la première fois dans les années 1970, les applications synthétiques des dérivés de l'époxyde de Cerny ont été limitées, vraisemblablement en raison de sa tendance à s'isomériser en milieu basique et de sa préparation laborieuse.^{248,249} Bols et son équipe ont préparé l'époxyde de Cerny **218** à partir de lévoglucosane **219** (1,6-anhydro- β -D-glucopyranose) en quatre étapes peu efficaces. La préparation des dérivés de l'époxyde de Cerny a récemment été simplifiée par Xue et Guo, qui ont proposé une séquence en trois étapes à partir du D-glucal **80** commercial.²⁵⁰ Selon ce protocole, le composé iodé **220** est obtenu par

²⁴⁷ Du, M.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1997**, 395-397.

²⁴⁸ (a) Cerny, M.; Kalvoda, L.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1968**, 33, 1143-1156; (b) Cerny, M.; Pecka, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1973**, 38, 132-142; (c) Cerny, M.; Stanek, J.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1969**, 34, 849-858; (d) Cerny, M.; Trnka, T.; Beran, P.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1969**, 34, 3377-3382; (e) Trnka, T.; Cerny, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1971**, 36, 2216-2225.

²⁴⁹ (a) Murray, T. P.; Singh, U. P.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2132-2138; (b) Ranganayakulu, K.; Singh, U. P.; Murray, T. P.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 988-992; (c) Grindley, T. B.; Reimer, G. J.; Kralovec, J.; Brown, R. G.; Anderson, M. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1065-1071; (d) Leteux, C.; Veyrieres, A.; Robert, F. *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 119-130.

²⁵⁰ Xue, J.; Guo, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6487-6489.

une iodoéthérisation du D-glucal **80**.^{249d} Le traitement de **220** par du NaH et un agent alkylant fournit directement l'époxyde **218** avec la régiosélectivité désirée (Schéma 108).²⁵¹

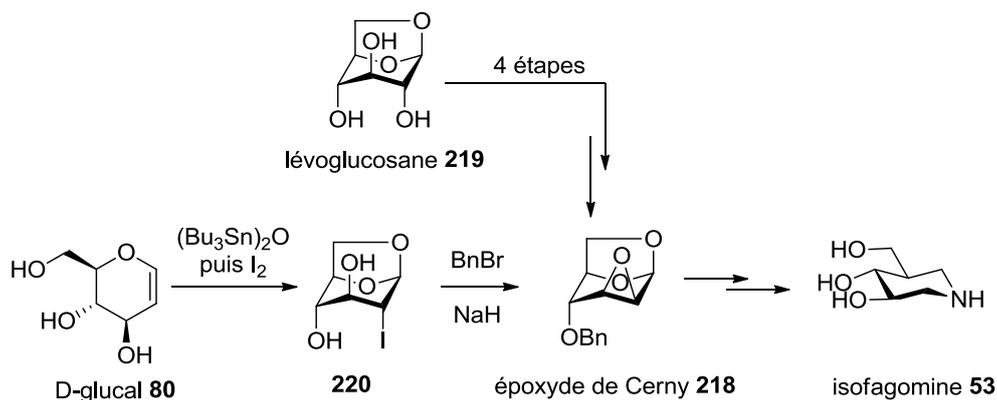


Schéma 108 : Synthèse de l'époxyde de Cerny **218** par Xue et Guo vs synthèse par Bols

A partir de cet époxyde **218**, Bols a introduit un groupement hydroxyméthyle en position C2 par ouverture de l'époxyde avec le bromure de vinylmagnésium dans le THF à reflux, suivie par un clivage oxydant du groupement vinyle *via* une ozonolyse. L'aldéhyde correspondant est directement converti en dérivé hydroxyméthylé par réduction par le borohydrure de sodium pour donner le composé **221**. Le clivage de la liaison 1,6-anhydro est réalisé grâce à l'acide sulfurique à reflux aboutissant au composé **222**. Le clivage du lactol obtenu par NaIO_4 , a donné le pentodialdose **223**. Un échantillon a été réduit en diol **224** par le borohydrure de sodium pour vérifier l'efficacité du clivage oxydant (Schéma 109).²⁴⁴

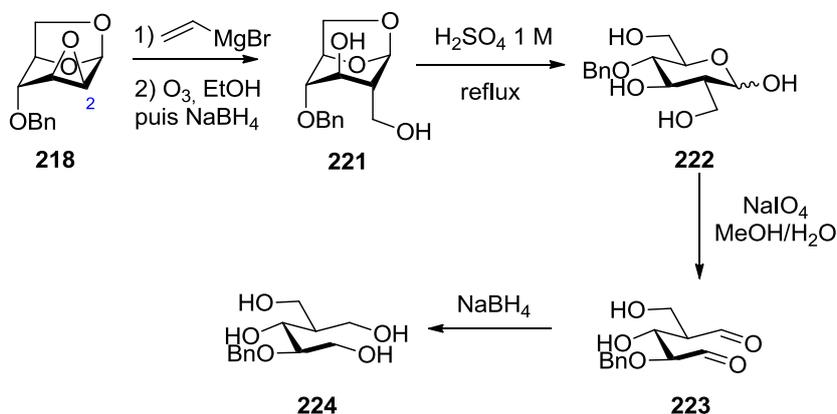


Schéma 109 : Synthèse de dialdéhydes 1,5 via l'époxyde de Cerny **218** par Bols

Mehta et Mohal ont décrit la synthèse d'un 1,5-dialdéhyde **225** à partir d'un précurseur cyclopentène **226** par clivage oxydant de la double liaison.²³⁴ Ils accèdent au cyclopentène par fragmentation d'un dérivé complexe du norbornène en huit étapes.²⁵² L'alcool bicyclique **227**, après

²⁵¹ Arndt, S.; Hsieh-Wilson, L. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4179-4182.

²⁵² Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5791-5794.

acétylation, subit une hydroxylation fournissant le diol *exo* **228**. Une protection-déprotection one-pot initiée grâce à l'Amberlyst® aboutit au dérivé 7-norbornanone **229**. Une réduction stéréosélective du carbonyle par la face opposée au groupe acétonide, suivie d'une métylation de l'alcool obtenu génère le composé **230**. L'hydrolyse de l'acétate est suivie d'une oxydation, ce qui permet l'obtention de la cétone **231**. Le cyclopentène **226** est alors obtenu par fragmentation de **231**. Le dialdéhyde **225** obtenu par clivage oxydant de ce cyclopentène n'a pas été isolé, mais engagé directement dans l'étape suivante (*Schéma 110*).

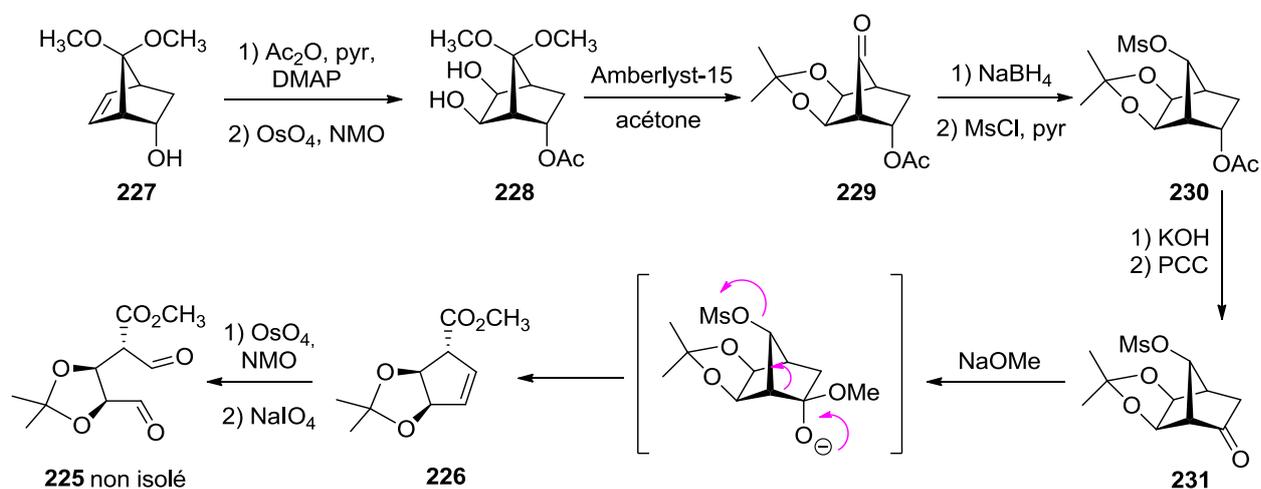


Schéma 110 : Synthèse de 1,5-dialdéhyde par fragmentation d'un dérivé norbornyle

En 2001, Driguez a utilisé un produit de départ saccharidique **232** afin d'obtenir un dialdéhyde 1,5 **233**. L'acétylation du composé **232**, catalysée par l'acide sulfurique, suivie par la désacétylation de l'alcool anomérique, a fourni le triol **234**, qui subit alors un clivage oxydant afin d'obtenir le dialdéhyde **233** souhaité (*Schéma 111*). Celui-ci est engagé directement dans l'étape suivante.¹²⁵

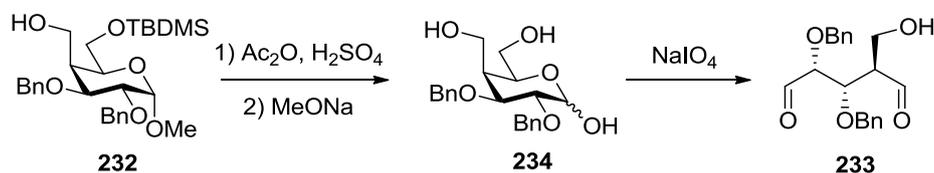


Schéma 111 : Synthèse de 1,5-dialdéhyde par Driguez

Cardona, en 2012, a utilisé la même stratégie en utilisant cette-fois le D-mannose **235** comme produit de départ. Celui-ci en présence d'un excès d'acétone et d'iode a fourni l'alcool **236**, qui a été benzylé en conditions de transfert de phase, pour donner le composé totalement protégé **237**. Le clivage régiosélectif du groupement 5,6-isopropylidène par l'acide acétique aqueux mène au diol **238**. Celui-ci a été mis en présence de métapériodate de sodium supporté sur silice, pour conduire à l'aldéhyde **239**. Le clivage du groupement benzyle libère le second aldéhyde **240** (*Schéma 112*).²⁴⁵

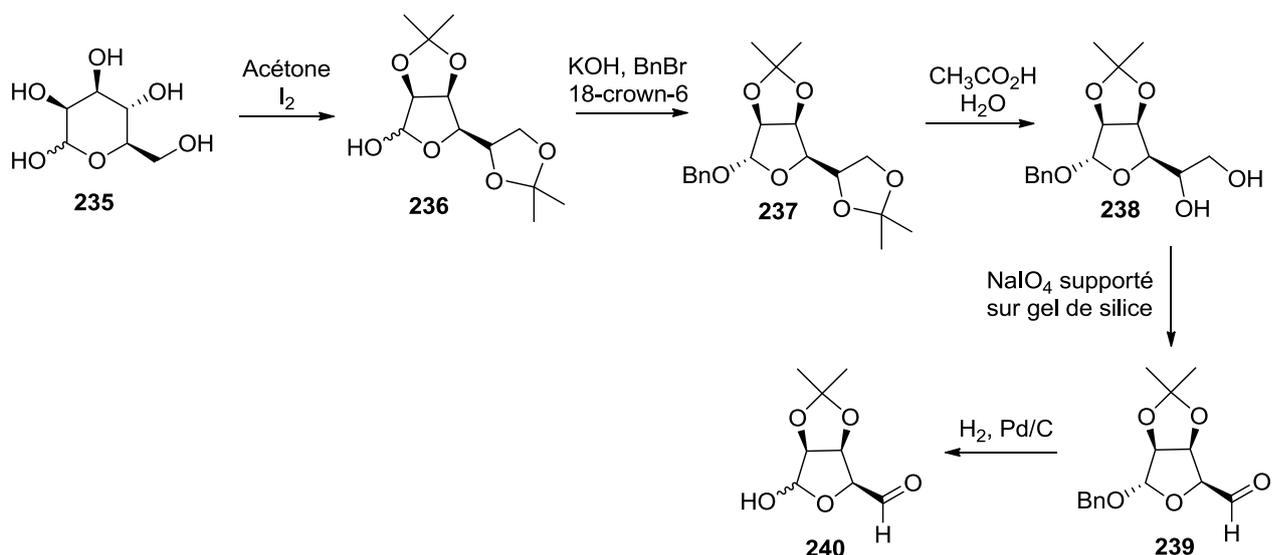


Schéma 112 : Synthèse de 1,5-dialdéhyde par Cardona

3) Application à nos substrats : travaux préliminaires (effectués par le Dr. Gaëlle Malik)

Dans notre synthèse, nous souhaitons avoir accès au dialdéhyde **241** dans un premier temps, puis une fonction O-NHR devra pouvoir être introduite à la place d'un groupe benzyloxy. Pour cela, la synthèse du dialdéhyde **241** doit être suffisamment flexible. Il a donc été choisi d'obtenir ce dialdéhyde à partir d'un intermédiaire cyclopenténique **242** obtenu à partir d'un cyclopentène connu optiquement pur (-)-**243** (Schéma 113).

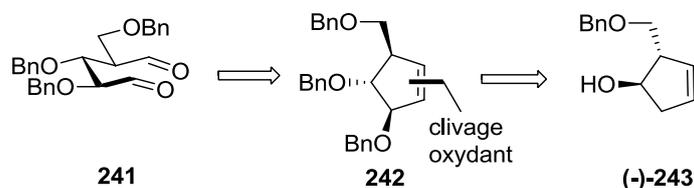


Schéma 113 : Synthèse proposée du 1,5-dialdéhyde **241** à partir d'un intermédiaire cyclopentène **242** (rétrosynthèse)

Ce cyclopentène (-)-**243** est un intermédiaire fréquent dans la synthèse de carbosucres et de nucléosides carbocycliques.²⁵³ Parmi les approches de la littérature pour obtenir (-)-**243**, nous avons

²⁵³ (a) Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Youds, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 255-256; (b) Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Evans, D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Stephenson, L.; Youds, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 549-554; (c) Ezzitouni, A.; E. Marquez, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1073-1078; (d) Ezzitouni, A.; Russ, P.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4870-4873; (e) Gathergood, N.; Knudsen, K. R.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1014-1017; (f) Woll, M. G.; Fisk, J. D.; LePlae, P. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12447-12452; (g) Ludek, O. R.; Meier, C. *Synthesis* **2003**, 2101-2109; (h) Ludek, O. R.; Krämer, T.;

choisi une modification de celle décrite par Gellman.^{253f} Le cyclopentadiénylure de sodium **244** est alkylé par le chlorure de benzyloxyméthyle (BOMCl) dans le DMF, plutôt que le THF, empêchant ainsi l'isomérisation de l'adduit initial qui est sensible. La désymétrisation directe par réaction du diène intermédiaire avec le (+)-diisopinocampéylborane ((+)-Ipc₂BH),²⁵⁴ suivie par un traitement oxydant, a fourni le cyclopentène (-)-**243** avec un rendement satisfaisant de 49%²⁵³ⁱ et une pureté énantiomérique de 99%, sur une échelle de 40 mmol. Cet alcool a ensuite subi une époxydation par le *m*-CPBA, aboutissant aux deux époxydes diastéréoisomères **245a** et **245b** dans un ratio de 3:1 en faveur de l'époxyde désiré *syn* **245a** grâce à l'assistance du groupement hydroxyle directeur. Avec Mo(CO)₆ comme catalyseur pour l'époxydation directe et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle comme oxydant,^{253e,253g} le rendement en époxyde désiré **245a** n'a pas pu être supérieur à 68%. Après méthylation, l'époxyde **246** est ouvert régiosélectivement par l'alcool benzylique en présence d'une quantité catalytique de BF₃•OEt₂ pour donner l'alcool **247** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec 74% de rendement. La régiosélectivité de l'ouverture peut être expliquée par des facteurs stériques, l'attaque se faisant du côté le moins encombré. L'alcool résultant est ensuite protégé avec du bromure de benzyle en présence de NaH pour donner le cyclitol **248** avec 82% de rendement (*Schéma 114*).

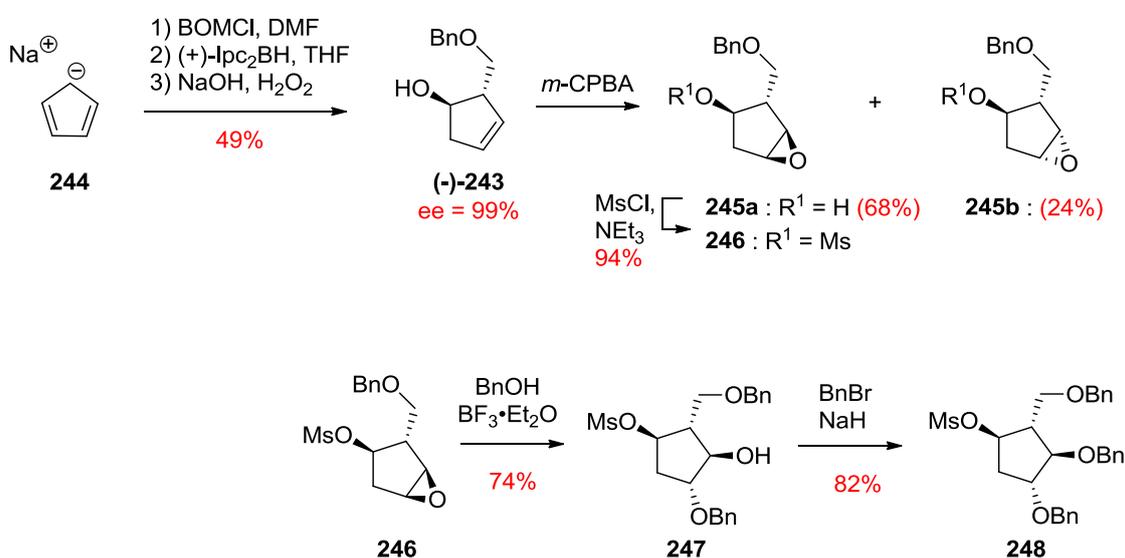


Schéma 114 : Préparation d'un cyclopentane hautement fonctionnalisé 248

L'élimination du groupement mésyle s'effectue grâce au méthanolate de sodium à température ambiante générant le produit **242** désiré (produit de Hofmann) avec 72% de rendement et un sous-produit correspondant au produit de Zaitsev **249** avec 7% de rendement. L'élimination du produit minoritaire s'effectue par HPLC préparative (*Schéma 115*).

Balzarini, J.; Meier, C. *Synthesis* **2006**, 1313-1324; (i) Ludek, O. R.; Marquez, V. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8461-8467; (j) Jessel, S.; Meier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1702-1713.

²⁵⁴ Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947.

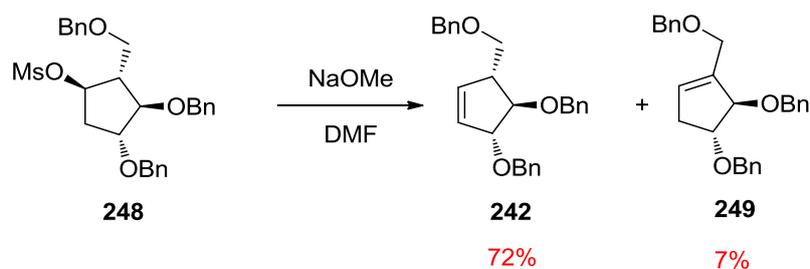


Schéma 115 : Synthèse du cyclopentène 242

L'étape suivante consiste à effectuer le clivage oxydant de la double liaison en dialdéhyde. L'utilisation du tétr oxyde d'osmium et du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO),²⁵⁵ suivie par un traitement au PIDA, fournit le trihydroxydialdéhyde protégé **241** (*Schéma 116*). La réduction par le borohydrure de sodium a permis d'obtenir le diol **250** avec 84% de rendement, ce qui confirme indirectement l'efficacité de l'étape de coupure oxydante.

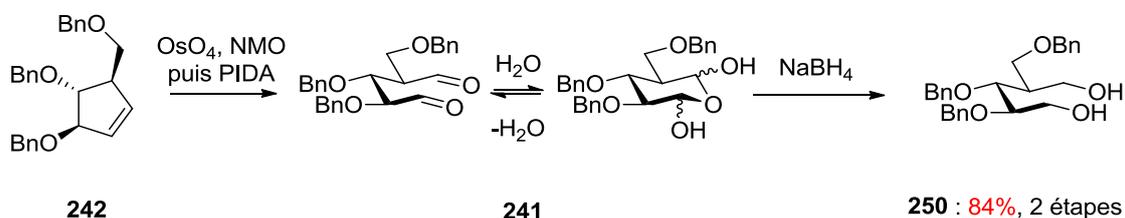


Schéma 116 : Préparation du dialdéhyde 241

c) Double amination réductrice (DAR) avec une hydroxylamine et étude conformationnelle des *N*-alkoxy-pipéridines obtenues : travaux préliminaires (effectués par le Dr. Gaëlle Malik)

1) Mise au point de conditions pour la DAR avec une hydroxylamine

Les conditions de DAR mises en place au laboratoire procèdent en deux étapes. La réaction du dialdéhyde avec 2,5 équivalents d'hydroxylamine permet la synthèse d'une dioxime intermédiaire, réduite *in situ* par le cyanoborohydrure de sodium. Durant ces deux étapes, la formation de la dioxime en présence de tamis moléculaire 3 Å est suivie par une analyse LC-MS, et le cyanoborohydrure de sodium est ajouté une fois avoir atteint une conversion complète en dioxime (environ 2,5 h). Ceci est important pour la formation efficace de l'hydroxylamine cible. A partir du dialdéhyde **241** et en présence d'*O*-allylhydroxylamine, on peut obtenir la *N*-allyloxypipéridine **251** correspondante avec

²⁵⁵ Nicolaou, K. C.; Adsool, V. A.; Hale, C. R. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552-1555.

89% de rendement. En raison de l'instabilité des liaisons *N*-alkoxy²⁵⁶ ou *N*-hydroxy²⁵⁷ dans des conditions d'hydrogénation catalysées au palladium, BCl₃, connu pour sa compatibilité avec la fonction hydroxylamine,¹⁹² a été sélectionné comme réactif de choix pour la déprotection des groupements benzyle. **251** peut donc être déprotégé par le BCl₃ pour donner l'analogue *O*-allylhydroxylamine **252** de l'isofagomine (Schéma 117).

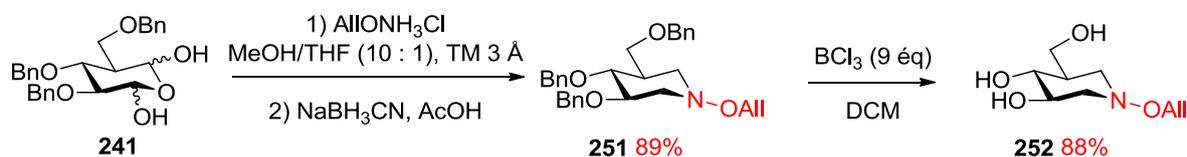


Schéma 117 : DAR entre le dialdéhyde **241** et une hydroxylamine

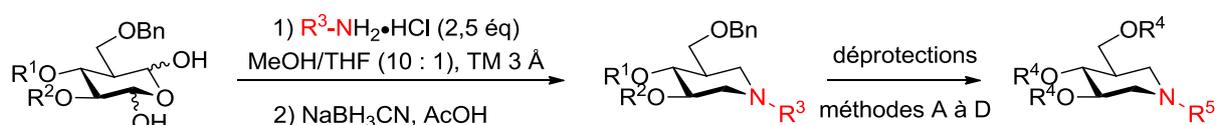
Avec ces conditions en main, le champ d'application de la réaction a été évalué en faisant varier la nature des hydroxylamines et du dialdéhyde (Tableau 17). L'utilisation de la *O*-benzylhydroxylamine fournit les *N*-benzyloxy-pipéridines **253**, **254** et **255** avec de très bons rendements (77–87%) avec différents dialdéhydes (entrées 1, 3 et 4, Tableau 17). La présence de groupements hydroxyles non protégés n'affecte pas la DAR (entrées 1 et 3, Tableau 17). Curieusement, la DAR avec le tribenzyloxydialdéhyde **256** et la benzylamine résulte en la formation de l'isofagomine protégée **257** avec un rendement significativement plus bas (18%) (entrée 5, Tableau 17). L'utilisation d'*O*-allyle hydroxylamine donne les *N*-allyloxy-pipéridines **258** et **259** avec d'excellents rendements avec les mêmes dialdéhydes que précédemment (entrées 7 et 8, Tableau 17). De plus, la *O*-(*p*-méthoxybenzyl)hydroxylamine (entrée 9, Tableau 17) fournit la pipéridine **260** correspondante avec un bon rendement. Finalement, des hydroxylamines plus fonctionnalisées ont été évaluées, telles que des hydroxylamines dérivées du glucose et des hydroxylamines portant des esters ou des alcynes.²⁵⁷ La DAR avec ces hydroxylamines portant un ester ou un alcyne fournit les *N*-alkoxy-pipéridines **261** et **262** avec de bons rendements (entrées 11 et 12, Tableau 17). Le pseudo-disaccharide **263** a été obtenu avec un rendement similaire (entrée 13, Tableau 17). Globalement, il est clair que ce protocole est compatible avec un grand nombre de fonctions sur l'hydroxylamine et différents types de dialdéhydes type saccharide. La majorité de ces dérivés a été déprotégée pour donner les *N*-alkoxy-pipéridines cibles, toutes analogues à l'isofagomine mais présentant l'oxygène de la fonction N-O liée à différents groupes fonctionnels (Tableau 17). Afin d'enlever les fonctions benzyle, la méthode mise en place précédemment, avec BCl₃, a été choisie (Tableau 17, méthode B). Par exemple, le pseudo-disaccharide **264** a pu être obtenu avec 61% de rendement, par clivage des groupes benzyle via une désacylation de Zemplén suivie par un traitement au BCl₃ (entrée 13, Tableau 17, méthode D). Ce mime d'isomaltose diffère simplement d'un pseudo-disaccharide

²⁵⁶ (a) Cope, A. C.; Foster, T. T.; Towle, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929-3934; (b) Miyabe, H. *Synlett* **2012**, 1709-1724.

²⁵⁷ Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3972-3975.

synthétisé par Bols en 1996 par la présence de l'atome d'oxygène lié à l'azote et qui est décrit comme étant un fort inhibiteur de glycosidase.¹²⁴ La *N*-hydroxyisofagomine **265**, qui est proche de la *N*-hydroxy-1-désoxymannojirimicine et des *N*-hydroxypyrrolidines polyoxygénées précédemment décrites par Py,¹⁹² a pu être obtenue à partir de la *N*-hydroxypipéridine PMB-protégée par traitement au BCl₃ dans les conditions mentionnées précédemment (*entrée 9, Tableau 17*). Comme alternative orthogonale à l'utilisation de BCl₃, le groupement peut être clivé par l'action du TFA dans le CH₂Cl₂ pour donner le composé benzylé **266** avec 74% de rendement (*entrée 10, Tableau 17, méthode C*). Finalement, les pipéridines simples ont été obtenues avec de bons rendements par action de BBr₃ (*Tableau 17, méthode A*), qui clive la liaison N-O en plus de cliver les éthers de benzyle, contrairement à BCl₃ (*entrées 1 et 4, Tableau 17*).

Tableau 17 : Champ d'application de la double amination réductrice (DAR)



Entrée	Produit de double amination réductrice				Déprotection (méthode)	Produit de déprotection		
	R ¹	R ²	R ³	Rdt %		R ⁴	R ⁶	Rdt %
1	Bn	H	OBn	81	A	H	H	85
2	id	id	id	id	B	H	OBn	93
3	H	H	OBn	77	-	-	-	-
4	Bn	Bn	OBn	87	A	H	H	72
5	Bn	Bn	Bn	18	-	-	-	-
6	id	id	id	id	B	H	OBn	90
7	H	H	OAll	81	B	H	OAll	79
8	Bn	Bn	OAll	89	B	H	OAll	88
9	Bn	Bn	OPMB	90	B	H	OH	96
10	id	id	id	id	C	Bn	OH	74
11	Bn	Bn		76	B	H		46
12	Bn	Bn		72	-	-	-	-
13	Bn	Bn		70	D, B	H		61

Méthodes de déprotection : A : BBr₃, B : BCl₃, C : TFA/DCM, D : MeONa puis BCl₃

2) Etude conformationnelle des N-alkoxy-pipéridines obtenues

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, nous pensons que les *N*-alkoxy-pipéridines préparées auront une barrière d'inversion de l'atome d'azote d'approximativement 15 kcal.mol⁻¹. Le spectre RMN ¹H de ces *N*-alkoxy-pipéridines se présente sous forme de signaux non résolus à température ambiante ; ceci suggère une interconversion conformationnelle lente sur le temps d'acquisition de la RMN. Quand l'échantillon est chauffé à 100 °C dans le DMF-*d*₇, un spectre bien défini représentant une conformation moyenne peut être obtenu, et tous les composés ont été caractérisés dans ces conditions. Par contre, quand la température pour l'acquisition est abaissée à -10 °C, des spectres ¹H et ¹³C relativement bien résolus et montrant des signaux distincts pour les deux conformères/épimères peuvent être obtenus, avec probablement l'isomère équatorial majoritaire. L'énergie libre d'activation (ΔG^\ddagger) pour le processus dynamique a été déterminée par spectroscopie RMN à température variable. Les spectres RMN ¹H et ¹³C de **259** ont donc été enregistrés sur une gamme de températures de -10 °C à 95 °C. Dans le spectre RMN ¹H, l'effet le plus prononcé a été observé pour le groupement CH₂ de l'allyle lié à la liaison N-O. Ces deux protons diastéréotopiques sont inéquivalents à 95 °C et forment chacun un triplet de doublet, les deux signaux se superposants. A basse température (-10 °C), ces deux protons sont équivalents et forment pour chaque conformère deux triplets de doublet bien distincts (*Figure 28*). On note qu'on n'observe pas la constante géminale.

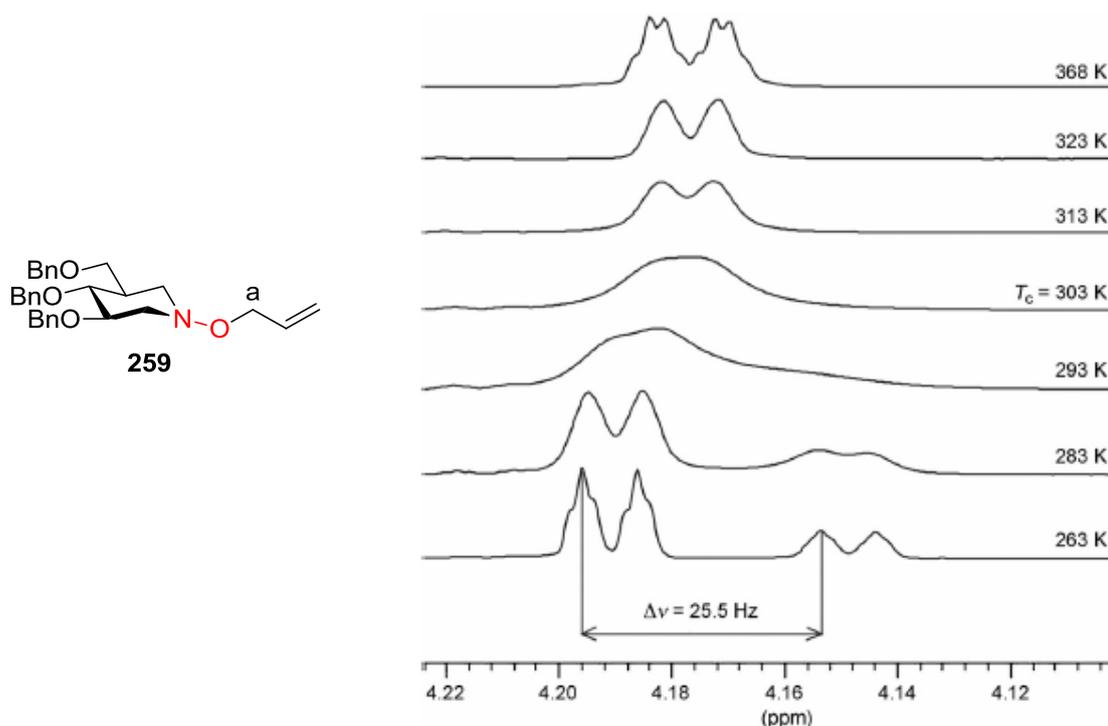


Figure 28 : Région sélectionnée des spectres RMN ¹H (DMF-*d*₇, 600 MHz) enregistrés à différentes températures de -10 °C à 95 °C ($\delta = 4,12\text{--}4,22$ ppm; protons allyliques a).

Le point de coalescence des deux séries de signaux est observé à 30 °C approximativement pour **259**. L'énergie libre d'activation, ΔG^\ddagger (kcal.mol⁻¹), pour le processus dynamique à la température de coalescence* (Tc en K) a été estimée en mesurant la différence de fréquence maximum entre les signaux des deux espèces échangées à basse température ($\Delta\nu$ en Hz) et par application de l'équation (1).²⁵⁸

$$\Delta G_c^\ddagger = 4,575 \times 10^{-3} T_c [9,972 + \log(T_c / \Delta\nu)] \quad (1)$$

Comme la barrière estimée ΔG_c^\ddagger pour le processus d'inversion est indépendante de la température, nous avons également calculé la constante de vitesse d'interconversion (k) et déduit le temps de demi-vie correspondant ($t_{1/2}$), à 293 K, de la manière standard pour les processus du premier ordre selon l'équation (2) et (3).

$$k = (k_b T / h) e^{(-\Delta G_c^\ddagger / RT)} \quad (2) \quad \begin{aligned} k_b &= \text{constante de Boltzmann } (1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}) \\ h &= \text{constante de Planck } (6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}) \\ R &= \text{constante des gaz parfaits } (1,987 \text{ cal.deg.mol}^{-1}) \end{aligned}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k \quad (3)$$

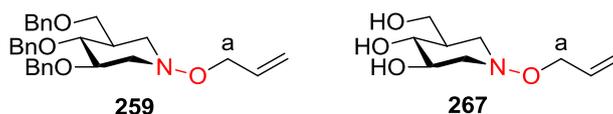
Les composés **259** et **267** montrent une faible barrière d'inversion autour de 14.5 kcal.mol⁻¹ et une faible demi-vie (*Tableau 18*). À 263 K, le composé **259** existe donc probablement sous forme d'un mélange d'isomères 1:2,5, alors que **267** présente un ratio d'isomères de 1:5,2 à la même température. Il est supposé que l'isomère majoritaire est le conformère chaise avec le substituant allyloxy en position équatoriale. Les faibles demi-vies à température ambiante déterminées pour **259** et **267** sont en accord avec les valeurs de la littérature pour l'inversion conformationnelle des pipéridines²⁵⁹ et sont plus élevées que les valeurs standard pour l'inversion d'atome d'azote pyramidal dans les amines ; ceci est cohérent avec l'augmentation de la barrière d'inversion de l'azote après introduction de substituants électro-négatifs.²⁶⁰ Bien que des études RMN-VT n'aient pas été conduites sur des *N*-alkoxy-pipéridines à notre connaissance, des études ont été menées sur des *N*-alkoxy-pyrrolidines,²⁵⁸ sur des hydroxylamines acycliques,^{210b,211} et sur des hydroxylamines endocycliques à six chaînons^{210a} et des valeurs similaires ont été obtenues. Globalement, les barrières d'inversion mesurées pour **259** et **267** sont en accord avec nos hypothèses initiales quant à l'adaptation des mimes sur des cibles biologiques.

²⁵⁸ Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*; Academic Press: London, 1982.

²⁵⁹ Lambert, J. B.; Keske, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 620-622.

²⁶⁰ Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley: Chichester, 2007.

Tableau 18 : Barrière d'échange et temps de demi-vie déterminés par spectroscopie RMN-VT pour 259 et 267



Composé	Signal $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ observé	T_c (K)	$\Delta\nu$ (Hz)	ΔG_c (kcal.mol $^{-1}$)	$t_{1/2}^{293\text{K}}$ (ms)
259	H _a	293	35,0	14,6	8,8
267	H _a	288	25,1	14,5	7,4

Remarque : Du fait de la complexité des spectres RMN obtenus à température ambiante et de la nature complexe du dialdéhyde, le suivi LC/HRMS s'est avéré être d'une aide capitale dans tout ce projet. Il nous a permis de faire des suivis de réaction et d'émettre des hypothèses sur la nature des intermédiaires et/ou des produits obtenus. De nombreuses structures seront donc postulées dans la suite de ce manuscrit.

III. Introduction d'une fonction O-NHR en position 3 du cycle pipéridine

a) Méthodologie

Le développement de conditions efficaces pour la double amination réductrice entre une hydroxylamine et un dialdéhyde modèle a validé notre stratégie. Afin d'accéder aux glycomimétiques désirés, la synthèse d'un dialdéhyde polyhydroxylé possédant un groupement ONHR (avec R = groupe protecteur) dans la future position 3 a été ensuite étudiée. Au vu de la stratégie employée pour la synthèse des dialdéhydes polyhydroxylés simples, ce dialdéhyde pourrait être obtenu à partir du cyclopentène correspondant (Schéma 118).

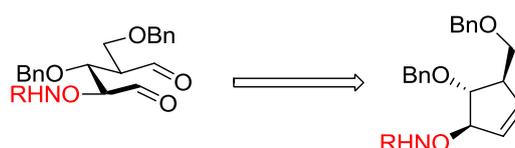


Schéma 118 : Stratégie synthétique d'obtention du dialdéhyde possédant un groupement ONHR

L'introduction du groupement O-NHR sur ce composé a d'abord été envisagée par réaction de Mitsunobu à l'aide d'un réactif de type HONRR' (FmocNH-OH, BocNH-OH et (Ns)₂-N-OH), devant mener à une inversion de configuration sur la position visée, mais aucun des essais n'a cependant

permis d'obtenir le produit souhaité. Un réactif de Mitsunobu plus classique a été envisagé, le *N*-hydroxyphthalimide, pouvant être déprotégé par action de l'hydrazine. Cette approche est la méthode la plus couramment employée pour la synthèse des hydroxylamines. Récemment, l'équipe de Badet a publié une version supportée du *N*-hydroxyphthalimide permettant ainsi d'éviter les problèmes de purification classiques rencontrés dans les réactions de Mitsunobu.²⁶¹ Des conditions de Mitsunobu (DIAD, PPh₃) ont donc été testées sur le composé (+)-**243** modèle. L'hydroxylamine **268** correspondante a été obtenue avec un rendement de 90%. La coupure oxydante de l'alcène a ensuite été réalisée par action du periodate de sodium en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium. Le dialdéhyde **269** n'a pas pu être caractérisé sous sa forme réduite **270**, car l'action du borohydrure de sodium s'est avérée incompatible avec la présence du groupement phthalimide. La double amination réductrice de ce dialdéhyde a été réalisée directement sur le brut réactionnel (dialdéhyde et bis-hémiacétal identifiés par ESI-MS) avec l'*O*-benzylhydroxylamine dans les conditions one-pot décrites précédemment pour donner le composé **271** avec des rendements faibles de 22 à 26% (Schéma 119).

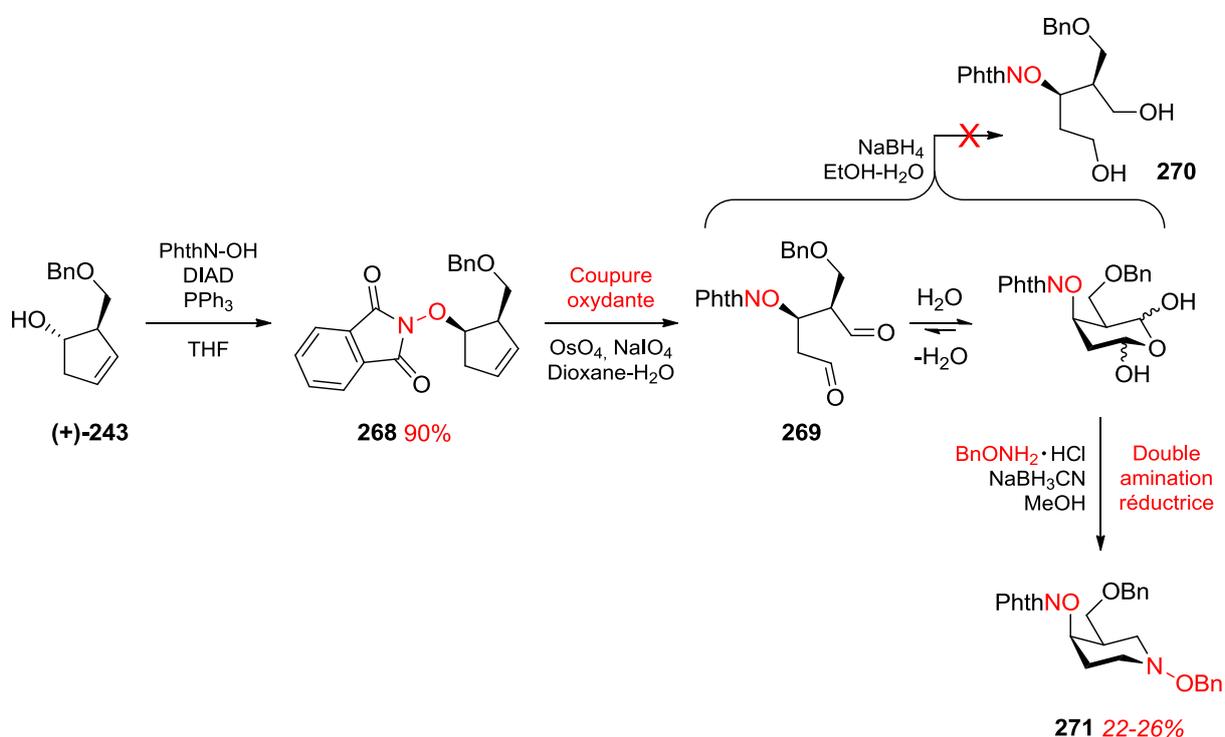


Schéma 119 : Stratégie par Mitsunobu pour l'introduction d'un groupement O-NHR

Une autre approche par S_N2 a alors été envisagée, décrite par le groupe de Defoin, qui consiste en une séquence en trois étapes : formation d'un mésylate à partir de l'alcool, substitution par le *N*-hydroxycarbamate de *tert*-butyle puis déprotection du groupement Boc en conditions acides.²⁶² Cette

²⁶¹ Maillard, L. T.; Benohoud, M.; Durand, P.; Badet, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6303-6312.

²⁶² Albrecht, S.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Synthesis* **2006**, 1635-1638.

approche a été testée sur le composé (+)-**243**. La formation d'un triflate par le réactif de Comins a fourni le composé **272** mais celui-ci n'a pas pu être isolé à température ambiante. L'installation d'un brome sur ce même composé (+)-**243** par réaction avec CBr₄ en présence de PPh₃ et de pyridine a permis l'obtention de **273**. Cependant, les conditions de S_N2, que ce soit avec FmocNH-OH ou (Ns)₂NOH n'ont pas permis d'accéder à l'hydroxylamine souhaitée (Schéma 120).

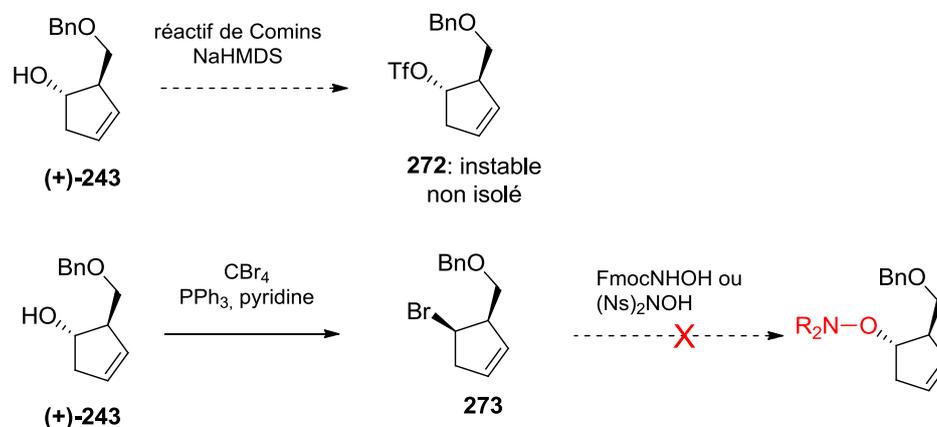


Schéma 120 : Stratégie par S_N2 pour l'introduction d'un groupement O-NHR

La troisième approche envisagée consiste en l'amination directe d'alcools sur l'oxygène. Cette approche possède l'avantage de ne pas toucher à la configuration du carbone portant la fonction hydroxyle. Trois types d'agents électrophiles d'amination ont été décrits à ce jour :

- la *chloramine* qui n'a donné que des rendements faibles de 30 à 40% lors de l'amination de simples alkoxydes métalliques (avec un excès de 40 équivalents d'alkoxyde),²⁶³
- le *MSH* (*O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine)²⁶⁴ qui a montré très récemment des résultats prometteurs pour l'amination d'alcools,²⁶⁵
- des *oxaziridines* judicieusement substituées²⁶⁶ qui ont permis d'obtenir des rendements très satisfaisants sur bon nombre d'alkoxydes.

La chloramine ainsi que le MSH ont été testés sur le composé (+)-**243**, mais sans succès (obtention uniquement du produit de départ). Le groupe de Knight a décrit l'utilisation d'une oxaziridine *N*-Boc très électrodéficente pour synthétiser diverses hydroxylamines RONH-Boc.^{266b} Cependant, après essai de ces conditions sur le substrat (+)-**243**, seul le composé R-O-Boc a été obtenu. Le groupe d'Ellman a décrit, quant à lui, l'utilisation de la 3,3'-di-*tert*-butyloxaziridine, synthétisée en une étape à partir de

²⁶³ Truitt, P.; Long, L. M.; Mattison, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2829-2829.

²⁶⁴ (a) Mendiola, J.; Rinco, J. A.; Mateos, C.; Soriano, J. F.; Frutos, O. d.; Niemeier, J. K.; Davis, E. M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 263-267; (b) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3133-3135; (c) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

²⁶⁵ (a) Sun, R.; Lü, M.; Chen, L.; Li, Q.; Song, H.; Bi, F.; Huang, R.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11376-11391; (b) Yamawaki, K.; Nomura, T.; Yasukata, T.; Uotani, K.; Miwa, H.; Takeda, K.; Nishitani, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6716-6732.

²⁶⁶ (a) Choong, I. C.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6528-6529; (b) Foot, O. F.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* **2000**, 975-976.

l'imine correspondante.^{266a} Les conditions optimisées d'Ellman sont la formation de l'alkoxyde par l'hydrure de potassium dans la DMPU puis l'addition à -40 °C de l'alkoxyde à une solution d'oxaziridine dans la DMPU. Après retour à température ambiante, l'hydroxylamine RONH₂ est isolée après traitement et purification sur colonne (Schéma 121). Tous les essais réalisés pour amener un alcool par cette méthode se sont révélés infructueux.

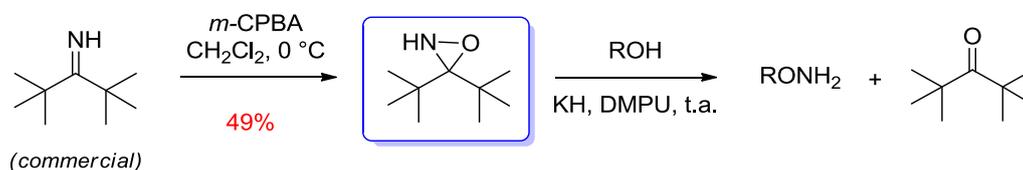


Schéma 121 : Synthèse d'hydroxylamines par Ellman

La dernière stratégie envisagée est d'introduire la fonction hydroxylamine par ouverture d'un époxyde avec un nucléophile de type HO-NR₂ (Schéma 122).

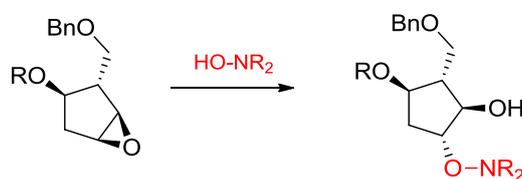


Schéma 122 : Stratégie par ouverture d'époxyde pour l'introduction d'un groupement O-NR₂

De manière surprenante, cette réaction simple *a priori* est peu documentée dans la littérature. Dans la plupart des cas, la *N*-Boc-hydroxylamine est utilisée dans des conditions basiques, menant aux *O*-β-hydroxyalkylhydroxylamines avec des rendements faibles à moyens.²⁶⁷ L'emploi fructueux du *N*-hydroxyphthalimide dans ce contexte est également décrit par Porco²⁶⁸ par catalyse avec un complexe oligosalen du cobalt.²⁶⁹

Différentes conditions ont ainsi été testées sur l'oxyde de cyclopentène **274** commercial utilisé comme époxyde modèle (Tableau 19). L'utilisation du carbonate de potassium avec la *N*-Fmoc-hydroxylamine dans les conditions de Plenkiewicz^{267d} n'a donné aucune conversion (entrée 1, Tableau

²⁶⁷ (a) Klee, N.; Wong, P. E.; Baragaña, B.; Mazouni, F. E.; Phillips, M. A.; Barrett, M. P.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4364-4366; (b) Salter-Cid, L. M.; Wang, E. Y.; Cockerill, K.; Linnik, M. D.; Victoria, E. J. USA, 2005; Vol. WO2004US25699 20040806; (c) Jaipuri, F.; Mautino, M. R.; Vahanian, N. N.; Young, W.-B.; Rossi, G.; Link, C. J. J. 2008; Vol. WO2008057235 ; (d) Buchalska, E.; Plenkiewicz, J. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 2591-2599; (e) Fruchier, A.; Moragues, V.; Pétrus, C.; Pétrus, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *2*, 173-182.

²⁶⁸ Su, S.; Acquilano, D. E.; Arumugasamy, J.; Beeler, A. B.; Eastwood, E. L.; Giguere, J. R.; Lan, P.; Lei, X.; Min, G. K.; Yeager, A. R.; Zhou, Y.; Panek, J. S.; Snyder, J. K.; Schaus, S. E.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2751-2754.

²⁶⁹ Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687-2688.

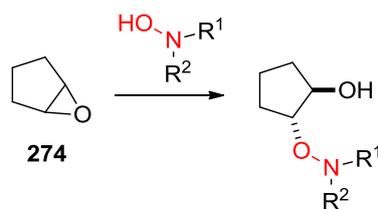
19), la catalyse par des acides de Lewis a par conséquent été examinée (*entrées 2 à 15, Tableau 19*). Cette méthode a été utilisée pour l'addition d'alcools et/ou d'amines sur des époxydes mais elle n'a pas été employée avec des hydroxylamines comme nucléophile. L'ouverture de l'époxyde **274** avec la *N*-Fmoc-hydroxylamine a été testée par catalyse au $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le dichlorométhane (*entrée 2, Tableau 19*)²⁷⁰ mais cette approche a été infructueuse. L'utilisation des acides de Lewis de type lanthanide [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$] a également échoué (*entrées 3-6, Tableau 19*). Le changement du nucléophile par la *N*-Boc-hydroxylamine ou la *N*-hydroxypipéridine, plus nucléophile, a été tout aussi infructueux, même avec différents types d'acide de Lewis [LiBr , InCl_3 , ZrCl_4 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ou $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$] (*entrées 7 à 15, Tableau 19*).

Finalement, une alternative en deux étapes a été envisagée, basée sur l'introduction intermédiaire d'une oxime en conditions basiques, utilisée comme précurseur d'hydroxylamine, suivie par une transimination en milieu acide pour donner la *O*- β -hydroxyalkylhydroxylamine attendue. Les oximes sont plus nucléophiles que les hydroxylamines en conditions basiques,²⁷¹ le groupe de Soltani Rad a récemment décrit l'ouverture de différents époxydes en milieu aqueux avec une gamme d'oximes.^{271a} Leur protocole impliquait l'utilisation d'un léger excès d'hydroxyde de potassium (1,3 éq) pour déprotoner l'oxime (1 éq), dans un mélange H_2O -DMSO (7:3) à température ambiante, suivie par l'addition d'un excès d'époxyde (1,5 éq). Des conditions similaires ont été évaluées sur l'époxyde **274** mais avec un léger excès d'oxime de l'acétophénone, puisqu'il pourrait représenter le composé le moins précieux vis-à-vis d'époxydes complexes (*entrée 16, Tableau 19*). De manière surprenante, le système de solvant utilisé par Soltani Rad n'est pas efficace pour notre époxyde modèle et seulement des traces de produit attendu ont été obtenues. Une augmentation de la température à 90 °C a mené à la formation de l'éther d'oxime désirée **275** avec un faible rendement (23%) (*entrée 17, Tableau 19*). Un changement de solvant du DMSO au DMF n'a pas permis d'augmenter le rendement à température ambiante (*entrée 18, Tableau 19*) mais le composé **275** a été obtenu avec un bon rendement à 90 °C (73%) (*entrée 19, Tableau 19*).

²⁷⁰ Malik, G.; Guinchard, X.; Crich, D. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 596-599.

²⁷¹ (a) Soltani Rad, M. N.; Behrouz, S.; Dianat, M. *Synthesis* **2008**, 2055-2064; (b) Pazenok, S.; Lui, N. 2007; Vol. US20070515820 20071103

Tableau 19 : Ouverture de la cyclopenténoxyde avec des dérivés d'hydroxylamine nucléophiles



<u>Entrée</u>	<u>Nucléophile</u>	<u>Acide de Lewis</u> <u>(cat.) ou base</u>	<u>Solvant</u>	<u>T (°C)</u>	<u>Rdt (%)</u>
1	HONHFmoc	K ₂ CO ₃	EtOH	60	0
2	HONHFmoc	BF ₃ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
3	HONHFmoc	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
4	HONHFmoc	Sc(OTf) ₃	MeCN	r.t.	0
5	HONHFmoc	Sc(OTf) ₃	THF	r.t.	0
6	HONHFmoc	Yb(OTf) ₃	THF	r.t.	0
7	HONHBoc	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
8	HONHBoc	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
9		Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
10		Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
11		LiBr	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
12		InCl ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
13		Ti(OiPr) ₄	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
14		Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
15		ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0
16		KOH	H ₂ O- DMSO	r.t.	Traces
17		KOH	H ₂ O- DMSO	90	23
18		KOH	DMF	r.t.	Traces
19		KOH	DMF	90	73

Avec ces conditions établies, le clivage de la liaison C=N a été étudié afin de libérer l'*O*-alkylhydroxylamine. Après de nombreux essais infructueux, la 2,4-dinitrophénylhydrazine en conditions acides a été efficace pour la libération de l'*O*-alkylhydroxylamine à partir d'oximes avec la génération de 2,4-dinitrophénylhydrazone comme sous-produit. L'oxime **275** a donc été clivée pour donner, après traitement basique, l'hydroxylamine libre, qui a été protégée *in situ* par un groupement Fmoc, fournissant le composé **276** de manière quantitative (Schéma 123).

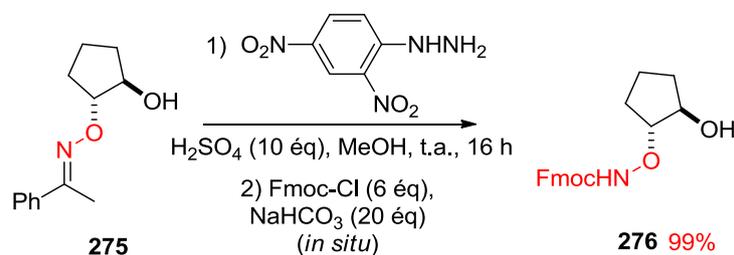


Schéma 123 : Introduction d'une fonction ONHR

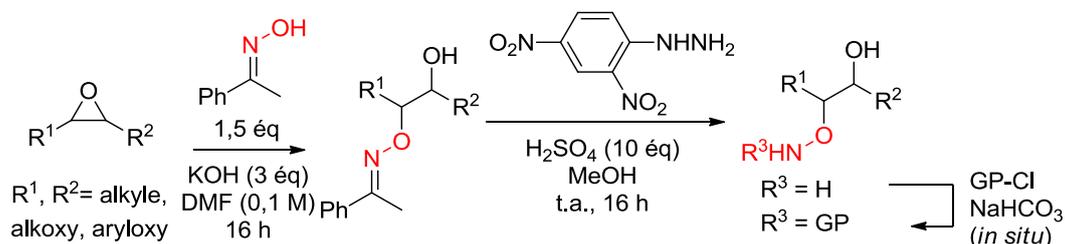
b) Application à différents époxydes

Afin d'évaluer le champ d'application de ce processus, différents époxydes ont été testés. Nous avons également examiné différents groupements protecteurs introduits *in situ* sur l'hydroxylamine. Les groupements Fmoc, Cbz, et Alloc donnent un moyen d'isoler le composé cible sous la forme d'un carbamate, clivable en conditions basiques, acides, ou métallo-catalysées. Les résultats montrent une ouverture régiosélective des époxydes terminaux avec une attaque préférentielle sur la position la moins encombrée (*entrées 1 à 6, Tableau 20*). La présence d'une double liaison ou d'un groupement aromatique n'affecte pas le rendement (*entrées 1 et 3, Tableau 20*). L'époxyde de type glycidol protégé par un PMB fournit la *O*- β -hydroxyalkyloxime **277** avec 83% de rendement. La transimination de l'oxime mène à l'hydroxylamine libre **286** avec 77% de rendement ou à **287–289** avec des rendements de 80 à 89%, selon le carbamate utilisé (*entrée 1, Tableau 20*). Un groupement hydroxyle est compatible avec l'étape d'ouverture mais fait chuter le rendement à 46% (*entrée 4, Tableau 20*). Dans le cas de l'épichlorhydrine (*entrée 5, Tableau 20*), l'époxyde, connu pour être le site le plus réactif,²⁷² a pu être ouvert pour donner **281** avec 73% de rendement. Malheureusement, la présence d'un époxyde n'est pas compatible avec le clivage de l'oxime par la 2,4-dinitrophénylhydrazine (*entrée 5, Tableau 20*). L'époxyde **281** a donc été ouvert avec un second équivalent d'oxime de l'acétophénone pour donner **282** avec un bon rendement (*entrée 6, Tableau 20*). L'époxyde de Cerny a pu être converti en *O*- β -hydroxyalkylhydroxylamine correspondante **299** avec 76% de rendement sur deux étapes (*entrée 8, Tableau 20*). La protection par un carbamate *in situ* a été aussi couronnée de

²⁷² Huber, J. E.; Raushel, J. In *e-EROS*; Crich, D., Ed.; John Wiley & Sons.

succès et **300–302** ont été obtenus avec de très bons rendements (*entrée 8, Tableau 20*). Finalement, l'époxyde **304** a été ouvert avec l'oxime de l'acétophénone à 90 °C et converti en composé protégé par un Fmoc **303** avec un bon rendement (73%) sur deux étapes (*entrée 9, Tableau 20*).

Tableau 20 : Champ d'application ; synthèse de *O*-β-hydroxyalkylhydroxylamines



Entrée	Epoxyde	<i>O</i> -Alkyl oxime	N°	Rdt (%)	<i>O</i> -Alkyl hydroxyl-amine	R ³	N°	Rdt (%)
1			277	83		H	286	77
						Fmoc	287	81
						Cbz	288	80
						Alloc	289	89
2			278	74		Fmoc	290	95
3			279	84		Fmoc	291	69
4			280	46		Fmoc	292	93
5			281	73		H	293	0
						Fmoc	294	0
6			282	86		Fmoc	295	-
						Alloc	296	61
7			283	89		Fmoc	297	-
						Alloc	298	81
8			284	89		H	299	76
						Fmoc	300	76
						Cbz	301	88
						Alloc	302	74
9			285	84		Fmoc	303	87

c) Application au 1,2-époxyde 246

Ces conditions mises au point ont alors été appliquées au dérivé 1,2-époxyde 246, qui est l'intermédiaire obtenu dans la stratégie de synthèse du dialdéhyde 241, juste avant l'ouverture d'époxyde. Etant donné la grande nucléophilie de l'oximate et la présence d'un excès de base, le produit d'ouverture 305 n'a pas été obtenu, mais un produit issu de l'ouverture et d'une élimination régiosélective du groupement mésylate sur la position la moins encombrée (306) a été isolé, avec un rendement moyen, accompagné du produit issu de l'ouverture et d'une substitution du mésylate par l'oxime de l'acétophénone 307 avec un rendement de 12% (Schéma 124). Ce rendement moyen en 306 est difficilement améliorable car le produit de départ n'est pas récupéré à la fin de la réaction. De plus, mis à part les produits isolés, aucun autre sous-produit n'est visible dans le spectre RMN ¹H du brut réactionnel. Malgré ce rendement moyen, ces conditions permettent d'effectuer deux étapes en un seul pot. On constate que la régiosélectivité de l'ouverture est identique à celle observée avec des conditions d'ouverture acides, confirmant l'influence de facteurs stériques.

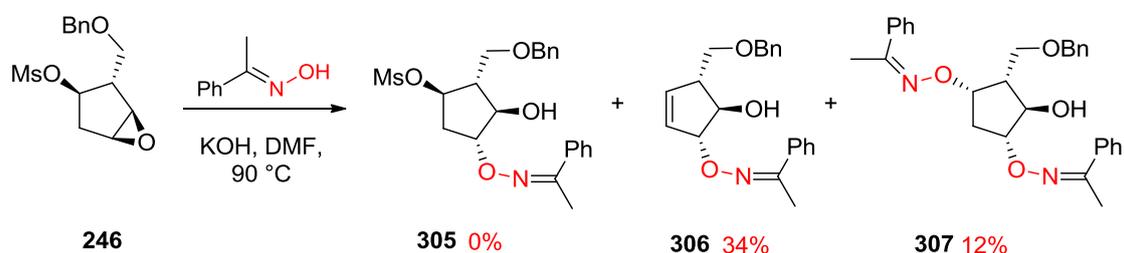


Schéma 124 : Ouverture de l'époxyde 246

IV. Construction des monomères possédant une fonction O-NHR en position 3 du cycle pipéridine

a) Critères pour le choix du groupement protecteur R

La méthode mise en place précédemment nous permet d'introduire un groupement carbamate sur l'hydroxylamine. Le choix de ce carbamate est guidé par plusieurs critères. Celui-ci devra être orthogonal aux groupements benzyle, pour pouvoir être clivé sélectivement. Ceci exclut le groupement CBz, qui se clive dans les mêmes conditions que les éthers de benzyle. Le groupement R devra également être compatible avec les conditions de la coupure oxydante et de la double amination réductrice, ce qui exclut le groupement Alloc, sensible aux conditions oxydantes, par la présence d'une

double liaison. Finalement, ce groupement devra pouvoir être clivable facilement. Au vu de ces critères, le premier choix s'est porté sur le groupement Fmoc.

b) Stratégie impliquant le groupement Fmoc

1) Introduction du groupement Fmoc

L'alcool secondaire de l'éther d'oxime **306** a été protégé par un groupement benzyle. Le groupement Fmoc a ensuite été introduit *in situ* après clivage de l'oxime par la méthode décrite précédemment avec 95% de rendement, menant au composé **308** (Schéma 125).

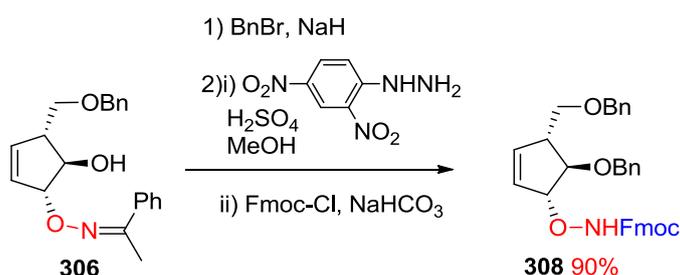


Schéma 125 : Clivage de l'oxime et introduction d'un carbamate

2) Coupure oxydante et DAR

La coupure oxydante a été évaluée sur le cyclopentène **308** en utilisant les conditions précédemment mises au point sur l'aldéhyde modèle **241** (NMO/OsO₄/PIDA). Néanmoins, une dégradation complète du produit de départ a été constatée. L'utilisation de conditions plus classiques (OsO₄ (0,02 éq) et NaIO₄ (6 éq)) permettent la conversion totale du produit de départ ; cependant le produit obtenu n'a pas pu être purifié, ni caractérisé, même après réduction par NaBH₄ (obtention d'un mélange complexe). L'ozonolyse à -78 °C dans le dichlorométhane a été mise en œuvre, suivie de la réduction de l'ozonide intermédiaire par le sulfure de diméthyle à température ambiante. Ces conditions ont permis l'obtention d'un brut réactionnel contenant le mélange dialdéhyde-bis-hémiacétal souhaité **309** (analyse par LC-MS). Ce brut a donc été placé dans les conditions de double amination réductrice et la réaction a été suivie par LC-MS. Cependant, lors de la première étape consistant à former la dioxime, la conversion n'était pas totale et une quantité significative non évolutive d'un produit possédant la même masse que la mono-oxime a été observée. Compte tenu de la stabilité de ce produit dans les conditions utilisées, il était peu probable que ce produit soit réellement de la mono-oxime. Cette réactivité peut être expliquée par la formation du pseudo-

hémiaminal correspondant **310** qui est stable et possède la même masse que la mono-oxime. En effet, la présence d'un N-H pouvant être donneur de liaison hydrogène peut expliquer cette différence de réactivité par rapport au dialdéhyde modèle **241**. En effet, la liaison hydrogène impliquant le N-H et la fonction aldéhyde proche ainsi que la présence en α d'un groupe électroattracteur, pourrait rendre le carbone du carbonyle plus électrophile. La formation de cet hémiaminal peut alors résulter de deux mécanismes. En supposant que le second aldéhyde soit sous forme oxime, celle-ci pourrait alors attaquer l'aldéhyde activé pour former **310**. On peut également supposer que l'aldéhyde en α de la fonction O-NHFmoc étant très activé va subir l'attaque de l'hydroxylamine en premier, qui avant l'étape de déshydratation va attaquer le second aldéhyde (Schéma 126).

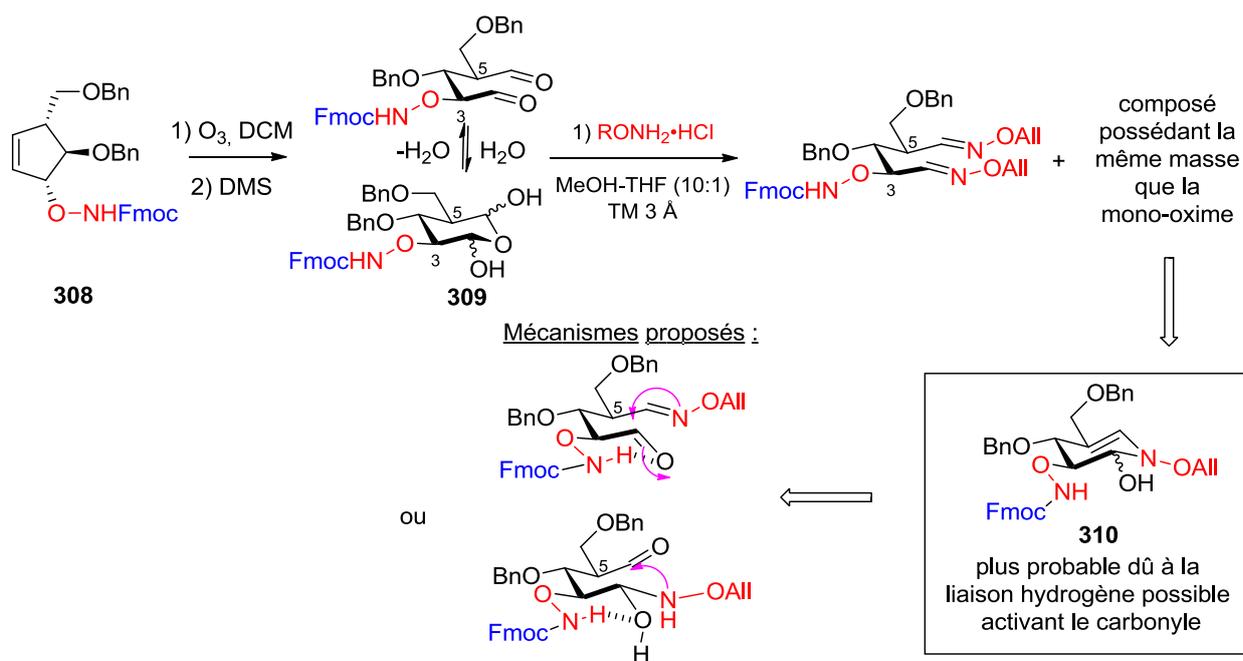


Schéma 126 : Clivage oxydant et DAR du composé **308**

Afin de minimiser ces interactions de type liaison hydrogène, d'autres solvants ont été testés tels que $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ou le DMF mais un profil similaire en LC-MS a été obtenu. Si l'hypothèse d'une liaison hydrogène intramoléculaire est exacte, une solution serait donc d'envisager un groupement protecteur de l'amine permettant de s'affranchir de la présence de cette liaison N-H.

c) Stratégie impliquant le groupement phthalimide

1) Introduction du groupement phthalimide

Le groupement protecteur d'amine primaire ou d'hydroxylamine le plus classique dépourvu de liaison N-H est le groupement phthalimide. La stabilité de ce groupement protecteur en milieu oxydant

n'est pas clairement définie mais semble plutôt encourageante. Les conditions d'introduction d'un tel groupement (toluène, anhydride phthalique, APTS à reflux) n'étant pas compatibles pour une introduction directe après clivage de l'oxime (dans le méthanol), nous avons isolé l'hydroxylamine libre **312** après clivage de l'oxime, puis engagé celle-ci dans un second temps dans les conditions d'introduction du groupement phthalimide. Cette stratégie a permis d'obtenir le composé désiré **313** avec 47% de rendement sur deux étapes (Schéma 127).

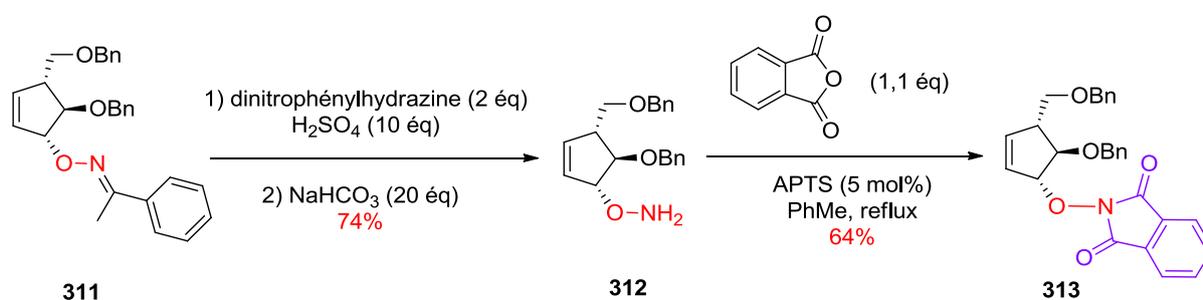
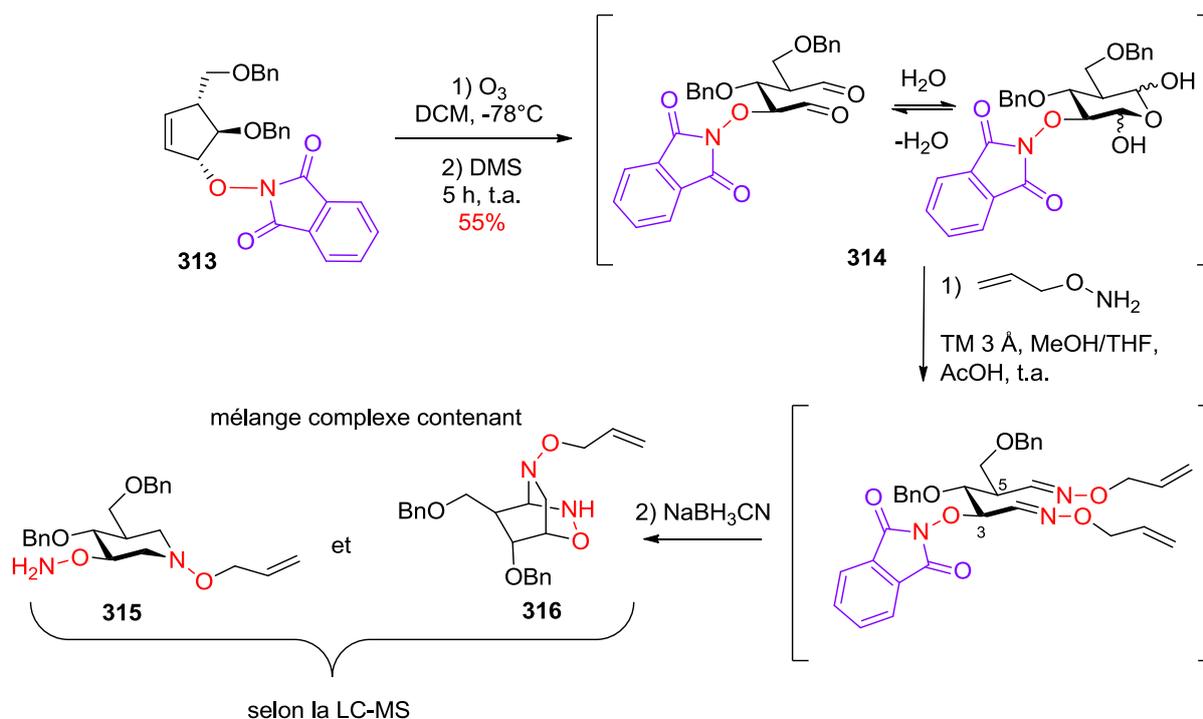


Schéma 127 : Introduction du groupement phthalimide

2) Coupure oxydante et DAR

Le composé **313** a ensuite été placé dans les conditions de coupure oxydante par ozonolyse. Dans ces conditions, le dialdéhyde correspondant **314** a pu être obtenu avec 55% de rendement après purification sur gel de silice. Ce dialdéhyde a alors été soumis à la première étape de la double amination réductrice consistant à former la dioxime ; cependant, une conversion incomplète a été constatée. Face à ce problème de conversion, nous avons émis l'hypothèse que la basicité du tamis moléculaire utilisé pouvait freiner la réaction. Un excès d'acide acétique a donc été ajouté à la réaction et une conversion totale a été constatée. Le réducteur a alors été introduit afin de former la pipéridine correspondante. Malheureusement, le produit désiré n'a pas été observé par suivi LC-MS ; par contre des produits issus du clivage du phthalimide ont été observés **315** et **316**, témoignant de la non-compatibilité de ce groupement avec ces conditions réductrices (Schéma 128). La structure exacte de ces composés reste hypothétique mais est en bon accord avec l'analyse par HRMS. Ils n'ont toutefois pas été isolés.



Le groupement protecteur de choix nécessite donc de ne pas laisser de NH et d'être totalement stable en milieu réducteur. Ayant pu obtenir aisément du produit **308** protégé par un groupement Fmoc, il a été entrepris d'acyler ou d'alkyler ce carbamate.

d) Acylation/alkylation de la fonction O-NHFmoc

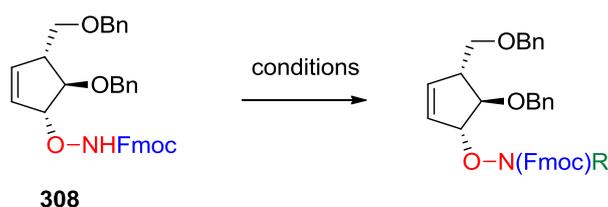
Dans un premier temps, afin de faciliter la déprotection ultérieure, il a été envisagé d'introduire un deuxième groupement Fmoc. Néanmoins, ni l'action de la DMAP, ni celle de NaH comme base n'a permis d'obtenir le produit souhaité (*entrées 1 et 2, Tableau 21*). L'ajout d'un groupement Boc à l'aide de (Boc)₂O en présence de DMAP permet effectivement d'ajouter un Boc quantitativement mais tout en perdant le groupement Fmoc, en raison de la présence de DMAP (*entrée 3, Tableau 21*). L'introduction d'un groupement benzyle ou méthyle dans des conditions de type Mitsunobu (PPh₃, DIAD) décrites par Knight sur des hydroxylamines protégées par un carbamate²⁷³ a laissé le produit de départ inchangé (*entrées 4 et 5, Tableau 21*) alors que la tentative d'introduction d'un groupement méthyle ou benzyle par S_N2 n'a engendré aucune réaction ou a résulté en une dégradation du produit

²⁷³ Knight, D. W.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2593-2595.

de départ (*entrées 6 et 7, Tableau 21*).²⁷⁴ Un essai d'acylation par l'acide acétique *via* des conditions classiques de couplage peptidique²⁷⁵ a abouti à une conversion nulle (*entrée 8, Tableau 21*).

Les conditions (Boc)₂O en présence de DMAP sont donc les seules ayant permis l'ajout d'un groupement sur l'hydroxylamine, même si celles-ci ont clivé le Fmoc présent. Une base efficace dans des réactions d'acylation mais moins basique que la DMAP a donc été envisagée pour palier ce problème. Le *N*-méthylimidazole a permis l'obtention du produit diprotégé **317** avec un excellent rendement de 86% (*entrée 9, Tableau 21*). Il est à noter que les mêmes conditions, avec Fmoc-Cl comme électrophile, n'ont engendré aucune réaction (*entrée 10, Tableau 21*).

Tableau 21 : Essais d'alkylation/acylation du composé **308**



<u>Entrée</u>	<u>Conditions</u>	<u>R</u>	<u>Rendement (%)</u>
1	Fmoc-Cl (4 éq), DMAP (1 éq), MeCN	Fmoc	0
2	Fmoc-Cl (3 éq), NaH (1,2 éq), DMF	Fmoc	0
3	(Boc) ₂ O (3 éq), DMAP (2 éq), MeCN	Boc	0 (obtention du produit O-NHBoc)
4	BnOH (1,2 éq), PPh ₃ (1,5 éq), DIAD (1,5 éq), THF	Bn	0
5	MeOH (2,4 éq), PPh ₃ (1,5 éq), DIAD (1,5 éq), THF	Me	0
6	MeI (2 éq), Ag ₂ O (2 éq), DMF	Me	0
7	BnBr (10 éq), DBU (5 éq), toluène	Bn	0 (dégradation)
8	AcOH (3 éq), BOP (1,1, éq), DIPEA (3 éq), DCM	Ac	0
9	(Boc) ₂ O (3 éq), <i>N</i> -méthylimidazole (2 éq), MeCN	Boc	86
10	Fmoc-C (3 éq), <i>N</i> -méthylimidazole (2 éq), MeCN	Fmoc	0

On note que la combinaison de ces deux groupements protecteurs (Boc et Fmoc) sur une amine n'est pas documentée dans la littérature.

²⁷⁴ (a) Desiderio, D. M.; Wirth, U.; Lovelace, J. L.; Fridland, G.; Umstot, E. S.; Nguyen, T. M. D.; Schiller, P. W.; Szeto, H. S.; Clapp, J. F. *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 725-733; (b) Myers, R. M.; Langston, S. P.; Conway, S. P.; Abell, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1349-1352.

²⁷⁵ Timmers, C. M.; Turner, J. J.; Ward, C. M.; van der Marel, G. A.; Kouwijzer, M. L. C. E.; Grootenhuis, P. D. J.; van Boom, J. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 920-929.

e) Stratégie impliquant la combinaison (Fmoc)(Boc)

Ayant pu obtenir le produit hydroxylamine diprotégé par un groupement Fmoc et un groupement Boc **317**, celui-ci a été engagé dans la coupure oxydante par ozonolyse. Dans ces conditions, un mélange complexe a été observé par RMN ^1H ; néanmoins une analyse par LC-MS nous a confirmé la présence du produit attendu **318**. Le brut réactionnel a été directement engagé dans l'étape de double amination réductrice après une filtration sur silice. La cinétique de la formation de la dioxime étant lente, 2,5 éq d'acétate de sodium ont été ajoutés, afin de libérer l'hydroxylamine. En effet, Ren a utilisé l'acétate de sodium pour favoriser la formation d'oximes à partir de chlorhydrates d'hydroxylamine.²⁷⁶ Les hydroxylamines sous forme de chlorhydrate sont peu nucléophiles et peu solubles. En solution, l'équilibre avec la forme hydroxylamine libre est donc fortement déplacé vers le chlorhydrate. L'ajout d'acétate de sodium résulte en la formation de l'hydroxylamine libre et d'acide acétique (avec précipitation de chlorure de sodium) qui sont en équilibre avec l'acétate d'hydroxylammonium. L'acide acétique étant un acide moins fort que l'acide chlorhydrique, l'équilibre est, dans ce cas, déplacé vers l'hydroxylamine libre. L'ajout d'acétate de sodium peut également tamponner le milieu réactionnel et catalyser la réaction. En effet, la formation d'oxime nécessite deux étapes : la première est l'addition nucléophile de l'hydroxylamine sur le carbonyle qui est favorisée à pH fort ; la seconde est la déshydratation qui est favorisée à pH faible. Les deux étapes ne nécessitant pas le même pH, la réaction est la plus rapide à un pH optimum aux alentours de 5, qui est à peu près la valeur de pKa de l'acide acétique (4,76).

Une fois la formation de la dioxime terminée, le réducteur et l'acide ont été ajoutés. La réduction étant très lente, 2 éq de réducteur ont été ajoutés toutes les 24 heures. Après 3 jours de réaction, un mélange de trois produits a été obtenu : le produit désiré **319**, le produit désiré ayant perdu son groupement Fmoc **320** et l'hémiaminal **321** issu d'une cyclisation de ce dernier *via* une activation intramoléculaire par liaison hydrogène, suivie d'une réduction de l'énamine en amine. Afin de simplifier ce mélange, un clivage du groupement Fmoc par la pipéridine a permis d'obtenir la pipéridine correspondante **320** protégée par un Boc avec 20% de rendement sur 3 étapes et 9% d'hémiaminal **321** monoprotégé (*Schéma 129*).

²⁷⁶ Ren, R. X.; Ou, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8445-8446.

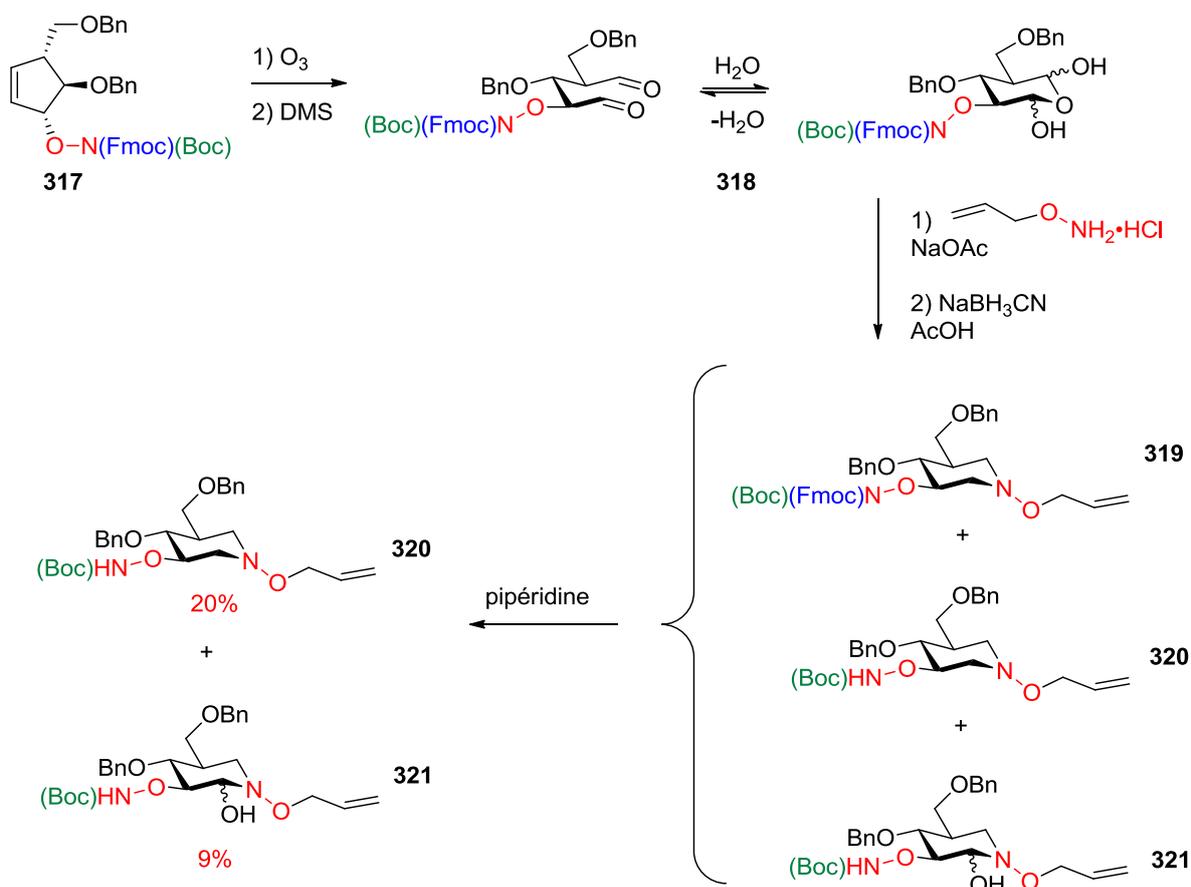


Schéma 129 : Synthèse du dialdéhyde possédant un groupement O-N(Fmoc)(Boc) 318 et DAR

Face à ce problème de déprotection partielle du groupement Fmoc engendrant la formation d'un sous-produit, une combinaison de deux groupements Boc, stables dans les conditions de la réaction, a été envisagée.

f) Stratégie impliquant la combinaison (Boc)(Boc)

1) Introduction des groupements Boc

Afin d'introduire ces groupements, la méthode one-pot utilisée pour ajouter le groupement Fmoc a été testée. Après transimination de l'oxime, l'ajout de 6 éq de (Boc)₂O et de 20 éq de DMAP a permis d'obtenir le produit possédant un seul groupement Boc 322 avec 97% de rendement. L'ajout du second groupement Boc s'est effectué donc dans une seconde étape par action du (Boc)₂O et de la DMAP dans l'acétonitrile avec 97% rendement (Schéma 130).

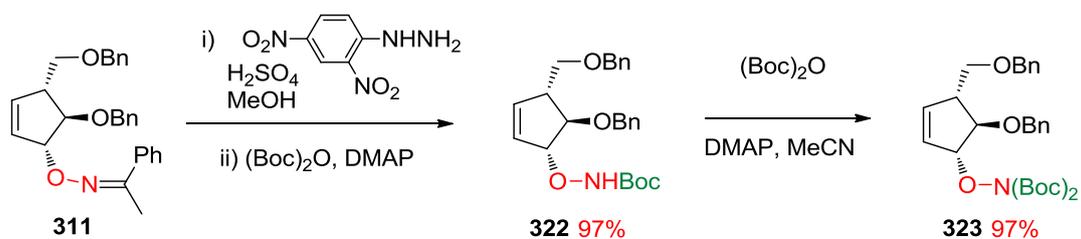


Schéma 130 : Introduction d'un groupement (Boc)(Boc) sur l'azote

2) Coupure oxydante et DAR

Le composé **323** a ensuite été soumis aux conditions d'ozonolyse mises en place précédemment. Cependant, selon l'analyse par LC-MS du brut réactionnel, la présence d'un « dimère » sous forme d'ozonide **324** est détectée. L'analyse par masse n'étant pas une technique quantitative, ce brut a quand même été soumis aux conditions de double amination réductrice et la pipéridine **325** n'a été obtenue qu'avec 26% de rendement (Schéma 131).

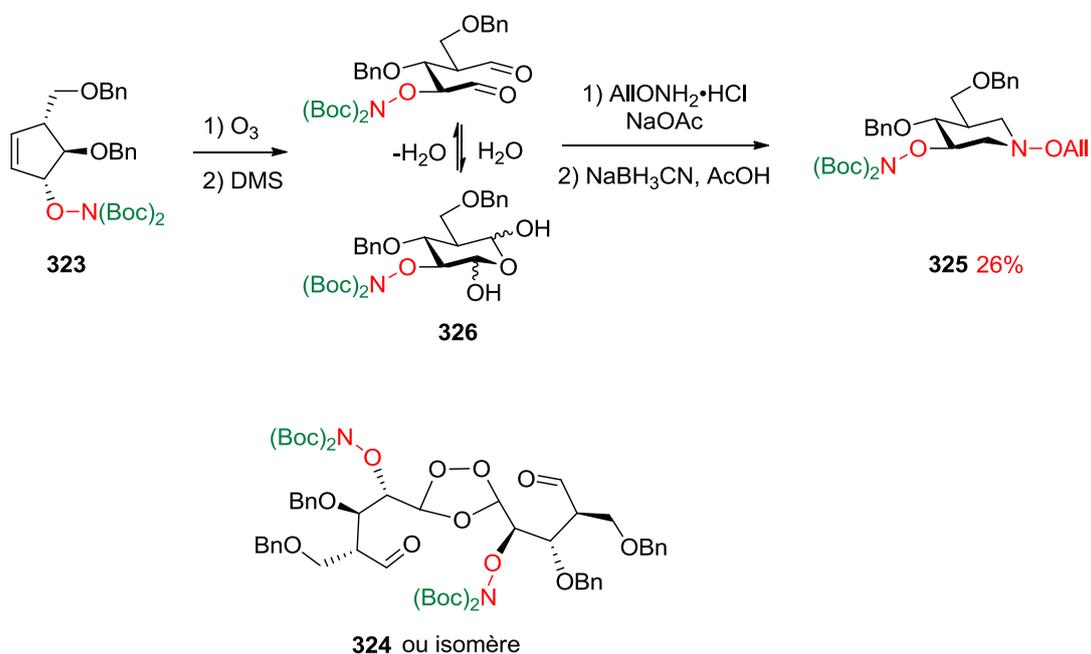


Schéma 131 : Clivage oxydant et DAR avec le composé **323**

Le faible rendement obtenu après double amination réductrice témoigne peut-être d'une quantité non négligeable de dimère **324**. Afin de vérifier cette hypothèse, les conditions classiques avec OsO_4 (0,02 éq) et NaIO_4 (6 éq) ont été testées, fournissant un dialdéhyde **326** présentant un spectre RMN ^1H moins complexe que précédemment et une analyse LC-MS ne présentant pas de sous-produits parasites. Ce dialdéhyde a été purifié sur gel de silice et obtenu avec des rendements variables de 31 à

67%. Ce dialdéhyde a ensuite été engagé dans la réaction de double amination réductrice avec l'allylhydroxylamine aboutissant au composé cyclique **325** avec des rendements également variables de 46 à 87% selon la qualité du dialdéhyde (Schéma 132).

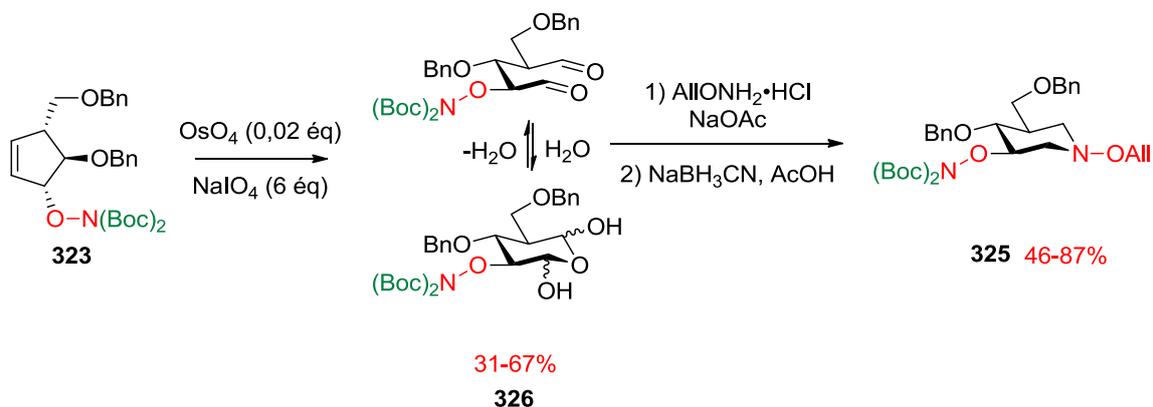


Schéma 132 : Coupure oxydante et DAR avec le composé **323**

L'obtention de la pipéridine **325** avec de bons rendements a validé l'utilisation de la combinaison (Boc)(Boc) comme groupements protecteurs, que nous avons conservée pour la suite de ce travail.

3) Clivage des groupements Boc

Le clivage des deux groupements Boc s'est effectué *via* des conditions classiques avec l'acide chlorhydrique dans le méthanol, généré *in situ* par réaction du chlorure d'acétyle avec le méthanol. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel a été concentré permettant d'obtenir l'hydroxylamine sous forme de chlorhydrate. L'hydroxylamine libre **327** a été obtenue sans purification après traitement basique de ce sel avec 88% de rendement (Schéma 133). Il s'est avéré crucial de travailler en absence totale de traces d'acétone, sous peine d'obtenir l'oxime correspondante.

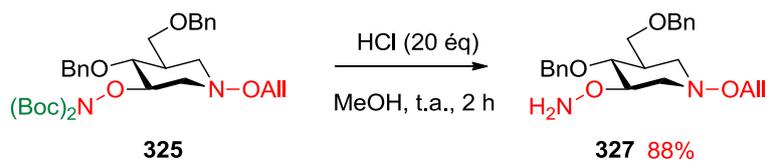


Schéma 133 : Clivage des groupements Boc

La synthèse de monomères possédant une fonction ONH₂ en main, la synthèse d'un dimère, puis d'un trimère, etc... peut être envisagée.

V. Construction d'oligomères glycomimétiques de type hydroxylamine

La synthèse d'un dimère implique d'effectuer une double amination réductrice entre un monomère possédant une fonction hydroxylamine, synthétisé précédemment, et un dialdéhyde. En prévision de la synthèse d'un trimère, la synthèse d'un dimère possédant un groupement ONHR en position 3 devra être effectuée. Celui-ci pourra alors, à son tour, après déprotection de l'hydroxylamine, être engagé dans une DAR afin d'obtenir un trimère.

a) DAR entre l'hydroxylamine 327 et le dialdéhyde 241 et déprotection du dimère obtenu

La DAR entre l'hydroxylamine **327** et le dialdéhyde **241** a été effectuée suivant les conditions mises au point précédemment. Celle-ci a donc été menée en deux temps : formation de la dioxime, suivie de la réduction de celle-ci. Etant donné que l'hydroxylamine synthétisée n'est pas sous forme de chlorhydrate, l'ajout d'acétate de sodium lors de la formation de la double oxime n'est pas nécessaire. Cependant, afin d'avoir un pH optimal, deux gouttes d'acide acétique sont ajoutées au milieu réactionnel. Après formation de la dioxime, suivie par MS, le réducteur et l'acide ont été ajoutés. Comme pour la synthèse du monomère **327**, la cinétique de réduction a été très lente ; 2,5 équivalents de réducteur et 10 équivalents d'acide ont été ajoutés au milieu réactionnel toutes les 24 heures. Au bout de quatre jours et demi de réaction, le dimère **328** a été obtenu avec 30% de rendement, qui n'a pas été optimisé (*Schéma 134*). Le dimère **328** a ensuite été déprotégé par le BCl_3 (3 équivalents par groupement benzyle) aboutissant à l'analogue des glycanes naturels **329** de manière quantitative (*Schéma 134*).

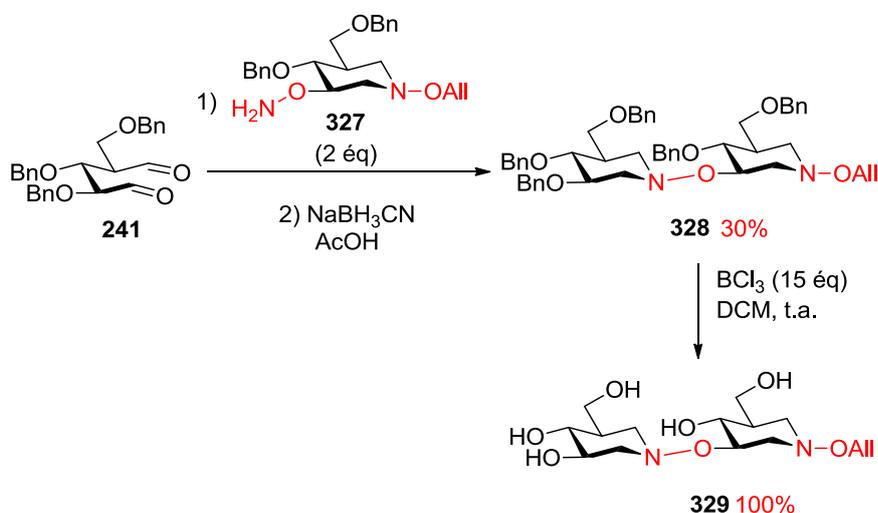


Schéma 134 : Formation et déprotection du dimère 328

b) DAR entre l'hydroxylamine 327 et le dialdéhyde 326

La DAR entre l'hydroxylamine **327** et le dialdéhyde **326** a été effectuée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse du dimère **328**. Dans cette réaction, la cinétique s'est révélée être du même ordre de grandeur que pour le dimère **328** (quatre jours de réaction pour l'étape de réduction). Le dimère **330** a ainsi été obtenu avec 53% de rendement (*Schéma 135*).

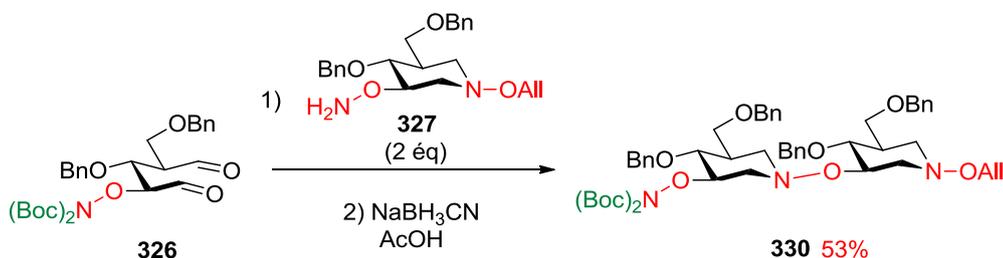


Schéma 135 : Formation du dimère 330 par DAR

c) Clivage des groupements Boc

Le clivage des groupements Boc a été effectué dans les mêmes conditions que celles utilisées pour **325** (HCl dans le méthanol). Le dimère correspondant **331** a été obtenu (sous forme de chlorhydrate) avec 93% de rendement brut (*Schéma 136*).

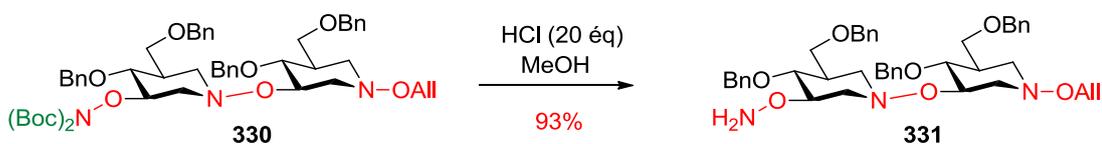


Schéma 136 : Déprotection des groupements Boc

d) DAR entre l'hydroxylamine 331 et le dialdéhyde 241 et déprotection du trimère obtenu

Etant donné la complexité d'obtention du dimère **331**, nous avons choisi d'engager celui-ci en défaut par rapport au dialdéhyde **241**. La cinétique de cette DRA s'est révélée être du même ordre de grandeur que pour le dimère **328** (deux jours de réaction pour l'étape de réduction). Le trimère **332** a ainsi été obtenu avec 7% de rendement (*Schéma 137*). Ce résultat préliminaire sera optimisé. Le trimère **332** a ensuite été déprotégé dans les mêmes conditions que le dimère **328** grâce au BCl_3 (3

équivalents par groupement benzyle) menant au trimère analogue des glycanes naturels **333** de manière quantitative (*Schéma 137*).

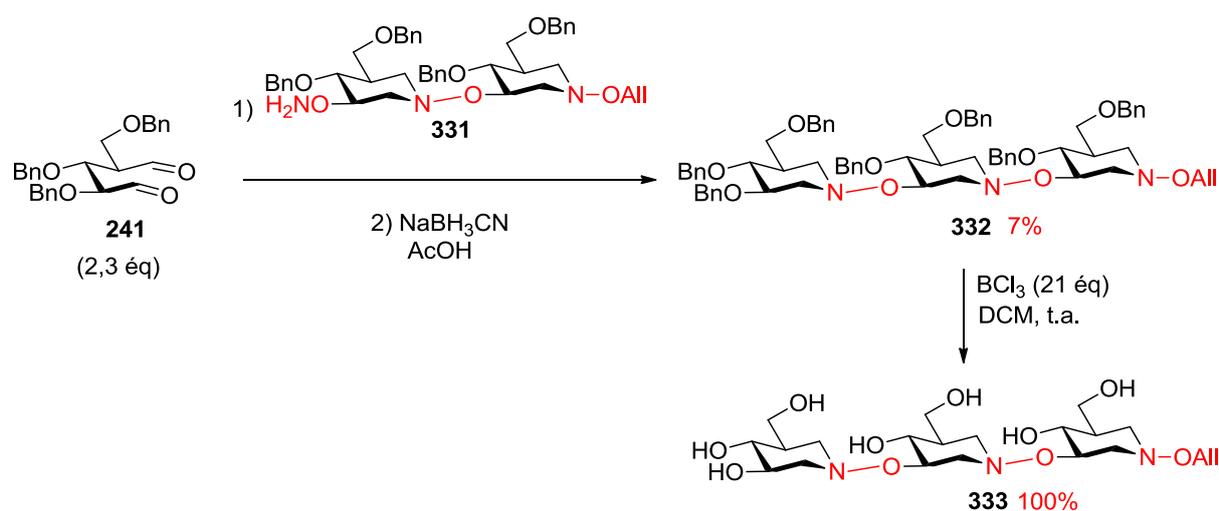


Schéma 137 : Formation et déprotection du trimère 332

VI. Conclusion et perspectives

a) Conclusion des travaux

La mise en place de conditions pour la double amination réductrice entre un dialdéhyde polyhydroxylé et une hydroxylamine a permis l'obtention de *N*-alkoxypipéridines polyhydroxylées, analogues à l'isofagomine **53**. Cette réaction opère en deux étapes « one-pot » consistant en la formation de la dioxime suivie de la réduction de celle-ci fournissant l'hétérocycle azoté. Le dialdéhyde polyhydroxylé **241** de départ a été synthétisé à partir du cyclopentadiénylure de sodium **244** en sept étapes par un processus hautement diastéréosélectif (*Schéma 138*).

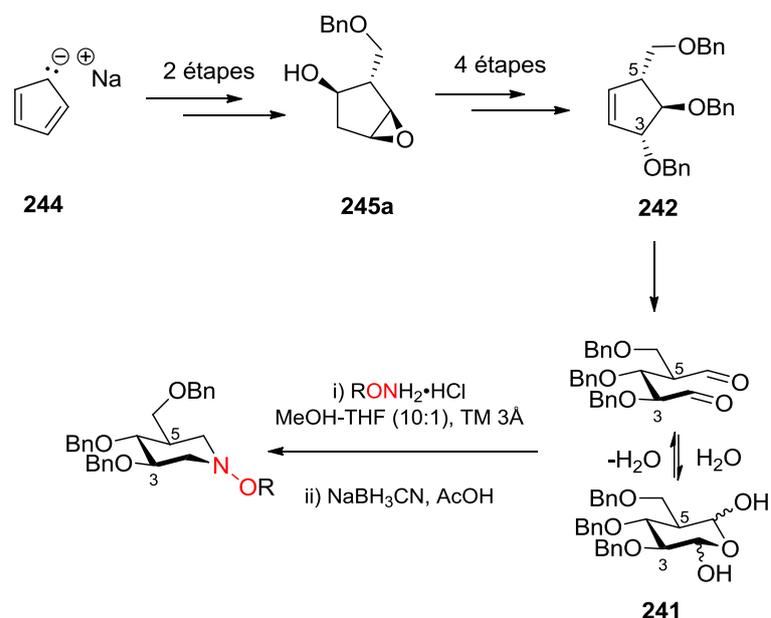


Schéma 138 : Synthèse des *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées

La mesure de l'énergie libre d'activation pour le processus d'interconversion de l'azote pour ces composés, nous a confirmé l'absence de chiralité effective à température ambiante sur cet atome et donc sur la position anomérique. Néanmoins, l'absence de spectres RMN bien résolus à température ambiante montre que l'interconversion entre les deux conformères est lente.

La synthèse d'un dialdéhyde polyhydroxylé possédant une fonction ONHR en position α en vue de la synthèse d'oligomères a pu être réalisée. L'introduction de cette fonction hydroxylamine a été effectuée par une ouverture d'époxyde régiosélective par l'oxime de l'acétophénone. Un clivage de la liaison C=N, suivi de la protection de la fonction hydroxylamine « one-pot » a permis l'obtention du composé cyclopentène désiré précurseur du dialdéhyde correspondant. Cette méthodologie de synthèse originale de *O*- β -hydroxyalkylhydroxylamines a été appliquée à différents époxydes plus ou moins complexes et différentes protections de type carbamate ont pu être introduites « one-pot » (Schéma 139).



Schéma 139 : Synthèse de *O*- β -hydroxyalkylhydroxylamines

Le choix du groupement protecteur R porté par l'azote en position 3 a été crucial pour la synthèse des monomères *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées correspondantes. En effet, un groupement de

type carbamate orthogonal aux éthers de benzyle, facilement clivable, résistant aux conditions oxydantes et réductrices, et menant à un composé dépourvu de NH, était nécessaire. La combinaison de deux groupements (Boc) s'est révélée être la plus adéquate et nous a permis d'obtenir les *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées désirées (Schéma 140).

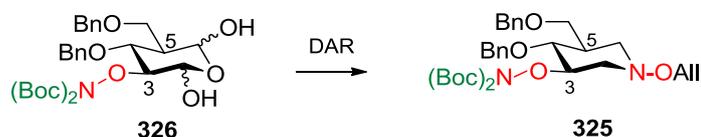


Schéma 140 : Obtention de *N*-alkoxy-pipéridines polyhydroxylées possédant une fonction *O*-NR₂ en position 3

La déprotection des groupements Boc de la fonction hydroxylamine en position 3 des monomères obtenus a permis d'utiliser cette fonction dans la réaction de double amination réductrice aboutissant à l'obtention d'un dimère, puis par itération de la méthode, à un trimère.

b) Perspectives envisagées

La synthèse d'un trimère ayant été démontrée, la synthèse d'oligomères à plus longue chaîne via l'itération des méthodes mises en place précédemment est envisagée. Une fois déprotégés, ces composés seront testés sur des lectines afin d'évaluer leurs activités biologiques (Schéma 141).

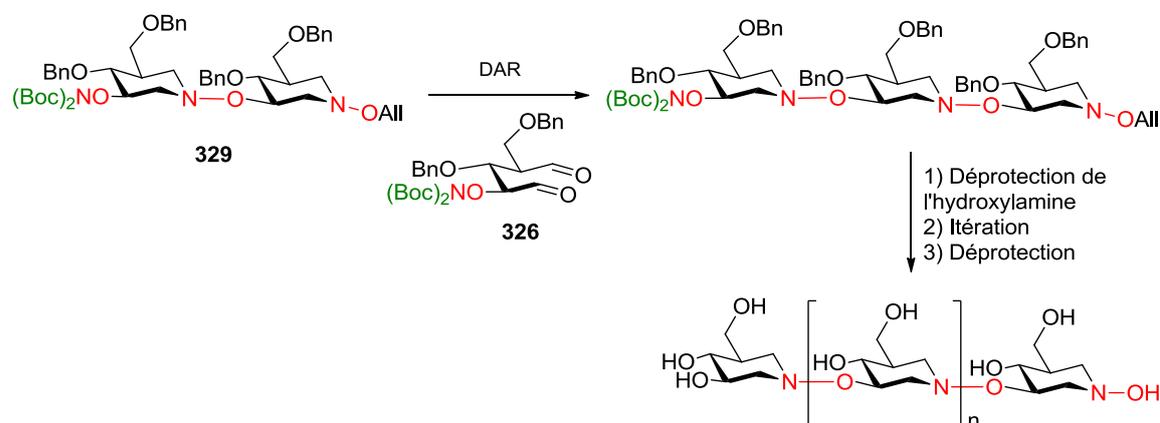
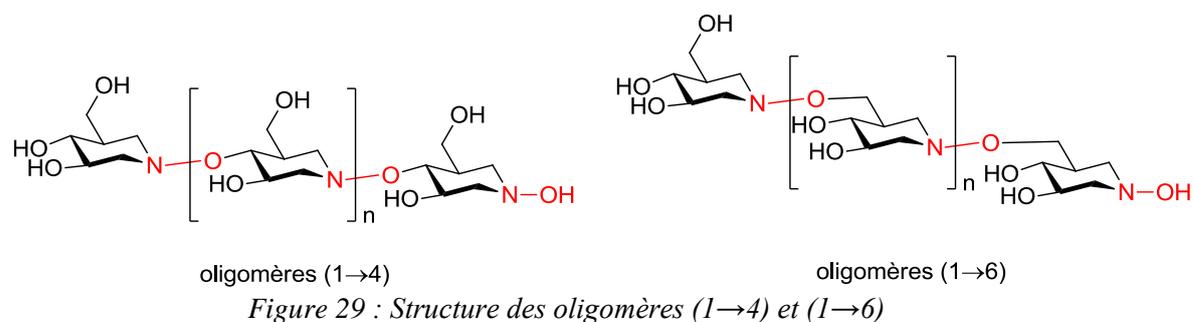
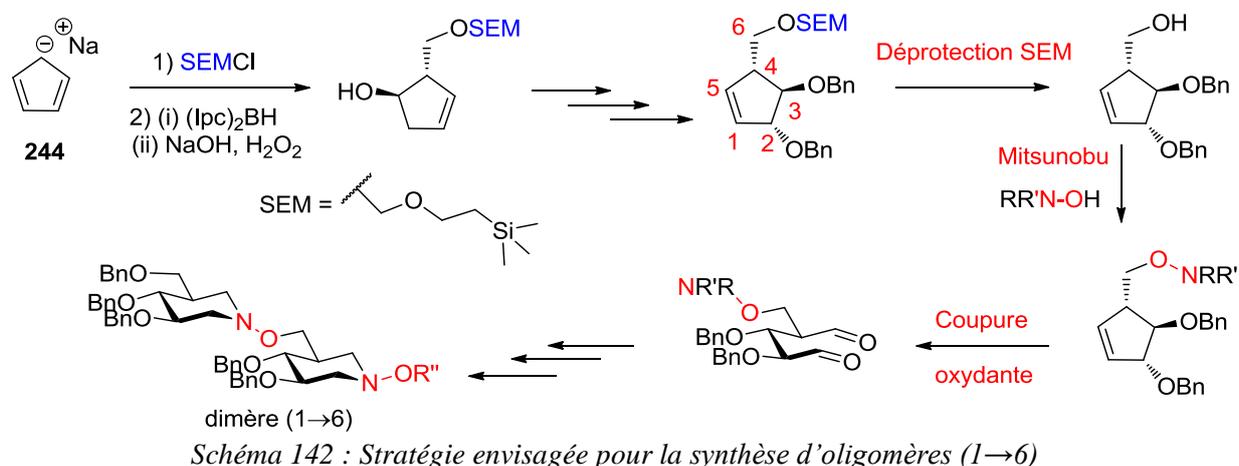


Schéma 141 : Synthèse d'oligomères via la méthode mise en place

L'introduction d'un groupement ONR₂ en position 3 donne accès à des oligomères (1→3). L'obtention d'oligomères possédant un lien (1→4) ou (1→6) nécessite le développement d'une méthode d'introduction de la fonction ONRR' en ces positions (4 ou 6) (Figure 29).



L'introduction d'une telle fonction en position 6 peut être envisagée tout en gardant notre stratégie de synthèse des dialdéhydes à partir du cyclopentadiénylure de sodium **244**. En effet, l'addition non pas du BOMCl, mais d'un autre composé similaire, tel que le SEMCl lors de la première étape, permettrait d'avoir une fonction orthogonale aux éthers de benzyle en position 6. Le clivage de ce groupement orthogonal suivi d'une réaction de Mitsunobu avec l'alcool résultant et une hydroxylamine aboutira à l'intermédiaire possédant un groupement ONRR' en position 6. Après coupure oxydante, le dialdéhyde correspondant pourra être engagé dans la réaction de double amination réductrice en vue de l'obtention d'oligomères (1→6) (*Schéma 142*).



La synthèse du trimère décrite précédemment a été mise en place en solution. Afin d'envisager ce processus à plus grande échelle et de manière automatisée, cette synthèse devra être adaptée sur support solide.

L'objectif de ces travaux étant d'obtenir des mimes d'oligosaccharides possédant les mêmes activités biologiques que leurs homologues naturels, notamment sur les lectines, il est envisagé de mesurer l'activité biologique des composés sur ces lectines.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'implication ubiquitaire* des polysaccharides, et plus particulièrement des β -glucanes et des mannanes, dans les processus biologiques confère à ces familles de biomolécules des propriétés permettant d'envisager des applications potentielles dans de nombreux domaines, et notamment dans le cas de problèmes de santé publique majeurs tels que les maladies cardiovasculaires, le cancer ou encore les infections.

Néanmoins, malgré les énormes avancées faites en glycochimie, la synthèse d'oligosaccharides à longue chaîne reste un défi.

Une alternative impliquant la synthèse de glycomimétiques, proches structurellement des sucres naturels et accessibles *via* une chimie efficace, nous a semblé judicieuse. Inspirés du design des glycomimétiques existants, nous avons élaboré la synthèse de deux types de mimes portant la modification au niveau du centre anomérique : des glycomimétiques de type phostone et de type hydroxylamine.

Afin d'accéder à des oligomères glycomimétiques, la mise en place d'une synthèse des monomères ainsi que d'une méthode de création du lien inter-glycosidique (phosphonate ou hydroxylamine) a été effectuée pour les deux types de glycomimétiques envisagés.

Pour les glycomimétiques de type phostone, le lien phosphonate inter-résidus a été construit par couplage stéréosélectif entre une espèce phosphonite-borane diastéréopure et un alcool de type phostone, suivi d'une oxydation stéréospécifique du P(III) en P(V). Les phosphonite-boranes ont été obtenus en cinq étapes à partir du D-glucal (*Schéma 143*). L'étape clé de couplage passe par un mécanisme faisant intervenir deux activations successives de la fonction phosphorée, apportant la réactivité nécessaire pour une attaque de l'alcool. Des stéréosélectivités variables ont été obtenues en fonction des conditions réactionnelles et du groupement protecteur en position 2 du substrat de départ. Cependant, seuls des alcools primaires peuvent être introduits. Trois dimères phostone-phostone possédant un lien (1 \rightarrow 6) ont ainsi été obtenus. L'élaboration d'un processus d'itération en vue de l'obtention des oligomères est en perspective.

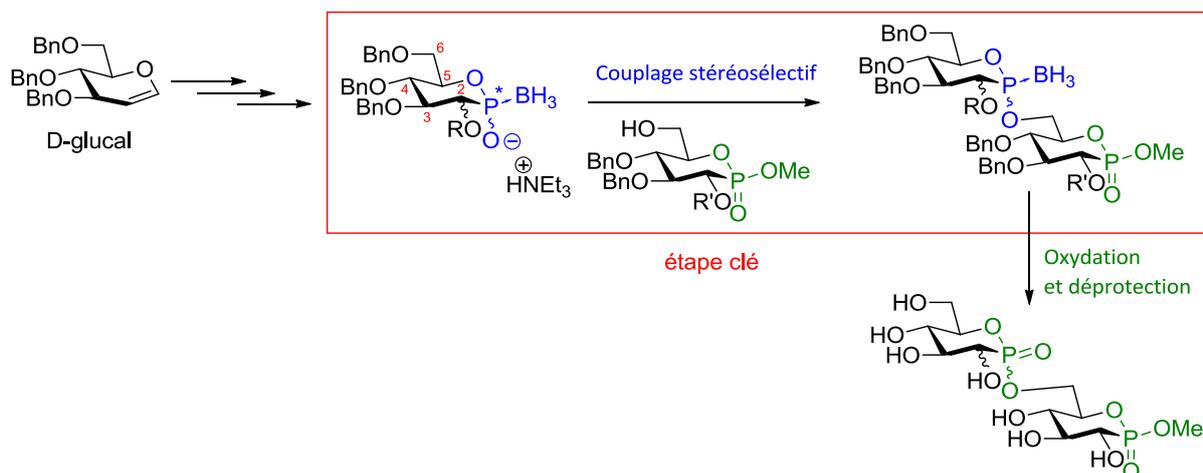


Schéma 143 : Récapitulatif de la stratégie de synthèse des dimères (1→6) phostone-phostone

Pour les glycomimétiques de type hydroxylamine, le lien inter-résidus a été construit *via* une double amination réductrice entre un dialdéhyde et une pipéridine polyhydroxylée possédant une fonction hydroxylamine, tous deux obtenus par un processus diastéréo- et énantiosélectif à partir du cyclopentadiénylure de sodium. L'introduction de la fonction hydroxylamine s'effectue par ouverture d'un intermédiaire époxyde par une oxime, suivie, dans un second temps, du clivage de celle-ci et de la protection « one-pot » de l'hydroxylamine générée. La combinaison de deux groupements Boc comme groupement protecteur de l'hydroxylamine s'est révélée être la plus adéquate pour le bon déroulement de l'étape clé de double amination réductrice. Cette séquence clé implique deux étapes « one-pot » consistant en la formation d'une dioxime qui subit dans un second temps une réduction pour former l'hétérocycle. Ce processus de création du lien inter-résidus a pu être réitéré avec succès pour la synthèse d'un dimère puis d'un trimère (Schéma 144). L'étape de double amination réductrice reste à améliorer en vue d'obtenir des oligomères à plus longue chaîne.

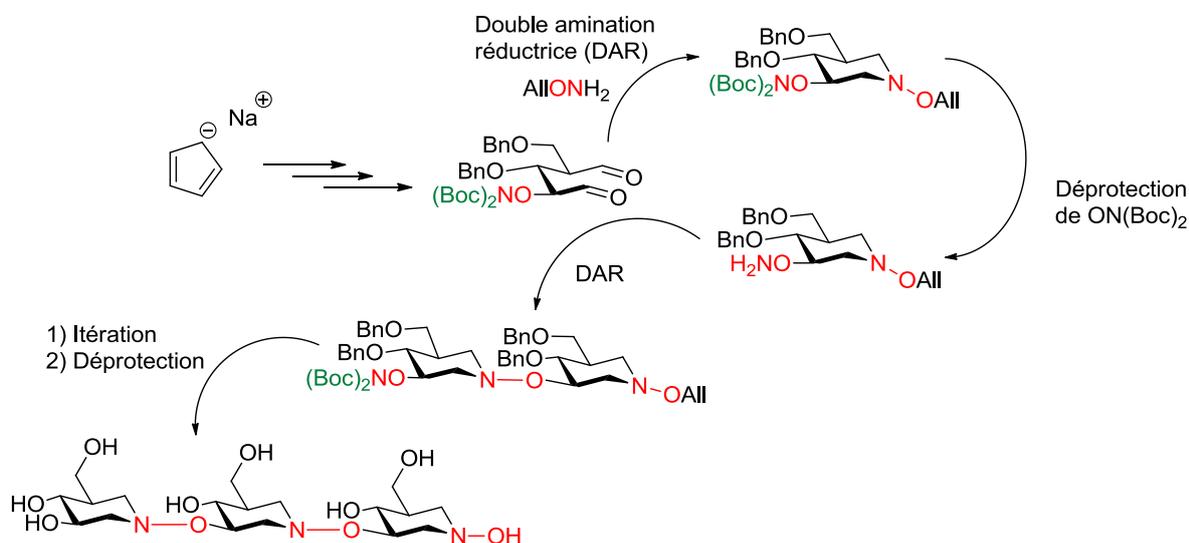


Schéma 144 : Récapitulatif de la stratégie de synthèse d'un trimère de type hydroxylamine.

Les nombreuses difficultés rencontrées lors de la synthèse ont limité la taille des molécules obtenues. Les bases sont toutefois posées pour l'obtention de plus grands oligomères, en travaillant l'optimisation du design de la fonction phosphorée chirale d'une part, et l'étape limitante de DAR, d'autre part.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Assistance anchimère	Accélération d'une réaction résultant de l'interaction entre un centre réactionnel et des électrons d'un groupe appartenant à la même molécule mais qui ne sont pas conjugués avec ce centre.
Aglycone	Composé non saccharidique.
Clairance	Rapport entre la vitesse d'élimination d'une substance (par les reins ou la bile) et sa concentration dans le sang.
Cytokine	Désigne un ensemble de peptides, synthétisés par les lymphocytes et les macrophages, servant de messagers entre les cellules de notre organisme.
Eosinophile	Se dit des globules blancs à plusieurs noyaux dont la substance entourant les noyaux contient des granulations pouvant être colorées par l'éosine (substance fluorescente rouge dérivée de la fluorescéine, ayant des propriétés antiseptiques et colorantes).
Granulome	Tumeur due à une inflammation, formée aux dépens de tissu conjonctif (qui a un rôle de soutien, de remplissage et de protection) riche en vaisseaux et infiltré de différents types de cellules.
Hématopoïèse	Formation des cellules du sang dans la moelle rouge des os et dans le tissu lymphoïde.
Homéostasie	Régulation naturelle de l'organisme consistant à maintenir constants les paramètres biologiques (température, composition du sang, ...) face aux modifications du milieu extérieur.
Humorale	Qui se rapporte à l'ensemble des liquides de l'organisme (sang, lymphe...).
Microembolie	Une embolie est l'obstruction brusque d'un vaisseau sanguin par un corps étranger entraîné par la circulation sanguine. Il peut s'agir d'une bulle d'air, d'un caillot sanguin provenant de la paroi d'un vaisseau, ou de tissu graisseux.
Parentéral(e)	Se dit de l'administration d'un médicament par une voie non digestive, généralement par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.
Système réticulo-endothélial	Ensemble de cellules jouant un rôle d'épuration de l'organisme, notamment en absorbant les particules étrangères (phagocytose) et en participant aux réactions de défense immunitaire de l'organisme.
Température de coalescence (RMN)	Température à laquelle l'apparence des spectres RMN change.
Ubiquitaire	Omniprésent.
Voie du complément	Ensemble de réactions enzymatiques conduisant à la libération de facteurs protéiques intervenant dans l'inflammation. Elle fait partie de l'immunité non spécifique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les réactions sensibles à l'air et/ou à l'eau ont été réalisées sous argon et suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant les plaques de silice 60 F254 (SDS) de 0,25 mm d'épaisseur. Les produits ont été visualisés sous lumière UV (254 et 366 nm) ou révélés à l'aide de différents réactifs tels que le permanganate de potassium, ou la vanilline suivi d'un chauffage.

Les solvants de réactions utilisés étaient soit anhydres à plus de 99% sous septum et azote, soit purifiés par distillation. Le THF a été distillé sur sodium en présence de benzophénone sous argon. Les autres solvants commerciaux, de qualité « purex » ou « HPLC », ont été utilisés tels quels.

Les réactifs, achetés chez Sigma-Aldrich, VWR, Fisher, TCI et Carbosynth, ont été utilisés sans purification préalable.

Les purifications ont été réalisées dans des conditions de « flash-chromatographie », sur un gel de silice (colonne prépaquée Redi Sep, 35-70 μm) sous pression moyenne de 20 psi à l'aide d'un CombiFlash Companion.

Les spectres RMN ont été réalisés à l'aide de spectromètres Avance Bruker 300 MHz et 500 MHz et à l'aide du programme d'acquisition Topspin 2.1. Pour chaque composé, le solvant et le champ sont précisés. Les données ont été traitées avec le logiciel *nmr*Notebook. Des expériences à une dimension (^1H , ^{13}C , ^1P) comme à deux dimensions ont pu être réalisées (corrélation homonucléaire ^1H - ^1H COSY et hétéronucléaire ^1H - ^{13}C HMQC).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (partie par million) relativement au solvant utilisé comme référence interne :

- Chloroforme-*d* : 7,24 ppm pour la RMN ^1H ; 77,23 ppm pour la RMN ^{13}C
- Méthanol-*d*₄ : 3,31 ppm pour la RMN ^1H ; 49,15 ppm pour la RMN ^{13}C
- Benzène-*d*₆ : 7,16 ppm pour la RMN ^1H ; 128,39 ppm pour la RMN ^{13}C
- D₂O : 4,78 ppm pour la RMN ^1H
- Diméthylformamide-*d*₇ : 8,03 ppm pour la RMN ^1H ; 163,15 ppm pour la RMN ^{13}C

Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en hertz (Hz). La multiplicité des signaux est désignée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), bs (singulet élargi), dd (doublet de doublet), td (triplet de doublet). Les multiplicités en carbone ont été déterminées par une expérience de DEPT 135.

Les spectres de masse ont été réalisés avec une UPLC Acquity Waters, équipée d'un détecteur PDA Acquity Waters sur une plage de longueur d'onde allant de 210 à 410 nm. La séparation est réalisée sur colonne C₁₈ BEH avec un débit de 0,6 mL/min et un gradient en eau/acétonitrile allant de 95:5 à 0:100 en 5 min. L'UPLC est couplée à un spectromètre de masse Waters LCT Premier XE, équipé d'une ionisation ESI ou APCI en mode positif ou négatif sur une gamme de masse de 80 à 1500 *m/z*.

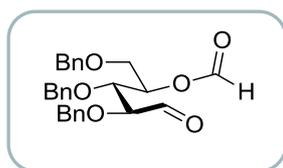
Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer Spectrum 100 équipé de l'accessoire ATR Diamant qui permet d'utiliser tout type de produit solide ou liquide sans dilution. Les nombres d'onde des bandes d'absorption sont exprimés en cm⁻¹.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, à température ambiante, à l'aide du polarimètre Jasco P-1010, dans des cellules de 1 mL et sont exprimés en deg cm³.g⁻¹.dm⁻¹. La concentration (*c*), exprimée en g/100 cm³ et le solvant sont précisés pour chaque mesure.

Les points de fusion ont été pris sur un appareil à point de fusion digital Büch B-540 au moyen de tubes capillaires.

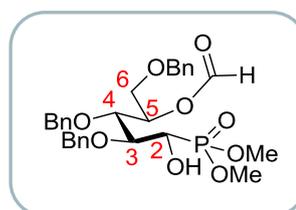
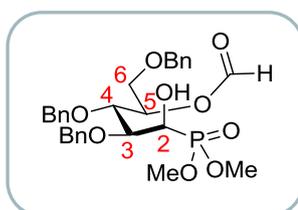
La nomenclature est cohérente avec les règles IUPAC pour la majorité des composés décrits. La numérotation est, quant à elle, arbitraire et n'a pas de rapport avec la nomenclature officielle.

- **2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-formyl-D-arabinose **81****



To a solution of 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal **80** (10.01 g, 24.1 mmol) in Et₂O (40 mL) and H₂O (160 mL), were added NaIO₄ (30.6 g, 144.6 mmol, 6 equiv) and OsO₄ (7.9 mL, 0.02 M in H₂O, 0.16 mmol, 0.7 mol%). The resulting mixture was vigorously stirred for 6 hours. EtOAc and H₂O were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed by a saturated solution of Na₂S₂O₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to furnish white fibrous solid which was purified on silica gel (eluent: EtOAc:heptane 1:2) yielding aldehyde **81** (6.88 g, 15.4 mmol, 64%) which data correspond to those reported in the literature.¹

- **(1*S*)-2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-formyl-D-arabinose 1-(dimethyl phosphonate) **82g** and (1*R*)-2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-formyl-D-arabinose 1-(dimethyl phosphonate) **82m****



Protocol 1 : Cinchonidine (422 mg, 1.43 mmol, 10 mol%) and 3,3'-diiodo-(*R*)-binol (772 mg, 1.43 mmol, 10 mol%) were dissolved in toluene (7 mL). Ti(*Oi*-Pr)₄ (0.429 mL, 1.43 mmol, 10 mol%) was added and the resulting mixture was stirred for 1 h at rt. Aldehyde **81** (6.40 g, 14.3 mmol) dissolved in toluene (25 mL) was added at rt and then HPO(OMe)₂ (1.5 mL, 15.73 mmol, 1.1 equiv) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at 0 °C. Aqueous 2 N HCl and Et₂O were added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed three times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc) yielding **82g** and **82m** (7.09 g, 12.7 mmol, 89%, **82g:82m** ratio = 10/90). Recrystallization in MTBE yielded **82m** as a white crystalline solid.

¹Darrow, J. W.; Drueckhammer, D.G. *J. Org. Chem.* **1994**,*59*, 2976-2985

Protocol 2 : Cinchonidine (363 mg, 1.23 mmol, 10 mol%) and (*R*)-binol (351 mg, 1.23 mmol, 10 mol%) were dissolved in toluene (9 mL). Ti(*Oi*-Pr)₄ (0.368 mL, 1.23 mmol, 10 mol%) was added and the resulting mixture was stirred for 1 h at rt. Aldehyde **81** (5.49 g, 12.3 mmol) dissolved in toluene (20 mL) was added at rt and then HPO(OMe)₂ (1.3 mL, 13.53 mmol, 1.2 equiv) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at 0 °C. Aqueous 2 N HCl and Et₂O were added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed three times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc) yielding **82g** and **82m** (5.28 g, 9.5 mmol, 77%, **82g:82m** ratio = 66/34). **82g** was isolated by purification on preparative HPLC (eluent: EtOAc/heptane 10:90 to 100:0) yielding **82g** as colorless oil (2.71 g, 4.9 mmol, 40%).

82g. *R_f* = 0.36 (EtOAc).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +1.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3256, 3031, 2953, 1723, 1455, 1177, 1070, 1030, 1027, 836, 739, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.00 (s, 1H, CHO), 7.37-7.20 (m, 15H, H_{ar}), 5.40-5.34 (m, 1H, H5), 4.72 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.16 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H2), 4.03 (t, *J* = 7.2 and 1.5 Hz, 1H, H4), 3.98-3.93 (m, 1H, H3), 3.84 (dd, *J* = 6.2 and 4.9 Hz, 1H, H6), 3.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.81-3.69 (m, 1H, H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 160.6 (C_q, CHO), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 78.5 (d, *J* = 13.7 Hz, CH, C3), 76.5 (C4), 74.7 (CH₂-Ph), 74.5 (CH₂-Ph), 73.3 (CH₂-Ph), 72.8 (CH, C5), 68.2 (CH₂, C6), 67.2 (d, *J* = 159.7 Hz, CH, C2) 53.6 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe), 53.0 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 24.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₆O₉P [M+H]⁺559.2097, found 559.2070.

82m. *R_f* = 0.31 (EtOAc).

mp 94.2-95.6 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +3.1$ (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3286, 3031, 2954, 2856, 1723, 1454, 1175, 1095, 1049, 1027, 827, 736, 698 cm⁻¹.

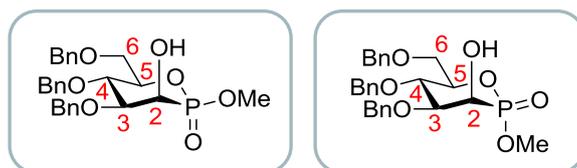
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H, CHO), 7.35-7.25 (m, 15H, H_{ar}), 5.39-5.33 (m, 1H, H5), 4.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41-4.35 (m, 1H, H3), 4.34-4.25 (m, 1H, H2), 3.96-3.88 (m, 2H, H4 and H6), 3.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 3.78-3.70 (m, 1H, H6), 3.62-3.54 (m, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 160.7 (C_q, CHO), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 79.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C3), 77.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C4), 74.5 (CH₂-Ph), 73.4 (C5), 73.3 (CH₂-Ph), 73.0 (CH₂-Ph), 68.4 (CH₂, C6), 67.7 (d, *J* = 160.8 Hz, CH, C2), 53.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 52.8 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 25.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₆O₉P [M+H]⁺ 559.2097, found 559.2073.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **83mβ** and (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **83mα**



To a solution of **82m** (6.6 g, 11.8 mmol) in MeOH (130 mL) at rt were added ten drops of NaOMe (25% wt in MeOH) and the reaction was stirred at rt for 24 h. DOWEX[®] H⁺ 50W resin was added and the reaction mixture was filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 4:1) yielding **83mβ** (2.78 g, 5.58 mmol, 47%) and **83mα** (2.77 g, 5.56 mmol, 47%) as a colorless solid and a colorless oil, respectively.

83mβ. *R_f* = 0.48 (EtOAc).

mp 73.5-74.1 °C.

[*α*]_D²³ = +22.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} 3294, 3031, 2870, 1454, 1243, 1097, 1045, 984, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35-7.24 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.42 (dd, *J* = 9.8 and 0.9 Hz, 1H, H₂), 4.33-4.27 (m, 1H, H₅), 4.14-4.08 (m, 2H, H₃ and H₄), 3.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.87 (td, *J* = 11.3 and 3.2 Hz, 1H, H₆), 3.73 (dd, *J* = 11.0 and 1.3 Hz, 1H, H₆), 2.73 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 81.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C₃), 76.0 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C₅), 75.5 (CH₂-Ph), 73.7 (CH, C₄), 73.5 (CH₂-Ph), 72.6 (CH₂-Ph), 68.6 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C₆), 65.0 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C₂), 54.8 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 19.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₂O₇P [M+H]⁺499.1886, found 499.1902.

83mc. *R*_f = 0.40 (EtOAc).

[α]_D²⁴ = +38.8 (*c* 1.1, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3293, 3031, 2869, 1454, 1264, 1098, 1029, 738, 698 cm⁻¹.

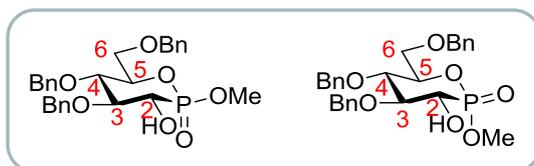
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.22-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58-4.55 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.25 (dd, *J* = 8.5 and 3.4 Hz, 1H, H₂), 4.10-4.04 (m, 2H, H₄ and H₅), 3.93-3.87 (m, 1H, H₃), 3.86-3.76 (m, 2H, H₆), 3.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 2.68 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 81.2 (d, *J* = 3.7 Hz, CH, C₃), 78.0 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C₅), 75.3 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 73.3 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, C₄), 72.4 (CH₂-Ph), 69.2 (d, *J* = 9.2 Hz, CH₂, C₆), 63.7 (d, *J* = 145.7 Hz, CH, C₁), 52.4 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 19.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₂O₇P [M+H]⁺499.1886, found 499.1849.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **83g β** and (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **83g α**



To a solution of **82g** (1.98 g, 3.55 mmol) in MeOH (40 mL) at rt were added forty drops of NaOMe (25% in MeOH) and the reaction was stirred at rt for 6 h. DOWEX[®] H⁺ 50W resin was added and the reaction mixture was filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 8:2) yielding a mixture of **83g β** and **83g α** (1.76 g, 3.54 mmol, 100%) as a colorless oil.

R_f = 0.40 (EtOAc).

IR (neat) ν_{\max} 3294, 3032, 2867, 1667, 1454, 1238, 1112, 1048, 1028, 991, 741, 699 cm^{-1} .

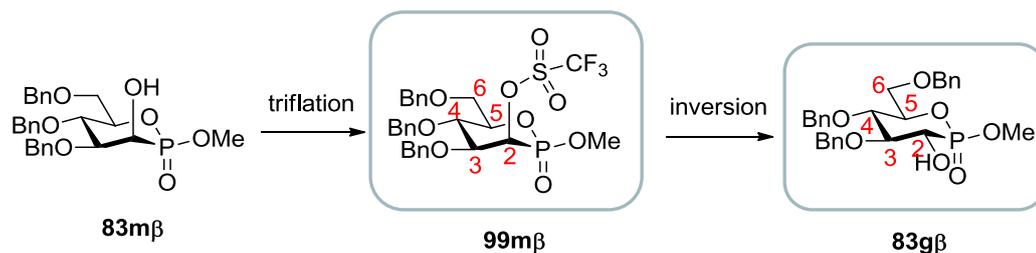
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38-7.26 (m, H_{ar}), 7.21-7.12 (m, H_{ar}), 4.94-4.81 (m, CH₂-Ph), 4.66-4.54 (m, CH₂-Ph), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33-4.25 (m), 4.12-4.03 (m), 3.97-3.77 (m), 3.90 (d, J = 10.2 Hz, 3H, OMe), 3.97 (d, J = 10.9 Hz, 3H, OMe), 3.77-3.68 (m), 2.89 (bs), 2.49 (bs).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 85.0 (d, J = 13.2 Hz, CH), 84.5 (d, J = 9.9 Hz, CH), 77.7 (CH), 77.4 (CH), 77.1 (d, J = 4.9 Hz, CH), 76.5 (CH₂-Ph), 76.3 (CH₂-Ph), 75.8 (d, J = 2.2 Hz, CH), 75.7 (CH₂-Ph), 75.5 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 69.9 (d, J = 142.2 Hz, CH), 69.3 (d, J = 140.5 Hz, CH), 68.9 (d, J = 9.9 Hz, CH₂), 68.5 (d, J = 9.9 Hz, CH₂), 54.2 (d, J = 6.0 Hz, OMe), 54.0 (d, J = 7.1 Hz, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 23.5, 18.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₂O₇P [M+H]⁺ 499.1886, found 499.1821.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **83gβ**



To a solution of **83mβ** (48.5 mg, 0.097 mmol) in dry THF (0.6 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise NaHMDS (0.15 mL, 1 M in THF, 0.125 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes. Then 2-(*N,N*-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino)-5-chloropyridine (56.4 mg, 0.125 mmol, 1.2 equiv) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for 3 h. The reaction was then poured in water and diluted with MTBE. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with MTBE. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 3:7) yielding **99mβ** (49.1 mg, 0.078 mmol, 80%) as a colorless oil.

$R_f = 0.48$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{20} = -2.6$ (c 1.1, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3033, 2874, 1417, 1211, 1143, 1045, 1012, 699 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.38-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.12-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 5.43 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H2), 4.88 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.52 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35-4.29 (m, 1H, H5), 4.23 (dd, $J = 9.5$ Hz, 1H, H3), 4.07 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H, OMe), 3.87-3.79 (m, 1H, H6), 3.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 136.6 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 118.7 (q, $J = 319.8$ Hz, C_q , CF_3), 79.5 (d, $J = 7.3$ Hz, CH, C3), 77.2 (d, $J = 3.7$ Hz, CH, C5), 77.2 (d, $J = 140.2$ Hz, CH, C2), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 (CH, C4), 73.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68.4 (d, $J = 9.2$ Hz, CH_2 , C6), 55.2 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_3 , OMe).

$^{31}\text{P NMR}$ (122 MHz, CDCl_3) 11.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_9\text{PS}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 648.1644, found 648.1655.

To a solution of triflate **99m β** (46.2 mg, 0.073 mmol) in dry DMF (3.5 mL) was added NaNO₂ (25.3 mg, 0.365 mmol, 5 equiv). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 2.5 h. CH₂Cl₂ and brine were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted two times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 9:1) yielding **83g β** (10.2 mg, 0.02 mmol, 28%) as a white crystalline solid.

R_f = 0.40 (EtOAc).

mp 124.1-124.7 °C.

$[\alpha]_D^{24}$ = +43.4 (c 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3309, 3030, 2920, 2860, 1454, 1238, 1047, 1028, 990, 840, 737, 698 cm⁻¹.

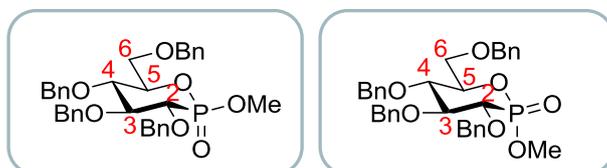
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30-7.16 (m, 13H, H_{ar}), 7.12-7.04 (m, 2H, H_{ar}), 4.81 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.25-4.17 (m, 1H, H5), 3.94-3.84 (m, 2H, H2 and H3), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 3H, OMe), 3.82-3.70 (m, 2H, H4 and H6), 3.64 (dd, J = 11.1 and 2.1 Hz, 1H, H6), 2.86-2.75 (m, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 85.0 (d, J = 12.6 Hz, CH, C3), 77.7 (CH, C4), 76.3 (CH₂-Ph), 75.9 (d, J = 2.2 Hz, CH, C5), 75.5 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 69.2 (d, J = 141.6 Hz, CH, C1), 68.4 (d, J = 9.9 Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, J = 6.0 Hz, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 23.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₂O₇P [M+H]⁺499.1886, found 499.1878.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **97g α** and (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **97g β**



To a solution of phostones **83g β** and **83g α** (959 mg, 1.926 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C was added NaH (77 mg, 1.93 mmol, 23% disp. in oil). After 5 min, BnBr (330 mg, 1.93 mmol, and *n*-Bu₄NI (10 mg, cat.) were added and the resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. It was then quenched by H₂O, and extracted three times by Et₂O. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **97g α** (100 mg, 0.17 mmol, 9%) and **97g β** (245 mg, 0.42 mmol, 21%) as colorless oils.

97g α . $R_f = 0.68$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{24} = +92.9$ (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2867, 1454, 1286, 1068, 1028, 737, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.39-7.22 (m, 18H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 5.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86-4.77 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58-4.50 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.07 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H4), 3.98-3.87 (m, 2H, H2 and H3), 3.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.83-3.75 (m, 2H, H6 and H5), 3.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H6).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, 2C_{ar}), 137.1 (C_q, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 84.0 (d, *J* = 10.4 Hz, CH, C3), 77.4 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C5), 77.1 (d, *J* = 140.0 Hz, CH, C2), 76.7 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C4), 76.5 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.0 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 68.6 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C6), 53.7 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 16.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₇P [M+H]⁺ 589.2355, found 589.2289.

97g β . $R_f = 0.56$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{24} = +8.9$ (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2923, 2869, 1454, 1260, 1071, 1039, 1028, 999, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.45-7.21 (m, 18H, H_{ar}), 7.21-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 4.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86-4.73 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33-4.25 (m, 1H, H4), 4.15 (td, *J* = 9.8 and 2.3 Hz, 1H, H3), 3.91-3.79 (m, 3H, H2, H5 and H6), 3.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H, OMe), 3.76-3.67 (m, 1H, H6).

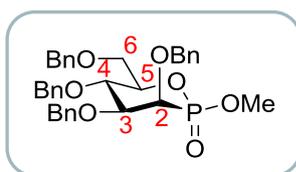
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7

(CH, C_{ar}), 84.1 (d, *J* = 13.7 Hz, CH, C3), 76.4 (d, *J* = 185.5 Hz, CH, C2), 76.4 (CH₂-Ph), 75.4 (CH₂-Ph), 75.2 (CH, C4), 74.6 (CH, C5), 74.5 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂-Ph), 73.5 (CH₂-Ph), 68.3 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C6), 53.2 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 22.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₇P [M+H]⁺589.2355, found 589.2341.

- (2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **97mβ**



To a solution of phostones **83mβ** (852 mg, 1.71 mmol) in CH₂Cl₂ (21 mL), were added benzyl bromide (0.31 mL, 2.05 mmol, 1.2 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (146 mg, 0.34 mmol, 15 mol%), and a solution of NaOH (1 N) (10.4 mL). The resulting mixture was refluxed for 6 h. EtOAc, H₂O and a saturated solution of NH₄Cl were added to the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **97mβ** (148.5 mg, 0.25 mmol, 15%) as a colorless oil.

R_f = 0.59 (EtOAc).

[α]_D²³ = -5.3 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3030, 2923, 1454, 1256, 1097, 1029, 739, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.44-7.26 (m, 18H, H_{ar}), 7.24-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 4.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64-4.52 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.39-4.31 (m, 1H, H5), 4.28 (dd, *J* = 9.9 and 2.6 Hz, 1H, H2), 4.25 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H4), 4.19-4.11 (m, 1H, H3), 3.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, OMe), 3.95-3.86 (m, 1H, H6), 3.82-3.74 (m, 1H, H6).

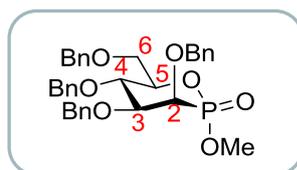
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.3 (d, *J* = 10.4 Hz, CH, C3), 76.9 (d, *J* = 3.3 Hz, CH,

C5), 75.4 (CH₂-Ph), 74.9 (CH₂-Ph), 74.5 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, C4), 72.0 (d, $J = 141.1$ Hz, CH, C2), 73.6 (CH₂-Ph), 72.8 (CH₂-Ph), 69.1 (d, $J = 9.3$ Hz, CH₂, C6), 54.8 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 20.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₇P [M+H]⁺589.2355, found 589.2383.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **97mα****



To a solution of **83mα** (928 mg, 1.86 mmol) in CH₂Cl₂ (23 mL), was added BnBr (0.35 mL, 2.23 mmol, 1.2 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (163 mg, 0.37 mmol, 15 mol%), and a aqueous solution of NaOH 1 N (11.7 mL). The resulting mixture was refluxed for 1.5 h. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **97mα** (878.6 mg, 1.49 mmol, 80%) as a colorless oil.

$R_f = 0.45$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{23} = -9.6$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2868, 1454, 1275, 1097, 1026, 738, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.50-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.27 (m, 16H, H_{ar}), 7.25-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.06 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61-4.54 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.20-4.10 (m, 1H, H4), 4.05-4.00 (m, 2H, H2 and H5), 3.88-3.80 (m, 3H, H3 and H6), 3.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 81.5 (d, $J = 7.7$ Hz, CH, C3), 78.0 (d, $J =$

6.0 Hz, CH, C5), 75.6 (CH₂-Ph), 74.0 (CH, C4), 74.0 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 72.2 (CH₂-Ph), 69.7 (d, *J* = 144.4 Hz, CH, C2), 69.5 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 52.0 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

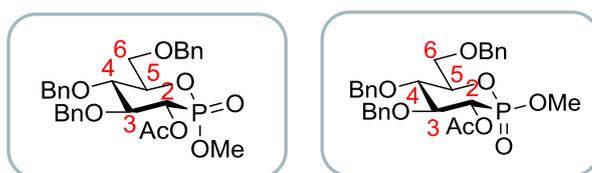
³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 17.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₇P [M+H]⁺589.2355, found 589.2355.

- **General procedure for acetylation:**

To a solution of alcohol in Ac₂O was added I₂. The resulting mixture was stirred at rt for the indicated time. EtOAc, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and a saturated solution of NaHCO₃ were added to the reaction mixture which was stirred for further 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1).

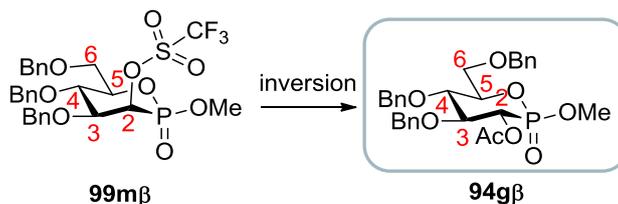
- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3yl acetate **94gβ** and (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3yl acetate **94gα**



94gβ and **94gα** were done according to the general acetylation procedure by reaction of the mixture of **83gβ** and **83gα** (3.80 g, 7.6 mmol), Ac₂O (22 mL) and I₂ (22 mg, 0.087 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was stirred at rt for 7.5 h. A mixture of acetates **94gβ** and **94gα** was obtained (3.38 g, 6.3 mmol, 82%) as a colorless oil.

Acetate **94gβ,α** were alternatively obtained via inversion of triflates **99mβ,α**

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **94gβ**



To a solution of **99mβ** (46.6 mg, 0.074 mmol) in DMF (1 mL), was added NaOAc (18 mg, 0.22 mmol, 3 equiv). The resulting mixture was stirred at 40 °C for 4.5 h. MTBE and H₂O were added to the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with MTBE. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: gradient EtOAc/heptane 40:60 and then 50:50) yielding **94gβ** (12.3 mg, 0.023 mmol, 31%) as a colorless oil.

$R_f = 0.48$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{27} = +34.2$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2925, 2857, 1748, 1454, 1370, 1264, 1224, 1052, 1028, 990, 738, 699 cm⁻¹.

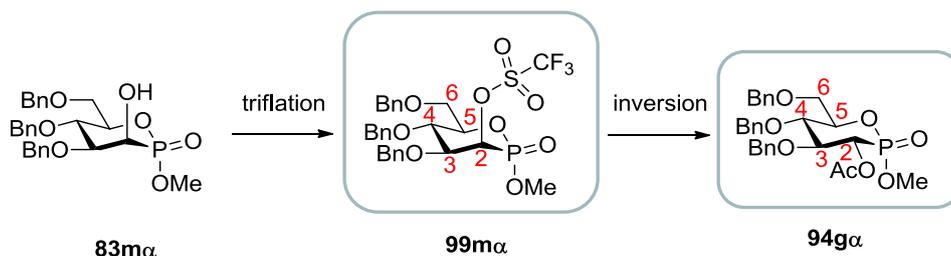
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.37-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 5.34 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H2), 4.88 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36-4.28 (m, 1H, H5), 4.16 (td, $J = 10.1$ and 2.1 Hz, 1H, H3), 3.96 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.90 (td, $J = 11.3$ and 3.1 Hz, 1H, H6), 3.86 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H, OMe), 3.75 (dd, $J = 11.3$ and 1.8 Hz, 1H, H6), 2.05 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.6 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 75.8 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 68.3 (d, $J = 9.9$ Hz, CH₂, C6), 68.1 (d, $J = 144.4$ Hz, CH, C2), 54.4 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₃, OMe), 20.8 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 18.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₄O₈P [M+H]⁺541.1991, found 541.2012.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **94g α**



To a solution of **83m α** (97.9 mg, 0.2 mmol) in dry THF (1.2 mL) at -78 °C was added dropwise NaHMDS (0.3 mL, 1 N in THF, 0.24 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. Then 2-(*N,N*-bis(trifluoromethylsulfonyl)amino)-5-chloropyridine (112.8 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) was added at -78 °C and the mixture was stirred at this temperature for 3 h. The reaction was then poured in water and diluted with MTBE. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with MTBE. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 3:7) yielding **99m α** (61.5 mg, 0.098 mmol, 49%) as a colorless oil.

$R_f = 0.53$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{22} = +17.1$ (c 0.7, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3032, 2928, 2870, 1416, 1299, 1208, 1141, 1025, 934, 737, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.13-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.29-5.24 (m, 1H, H₂), 4.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62-4.57 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.11-4.05 (m, 1H, H₅), 4.02-3.94 (m, 2H, H₃ and H₄), 3.83 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H, OMe), 3.80-3.69 (m, 2H, H₆).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 136.6 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 118.6 (q, $J = 319.8$ Hz, C_q, CF₃), 79.3 (d, $J = 4.6$ Hz, CH, C₃), 78.6 (d, $J = 6.4$ Hz, CH, C₅), 76.8 (d, $J = 145.7$ Hz, CH, C₂), 75.9 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 73.4 (CH₂-Ph), 73.2 (d, $J = 1.8$ Hz, CH, C₄), 68.8 (d, $J = 9.2$ Hz, CH₂, C₆), 53.7 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 8.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₄F₃NO₉PS [M+NH₄]⁺ 648.1644, found 648.1617.

To a solution of **99m α** (61.5 mg, 0.098 mmol) in DMF (1.4 mL), was added NaOAc (24 mg, 0.29 mmol, 3 equiv). The resulting mixture was stirred at 40 °C for 6 h. MTBE and H₂O were added to the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with MTBE. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: gradient EtOAc/heptane 40:60 and then 50:50) yielding **94g α** (33.4 mg, 0.062 mmol, 63%) as a colorless oil.

$R_f = 0.46$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{28} = +53.4$ (c 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2925, 2867, 1756, 1454, 1368, 1293, 1214, 1045, 1025, 734, 697 cm⁻¹.

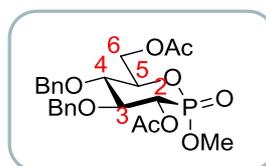
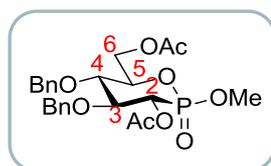
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.21 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.58-5.49 (m, 1H, H₂), 4.84 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.12-4.05 (m, 1H, H₅), 3.95-3.89 (m, 2H, H₃ and H₄), 3.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H, OMe), 3.82 (td, $J = 11.3$ and 3.4 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H₆), 2.00 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.0 (d, $J = 4.9$ Hz, C_q, Ac), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.6 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.9 (d, $J = 7.7$ Hz, CH, C₃), 78.0 (CH, C₄), 77.3 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C₅), 76.2 (CH₂-Ph), 75.8 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 68.5 (d, $J = 9.9$ Hz, CH₂, C₆), 68.2 (d, $J = 146.0$ Hz, CH, C₂), 53.7 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 14.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₄O₈P [M+H]⁺541.1991, found 541.1998.

- ((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphan-6yl)methyl acetate **96g α** and ((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphan-6yl)methyl acetate **96g β**



96g β and **96g α** were done according to the general acetylation procedure by reaction of a mixture of **83g β** and **83g α** (67.3 mg, 0.135 mmol), Ac₂O (0.7 mL) and I₂ (17.5 mg, 0.068 mmol, 0.5 equiv), yielding **96g α** (10 mg, 0.02 mmol, 15%) as a white crystalline solid and **96g β** (11.7 mg, 0.024 mmol, 18%) as a colorless oil.

96g β . $R_f = 0.48$ (EtOAc).

mp 110.7-112.0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +57.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3029, 1746, 1455, 1370, 1226, 1052, 989, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36-7.18 (m, 10H, H_{ar}), 5.29 (dd, *J* = 10.4 and 9.4 Hz, 1H, H2), 4.85 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.73 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43-4.32 (m, 2H, H5 and H6), 4.27-4.10 (m, 2H, H3 and H6), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H, OMe), 3.72 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H4), 2.04 (s, 3H, Ac), 2.02 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.5 (C_q, Ac), 169.9 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, Ac), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.1 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.6 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C4), 76.5 (CH₂-Ph), 75.7 (CH₂-Ph), 74.1 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C5), 68.0 (d, *J* = 144.9 Hz, CH, C2), 62.7 (d, *J* = 10.4 Hz, CH₂, C6), 54.4 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 20.9 (CH₃, Ac), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 18.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₄H₂₉O₉P [M+H]⁺ 493.1627, found 493.1626.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₈O₉P: C, 58.53; H, 5.94. Found: C, 58.48; H, 6.09.

96g α . $R_f = 0.48$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{26} = +67.7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2928, 1744, 1455, 1369, 1296, 1216, 1048, 1027, 989, 742, 700 cm⁻¹.

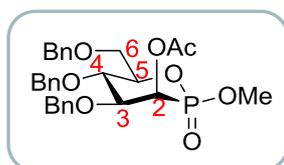
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38-7.20 (m, 10H, H_{ar}), 5.55 (t, 1H, *J* = 10.4 Hz, H2), 4.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.46-4.38 (m, 1H, H6), 4.26-4.10 (m, 2H, H5 and H6), 3.99-3.85 (m, 1H, H3), 3.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.02 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.4 (C_q , Ac), 168.8 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q , Ac), 137.5 (C_q , C_{ar}), 136.8 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 82.9 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, C3), 77.7 (CH, C4), 76.3 (CH_2 -Ph), 75.9 (CH_2 -Ph), 75.1 (d, $J = 4.9$ Hz, CH, C5), 68.1 (d, $J = 146.6$ Hz, CH, C2), 62.7 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , C6), 53.8 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 , OMe), 20.9 (CH_3 , Ac), 20.6 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 14.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.1627, found 493.1609.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **94m β**



94m β was done according to the general acetylation procedure by reaction of **83m β** (195.5 mg, 0.39 mmol), Ac_2O (0.9 mL) and I_2 (0.5 mg, 0.00195 mmol, 0.5 mol%), yielding **94m β** (203.5 mg, 0.38 mmol, 97%) as a colorless oil.

$R_f = 0.56$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{25} = -7.7$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2957, 2869, 1748, 1454, 1369, 1261, 1226, 1029, 989, 740, 699 cm^{-1} .

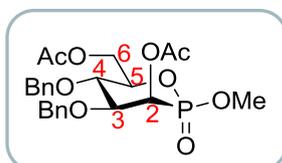
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.33-7.18 (m, 13H, H_{ar}), 7.14-7.06 (m, 2H, H_{ar}), 5.75 (dd, $J = 10.9$ and 2.9 Hz, 1H, H2), 4.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.64 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.53-4.43 (m, 3H, CH_2 -Ph), 4.33-4.24 (m, 1H, H5), 4.15 (dd, $J = 9.5$ and 2.9 Hz, 1H, H3), 4.04 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.89-3.81 (m, 1H, H6), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H, OMe), 3.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H6), 2.14 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.0 (d, $J = 4.4$ Hz, C_q , Ac), 138.1 (2x C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 80.1 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, C3), 76.6 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH_2 -Ph), 74.3 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, C4), 73.7 (CH_2 -Ph), 72.2 (CH_2 -Ph), 68.9 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , C6), 64.4 (d, $J = 141.6$ Hz, CH, C2), 54.5 (d, $J = 4.9$ Hz, CH_3 , OMe), 21.0 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 17.8 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541.1991, found 541.1988.

- ((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6yl)methyl acetate **96m β**



96m β was done according to the general acetylation procedure by reaction of **83m β** (199.7 mg, 0.4 mmol), Ac_2O (0.9 mL) and I_2 (51 mg, 0.2 mmol, 0.5 equiv), yielding **96m β** (145.6 mg, 0.30 mmol, 74%) as a colorless crystalline solid.

$R_f = 0.48$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{26} = -6.0$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3032, 2959, 1745, 1455, 1369, 1223, 1029, 981, 701 cm^{-1} .

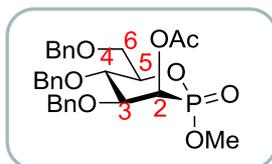
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.38-7.21 (m, 10H, H_{ar}), 5.80 (dd, $J = 10.9$ and 2.8 Hz, 1H, H2), 4.91 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.45-4.27 (m, 3H, H5 and H6), 4.22 (ddd, $J = 9.4$, 3.0 and 0.9 Hz, 1H, H3), 3.92-3.85 (m, 1H, H4), 3.83 (dd, $J = 11.1$ and 0.8 Hz, 3H, OMe), 2.19 (s, 3H, Ac), 2.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.6 (C_q , Ac), 169.8 (d, $J = 4.4$ Hz, C_q , Ac), 137.5 ($\text{C}_q, \text{C}_{\text{ar}}$), 137.1 ($\text{C}_q, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.7 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.7 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.4 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.3 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.2 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128.2 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{ar}}$), 80.1 (d, $J = 8.2$ Hz, $\text{CH}, \text{C}3$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 74.8 (d, $J = 2.2$ Hz, $\text{CH}, \text{C}5$), 74.1 (d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}, \text{C}4$), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 64.1 (d, $J = 141.6$ Hz, $\text{CH}, \text{C}2$), 63.4 (d, $J = 9.9$ Hz, $\text{CH}_2, \text{C}6$), 54.6 (d, $J = 4.9$ Hz, CH_3, OMe), 20.9 (CH_3, Ac), 20.9 (CH_3, Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 17.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.1627, found 493.1634.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3yl acetate **94mα**



94mα was done according to the general acetylation procedure by reaction of **83mα** (65.9 mg, 0.13 mmol), Ac₂O (0.32 mL) and I₂ (0.4 mg, 0.0013 mmol, 0.5 mol%), yielding **94mα** (45.1 mg, 0.084 mmol, 64%) as a colorless oil.

R_f = 0.47 (EtOAc).

[α]_D²² = +14.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} 3030, 2927, 1752, 1454, 1369, 1295, 1280, 1223, 1099, 1028, 745, 700 cm⁻¹.

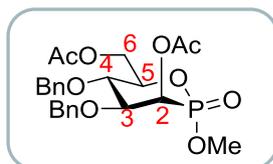
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38-7.24 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 5.80 (dd, *J* = 11.7 and 2.6 Hz, 1H, H₂), 4.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.10-4.04 (m, 1H, H₅), 3.98 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₄), 3.93 (dd, *J* = 9.5 and 3.1 Hz, H₃), 3.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 3.87-3.74 (m, 2H, H₆), 2.22 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.6 (d, *J* = 5.5 Hz, C_q,Ac), 138.0 (C_q,C_{ar}), 137.7 (C_q,C_{ar}), 137.1 (C_q,C_{ar}), 128.5 (CH,C_{ar}), 128.4 (CH,C_{ar}), 128.3 (CH,C_{ar}), 128.1 (CH,C_{ar}), 128.0 (CH,C_{ar}), 127.9 (CH,C_{ar}), 127.7 (CH,C_{ar}), 80.1 (d, *J* = 5.5 Hz, CH,C₃), 78.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH,C₅), 75.7 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 73.8 (d, *J* = 2.7 Hz, CH,C₄), 72.3 (CH₂-Ph), 69.3 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂,C₆), 63.4 (d, *J* = 149.3 Hz, CH,C₂), 52.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃,OMe), 21.0 (CH₃,Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 15.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₄O₈P [M+H]⁺ 541.1991, found 541.1980.

- ((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6yl)methyl acetate **96m α**



96m α was done according to the general acetylation procedure by reaction of **83m α** (49.9 mg, 0.1 mmol), Ac₂O (0.23 mL) and I₂ (13 mg, 0.05 mmol, 0.5 equiv), yielding **96m α** (11.0 mg, 0.022 mmol, 22%) as a white crystalline solid.

R_f = 0.47 (EtOAc).

mp 80.8-82.8 °C.

[α]_D²⁵ = +17.6 (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3033, 2952, 1746, 1455, 1369, 1278, 1224, 1100, 1030, 754, 702 cm⁻¹.

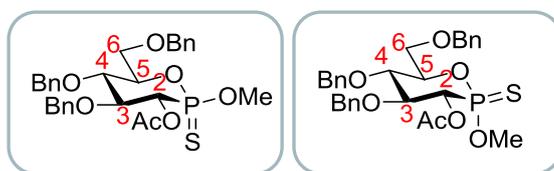
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31-7.14 (m, 10H, H_{ar}), 5.74 (dd, *J* = 11.8 and 3.3 Hz, 1H, H₂), 4.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.35 (td, *J* = 12.2 and 1.7 Hz, 1H, H₆), 4.21 (ddd, *J* = 12.1, 5.0 and 2.3 Hz, 1H, H₆), 4.10-4.01 (m, 1H, H₅), 3.89 (dd, *J* = 9.4 and 3.2 Hz, 1H, H₃), 3.82-3.75 (m, 1H, H₄), 3.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, OMe), 2.16 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.7 (C_q, Ac), 169.7 (d, *J* = 5.5 Hz, C_q, Ac), 137.4 (C_q, C_{ar}), 137.1 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 80.1 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C₃), 75.8 (CH₂-Ph), 75.7 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C₅), 73.6 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C₄), 72.3 (CH₂-Ph), 63.5 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C₆), 63.2 (d, *J* = 149.8 Hz, CH, C₂), 53.1 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 20.9 (CH₃, Ac), 20.9 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 14.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₄H₃₀O₉P [M+H]⁺ 493.1627, found 493.1591.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **100g α** and (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **100g β**



To a solution of phosphones **94g β** and **94g α** (1.98 g, 3.67 mmol) in toluene (51 mL), was added Lawesson's reagent (1.88 g, 4.4 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 1.5 d at 70 °C until completion and then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **100g β** (1.11 g, 1.99 mmol, 52%) and **100g α** (701.9 mg, 1.26 mmol, 33%) as a colorless oil.

100g β . $R_f = 0.27$ (EtOAc/heptane 1 :2).

$[\alpha]_D^{23} = +79.9$ (c 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2924, 2867, 1750, 1454, 1370, 1220, 1050, 1028, 969, 737, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.17-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.34 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H2), 4.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.37-4.28 (m, 1H, H5), 4.08 (td, $J = 10.2$ and 3.4 Hz, 1H, H3), 3.93 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.88 (td, $J = 11.3$ and 3.1 Hz, 1H, H6), 3.82 (d, $J = 13.9$ Hz, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 11.2$ and 1.9 Hz, 1H, H6), 2.04 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.8 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q, Ac), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (2x C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 82.7 (d, $J = 13.7$ Hz, CH, C3), 78.0 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C4), 76.5 (CH₂-Ph), 75.8 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 72.4 (d, $J = 111.4$ Hz, CH, C2), 68.4 (d, $J = 11.0$ Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 88.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₃O₇PS [M+H]⁺ 557.1763, found 557.1797.

100g α . $R_f = 0.23$ (EtOAc/heptane 1 :2).

$[\alpha]_D^{24} = +78.0$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2929, 1760, 1454, 1369, 1215, 1052, 1028, 986, 806, 739, 699 cm^{-1} .

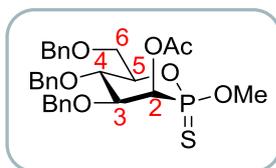
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.37-7.21 (m, 13H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.54 (dd, $J = 10.2$ and 3.4 Hz, 1H, H2), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.80 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.19-4.14 (m, 1H, H5), 4.00-3.90 (m, 2H, H3 and H4), 3.87-3.80 (m, 1H, H6), 3.81 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H, OMe), 3.75 (dd, $J = 11.3$ and 1.3 Hz, 1H, H6), 2.02 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.2 (C_q , Ac), 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 128.6 (CH , C_{ar}), 128.6 (CH , C_{ar}), 128.1 (CH , C_{ar}), 128.0 (CH , C_{ar}), 127.9 (CH , C_{ar}), 127.7 (CH , C_{ar}), 82.3 (d, $J = 4.4$ Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 77.9 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, C5), 76.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.3 (d, $J = 113.6$ Hz, CH, C2), 68.7 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , C6), 53.6 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_3 , OMe), 20.7 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 80.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 557.1763, found 557.1765.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **100m β****



To a solution of phostones **94m β** (165.0 mg, 0.31 mmol) in toluene (4 mL), was added Lawesson's reagent (156 mg, 0.372 mmol, 1.2 equiv). Lawesson's reagent (26 mg, 0.062 mmol, 0.2 equiv) was added after 21 h of reaction at 70 °C and the resulting mixture was then stirred for 3 h at 70 °C. The reaction mixture was then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **100m β** (84.2 mg, 0.15 mmol, 48%) as a colorless oil.

$R_f = 0.3$ (EtOAc/heptane 1 :2).

$[\alpha]_D^{24} = +0.4$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3030, 2951, 2870, 1750, 1454, 1369, 1222, 1095, 1029, 971, 824, 739, 699 cm^{-1} .

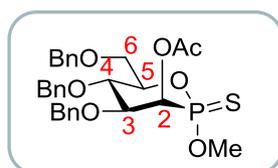
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31-7.16 (m, 13H, H_{ar}), 7.10-7.04 (m, 2H, H_{ar}), 5.73 (dd, *J* = 4.9 and 3.0 Hz, 1H, H2), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41 (dd, *J* = 9.6 and 2.8 Hz, 1H, H3), 4.31-4.25 (m, 1H, H5), 4.07 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.91 (td, *J* = 11.3 et 3.4 Hz, 1H, H6), 3.82 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H, OMe), 3.73 (dd, *J* = 11.3 and 1.1 Hz, 1H, H6), 2.20 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.1 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, Ac), 138.1 (2x C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 79.6 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C3), 76.4 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 74.3 (CH, C4), 73.7 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 70.3 (d, *J* = 103.7 Hz, CH, C2), 68.8 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 54.3 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 83.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₄O₇PS [M+H]⁺557.1763, found 557.1750.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **100**α**



To a solution of phostone **94**α (579.8 mg, 1.07 mmol) in toluene (15 mL), was added Lawesson's reagent (549 mg, 1.284 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at 70 °C and then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **100**α (403.5 mg, 0.73 mmol, 68%) as a colorless oil.

R_f = 0.28 (EtOAc/heptane 1 :2).

[α]²⁴_D = -7.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2945, 2870, 1753, 1454, 1369, 1220, 1097, 1028, 972, 811, 739, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.37-7.24 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.81 (dd, *J* = 6.4 and 3.2 Hz, 1H, H2), 4.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.59-4.49 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.15-4.10 (m, 1H, H5), 4.07 (dd, *J* = 6.2 and 3.2 Hz,

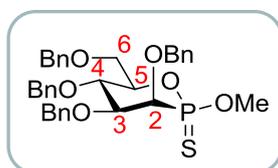
1H, H3), 3.97 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H4), 3.86-3.81 (m, 1H, H6), 3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H, OMe), 3.75 (td, $J = 11.1$ et 1.7 Hz, 1H, H6), 2.24 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.0 (d, $J = 4.9$ Hz, C_q , Ac), 138.1 (C_q , C_{ar}), 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 79.6 (d, $J = 3.8$ Hz, CH, C3), 79.0 (d, $J = 9.9$ Hz, CH, C5), 75.8 (CH_2 -Ph), 73.9 (CH_2 -Ph), 73.6 (d, $J = 3.3$ Hz, CH, C4), 72.2 (CH_2 -Ph), 69.4 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , C6), 67.9 (d, $J = 118.0$ Hz, CH, C2), 53.1 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3 , OMe), 21.2 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 82.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 557.1763$, found 557.1771.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **101m β**



To a solution of phostone **97m β** (112.6 mg, 0.191 mmol) in toluene (3 mL), was added Lawesson's reagent (98 mg, 0.229 mmol, 1.2 equiv). Lawesson's reagent (16 mg, 0.0382 mmol, 0.2 equiv) was added after 21 h of reaction and the resulting mixture was stirred then for 3 h at 70 °C and then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **101m β** (86.5 mg, 0.14 mmol, 75%) as a colorless oil.

$R_f = 0.45$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{24} = -0.9$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2868, 1454, 1097, 1039, 968, 820, 738, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.42-7.36 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.22 (m, 16H, H_{ar}), 7.18-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 4.90-4.82 (m, 2H, CH_2 -Ph), 4.74-4.67 (m, 1H, CH_2 -Ph), 4.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.57-4.48 (m, 4H, CH_2 -Ph), 4.36 (dd, $J = 9.5$ and 1.8 Hz, 1H, H3), 4.33-4.25 (m, 1H, H5), 4.22-4.13 (m, 2H, H2 and H4), 3.92-3.83 (m, 1H, H6), 3.86 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H, OMe), 3.78-3.71 (m, 1H, H6).

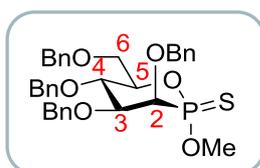
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 138.1 (2x C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}),

128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 81.5 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C3), 78.2 (d, $J = 104.8$ Hz, CH, C2), 76.7 (d, $J = 3.3$ Hz, CH, C5), 75.6 (CH₂-Ph), 75.0 (d, $J = 2.2$ Hz, CH₂-Ph), 74.5 (CH, C4), 73.6 (CH₂-Ph), 72.8 (CH₂-Ph), 69.1 (d, $J = 10.4$ Hz, CH₂, C6), 53.9 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 89.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₆PS [M+H]⁺ 605.2127, found 605.2121.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **101mα**



To a solution of phostones **97mα** (775.1 mg, 1.32 mmol) in toluene (18 mL), was added Lawesson's reagent (675 mg, 1.584 mmol, 1.2 equiv). Lawesson's reagent (113 mg, 0.264 mmol, 0.2 equiv) was added after 21 h of reaction and the resulting mixture was then stirred for 3 h at 70 °C. The reaction mixture was then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **101mα** (560.1 mg, 0.93 mmol, 70%) as a colorless oil.

$R_f = 0.45$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{25} = -22.5$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2866, 1454, 1098, 1027, 970, 820, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.22 (m, 16H, H_{ar}), 7.16-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 5.12 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.12 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H4), 4.09-4.02 (m, 2H, H2 and H5), 3.99 (dd, $J = 9.2$ and 2.8 Hz, 1H, H3), 3.85-3.71 (m, 2H, H6), 3.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 3H, OMe).

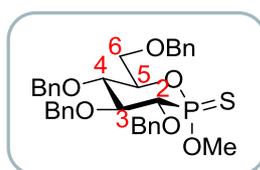
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.1 (2x C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 81.3 (d, $J = 6.0$ Hz, CH,

C3), 79.2 (d, $J = 9.3$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 75.4 (d, $J = 2.2$ Hz, CH₂-Ph), 75.4 (d, $J = 114.7$ Hz, CH, C2), 73.9 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C4), 73.8 (CH₂-Ph), 72.5 (CH₂-Ph), 69.6 (d, $J = 9.3$ Hz, CH₂, C6), 52.2 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 83.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₃₈O₆PS [M+H]⁺605.2127, found 605.2167.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **101gα**



To a solution of phostones **97gα** (9.4 mg, 0.016 mmol) in toluene (0.4 mL), was added Lawesson's reagent (9 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv). Lawesson's reagent (4 mg, 0.0032 mmol, 0.2 equiv) was added after 16 h of reaction and the resulting mixture was then stirred for 24 h at 85 °C. The resulting mixture was then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **101gα** (4.4 mg, 0.0073 mmol, 46%) as a colorless oil.

$R_f = 0.57$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{25} = +48.0$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2924, 2854, 1454, 1067, 1028, 997, 798, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.40-7.22 (m, 18H, H_{ar}), 7.15-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.91 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.16-4.09 (m, 1H, H5), 3.99-3.90 (m, 2H, H3 and H2), 3.84-3.77 (m, 3H, H2, H4 and H6), 3.74 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H, OMe), 3.71 (dd, $J = 11.1$ and 2 Hz, 1H, H6).

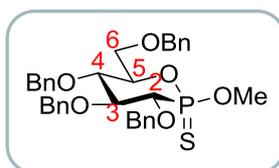
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 84.0 (d, $J = 7.3$ Hz, CH, C3), 82.8 (d, $J = 110.0$ Hz, CH, C2), 77.6 (d, $J =$

11.0 Hz, CH, C5), 77.2 (CH, C4), 76.7 (CH₂-Ph), 76.3 (CH₂-Ph), 75.9 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 69.0 (d, $J = 9.2$ Hz, CH₂, C6), 54.0 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 81.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₄₁NO₆PS [M+NH₄]⁺622.2392, found 622.2417.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **101gβ**



To a solution of phosphones **97gβ** (29.1 mg, 0.0495 mmol) in toluene (0.7 mL) was added Lawesson's reagent (28 mg, 0.0594 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 24 h at 70 °C until completion and then concentrated under pressure. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 2:8), yielding **101gβ** (21 mg, 0.035 mmol, 70%) as a colorless oil.

$R_f = 0.57$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{25} = +49.0$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2866, 1454, 1454, 1072, 1028, 997, 966, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.40-7.22 (m, 18H, H_{ar}), 7.14-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33-4.24 (m, 1H, H5), 4.06 (dd, $J = 9.8$ and 3.0 Hz, 1H, H3), 3.92 (dd, $J = 9.8$ and 6.5 Hz, 1H, H2), 3.88-3.77 (m, 3H, H2, H4 and H6), 3.85 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H, OMe), 3.74 (d, $J = 11.1$ and 2.0 Hz, 1H, H6).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 84.1 (d, $J = 17.6$ Hz, CH, C3), 80.4 (d, $J = 109.2$ Hz, CH, C2), 77.8 (CH, C4), 76.8 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.3 (d, $J = 2.2$ Hz, CH, C5), 74.3 (d, $J = 2.2$ Hz, CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 68.5 (d, $J = 11.0$ Hz, CH₂, C6), 53.1 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃, OMe).

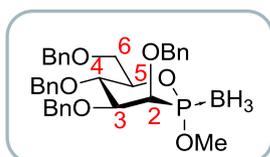
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) 94.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 605.2127, found 605.2137.

- **General procedure for desulfuration:**

Raney Nickel was placed in a Schlenk tube and rinsed carefully (3x H_2O , 3x MeOH, 3x THF). A solution of phosphine in THF was added over Raney Nickel, the resulting mixture was stirred at 70 °C upon completion and then the floating was taken and put in another flask. The Raney Nickel was rinsed carefully with THF. $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ solution was added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. MeOH was added, followed by H_2O and EtOAc. The layers were separated and aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed twice with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:4).

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane **103m α****



103m α was done according to the general desulfuration procedure by reaction of **101m α** (234.1 mg, 0.39 mmol), Raney Nickel (2.73g, 7 g (wet)/mmol) and $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ solution (2.1 mL, 3.9 mmol, 10 equiv) in THF (4 mL). The resulting mixture was stirred for 3.5 h for the first step and overnight for the second step. **103m α** was obtained as a colorless oil (167.5 mg, 0.29 mmol, 73%).

R_f = 0.58 (EtOAc/heptane 1:2).

$[\alpha]_D^{26} = -13.6$ (c 0.6, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2919, 2866, 2391, 1454, 1097, 1053, 1027, 736, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.49-7.42 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.22 (m, 16H, H_{ar}), 7.18-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 4.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.87 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.74 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H,

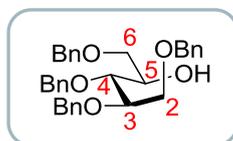
CH₂-Ph), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.16-4.08 (m, 2H, H2 and H5), 4.03 (dd, $J = 6.3$ and 2.5 Hz, 1H, H4), 4.00-3.95 (m, 1H, H3), 3.83 (dd, $J = 11.3$ and 3.5 Hz, 1H, H6), 3.78-3.71 (m, 1H, H6), 3.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H, OMe), 1.11-0.26 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.1 (2x C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 80.2 (CH, C3), 78.4 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C5), 75.9 (CH₂-Ph), 75.2 (d, $J = 1.8$ Hz, CH₂-Ph), 74.1 (d, $J = 3.7$ Hz, CH, C4), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (d, $J = 60.5$ Hz, CH, C2), 72.5 (CH₂-Ph), 69.6 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, $J = 4.6$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 133.6-131.6 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₄H₄₄BNO₆P [M+NH₄]⁺ 604.2999, found 604.2955.

- (2R,3R,4R)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)pentan-2-ol **104**



The general procedure was applied to **101mβ** (28.2 mg, 0.047 mmol) with Raney Nickel (330 mg, 7 g (wet)/mmol) and BH₃.DMS solution (0.25 mL, 0.47 mmol, 10 equiv) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred for 3.5 h for the first step and overnight for the second step. No product **103mβ** was obtained, but rather **104** (5.5 mg, 0.011 mmol, 23%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} = +2.1$ (c 1.4, CHCl₃).

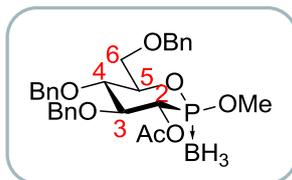
IR (neat) ν_{\max} 3472, 3031, 2923, 2860, 1454, 1092, 1072, 1028, 736, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36-7.23 (m, 18H, H_{ar}), 7.23-7.19 (m, 2H, H_{ar}), 4.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54-4.43 (m, 6H, CH₂-Ph), 4.01-3.96 (m, 1H, H5), 3.96-3.92 (m, 1H, H3), 3.73-3.64 (m, 3H, H2 and H4), 3.64-3.56 (m, 2H, H6), 2.87 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 78.1 (CH, C4), 78.0 (CH, C3), 73.9 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 73.4 (CH₂-Ph), 71.4 (CH₂, C6), 70.6 (CH, C5), 70.0 (CH₂, C2).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₃H₃₇O₅ [M+H]⁺ 513.2641, found 513.2620.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **106gβ**



106gβ was done according to the general desulfuration procedure by reaction of **100gβ** (774.7 mg, 1.39 mmol), Raney Nickel (9.75g, 7 g (wet)/mmol) and BH₃.DMS solution (7.7 mL, 13.9 mmol, 10 equiv) in THF (20 mL). The resulting mixture was stirred for 9 h for the first step and overnight for the second step. **106gβ** was obtained as a colorless oil (336.9 mg, 0.63 mmol, 45%).

$R_f = 0.44$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{28} = +46.4$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2926, 2868, 2396, 1748, 1454, 1369, 1218, 1053, 1027, 971, 811, 734 cm⁻¹.

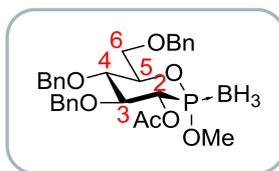
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.37-7.22 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.32 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H2), 4.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.24-4.18 (m, 1H, H5), 4.05-3.97 (m, 2H, H3 and H4), 3.87-3.81 (m, 1H, H6), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 11.0$ and 1.2 Hz, 1H, H6), 2.05 (s, 3H, Ac), 0.94-0.05 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, $J = 2.2$ Hz, C_q, Ac), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 82.2 (d, $J = 9.9$ Hz, CH, C3), 77.5 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, C5), 76.6 (d, $J = 2.2$ Hz, CH, C4), 75.8 (CH₂-Ph), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 71.6 (d, $J = 48.9$ Hz, CH, C2), 68.7 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂, C6), 54.6 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₃, OMe), 20.8 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 142.2-139.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₄₀BNO₇P [M+NH₄]⁺ 556.2635, found 556.2630.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **106g α**



106g α was done according to the general desulfuration procedure by reaction of **100g α** (148.3 mg, 0.27 mmol), Raney Nickel (1.9 g, 7 g (wet)/mmol) and BH₃.DMS solution (1.5 mL, 2.7 mmol, 10 equiv) in THF (2.7 mL). The resulting mixture was stirred for 7.5 h for the first step and overnight for the second step. **106g α** was obtained as a colorless oil (91.1 mg, 0.17 mmol, 63%).

$R_f = 0.58$ (EtOAc/heptane 1 :2).

$[\alpha]_D^{25} = +57.4$ (c 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2925, 2869, 2400, 1761, 1454, 1369, 1215, 1053, 1026, 987, 739, 699 cm⁻¹.

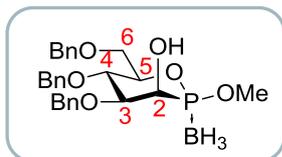
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38-7.21 (m, 13H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.46 (dd, $J = 10.4$ and 9.1 Hz, 1H, H2), 4.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.24-4.17 (m, 1H, H5), 4.05 (ddd, $J = 11.0, 10.4$ and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.86-3.79 (m, 1H, H6), 3.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 11.3$ and 1.9 Hz, 1H, H6), 2.01 (s, 3H, Ac), 0.98-0.05 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.1 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 81.0 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C4), 77.0 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C5), 76.2 (CH₂-Ph), 75.9 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 70.0 (d, $J = 56.0$ Hz, CH, C2), 68.7 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₂, C6), 55.2 (d, $J = 2.7$ Hz, CH₃, OMe), 20.6 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 134.9-132.0 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₄₀BNO₇P [M+NH₄]⁺ 556.2635, found 556.2662.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-ol **105mβ**



105mβ was obtained according to the general desulfuration procedure by reaction of **100mβ** (41.9 mg, 0.075 mmol), Raney Nickel (525 mg, 7 g (wet)/mmol) and BH₃.DMS solution (0.5 mL, 0.75 mmol, 10 equiv) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred for 5 h for the first step and overnight for the second step. **105mβ** was obtained as a colorless oil (4.0 mg, 0.008 mmol, 11%).

$R_f = 0.17$ (EtOAc/heptane 1 : 3).

$[\alpha]_D^{26} = +7.2$ (c 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3435, 3032, 2924, 2379, 1454, 1072, 1029, 970, 737, 699 cm⁻¹.

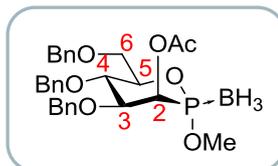
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36-7.24 (m, 13H, H_{ar}), 7.23-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 4.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.59-4.54 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33 (dd, $J = 8.0$ and 3.2 Hz, 1H, H₂), 4.31-4.25 (m, 1H, H₅), 4.12-4.07 (m, 1H, H₃), 4.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₄), 3.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H, OMe), 3.85 (ddd, $J = 10.9, 4.6$ and 1.1 Hz, 1H, H₆), 3.77 (dd, $J = 10.7$ and 3.9 Hz, 1H, H₆), 2.61 (bs, 1H, OH), 0.92-0.09 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 79.9 (d, $J = 4.6$ Hz, CH, C₃), 76.9 (d, $J = 6.4$ Hz, CH, C₅), 74.5 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 73.2 (d, $J = 4.6$ Hz, CH, C₄), 73.2 (CH₂-Ph), 69.3 (d, $J = 5.5$ Hz, CH₂, C₆), 67.0 (d, $J = 44.9$ Hz, CH, C₂), 55.5 (d, $J = 4.6$ Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 138.0-136.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₈BNO₆P [M+NH₄]⁺ 514.2530, found 514.2528.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **106mα**



106mα was done according to the general desulfuration procedure by reaction of **100mα** (50.8 mg, 0.091 mmol), Raney Nickel (640 mg, 7 g (wet)/mmol) and BH₃.DMS solution (0.5 mL, 0.91 mmol, 10 equiv) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred for 3.5 h for the first step and overnight for the second step. **106mα** was obtained as a colorless oil (29.1 mg, 0.054, 59%).

$R_f = 0.27$ (EtOAc/heptane 1 : 3).

$[\alpha]_D^{25} = +6.2$ (c 1.4, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2949, 2869, 2405, 1754, 1455, 1369, 1219, 1053, 1026, 976, 737, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.39-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.78 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H2), 4.86 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.22-4.13 (m, 1H, H5), 4.07 (dd, $J = 9.5$ and 3.1 Hz, 1H, H3), 3.98 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H4), 3.87 (ddd, $J = 11.4$, 4.1 and 0.7 Hz, 1H, H6), 3.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H, OMe), 3.76 (dd, $J = 11.1$ and 2.0 Hz, 1H, H6), 2.22 (s, 3H, Ac), 1.04-(-0.07) (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q, Ac), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 78.4 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C3), 78.1 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C5), 76.0 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.8 (d, $J = 3.8$ Hz, CH, C4), 72.1 (CH₂-Ph), 69.3 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₂, C6), 66.0 (d, $J = 62.6$ Hz, CH, C2), 54.8 (d, $J = 2.7$ Hz, CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac).

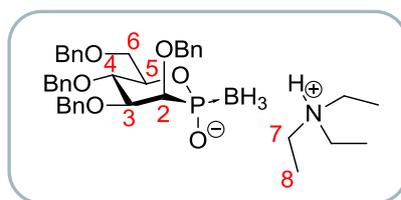
³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 136.2-133.0 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₄₀BNO₇P [M+NH₄]⁺ 556.2635, found 556.2651.

- **General procedure for demethylation:**

To a solution of boranophosphonite in THF were added PhSH and NEt₃. The resulting mixture was stirred at rt for the indicated time. CHCl₃ and an aqueous solution of triethylammonium bicarbonate (TEAB) 1 N were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed twice with a solution of TEAB 1 N, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: CH₂Cl₂ and then CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 100:1:1).

- **Triethylammonium** **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-olate** **107mα**



107mα was done according to the general demethylation procedure by reaction of **103mα** (305.4 mg, 0.52 mmol), PhSH (1.05 mL, 10.4 mmol, 20 equiv) and NEt₃ (1.4 mL, 10.4 mmol, 20 equiv) in THF (5 mL). The resulting mixture was stirred for 5.5 d. **107mα** was obtained as a colorless oil (301.8 mg, 0.45 mmol, 86%).

$R_f = 0.23$ (DCM/MeOH 9 : 1).

$[\alpha]_D^{24} = -39.2$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3029, 2868, 2347, 1454, 1090, 1068, 1038, 738, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 13.03 (bs, 1H, NH), 7.53-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.17 (m, 18H, H_{ar}), 5.01 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.28-4.22 (m, 1H, H₅), 4.16-4.09 (m, 1H, H₃), 3.97 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H₄), 3.94-3.90 (m, 1H, H₂), 3.86 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H₆), 3.78 (dd, $J = 10.4$ and 6.6 Hz, 1H, H₆), 3.00-2.87 (m, 6H, H₇), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, H₈), 1.01-0.19 (m, 3H, BH₃).

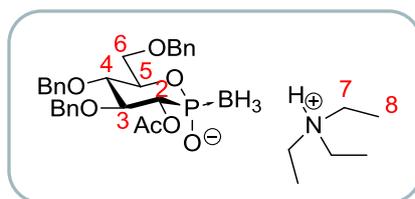
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 139.2 (C_q, C_{ar}), 139.2 (C_q, C_{ar}), 138.9 (C_q, C_{ar}), 138.7 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2

(CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 81.8 (CH, C3), 76.0 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C4), 75.9 (d, *J* = 49.5 Hz, CH, C2), 75.7 (CH₂-Ph), 74.6 (d, *J* = 10.1 Hz, CH, C5), 74.3 (d, *J* = 2.7 Hz, CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 71.6 (CH₂-Ph), 71.3 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂, C6), 45.5 (CH₂, C7), 8.7 (CH₃, C8).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 108.5-104.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₃H₃₆O₆P [M-BH₃+H]⁺ 559.2250, found 559.2249.

- **Triethylammonium** (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-olate **108gα**



108gα was done according to the general demethylation procedure by reaction of **106gα** (191.1 mg, 0.36 mmol), PhSH (0.74 mL, 7.2 mmol, 20 equiv) and NEt₃ (0.93 mL, 7.2 mmol, 20 equiv) in THF (3.3 mL). The resulting mixture was stirred 2.5 d. **108gα** was obtained as a colorless oil (201 mg, 0.32 mmol, 91%).

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 9 : 1).

[α]_D²³ = +48.7 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3029, 2984, 2922, 2381, 1741, 1454, 1366, 1231, 1051, 1028, 955, 733, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.80 (bs, 1H, NH), 7.40-7.26 (m, 13H, H_{ar}), 7.25-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 5.32 (dd, *J* = 10.7 and 5.4 Hz, 1H, H2), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.73 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41-4.35 (m, 1H, H5), 4.12-4.06 (m, 1H, H3), 3.86-3.77 (m, 2H, H6), 3.73 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.08-2.97 (m, 6H, H7), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H8), 0.80-0.00 (m, 3H, BH₃).

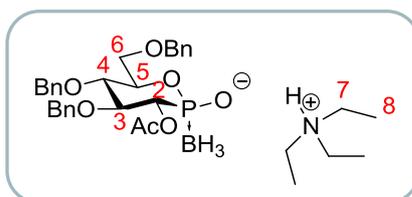
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 169.7 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, Ac) 138.9 (C_q, C_{ar}), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 82.2 (CH,

C3), 79.8 (CH, C4), 75.6 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (d, *J* = 46.7 Hz, CH, C2), 73.0 (d, *J* = 9.2 Hz, CH, C5), 70.5 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂, C6), 45.5 (CH₂, C7), 21.2 (CH₂, Ac), 8.7 (CH₃, C8).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 103.0-100.3 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₃BO₇P [M-H]⁻ 523.2062, found 523.2020.

- **Triethylammonium** (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-olate **108gβ**



108gβ was done according to the general demethylation procedure by reaction of **106gβ** (469.7 mg, 0.87 mmol), PhSH (1.8 mL, 17.4 mmol, 20 equiv) and NEt₃ (2.3 mL, 17.4 mmol, 20 equiv) in THF (8.2 mL). The resulting mixture was stirred for 2.5 d. **108gβ** was obtained as a crystalline solid (509.8 mg, 0.82 mmol, 93%).

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 9 : 1).

mp 90.5-92.1 °C.

[α]_D²³ = +47.7 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2923, 2380, 1740, 1454, 1234, 1058, 1027, 739, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.46 (bs, 1H, NH), 7.34-7.22 (m, 13H, H_{ar}), 7.22-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 4.98 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H2), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.27-4.21 (m, 1H, H5), 4.10 (td, *J* = 10.4 and 2.5 Hz, 1H, H3), 3.89-3.80 (m, 2H, H4 and H6), 3.76 (dd, *J* = 10.7 and 1.9 Hz, 1H, H6), 3.00-2.92 (m, 6H, H7), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H8), 0.84-0.04 (m, 3H, BH₃).

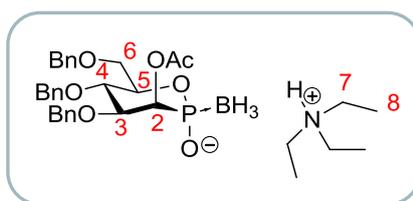
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 170.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C_q, Ac), 140.2 (C_q, C_{ar}), 139.7 (C_q, C_{ar}), 139.5 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 84.6 (d, *J* = 12.1 Hz, CH, C3), 80.4 (CH, C4), 78.0 (d, *J* = 38.4

Hz, CH, C2), 76.1 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 74.3 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 73.6 (CH₂-Ph), 70.8 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 45.3 (CH₂, C7), 21.3 (CH₃, Ac), 8.6 (CH₃, C8).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 109.9-107.4 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₃BO₇P [M-H]⁻ 523.2062, found 523.2052.

- **Triethylammonium** (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-olate **108mα**



108mα was done according to the general demethylation procedure by reaction of **106mα** (234 mg, 0.43 mmol), PhSH (0.9 mL, 8.6 mmol, 20 equiv) and NEt₃ (1.15 mL, 8.6 mmol, 20 equiv) in THF (4 mL). The resulting mixture was stirred for 2.5 d. **108mα** was obtained as a colorless oil with (246 mg, 0.39 mmol, 91%).

R_f = 0.27 (DCM/MeOH 9 : 1).

[α]_D²⁰ = -20.8 (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3030, 2927, 2382, 1739, 1454, 1367, 1235, 1092, 1047, 1027, 739, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.70 (bs, 1H, NH), 7.38-7.19 (m, 15H, H_{ar}), 5.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H2), 4.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36-4.29 (m, 1H, H5), 4.19 (dd, *J* = 9.5 and 2.8 Hz, 1H, H3), 3.88-3.79 (m, 3H, H4 and H6), 2.96 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H, H7), 2.18 (s, 3H, Ac), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H8), 0.76-(-0.09) (m, 3H, BH₃).

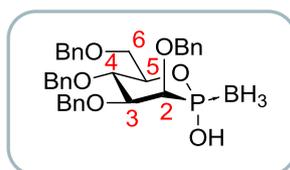
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 170.8 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, Ac), 138.9 (C_q, C_{ar}), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 79.8 (CH, C3), 75.8 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C4),

75.7 (CH₂-Ph), 74.0 (d, *J* = 10.1 Hz, CH, C5), 73.7 (CH₂-Ph), 71.3 (CH₂-Ph), 71.0 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂, C6), 68.9 (d, *J* = 47.7 Hz, CH, C2), 45.6 (CH₂, C7), 21.6 (CH₃, Ac), 8.7 (CH₃, C8).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 106.9-104.2 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₃BO₇P [M-H]⁻ 523.2062, found 523.2105.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-ol **107mα**



To a solution of **103mα** (100.7 mg, 0.172 mmol) in THF (6 mL), were added PhSH (0.35 mL, 3.44 mmol, 20 equiv) and NEt₃ (0.48 mL, 3.44 mmol, 20 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 4 d. EtOAc and a solution of HCl 0.5 N were added to the reaction mixture. The two layers were separated and the aqueous layers were extracted four times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: gradient CH₂Cl₂/MeOH (100:0, 97:3, 90:10) yielding **107mα** as a colorless oil (50 mg, 0.087 mmol, 51%).

R_f = 0.23 (DCM/MeOH 9 : 1).

[α]_D²³ = -31.9 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2868, 2377, 1454, 1209, 1098, 1059, 969, 966, 737, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.49-7.42 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.23 (m, 16H, H_{ar}), 7.16-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 4.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.55-4.45 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.28-4.22 (m, 1H, H5), 4.07-3.99 (m, 3H, H2, H3 and H4), 3.79-3.71 (m, 2H, H6), 1.14-0.35 (m, 3H, BH₃).

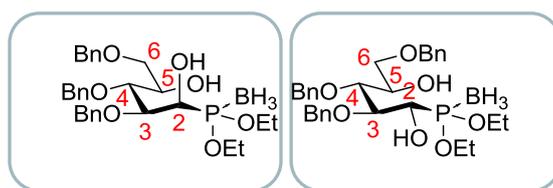
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.6 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 80.2 (CH, C3), 77.5 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C5), 75.9 (CH₂-

Ph), 75.0 (d, $J = 1.8$ Hz, CH₂-Ph), 74.3 (d, $J = 3.7$ Hz, CH, C4), 73.8 (CH₂-Ph), 73.5 (d, $J = 62.3$ Hz, CH, C2), 72.4 (CH₂-Ph), 69.8 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₂, C6).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 122.6-120.3 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₃H₃₆O₆P [M-BH₃+H]⁺ 559.2250, found 559.2268.

- Diethyl ((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris(benzyloxy)-1,4-dihydroxypentyl)phosphonite-borane **109m** and diethyl ((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris(benzyloxy)-1,4-dihydroxypentyl)phosphonite-borane **109g**



To a solution of diethoxyphosphine-borane (4.08 g, 30 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C under an argon atmosphere was added dropwise *n*-BuLi (17.5 mL, 25 mmol, 1.43 M solution in hexane) over 30 min. The resulting solution was stirred for 30 min and the addition of the solution of aldehyde **81** (4.48 g, 10 mmol) in THF (30 mL) was performed dropwise over a 45 min period. The resulting solution was stirred for 1 h 30 at -78 °C and quenched by addition of an aqueous solution of HCl (2 M), extracted twice by methyl *tert*-butylether (MTBE). Combined organic layers were washed by brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/heptane, 1/4), yielding the two diastereoisomers **109m** (1.70 g, 3.06 mmol, 31%) and **109g** (2.07 g, 3.72 mmol, 37%) as colorless oils.

109g, $R_f = 0.15$ (EtOAc/heptane, 1:4).

$[\alpha]_D^{24} = +1.63$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3507, 3031, 2982, 2906, 2868, 2384, 1454, 1391, 1363, 1071, 1022 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.25 (m, 13H, H_{ar}), 7.23-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 4.70 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.57 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.24 (dd, $J = 1.1$ and 4.0 Hz, 1H, H2), 4.22-4.01 (m, 6H, H3, H4, CH₂(ethyl)), 3.75 (ddd, $J = 2.1$ and 5.0 and 7.3 Hz, 1H, H5) 3.70-3.58 (m, 2H, H6), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃(ethyl)), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃(ethyl)), 1.20(-0.15) (bs, 3H, BH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.2 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 128.6 (6x CH, C_{ar}), 128.4 (3x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 77.0 (d, $J=11.5$ Hz, CH, C3), 76.2 (d, $J=6.6$ Hz, CH, C5), 74.1 (CH_2 , CH_2 -Ph), 73.6 (2x CH_2 , CH_2 -Ph), 71.7 (CH, C4), 71.1 (CH_2 , C6), 70.1 (d, $J=62.6$ Hz, CH, C2), 64.3 (d, $J=4.9$ Hz, CH_2 , CH_2 (ethyl)), 64.2 (d, $J=5.5$ Hz, CH_2 , CH_2 (ethyl)), 16.7 (d, $J=5.5$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)), 16.6 (d, $J=5.5$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 140.5-138.5 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 570.2659, found 579.2683.

109m. $R_f=0.13$ (EtOAc/heptane, 1:4).

$[\alpha]_D^{24} = +0.22$ (c 1.4, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3428, 3031, 2982, 2906, 2869, 2392, 1497, 1454, , 1391, 1363, 1069, 1026 cm^{-1} .

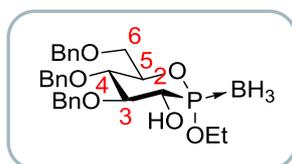
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.25 (m, 15H, H_{ar}), 4.70 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.65 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.61 (d, $J=10.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.55 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.53 (d, $J=11.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.48 (d, $J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.29 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, H2), 4.20-4.01 (m, 7H, H3, H4, H5, CH_2 (ethyl)), 3.64-3.55 (m, 2H, H6), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3 (ethyl)), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3 (ethyl)), 1.16-0.00 (bs, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 137.5 (C_q , C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 79.4 (d, $J=4.4$ Hz, CH, C3), 76.4 (d, $J=11.0$ Hz, CH, C5), 73.7 (CH_2 , CH_2 -Ph), 73.2 (CH_2 , CH_2 -Ph), 72.6 (CH_2 , CH_2 -Ph), 71.4 (d, $J=63.1$ Hz, CH, C2), 71.2 (CH_2 , C6), 70.3 (CH, C4), 64.3 (CH_2 , CH_2 (ethyl)), 64.2 (CH_2 , CH_2 (ethyl)), 16.7 (d, $J=5.5$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)), 16.6 (d, $J=5.5$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 140.0-139.0 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 570.2659, found 579.2665.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2oxaphosphinan-3-ol **112g α**



To a solution of phosphonate **109g** (380 mg, 0.68 mmol) in dry EtOH (3 mL) was added EtONa (10% wt solution in EtOH, 3 drops). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. Dowex H⁺ was then added and the mixture was further stirred for 10 min, filtered, and evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:4), yielding the product as an unseparable mixture of two diastereoisomers **112g** (313 mg, 0.61 mmol, 90%). Pure **112ga** was obtained when the reaction was performed in similar manner from **109g** (60 mg, 0.108 mmol) during 3 h, furnishing **112ga** (34 mg, 0.067 mmol, 62%).

$R_f = 0.32$ (EtOAc/heptane, 1:2).

mp 85.7-86.5 °C.

$[\alpha]_D^{23} = +68.2$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3479, 3031, 2983, 2908, 2869, 2397, 1454, 1361, 1106, 1057, 1026, 962, 734, 696 cm⁻¹.

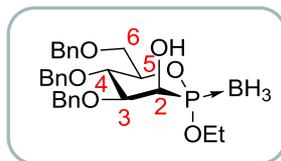
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.13 (m, 2H, H_{ar}), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.26-4.16 (m, 3H, H₅, CH₂ (ethyl)), 3.98-3.89 (m, 2H, H₂, H₃), 3.84 (dd, $J = 3.5$ and 11.2 Hz, 1H, H₆), 3.76 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H₄), 3.73 (dd, $J = 1.9$ and 11.3 Hz, 1H, H₆), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃ (ethyl)), 0.98-0.13 (bs, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 82.9 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C₃), 77.5 (CH, C₄), 76.7 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C₅), 76.4 (CH₂, CH₂-Ph), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 73.9 (CH₂, CH₂-Ph), 71.7 (d, $J = 58.7$ Hz, CH, C₂), 68.9 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂, C₆), 65.4 (d, $J = 2.7$ Hz, CH₂, CH₂ (ethyl)), 16.8 (d, $J = 4.6$ Hz, CH₃, CH₃ (ethyl)).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 132.0 (bs).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₄₀BNO₆P [M+NH₄]⁺ 528.2686, found 528.2614.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphinan-3-ol **112m α**



To a solution of phosphonate **109m** (330 mg, 0.59 mmol) in dry EtOH (2.5 mL) was added EtONa (10% wt solution in EtOH, 3 drops). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. Dowex H⁺ was then added and the mixture was further stirred for 10 min, filtered, and evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:4), yielding the product **112m α** as a colorless oil (250 mg, 0.49 mmol, 83%).

R_f = 0.32 (EtOAc/heptane, 1:2).

$[\alpha]_D^{23}$ = +38.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3345, 3064, 3031, 2906, 2869, 2396, 1454, 1364, 1094, 1025, 967 cm⁻¹.

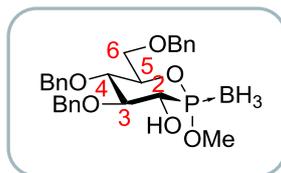
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 4.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.20-4.10 (m, 4H, H₂, H₅, CH₂ (ethyl)), 4.04 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₄), 4.02 (dd, *J* = 2.8 and 9.3 Hz, 1H, H₃), 3.82 (dd, *J* = 4.3 and 11.2 Hz, 1H, H₆), 3.82 (dd, *J* = 1.6 and 11.2 Hz, 1H, H₆), 2.84-2.19 (bs, 1H, OH), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ (ethyl)), 0.98-0.13 (bs, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 80.0 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, C₃), 77.7 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C₅), 76.0 (CH₂ CH₂-Ph), 73.8 (CH₂ CH₂-Ph), 73.5 (d, *J* = 3.7 Hz, CH, C₄), 72.6 (CH₂ CH₂-Ph), 69.3 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂ C₆), 67.2 (d, *J* = 62.3 Hz, CH, C₂), 64.7 (d, *J* = 3.7 Hz, CH₂ CH₂ (ethyl)), 16.7 (d, *J* = 4.6 Hz, CH₃, CH₃ (ethyl)).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 133.4 (bs).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₄₀BNO₆P [M+NH₄]⁺ 528.2686, found 528.2664.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-ol **105g α**



To a solution of phosphonate **109g** (542 mg, 0.9759 mmol) in dry MeOH (7 mL) was added MeONa (25% wt solution in MeOH, 30 drops). The resulting solution was stirred at room temperature overnight. Dowex H⁺ was then added and the mixture was further stirred for 10 min, filtered, and evaporated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2), yielding the product **105g α** as a colorless solid (260 mg, 0.52 mmol, 54%).

mp 85.2-87.0 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +74.6$ (*c* 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3490, 3064, 3031, 2921, 2869, 2398, 1454, 1361, 1106, 1056, 1026, 973, 736, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 4.91 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.22-4.13 (m, 1H, H₅), 3.99-3.89 (m, 2H, H₂ and H₃), 3.87-3.79 (m, 1H, H₆), 3.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, OMe), 3.79-3.69 (m, 2H, H₄ and H₆), 2.49-2.05 (bs, 1H, OH), 1.22-(-0.08) (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 82.9 (d, *J* = 1.6 Hz, CH, C₃), 77.4 (CH, C₄), 76.7 (CH, C₅), 76.4 (CH₂, CH₂-Ph), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 73.8 (CH₂, CH₂-Ph), 71.7 (d, *J* = 58.7 Hz, CH, C₂), 68.8 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C₆), 55.3 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 136.6-133.3 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₈BNO₆P [M+NH₄]⁺ 514.2530, found 514.2532.

In some cases, the β isomer was isolated and characterized.

105g β . *R_f* = 0,17 (EtOAc/heptane, 1:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +42.0$ (*c* 0.7, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3502, 3030, 2868, 2376, 1454, 1062, 1029, 969, 738, 698 cm^{-1} .

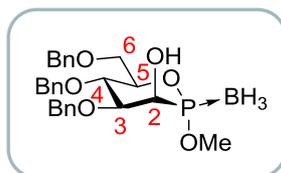
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 4.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.83 (d, J = 10.7 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.61-4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.23-4.19 (m, 1H, H5), 3.93-3.87 (m, 3H, H2, H3 and H4), 3.86-3.83 (m, 1H, H6), 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 3H, OMe), 3.74 (dd, J = 11.0 and 2.4 Hz, 1H, H6), 2.29 (bs, 1H, OH), 0.86-0.22 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 128.9 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 83.9 (d, J = 11.9 Hz, CH, C3), 76.9 (CH, C5), 76.7 (CH, C4), 75.8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.1 (d, J = 52.2 Hz, CH, C2), 68.9 (d, J = 7.3 Hz, CH_2 , C6), 55.0 (d, J = 4.6 Hz, CH_3 , OMe).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 145.8-144.4 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{BNO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 514.2530, found 514.2500.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphan-3-ol** **105m α**



To a solution of phosphonate **109m** (1.11 g, 1.98 mmol) in dry MeOH (14 mL) was added MeONa (10% wt solution in EtOH, 30 drops). The resulting solution was stirred at room temperature overnight. Dowex H^+ was then added and the mixture was further stirred for 10 min, filtered, and evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:2), yielding the product **105m α** as a colorless solid (816 mg, 1.64 mmol, 83%).

mp 71.1-72.7 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +52.0$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{\max} 3474, 3064, 3031, 2869, 2396, 1454, 1364, 1096, 1070, 1050, 1026, 974, 735, 698 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.13 (m, 2H, H_{ar}), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.21-4.17 (m, 1H, H₂), 4.14-4.09 (m, 1H, H₅), 4.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₄), 3.99 (dd, *J* = 9.2 and 2.7 Hz, 1H, H₃), 3.80 (dd, *J* = 11.3 and 4.0 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H, OMe), 3.77-3.69 (m, 1H, H₆), 2.54 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, OH), 0.96-0.18 (m, 3H, BH₃).

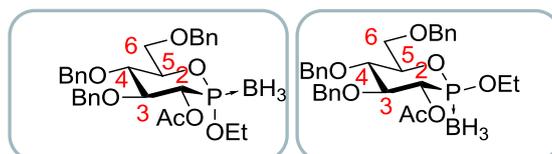
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 80.0 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C₃), 77.8 (d, *J* = 11.5 Hz, CH, C₅), 75.9 (CH₂, CH₂-Ph), 73.8 (CH₂, CH₂-Ph), 73.3 (d, *J* = 3.8 Hz, CH, C₄), 72.5 (CH₂, CH₂-Ph), 69.2 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C₆), 66.9 (d, *J* = 63.1 Hz, CH, C₂), 54.5 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 137.7-134.7 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₈BNO₆P [M+NH₄]⁺ 514.2530, found 514.2551.

Anal. Calcd for C₂₇H₃₄BO₆P: C, 65.34; H, 6.90. Found: C, 65.35; H, 6.86.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **113gα** and (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **113gβ**



To a mixture of both diastereoisomers **112gα** and **112gβ** (300 mg, 0.588 mmol) in Ac₂O (2 mL) was added catalytic amount of I₂ (10 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. It was then quenched by careful addition of saturated aqueous NaHCO₃ and stirred for 30 min. The mixture was then extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/heptane, 1/3), yielding the two diastereoisomers **113gβ** (89 mg, 0.165 mmol, 28%) and **113gα** (122 mg, 0.23 mmol, 39%) as colourless oils.

113gβ. *R_f* = 0.44 (EtOAc/heptane, 1:2).

[α]_D²⁴ = +51.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3031, 2925, 2870, 2398, 1750, 1454, 1368, 1219, 1054, 1025, 971 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 5.35 (dd, $J = 8.5$ and 8.9 Hz, 1H, H2), 4.85 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.84 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.61 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.29-4.11 (m, 3H, H5, CH_2 (ethyl)), 4.05 (dt, $J = 2.6$ and 9.2 Hz, 1H, H3), 4.00 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H4), 3.86 (dt, $J = 2.7$ and 11.0 Hz, 1H, H6), 3.75 (dd, $J = 2.1$ and 11.1 Hz, 1H, H6), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 (ethyl)), 1.00-(-0.13) (bs, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (d, $J = 2.7$ Hz, C_q , Ac), 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 128.7 (6x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 82.2 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C3), 76.9 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C5), 76.9 (d, $J = 1.6$ Hz, CH, C4), 75.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.8 (d, $J = 50.0$ Hz, CH, C2), 68.8 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_2 , C6), 65.0 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_2 , CH_2 (ethyl)), 20.8 (CH_3 , Ac), 16.5 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 140.1-137.3 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BNO}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 570.2792, found 570.2784.

113ga. $R_f = 0.26$ (EtOAc/heptane, 1:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +94.2$ (c 1.2, CHCl_3).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3031, 2936, 2870, 2400, 1760, 1454, 1368, 1215, 1054, 1025, 977 cm^{-1} .

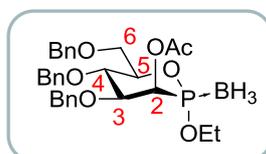
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.22 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.46 (dd, $J = 9.1$ and 10.5 Hz, 1H, H2), 4.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.70 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.61 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.32-4.16 (m, 3H, H5, CH_2 (ethyl)), 4.09 (dt, $J = 2.4$ and 10.4 Hz, 1H, H3), 3.89 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H4), 3.87 (dd, $J = 5.2$ and 11.5 Hz, 1H, H6), 3.76 (dd, $J = 1.9$ and 12.2 Hz, 1H, H6), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 (ethyl)), 1.00-(-0.13) (bs, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q , Ac), 138.1 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (5x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 80.9 (CH, C3), 77.8 (CH, C4), 76.9 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C5), 76.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.1 (d, $J = 57.1$ Hz, CH, C2), 68.7 (d, $J = 7.7$ Hz, CH_2 , C6), 65.3 (d, $J = 2.2$ Hz, CH_2 , CH_2 (ethyl)), 20.6 (CH_3 , Ac), 16.7 (d, $J = 4.4$ Hz, CH_3 , CH_3 (ethyl)).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 131.7-129.8 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₀H₄₂BNO₇P [M+NH₄]⁺570.2792, found 570.2784.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **113mα**



To a solution of alcohol **112mα** (23 mg, 0.045 mmol) in Ac₂O (1 mL) was added catalytic amount of I₂ (1 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. It was then quenched by careful addition of saturated aqueous NaHCO₃ and stirred for 30 min. The mixture was then extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum, yielding the acetate **113mα** (24 mg, 0.0435 mmol, 97%).

$R_f = 0.29$ (EtOAc/heptane, 1:3).

$[\alpha]_D^{24} = +4.7$ (c 1.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3031, 2934, 2405, 1753, 1497, 1454, 1368, 1216, 1095, 1052, 1021, 967 cm⁻¹.

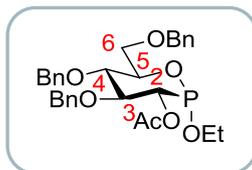
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 13H, H_{ar}), 7.23-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.79 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H2), 4.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.77 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.28-4.15 (m, 3H, H5 and CH₂(ethyl)), 4.12 (dd, $J = 3.1$ and 9.6 Hz, 1H, H3), 4.00 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.91 (dd, $J = 3.8$ and 10.9 Hz, 1H, H6), 3.79 (dd, $J = 1.7$ and 11.3 Hz, 1H, H6), 2.21 (s, 3H, Ac), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃(ethyl)), 1.09-(-0.10) (bs, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (d, $J = 3.7$ Hz, C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 78.4 (CH, C3), 77.9 (d, $J = 11.9$ Hz, CH, C5), 76.0 (CH₂, CH₂-Ph), 73.9 (d, $J = 3.7$ Hz, CH, C4), 73.8 (CH₂, CH₂-Ph), 72.0 (CH₂, CH₂-Ph), 69.3 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂, C6), 66.2 (d, $J = 63.2$ Hz, CH, C2), 65.1 (d, $J = 2.7$ Hz, CH₂, CH₂(ethyl)), 21.0 (CH₃, Ac), 16.7 (d, $J = 4.6$ Hz, CH₃, CH₃(ethyl)).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 133.8-130.0 (m).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₀H₄₂BNO₇P [M+NH₄]⁺570.2792, found 570.2787.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **114g α**



To a solution of phosphonite-borane **113g α** (120 mg, 0.21 mmol) in THF (2 mL) was added Et₃N (603 μ L, 4.35 mmol) and thiophenol (609 mg, 4.35 mmol). The resulting solution was stirred at 45 °C for 20 h. It was then concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:7), yielding the phosphonite **114g α** as a colorless oil (68 mg, 0.07 mmol, 33%).

R_f = 0.30 (EtOAc/heptane, 1:3).

$[\alpha]_D^{24}$ = +184.0 (*c* 0.3, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2929, 1744, 1454, 1369, 1230, 1089, 1043 cm⁻¹.

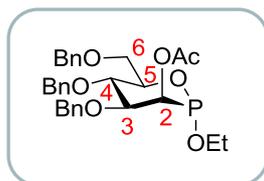
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 4.99 (dd, *J* = 10.4 and 25.6 Hz, 1H, H2), 4.83 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.72 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.28-4.19 (m, 1H, H5), 4.15 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H3), 4.04-3.91 (m, 2H, CH₂ (ethyl)), 3.84 (dd, *J* = 3.7 and 10.8 Hz, 1H, H6), 3.75 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4), 3.68 (dd, *J* = 2.0 and 10.5 Hz, 1H, H6), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ (ethyl)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (d, *J* = 3.7 Hz, C_q, C_{ar}), 138.8 (C_q, C_{ar}), 138.2 (2x C_q, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (3x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 81.0 (CH, C3), 78.4 (CH, C4), 75.9 (CH₂, CH₂-Ph), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 74.8 (d, *J* = 114.2 Hz, CH, C2), 73.9 (CH, C5), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 65.9 (d, *J* = 22 Hz, CH₂, CH₂ (ethyl)), 20.9 (CH₃, Ac), 17.6 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₃, CH₃ (ethyl)).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 145.5.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₄₀BNO₆P [M+H]⁺ 539.2199, found 539.2141.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-ethoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **114mα**



To a solution of phosphonite-borane **113mα** (143 mg, 0.26 mmol) in THF (2.5 mL) was added Et₃N (720 μL, 5.18 mmol) and thiophenol (725 mg, 5.18 mmol). The resulting solution was stirred at 45 °C for 20 h. It was then concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:7), yielding the phosphonite **114mα** as a colourless oil (93 mg, 0.173 mmol, 66%).

R_f = 0.33 (EtOAc/heptane, 1:3).

$[\alpha]_D^{24}$ = +24.3 (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2929, 2893, 1743, 1454, 1368, 1228, 1093, 1040 cm⁻¹.

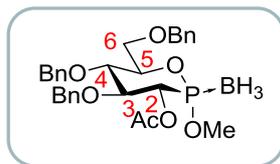
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.42 (dd, *J* = 3.3 and 15.2 Hz, 1H, H₂), 4.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.25-4.16 (m, 1H, H₅), 4.12 (dd, *J* = 3.4 and 9.6 Hz, 1H, H₃), 4.01-4.82 (m, 4H, H₄, H₆, CH₂ (ethyl)), 3.71 (dd, *J* = 1.9 and 10.9 Hz, 1H, H₆), 2.19 (s, 3H, Ac), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ (ethyl)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (d, *J* = 2.2 Hz, C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 128.5 (6x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 79.0 (CH, C₃), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 75.0 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C₅), 74.7 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C₄), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 71.9 (CH, C₂), 71.8 (CH₂, CH₂-Ph), 70.1 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂, C₆), 65.6 (d, *J* = 20.9 Hz, CH₂, CH₂ (ethyl)), 21.3 (CH₃, Ac), 17.4 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃, CH₃ (ethyl)).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 146.5.

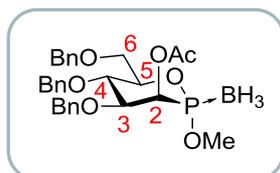
HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₄₀BNO₆P [M+H]⁺ 539.2199, found 539.2189.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **106g α**



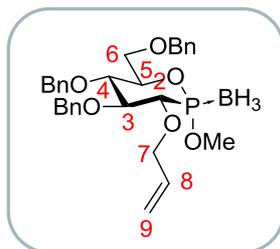
To a solution of phosphonate **105g α** (148.5 mg, 0.30 mmol) in acetic anhydride (2.4 mL) was added I₂ (1.5 mg, 0.006 mmol, 2 mol%) and dry pyridine (3 drops, cat). The resulting solution was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched by a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. A saturated solution of NaHCO₃ and EtOAc were added to the reaction mixture and stirred for 30 min. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1:3), yielding the product **106g α** as a colourless oil (151 mg, 0.28 mmol, 94%) which data correspond to those previously reported.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-borane-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **106m α**



To a solution of phosphonate **105m α** (467 mg, 0.94 mmol) in acetic anhydride (7.3 mL) was added I₂ (5.3 mg, 0.019 mmol, 2 mol%) and dry pyridine (5 drops, cat). The resulting solution was stirred at room temperature for 4.5 h. The reaction was quenched by a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃. A saturated solution of NaHCO₃ and EtOAc were added to the reaction mixture and stirred for 30 min. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 15:85), yielding the product **106m α** as a colourless oil (436 mg, 0.81 mmol, 86%) which data correspond to those previously reported.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-(allyloxy)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane **116g α**



To a solution of **105g α** (100 mg, 0.2 mmol) in THF (2 mL), were added at -78 °C a solution of NaHMDS in THF (1M) (0.24 mL, 0.24 mmol, 1.2 equiv) and allylbromide (0.035 mL, 0.4 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at -10 °C overnight. The reaction mixture was warmed to 10 °C and additional solution of NaHMDS in THF (1M) (0.08 mL, 0.08 mmol, 0.4 equiv) and allylbromide (9 μ L, 0.1 mmol, 0.5 equiv) were added and the reaction was stirred for 6 h. A saturated solution of NH₄Cl was added to the reaction and the two layers were separated. Aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 5:95) yielding **116g α** as a colorless oil (62 mg, 0.12 mmol, 58%).

R_f = 0.44 (EtOAc/heptane 2:8).

$[\alpha]_D^{24}$ = +52.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3031, 2925, 2869, 2397, 1454, 1064, 1025, 990, 974, 736, 697 cm⁻¹.

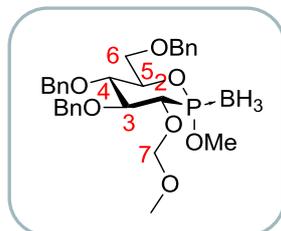
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.37-7.24 (m, 13H, H_{ar}), 7.17-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.99-5.88 (ddt, *J* = 17.1, 10.4 and 6.1 Hz, 1H, H8), 5.32 (dd, *J* = 17.1 and 1.2 Hz, 1H, H9), 5.23 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 4.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.39 (dd, *J* = 11.9 and 5.8 Hz, 1H, H7), 4.26 (dd, *J* = 12.2 and 6.1 Hz, 1H, H7), 4.18-4.12 (m, 1H, H5), 4.00 (td, *J* = 9.8 and 1.5 Hz, 1H, H3), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H, OMe), 3.84-3.80 (m, 1H, H6), 3.78-3.70 (m, 3H, H2, H4 and H6), 1.02-0.27 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.4 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 134.0 (CH, C8), 128.6 (6x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (6x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH₂, C9), 82.6 (CH, C3), 78.8 (d, *J* = 56.0 Hz, CH, C2), 77.4 (CH, C4), 76.7 (CH₂, CH₂-Ph), 76.4 (d, *J* = 10.4 Hz, CH, C5), 75.9 (CH₂, CH₂-Ph), 74.9 (d, *J* = 2.2 Hz, CH₂, C7), 73.8 (CH₂, CH₂-Ph), 68.8 (d, *J* = 7.7 Hz, CH₂, C6), 55.2 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 134.6-130.9 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{30}H_{38}BNaO_6P$ $[M+Na]^+$ 559.2397, found 559.2399.

- **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-methoxy-3-(methoxymethoxy)-1,2-oxaphosphinane **115g α****



To a solution of **105g α** (30 mg, 0.06 mmol) at -78 °C in THF (0.6 mL) were added a solution of NaHMDS in THF (1M) (72 μ L, 0.072 mmol, 1.2 equiv) and MOMCl (9.1 μ L, 0.12 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at -10 °C overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added to the reaction and the two layers were separated. Aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated yielding **115g α** as a colorless oil (32 mg, 0.06 mmol, 99%).

R_f = 0.54 (EtOAc/heptane 3:7).

$[\alpha]_D^{24}$ = +45.3 (c 0.5, $CHCl_3$).

IR (neat) ν_{max} 3064, 3031, 2925, 2867, 2398, 1454, 1110, 1050, 1021, 993, 970, 749, 736, 697 cm^{-1} .

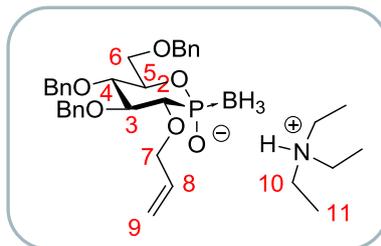
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.37-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.14-7.07 (m, 2H, H_{ar}), 4.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.87-4.83 (m, 3H, H7 and CH_2 -Ph), 4.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.58 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.54 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.19-4.13 (m, 1H, H5), 4.08-4.01 (m, 2H, H2 and H3), 3.85 (d, J = 11.0 Hz, 3H, OMe), 3.85-3.75 (m, 2H, H4 and H6), 3.73 (dd, J = 11.3 and 1.2 Hz, 1H, H6), 3.42 (s, 3H, OMe), 1.00-0.26 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 138.2 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.7 (C_q , C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 98.3 (d, J = 3.3 Hz, CH_2 , C7), 82.6 (CH, C3), 77.7 (CH, C4), 76.6 (d, J = 10.4 Hz, CH, C5), 76.5 (CH_2 , CH_2 -Ph), 75.9 (CH_2 , CH_2 -Ph), 74.9 (d, J = 56.5 Hz, CH, C2), 73.8 (CH_2 , CH_2 -Ph), 68.7 (d, J = 7.7 Hz, CH_2 , C6), 57.1 (CH_3 , OMe), 55.1 (d, J = 2.7 Hz, CH_3 , OMe).

^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) 135.4-132.4 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{29}H_{42}BNO_7P$ $[M+NH_4]^+$ 558.2792, found 558.2791.

- **Triethylammonium** (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-(allyloxy)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-borane-2-olate **118g α**



To a solution of **116g α** (40.8 mg, 0.076 mmol) in THF (0.8 mL), were added thiophenol (0.156 mL, 1.52 mmol, 20 equiv) and triethylamine (0.212 mL, 1.52 mmol, 20 equiv). The resulting mixture was stirred at r.t. for 60 h. CHCl₃ and triethylammonium buffer (1 N) were added to the reaction and the two layers were separated. Aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 100:1:1) yielding **118g α** as a colorless oil (36.5 mg, 0.059 mmol, 78%).

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{24}$ = +21.7 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2982, 2918, 2867, 2385, 1454, 1115, 1070, 1046, 990, 957, 749, 739, 699 cm⁻¹.

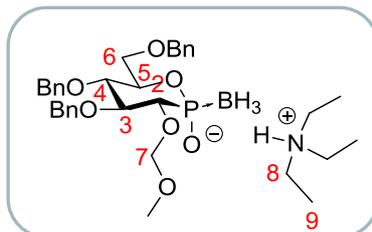
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 12.89-12.54 (bs, 1H, NH), 7.40-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.20-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.96 (ddt, *J* = 17.1, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H8), 5.28 (dd, *J* = 17.1 and 1.7 Hz, 1H, H9), 5.16-5.08 (m, 1H, H9), 4.91 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61-4.40 (m, 4H, H7 and CH₂-Ph), 4.36-4.24 (m, 2H, H7 and H5), 4.020 (td, *J* = 10.0 and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.79-3.70 (m, 2H, H6), 3.60 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.60-3.52 (m, 1H, H2), 3.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H, H10), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H11), 0.99-(-0.09) (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 139.2 (C_q, C_{ar}), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 135.6 (CH, C8), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 117.2 (CH₂, C9), 83.8 (CH, C3), 81.8 (d, *J* = 49.9 Hz, CH, C2), 79.2 (CH, C4), 76.3 (CH₂, CH₂-Ph), 75.6 (CH₂, CH₂-Ph), 74.4 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C7), 73.6 (CH₂, CH₂-Ph), 73.1 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C5), 70.4 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C6), 45.5 (CH₂, Et), 8.7 (CH₃, Et).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 104.5-100.4 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₄₀BNO₆P [M-HNEt₃+NH₄]⁺ 540.2692, found 540.2690.

- **Triethylammonium** (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-oxaphosphinan-2-borane-2-olate **117g α**



To a solution of **115g α** (146 mg, 0.27 mmol) in THF (3 mL), were added thiophenol (0.56 mL, 5.4 mmol, 20 equiv) and triethylamine (0.76 mL, 5.4 mmol, 20 equiv). The resulting mixture was stirred at r.t. for 4 days. CHCl₃ and triethylammonium buffer (1 N) were added to the reaction and the two layers were separated. Aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed three times with triethylammonium buffer (1 N), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 100:1:1) yielding **117g α** as a colorless oil (147 mg, 0.234 mmol, 87%).

R_f = 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{24}$ = +18.3 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 2922, 2383, 1453, 1397, 1359, 1059, 1026, 999, 957, 918, 750, 737, 697 cm⁻¹.

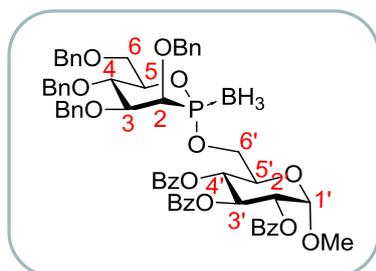
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.37-7.22 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 4.98-4.85 (m, 4H, H7 and CH₂-Ph), 4.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33-4.26 (m, 1H, H5), 4.03 (td, *J* = 9.8 and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.84-3.76 (m, 2H, H2 and H6), 3.74 (dd, *J* = 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H6), 3.58 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.00-2.88 (m, 6H, Et), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, Et), 0.91-0.11 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 139.1 (C_q, C_{ar}), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (4x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 98.1 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂, C7), 83.9 (CH, C3), 79.7 (CH, C4), 78.6 (d, *J* = 49.4 Hz, CH, C2), 75.9 (CH₂, CH₂-Ph), 75.6 (CH₂, CH₂-Ph), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 72.6 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C5), 70.6 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C6), 56.6 (CH₃, OMe), 45.5 (CH₂, Et), 9.0 (CH₃, Et).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 102.8-100.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₅BO₇P [M-HNEt₃] 525.2219, found 525.2206.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-methoxy-6-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **126mα**



A mixture of **107mα** (40 mg, 0.059 mmol) and (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (25.1 mg, 0.049 mmol, 0.8 equiv) was dissolved in toluene and concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in THF (2 mL) and DIPEA (86 μ L, 0.59 mmol, 10 equiv), nitrotriazole (16.8 mg, 0.18 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (37.5 mg, 0.18 mmol, 3 equiv) were added successively. The resulting mixture was stirred at rt overnight. CHCl_3 and an aqueous saturated solution of NaHCO_3 were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl_3 . Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **126mα** as a colorless oil (42.7 mg, 0.040 mmol, 82%).

R_f = 0.53 (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{26} = +40.1$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2931, 2360, 1731, 1453, 1279, 1097, 1070, 1027, 711 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.54-7.35 (m, 7H, H_{ar}), 7.35-7.21 (m, 20H, H_{ar}), 7.21-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 6.12 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{H}3'$), 5.45 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{H}4'$), 5.21 (dd, $J = 10.1$ and 3.4 Hz, 1H, $\text{H}2'$), 5.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{H}1'$), 4.96 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.55 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.33 (ddd, $J = 11.6$, 5.8 and 2.1 Hz, 1H, $\text{H}6$), 4.23-4.07 (m, 5H, $\text{H}3$, $\text{H}4$, $\text{H}5$, $\text{H}6$ and $\text{H}5'$), 4.06 (dd, $J = 6.7$ and 2.7 Hz, 1H, $\text{H}2$), 3.77 (dd, $J = 11.3$ and 3.4 Hz, 1H, $\text{H}6'$), 3.65 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}6'$), 3.35 (s, 3H, OMe), 1.07-0.33 (m, 3H, BH_3).

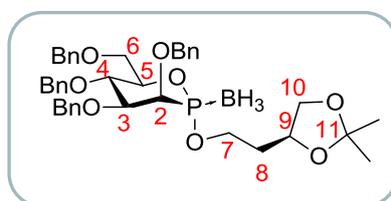
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 166.0 (2x C_q , Bz), 165.4 (C_q , Bz), 138.4 (C_q , C_{ar}), 138.4 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 137.5 (C_q , C_{ar}), 133.7 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.2 (CH, C_{ar}), 129.9

(CH, C_{ar}), 129.4 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 97.2 (CH, C1'), 79.9 (CH, C3), 78.7 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 75.3 (d, *J* = 1.8 Hz, CH₂-Ph), 74.2 (d, *J* = 59.6 Hz, CH, C2), 74.0 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C4), 73.7 (CH₂-Ph), 72.6 (CH₂-Ph), 71.9 (CH, C3'), 70.5 (CH, C2'), 69.4 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂, C6'), 69.2 (CH, C4'), 68.6 (d, *J* = 6.4 Hz, CH, C5'), 65.8 (d, *J* = 4.6 Hz, CH₂, C6), 56.0 (CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 133.0-131.5 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₆₁H₆₂BO₁₄NaP [M+Na]⁺ 1083.3868, found 1083.3905.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(2-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinane **148mα**



A mixture of **107mα** (10 mg, 0.015 mmol) and (4*S*)-(+)-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane **141** (4.7 mg, 0.032 mmol, 2.1 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 0.5 mL of THF and DIPEA (22 μL, 0.15 mmol, 10 equiv), nitrotriazole (4.8 mg, 0.045 mmol, 3 equiv) and 15 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (9.4 mg, 0.045 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. CHCl₃ and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1 : 3) yielding **148mα** as a colorless oil (4.3 mg, 0.0061 mmol, 40%).

*R*_f = 0.37 (EtOAc/heptane 1 : 2).

[α]_D²² = -11.7 (*c* 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3064, 3031, 2986, 2931, 2869, 2380, 1497, 1454, 1380, 1369, 1207, 1095, 1071, 1053, 1027, 969, 847, 735, 697 cm⁻¹.

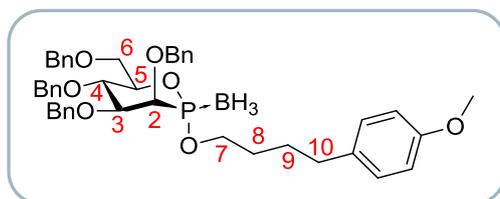
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.47-7.41 (m, 2H, H_{ar}), 7.34-7.22 (m, 16H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 4.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.22-4.02 (m, 5H, H₃, H₅, H₇, and H₉), 4.00-3.93 (m, 3H, H₂, H₄ and H₁₀), 3.79 (dd, *J* = 11.3 and 4.0 Hz, 1H, H₆), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₆), 3.45 (dd, *J* = 7.9 and 7.0 Hz, 1H, H₁₀), 1.90-1.77 (m, 2H, H₈), 1.36 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 1.12-0.28 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.0 (2x C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 109.4 (C_q, C₁₁), 80.0 (CH, C₄), 78.5 (d, *J* = 11.5 Hz, CH, C₃), 75.9 (CH₂-Ph), 75.2 (CH₂-Ph), 74.1 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C₅), 74.0 (d, *J* = 60.4 Hz, CH, C₂), 73.8 (CH₂-Ph), 73.1 (CH, C₉), 72.5 (CH₂-Ph), 69.6 (d, *J* = 7.7 Hz, CH₂, C₆), 69.5 (CH₂, C₁₀), 65.3 (d, *J* = 3.8 Hz, CH₂, C₇), 35.0 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₂, C₈), 27.2 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 132.5-129.4 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₀H₅₄BNO₈P [M+NH₄]⁺718.3680, found 718.3676.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(4-(4-methoxyphenyl)butoxy)-1,2-oxaphosphinane **147mα****



A mixture of **107mα** (10 mg, 0.015 mmol) and 4-(4-methoxyphenyl)-1-butanol **140** (5.5 mg, 0.033 mmol, 2.2 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 0.5 mL of THF and DIPEA (22 μL, 0.15 mmol, 3 equiv), nitrotriazole (4.8 mg, 0.045 mmol, 3 equiv) and 15 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (9.4 mg, 0.045 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. CHCl₃ and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers was washed three times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was

purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1: 3) yielding **147m α** as a colorless oil (10 mg, 0.014 mmol, 91%).

$R_f = 0.49$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{22} = -5.1$ (c 1.1, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3029, 2925, 2861, 2399, 1611, 1512, 1497, 1454, 1246, 1096, 1076, 1055, 1028, 994, 737, 698 cm⁻¹.

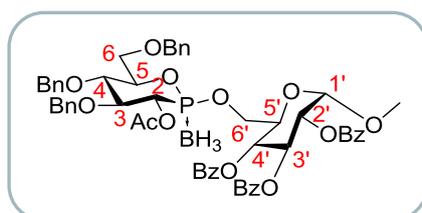
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.43-7.36 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.15 (m, 16H, H_{ar}), 7.12-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.88 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.79 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51-4.38 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.08-3.93 (m, 4H, H₃, H₅ and H₇), 3.91-3.86 (m, 2H, H₂ and H₄), 3.74 (dd, $J = 11.3$ and 3.7 Hz, 1H, H₆), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H₆), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₁₀), 1.60-1.49 (m, 4H, H₈ and H₉), 1.04-0.17 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158.1 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 134.0 (C_q, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 114.0 (CH, C_{ar}), 80.0 (CH, C₄), 78.4 (d, $J = 11.5$ Hz, CH, C₃), 75.9 (CH₂-Ph), 75.2 (CH₂-Ph), 74.2 (d, $J = 3.3$ Hz, CH, C₅), 74.0 (d, $J = 60.4$ Hz, CH, C₂), 73.8 (CH₂-Ph), 72.5 (CH₂-Ph), 69.6 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂, C₆), 68.0 (d, $J = 4.4$ Hz, CH₂, C₇), 55.5 (CH₃, OMe), 34.5 (CH₂, C₁₀), 30.2 (d, $J = 4.9$ Hz, CH₂, C₈), 27.6 (CH₂, C₉).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 131.5-129.0 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₄H₅₂BNaO₇P [M+Na]⁺757.3441, found 757.3437.

- **(2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2-borane-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **127g β****



A mixture of **108g β** (50.0 mg, 0.08 mmol) and (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (53.5 mg, 0.096 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 3 mL of THF and DIPEA (140 μ L, 0.8 mmol, 10 equiv), DMAP (38.5 mg, 0.24 mmol, 3 equiv) and 80 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (60.5 mg, 0.24 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt for 5 h. CHCl₃ and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:3) yielding **127g β** as a colorless oil (60.2 mg, 0.059 mmol, 74%).

As the same manner, **127g β** was obtained from **108g α** : A mixture of **108g α** (12.1 mg, 0.016 mmol) and (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (11.8 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 0.6 mL of THF and DIPEA (28 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (7.7 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (12.1 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt for 4.5 h. CHCl₃ and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **127g β** as a colorless oil (10.4 mg, 0.010 mmol, 67%).

R_f = 0.30 (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = +38.2 (*c* 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2923, 2397, 1729, 1452, 1279, 1262, 1106, 1095, 1053, 1027, 735, 710 cm⁻¹.

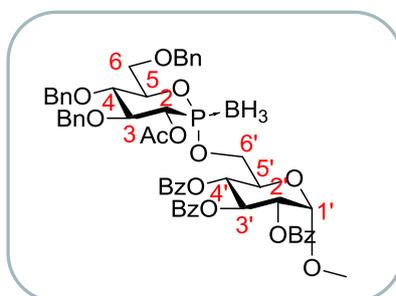
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.55-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 7.45-7.23 (m, 20H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 6.18-6.11 (m, 1H, H3'), 5.50 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.37 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H2), 5.25-5.19 (m, 2H, H1' and H2'), 4.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.80 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.37-4.19 (m, 4H, H5, H5' and H6'), 4.04-3.95 (m, 2H, H3 and H4), 3.86-3.79 (m, 1H, H6), 3.72 (dd, *J* = 11.0 and 1.8 Hz, 1H, H6), 3.44 (s, 3H, OMe), 2.03 (s, 3H, Ac), 0.88-0.04 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.7 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, Ac), 166.0 (2x C_q, Bz), 165.4 (C_q, Bz), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 133.5 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.2 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.4 (C_q, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.1 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.1 (CH, C1'), 82.3 (CH, C3), 77.5 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C5), 77.1 (d, *J* = 7.1 Hz, CH, C4), 75.6 (CH₂-Ph), 75.5 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 72.2 (CH, C2'), 71.7 (d, *J* = 51.0 Hz, CH, C2), 70.6 (CH, C3'), 69.3 (CH, C4'), 68.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₂, C6), 68.6 (CH, C5'), 66.8 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂, C6'), 55.9 (CH₃, OMe), 20.8 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 143.4-141.9 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₆₂BNO₁₅P [M+NH₄]⁺1030.3950, found 1030.3910.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-borane-2-((((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **127gα****



Compound **127gα** was isolated in some attempts (see Table 5) and characterized.

R_f = 0.30 (EtOAc/heptane 1 : 2).

[α]_D²³ = +93.2 (*c* 1.7, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3064, 3033, 2932, 2402, 1760, 1727, 1666, 1602, 1452, 1278, 1259, 1214, 1093, 1068, 1051, 1026, 709 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.56-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.47-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 7.37-7.24 (m, 15H, H_{ar}), 7.21-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 6.17 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H3'), 5.53 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.47 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H2), 5.27-5.19 (m, 2H, H1' and H2'), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-

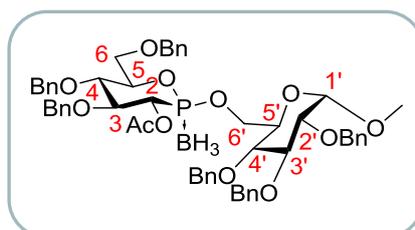
Ph), 4.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.39-4.25 (m, 3H, H₅, H_{5'} and H_{6'}), 4.24-4.13 (m, 2H, H₃ and H_{6'}), 3.90 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H₄), 3.81 (dd, $J = 11.3$ and 2.4 Hz, 1H, H₆), 3.68 (dd, $J = 11.3$ and 0.9 Hz, 1H, H₆), 3.46 (s, 3H, OMe), 2.00 (s, 3H, Ac), 0.85-0.02 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.2 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q, Ac), 166.0 (C_q, Bz), 166.0 (C_q, Bz), 165.5 (C_q, Bz), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (2x C_q, C_{ar}), 133.8 (CH, C_{ar}), 133.7 (CH, C_{ar}), 133.4 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.8 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.1 (C_q, C_{ar}), 128.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.3 (CH, C1'), 80.7 (CH, C3), 77.8 (CH, C4), 77.3 (CH, C5), 76.1 (CH₂-Ph), 75.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 72.2 (CH, C2'), 70.4 (CH, C3'), 69.9 (d, $J = 56.0$ Hz, CH, C2), 69.2 (CH, C4'), 68.9 (CH, $J = 6.0$ Hz, C5'), 68.5 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₂, C6), 66.8 (CH₂, C6'), 56.0 (CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 134.3-131.8 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₆₂BNO₁₅P [M+NH₄]⁺1030.3950, found 1030.3977.

- **(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(((2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **150gβ****



To a solution of **108gα** (35.0 mg, 0.056 mmol) in dry THF (2.1 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methanol **133** (31.2 mg, 0.067 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (98 μL, 0.56 mmol, 10 equiv), DMAP (27 mg, 0.168 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (42.4 mg, 0.168 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:4) yielding **150gβ** as a colorless oil (38.8 mg, 0.040 mmol, 71%).

$R_f = 0.61$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23} = +36.6$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3031, 2923, 2868, 2395, 1753, 1454, 1216, 1072, 1052, 1027, 736, 697 cm^{-1} .

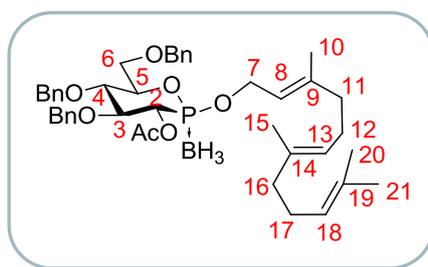
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.33-7.16 (m, 28H, H_{ar}), 7.106-7.02 (m, 2H, H_{ar}), 5.30 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H2), 4.93 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.79-4.63 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.59-4.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.52-4.42 (m, 3H, H1' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.28-4.12 (m, 3H, H5 and H6'), 4.01-3.91 (m, 2H, H3 and H4'), 3.88 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H4), 3.79-3.68 (m, 2H, H6 and H5'), 3.62 (dd, $J = 11.1$ and 1.7 Hz, 1H, H6), 3.47-3.37 (m, 2H, H2' and H3'), 3.27 (s, 3H, OMe), 1.92 (s, 3H, Ac), 1.79-0.15 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.6 (d, $J = 2.7$ Hz, C_q , Ac), 138.9 (C_q , C_{ar}), 138.3 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 98.1 (CH, C1'), 82.3 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C3), 82.2 (CH, C4'), 80.0 (CH, C3'), 77.4 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, C5), 77.2 (CH, C2'), 76.9 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C4), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.6 (d, $J = 50.5$ Hz, CH, C2), 69.4 (d, $J = 7.1$ Hz, CH, C5'), 68.7 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_2 , C6), 67.0 (d, $J = 4.4$ Hz, CH_2 , C6'), 55.4 (CH_3 , OMe), 20.8 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 142.0-139.8 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{BNO}_{12}\text{P}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 988.4572, found 988.4547.

- **(2R,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)oxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate** **157g β**



A mixture of **108g β** (10.0 mg, 0.016 mmol) and trans, trans farnesol **146** (4.8 μL , 0.0192 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 0.6 mL of THF and DIPEA (28 μL , 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (5.8 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and 16 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (12.1 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt for 5 h. CHCl_3 and an aqueous saturated solution of NaHCO_3 were added to

the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl_3 . Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:4) yielding **157g β** as a colorless oil (6.1 mg, 0.0084 mmol, 53%).

$R_f = 0.35$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23} = +47.2$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3032, 2923, 2856, 2394, 1755, 1672, 1497, 1454, 1369, 1219, 1056, 1028, 980, 1027, 736, 698 cm^{-1} .

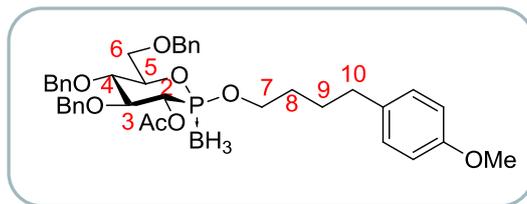
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.34-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.15-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 5.36-5.30 (m, 2H, H2 and H8), 5.10-5.04 (m, 2H, H13 and H18), 4.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.80 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.68-4.52 (m, 4H, H7 and $2\times\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.23-4.17 (m, 1H, H5), 4.02 (td, $J = 9.5$ and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.95 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.82 (dt, $J = 11.0$ and 2.4 Hz, 1H, H6), 3.72 (dd, $J = 11.0$ and 1.8 Hz, 1H, H6), 2.11-1.93 (m, 8H, H11, H12, H16 and H17), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.66 (s, 3H, H10), 1.65 (s, 3H, H15 or H20s or H21), 1.58 (s, 3H, H15 or H20s or H21), 1.57 (s, 3H, H15 or H20s or H21), 0.85-0.09 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 169.6 (d, $J = 1.4$ Hz, C_q , Ac), 143.4 (C_q , C9), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.7 (C_q , C_{ar}), 137.6 (C_q , C_{ar}), 135.6 (C_q , C14 or C19), 131.3 (C_q , C14 or C19), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 124.3 (CH, C13 or C18), 123.6 (CH, C13 or C18), 118.6 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, C8), 82.1 (d, $J = 11.0$ Hz, CH, C3), 76.9 (CH, C4), 76.9 (CH, C5), 75.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.6 (d, $J = 48.6$ Hz, CH, C2), 68.7 (d, $J = 7.3$ Hz, CH_2 , C6), 65.1 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_2 , C7), 39.7 (CH_2 , C11 or C12), 39.6 (CH_2 , C11 or C12), 26.7 (CH_2 , C16 or C17), 26.2 (CH_2 , C16 or C17), 25.7 (CH_3 , C10), 20.6 (CH_3 , Ac), 17.7 (CH_3 , C15 or C20 or C21), 16.6 (CH_3 , C15 or C20 or C21), 16.0 (CH_3 , C15 or C20 or C21).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 140.4-137.5 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{BNO}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 746.4357, found 746.4329.

- **(2R,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(4-(4-methoxyphenyl)butoxy)-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **156gβ****



A mixture of **108gβ** (10.0 mg, 0.016 mmol) and *p*-methoxyphenylbutanol **140** (4.8 mg, 0.024 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 0.6 mL of THF and DIPEA (28 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (5.8 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and 16 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (12.1 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. CHCl_3 and an aqueous saturated solution of NaHCO_3 were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl_3 . Combined organic layers was washed three times with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:3) yielding **156gβ** as a colorless oil (8.6 mg, 0.013 mmol, 78%).

R_f = 0.50 (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23} = +26.3$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2925, 2862, 2396, 1751, 1612, 1513, 1454, 1370, 1245, 1220, 1055, 1028, 819, 735, 698 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.29-7.15 (m, 13H, H_{ar}), 7.10-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.26 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H2), 4.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.40 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.16-4.10 (m, 1H, H5), 4.10-3.98 (m, 2H, H7), 3.95 (td, $J = 8.9$ and 2.7 Hz, 1H, H3), 3.90 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.76 (td, $J = 11.0$ and 2.1 Hz, 1H, H6), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.65 (dd, $J = 11.0$ and 1.5 Hz, 1H, H6), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H10), 1.94 (s, 3H, Ac), 1.62-1.50 (m, 4H, H8 and H9), 0.81-0.01 (m, 3H, BH_3).

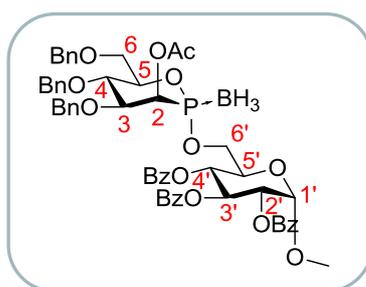
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 169.8 (d, $J = 1.6$ Hz, C_q , Ac), 158.0 (C_q , C_{ar}), 138.0 (C_q , C_{ar}), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 134.2 (C_q , C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 114.0 (CH, C_{ar}), 82.3 (d, $J = 10.4$ Hz, CH, C3), 77.1 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C5), 76.9 (CH, C4), 75.7 (2x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.7 (d, $J = 49.9$ Hz, CH, C2), 68.8 (d,

$J = 7.1$ Hz, CH₂, C6), 68.6 (d, $J = 5.0$ Hz, CH₂, C7), 55.5 (CH₃, OMe), 34.5 (CH₂, C10), 30.0 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₂, C8), 27.5 (CH₂, C9), 20.8 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 140.3-137.2 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₉H₅₂BNO₈P [M+NH₄]⁺704.3524, found 704.3514.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-borane-2((((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **127mα**



Conditions 1: To a solution of **108mα** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry toluene (0.4 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (10.7 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (28 μL, 0.16 mmol, 10 equiv), nitrotriazole (4.4 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (12.4 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 2 h, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **127mα** as a colorless oil (15.5 mg, 0.015 mmol, 96%).

Conditions 2: To a solution of **108mα** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry acetonitrile (0.6 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (10.7 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (28 μL, 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (7.7 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (12.1 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **127mα** as a colorless oil (13.7 mg, 0.0146 mmol, 91%).

$R_f = 0.31$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23} = +47.5$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3065, 3032, 2927, 2856, 2409, 1754, 1728, 1602, 1452, 1260, 1218, 1094, 1069, 1051, 1026, 977, 734, 709 cm^{-1} .

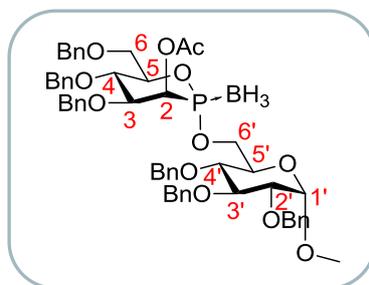
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.46-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.16 (m, 20H, H_{ar}), 7.14-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 6.05 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{H3}'$), 5.78-5.74 (m, 1H, H2), 5.37 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H4}'$), 5.18-5.10 (m, 2H, $\text{H1}'$ and $\text{H2}'$), 4.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.67 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.44 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.29-4.22 (m, 2H, H4 and $\text{H6}'$), 4.18-4.12 (m, 1H, $\text{H5}'$), 4.12-4.01 (m, 2H, H3 and $\text{H6}'$), 3.95 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.80-3.74 (m, 1H, H6), 3.61 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H6), 3.30 (s, 3H, OMe) 2.14 (s, 3H, Ac), 0.71-0.03 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.8 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q , Ac), 165.9 (2x C_q , Bz), 165.5 (C_q , Bz), 138.2 (2x C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 133.8 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q , C_{ar}), 129.2 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.2 (CH, $\text{C1}'$), 78.4 (d, $J = 56.0$ Hz, CH, C3), 78.2 (CH, C5), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 (CH, C4), 72.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.1 (CH, $\text{C2}'$), 70.4 (CH, $\text{C3}'$), 69.2 (CH_2 , C6), 69.1 (CH, $\text{C4}'$), 68.5 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, $\text{C5}'$), 66.4 (CH_2 , $\text{C6}'$), 66.3 (d, $J = 62.0$ Hz, CH_2 , C2), 56.1 (CH_3 , OMe), 21.0 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 135.4-132.8 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{BNO}_{15}\text{P}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 1030.3950, found 1030.3889.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2borane-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **150mc**



To a solution of **108mc** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry acetonitrile (0.4 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-

yl)methanol **133** (12.6 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DMAP (5.8 mg, 0.048 mmol, 3 equiv), DIPEA (28 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), and Bop-Cl (12.4 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 3.5 h, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **150ma** as a colorless oil (12.4 mg, 0.011 mmol, 67%).

$R_f = 0.42$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23} = +35.2$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3063, 3031, 2922, 2870, 2410, 1754, 1497, 1454, 1368, 1218, 1093, 1073, 1053, 1009, 737, 698 cm^{-1} .

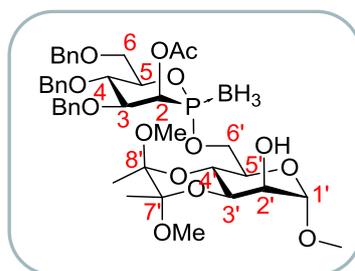
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.30-7.10 (m, 28H, H_{ar}), 7.10-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 5.76-5.70 (m, 1H, H2), 4.91 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.71 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.62-4.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.55-4.48 (m, 2H, H1' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.48-4.38 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.25-4.18 (m, 1H, H6'), 4.13-4.05 (m, 1H, H5), 4.01-3.94 (m, 1H, H6'), 3.93-3.85 (m, 3H, H3, H3' and H4), 3.72-3.64 (m, 2H, H5' and H6), 3.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H6), 3.41 (dd, $J = 9.5$ and 2.7 Hz, 1H, H2'), 3.20 (s, 3H, OMe), 3.20-3.13 (m, 1H, H4'), 2.14 (s, 3H, Ac), 0.74-0.03 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q , Ac), 138.7 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.1 (2x C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.2 (C_q , C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.9 (CH, C1'), 82.1 (CH, C3), 80.2 (CH, C2'), 78.1 (d, $J = 12.6$ Hz, CH, C3'), 78.0 (CH, C5), 77.2 (CH, C4'), 76.0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.6 (d, $J = 3.8$ Hz, CH, C4), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.5 (d, $J = 4.9$ Hz, CH, C5'), 69.1 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , C6), 67.5 (CH_2 , C6'), 65.9 (d, $J = 61.5$ Hz, CH_2 , C2), 55.6 (CH_3 , OMe), 21.0 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 135.2-133.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{BNO}_{12}\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 988.4572, found 988.4574.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-borane-2-(((2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-hydroxy-2,3,7-trimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-2*H*-pyrano[3,4-*b*][1,4]dioxin-5-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **151m α**



To a solution of **108m α** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry acetonitrile (0.4 mL) were added 4 Å molecular sieves, (2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-5-(hydroxymethyl)-2,3,7-trimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-2*H*-pyrano[3,4-*b*][1,4]dioxin-8-ol **144** (5.3 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DMAP (5.8 mg, 0.048 mmol, 3 equiv), DIPEA (28 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), and Bop-Cl (12.4 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 3.5 h, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **151m α** as a colorless oil (10.4 mg, 0.013 mmol, 83%).

R_f = 0.34 (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{23}$ = +80.1 (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3474, 2936, 2403, 1755, 1454, 1370, 1219, 1113, 1049, 974, 735, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.40-7.26 (m, 13H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 6.01-5.97 (m, 1H, H2), 4.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.77-4.72 (m, 2H, H1' and CH₂-Ph), 4.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50-4.43 (m, 1H, H6'), 4.40-4.34 (m, 1H, H5), 4.29-4.21 (m, 1H, H6'), 4.14 (dd, J = 9.5 and 3.1 Hz, 1H, H3), 4.04-3.96 (m, 3H, H4, H3' and H4'), 3.92 (s, 1H, H2'), 3.89-3.82 (m, 2H, H5' and H6), 3.76 (dd, J = 11.3 and 1.5 Hz, 1H, H6), 3.28 (s, 6H, 2x OMe), 3.21 (s, 3H, OMe), 2.23 (s, 3H, Ac), 1.32 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 0.90-0.15 (m, 3H, BH₃).

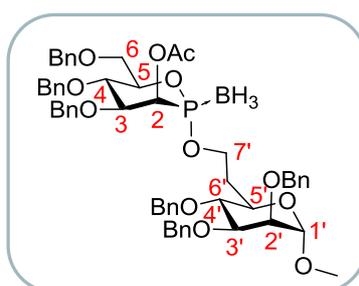
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, J = 3.8 Hz, C_q, Ac), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 101.2 (CH, C1'), 100.6 (C_q, C7' or C8'), 100.2 (C_q, C7' or C8'), 78.4 (CH, C3), 78.1 (d, J = 11.5 Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (CH, C4), 71.8 (CH₂-Ph), 69.7 (CH, C2'), 69.4 (d, J = 4.4 Hz, CH₂, C5'), 69.3 (d, J = 7.1 Hz, CH₂, C6),

68.2 (CH, C3'), 66.8 (CH₂, C6'), 66.2 (d, *J* = 59.8 Hz, CH, C2), 63.0 (CH, C4'), 55.3 (CH₃, OMe), 48.3 (CH₃, OMe), 48.2 (CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac), 17.9 (CH₃, Me).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 136.3-133.7 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₁H₆₀BNO₁₄P [M+NH₄]⁺832.3844, found 832.3828.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2borane-2-(2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **152mα**



To a solution of **108mα** (30.0 mg, 0.048 mmol) and 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanol **145** (27.5 mg, 0.058 mmol, 1.2 equiv) in dry toluene (1.8 mL) were added 4 Å molecular sieves, DIPEA (84 μL, 0.48 mmol, 10 equiv), nitrotriazole (13.2 mg, 0.144 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (36.3 mg, 0.144 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 8 h, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **152mα** as a colorless oil (33.2 mg, 0.034 mmol, 70%).

R_f = 0.28 (EtOAc/heptane 1 : 2).

[α]_D²³ = +18.8 (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3063, 3031, 2908, 2404, 1754, 1454, 1367, 1218, 1096, 1053, 1027, 1007, 971, 735, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.34-7.16 (m, 28H, H_{ar}), 7.15-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.74-5.71 (m, 1H, H₂), 4.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61-4.51 (m, 5H, H1' and 4x CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.28-4.14 (m, 3H, H₅ and H_{7'}), 4.00 (dd, d, *J* = 9.5 and 2.7 Hz, 1H, H₃), 3.96 (t, *J* =

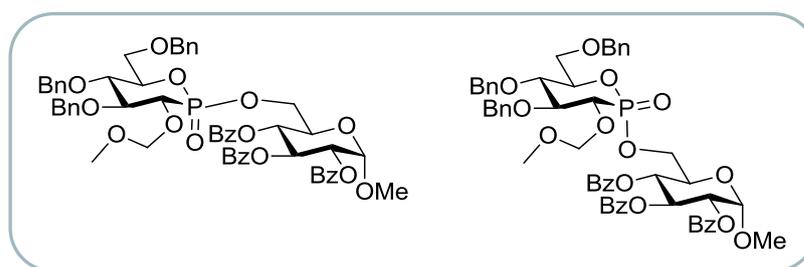
9.5 Hz, 1H, H4), 3.82-3.75 (m, 2H, H6 and H3'), 3.74-3.70 (m, 1H, H2'), 3.68-3.58 (m, 2H, H6 and H4'), 3.53 (td, $J = 9.5$ and 2.1 Hz, 1H, H5'), 3.18 (s, 3H, OMe), 2.22-2.14 (m, 1H, H6'), 2.17 (s, 3H, Ac), 1.84-1.74 (m, 1H, H6'), 0.88-0.09 (m, 3H, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.8 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q, Ac), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 99.2 (CH, C1'), 80.3 (CH, C3'), 78.4 (CH, C5'), 78.4 (CH, C3), 78.0 (d, $J = 11.5$ Hz, CH, C5), 76.0 (CH₂-Ph), 75.4 (CH₂-Ph), 74.6 (CH, C3'), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (CH, C4), 73.0 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 72.0 (CH₂-Ph), 69.2 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂, C6), 68.4 (CH, C4'), 66.2 (CH₂, C7'), 66.2 (d, $J = 62.6$ Hz, CH, C2), 55.1 (CH₃, OMe), 33.2 (d, $J = 4.4$ Hz, CH₂, C6'), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 133.6-131.1 (m) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₇H₇₀BNO₁₂P [M+NH₄]⁺1002.4729, found 1002.4750.

- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-((((2S,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-(methoxymethoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **136gβ** and (2R,3R,4S,5R,6S)-2-((((2R,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-(methoxymethoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **136gα**



To a solution of **117gα** (10 mg, 0.016 mmol) in dry THF (1.9 mL) were added sequentially alcohol **124** (9.7 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (28 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (5.9 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and 4 Å molecular sieves (20 mg). The resulting mixture was stirred at r.t. for 1 h and Bop-Cl (12.2 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) was added. The resulting mixture was stirred at rt overnight, diluted with CHCl₃ and a saturated solution of NaHCO₃. Aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed with brine, dried on MgSO₄ and concentrated under vacuum. It was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and *m*-CPBA was added (wet solid containing 77% wt in *m*-CPBA,

27.6 mg, 0.16 mmol). The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layer was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Purification on silica gel (eluent: heptane/EtOAc 7 : 3, then 6 : 4 and finally 1 : 1) yielded a mixture of **117gβ** and **117gα** as a colorless oil (10.8 mg, 0.0106 mmol, 66%).

IR (neat) ν_{\max} 3014, 2966, 2928, 2870, 1729, 1452, 1260, 1106, 1093, 1068, 1052, 1027, 999, 748, 709, 667 cm⁻¹.

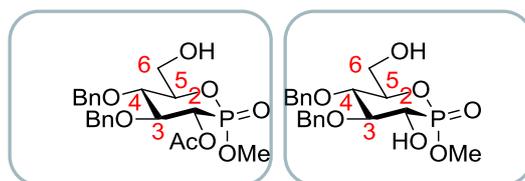
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.00-7.95 (m, 4H), 7.95-7.91 (m, 4H), 7.87-7.82 (m, 4H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.44-7.22 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.20-6.12 (m, 2H), 5.57 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 4H), 4.90-4.79 (m, 6H), 4.77 (s, 2H), 4.62-4.54 (m, 4H), 4.51-4.43 (m, 4H), 4.36-4.24 (m, 5H), 4.14 (dd, *J* = 10.8 and 8.8 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 5H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.75 (dt, *J* = 11.3 and 3.2 Hz, 1H), 3.72-3.40 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 166.0 (C_q), 166.0 (C_q), 166.0 (2x C_q), 165.5 (C_q), 165.4 (C_q), 138.4 (C_q), 138.2 (C_q), 138.0 (C_q), 138.0 (2x C_q), 137.9 (C_q), 133.7 (CH), 133.6 (CH), 133.6 (CH), 133.6 (CH), 133.3 (CH), 133.3 (CH), 130.1 (4x CH), 130.1 (2x CH), 130.1 (2x CH), 129.9 (2x CH), 129.9 (2x CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (2x CH), 128.6 (6x CH), 128.6 (6x CH), 128.6 (4x CH), 128.5 (3x CH), 128.0 (2x CH), 128.0 (3x CH), 128.0 (2x CH), 127.9 (3x CH), 127.9 (5x CH), 97.8 (d, *J* = 1.8 Hz, CH₂), 97.6 (d, *J* = 1.8 Hz, CH₂), 97.2 (CH), 97.1 (CH), 84.0 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 84.0 (CH), 77.9 (CH), 77.0 (d, *J* = 5.5 Hz, CH), 76.6 (CH₂), 76.5 (CH₂), 75.7 (CH), 75.6 (CH₂), 75.6 (CH₂), 75.5 (CH), 73.8 (CH₂), 73.7 (CH₂), 73.4 (d, *J* = 143.9 Hz, CH), 72.4 (d, *J* = 143.9 Hz, CH), 72.2 (CH), 72.2 (CH), 70.5 (2x CH), 69.4 (CH), 69.4 (CH), 68.9 (d, *J* = 6.4 Hz, CH), 68.8 (d, *J* = 6.4 Hz, CH), 68.6 (d, *J* = 10.1 Hz, CH₂), 68.5 (d, *J* = 10.1 Hz, CH₂), 65.9 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 65.3 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₂), 56.4 (CH₃), 56.3 (CH₃), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 21.5 and 17.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₅₈O₁₆P [M+H]⁺ 1017.3462, found 1017.3503.

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **158g α** and (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **159g α**



To a solution of phosphonate **94g α** (227 mg, 0.42 mmol) in Ac₂O (2.0 mL) was added TFA (0.4 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 7 h and then concentrated under vacuum. Purification on silica gel (Eluent EtOAc/heptane, 1:2) afforded the diester **94g α** (215 mg, 0.42 mmol, quant.), that was directly engaged in the next step. It was dissolved in MeOH (7 mL) and 4 Å molecular sieves (freshly activated, 300 mg) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h and then filtered on celite and concentrated under vacuum. Purification on silica gel (Eluent: EtOAc/heptane, 1:1 then EtOAc) afforded monoester **c** (60 mg, 0.147 mmol, 35%) and diol **159g α** (50 mg, 0.11 mmol, 26%) as colorless oils that solidified upon standing.

158g α . $[\alpha]_D^{23} = +42.7$ (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3408, 3064, 3032, 2929, 1757, 1455, 1370, 1291, 1214, 1046, 1019, 993, 741, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (m, 10H, H_{ar}), 5.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₂), 4.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.71 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.08-3.79 (m, 5H, H₃, H₄, H₅ and H₆), 3.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 2.93-2.39 (bs, 1H, OH), 2.01 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.0 (C_q, Ac), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.6 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, C₃), 78.3 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C₅), 77.5 (CH, C₄), 76.1 (CH₂, CH₂-Ph), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 68.1 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C₂), 61.5 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C₆), 53.7 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 20.6 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 15.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₂H₃₁NO₈P 468.1787 [M+NH₄]⁺, found 468.1776.

159g α . $[\alpha]_D^{23} = +34.8$ (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3334, 3064, 3032, 2923, 2872, 1455, 1271, 1217, 1134, 1103, 1049, 1025, 991, 863, 735, 698 cm⁻¹.

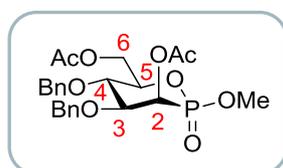
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.22 (m, 10H, H_{ar}), 4.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.23-4.15 (m, 1H, H2), 4.00-3.73 (m, 5H, H3, H4, H5 and H6), 3.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.38-2.50 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 84.3 (d, *J* = 9.9 Hz, CH, C3), 78.0 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C5), 76.9 (CH, C4), 76.6 (CH₂, CH₂-Ph), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 69.7 (d, *J* = 143.3 Hz, CH, C2), 61.5 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 20.9 ppm.

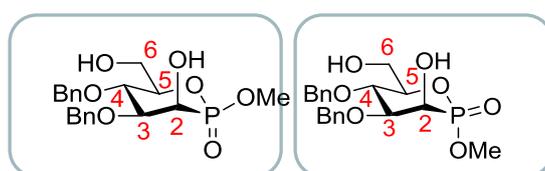
HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₂₅NaO₇P [M+Na]⁺431.1236, found 431.1215.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methyl acetate **96mβ****



To a solution of **94mβ** (90 mg, 0.181 mmol) in Ac₂O (1 mL) was added TFA (0.2 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 6 h and then concentrated under vacuum. Purification on silica gel (Eluent EtOAc/heptane, 1:1) afforded the known diester **96mβ** (80 mg, 0.163 mmol, 90%) as a colourless oil for which data correspond to those previously reported.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **159mβ** and **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **159mα******



To a solution of diester **96m β** (80 mg, 0.163 mmol) in MeOH (1 mL) was added NaOMe (7% wt solution in MeOH, 2 drops) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. It was then quenched by addition of Amberlite H⁺ resin, filtered and evaporated. Purification on silica gel (Eluent EtOAc) afforded the diol **159m β** (30 mg, 0.073 mmol, 45%) and diol **159m α** (32 mg, 0.078 mmol, 48%) as colorless oils.

159m β . $[\alpha]_D^{23} = +3.30$ (*c* 1, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3328, 2926, 1455, 1218, 1091, 1028, 989 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.29 (m, 10H, H_{ar}), 4.91 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.72 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.45 (dd, *J* = 2.7 and 9.8 Hz, 1H, H₂), 4.27-4.18 (m, 1H, H₅), 4.15 (dd, *J* = 2.8 and 9.1 Hz, 1H, H₃), 4.09 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₄), 3.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, OMe), 3.91-3.86 (m, 2H, H₆), 2.80-2.53 (bs, 2H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 81.6 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C₃), 77.1 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C₅), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 73.4 (d, *J* = 1.6 Hz, C₄), 72.7 (CH₂, CH₂-Ph), 64.8 (d, *J* = 146.0 Hz, CH, C₂), 61.9 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C₆), 54.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 21.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₂₆O₇P 409.1416 [M+H]⁺, found 409.1425.

159m α . $[\alpha]_D^{23} = +20.5$ (*c* 1.3, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3348, 2925, 1455, 1260, 1090, 1027, 997 cm⁻¹.

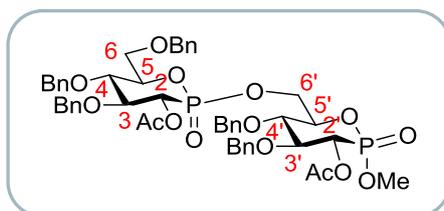
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 10H, H_{ar}), 4.89 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33 (dd, *J* = 3.0 and 8.5 Hz, 1H, H₂), 4.12 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₄), 3.91-7.78 (m, 4H, H₃, H₅ and H₆), 3.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, OMe), 3.27 (bs, 1H, OH), 2.32 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 81.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C₃), 78.6 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C₅), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 73.0 (d, *J* = 2.7 Hz, C₄), 72.2 (CH₂, CH₂-Ph), 63.6 (d, *J* = 144.4 Hz, CH, C₂), 62.0 (d, *J* = 8.8 Hz, CH₂, C₆), 52.6 (d, *J* = 7.7 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 21.3 ppm .

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₂₆O₇P 409.1416 [M+H]⁺, found 409.1423.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methoxy)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **160gβ**



To a solution of **108gα** (66.0 mg, 0.106 mmol) in dry THF (4 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves (110 mg), phostone **158gα** (57.5 mg, 0.128 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (185 μL, 1.065 mmol, 10 equiv), DMAP (39 mg, 0.319 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (81.5 mg, 0.319 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on a pad of silica gel and then concentrated under vacuum. It was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and *m*-CPBA was added (wet solid containing 77% wt in *m*-CPBA, 224 mg, 1.0 mmol). The resulting solution was stirred for 10 min at room temperature. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layer was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Purification on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielded **160gβ** as a colorless oil (75 mg, 0.0782 mmol, 74%).

$[\alpha]_D^{23} = +26.0$ (*c* 0.51, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2926, 1753, 1454, 1265, 1214, 1046, 1026, 979 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (m, 23H, H_{ar}), 7.19-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.53 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, H2'), 5.33 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H2), 4.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53-4.45 (m, 1H, H6'), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36-4.24 (m, 2H, H5 and H6'), 4.17-4.07 (m, 2H, H3 and H5'), 4.02-3.88 (m, 2H, H4 and H3'), 3.87-3.85 (m, 1H, H6), 3.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, OMe), 3.78-3.69 (m, 2H, H6 and H4'), 2.00 (s, 6H, Ac).

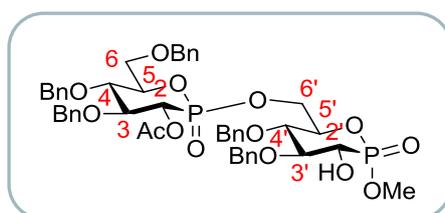
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, Ac), 168.9 (d, *J* = 4.4 Hz, C_q, Ac), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (5x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.5 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 82.7 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C3'), 82.5 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C4), 77.4 (CH, C4'), 76.3 (CH₂, CH₂-Ph), 76.2

(CH₂, CH₂-Ph), 76.0 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 75.6 (dd, *J* = 4.9 and 7.1 Hz, CH, C5'), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 68.2 (d, *J* = 145.5 Hz, CH, C2), 68.2 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 68.0 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C2'), 65.4 (dd, *J* = 6.6 and 10.4 Hz, CH₂, C6'), 53.7 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac), 20.6 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 18.1, 14.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₂H₃₁NO₈P [M+NH₄]⁺ 976.3438, found 976.3522.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **161gβ**



To a solution of **108ga** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry THF (0.8 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves (20 mg), diol **159ga** (8 mg, 0.0192 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (28 μL, 0.16 mmol, 10 equiv), DMAP (6.0 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (12.0 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on a pad of silica gel and then concentrated under vacuum. It was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and *m*-CPBA was added (wet solid containing 77% wt in *m*-CPBA, 36 mg, 0.16 mmol). The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layer was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Purification on silica gel (eluent: EtOAc) yielded **161gβ** as a colourless oil (9.2 mg, 0.010 mmol, 63%).

[α]_D²³ = +36.3 (*c* 0.92, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3294, 2925, 1753, 1455, 1367, 1220, 1054, 1028, 992 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 22H, H_{ar}), 7.17-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 5.36 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₂), 4.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* =

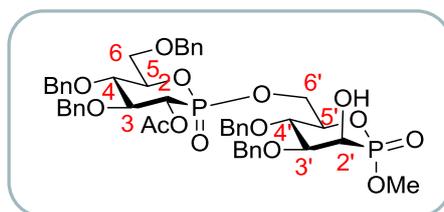
10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47-4.42 (m, 1H, H6'), 4.36-4.28 (m, 2H, H5 and H6'), 4.13 (dt, *J* = 2.4 and 10.1, 1H, H3), 4.10-4.01 (m, 2H, H2' and H5'), 3.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4), 3.91-3.80 (m, 2H, H6 and H3'), 3.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.74 (dd, *J* = 1.9 and 11.2 Hz, 1H, H6), 3.62 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 3.40 (bs, 1H, OH), 1.98 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (d, *J* = 3.7 Hz, C_q, Ac), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (3x CH, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 84.3 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, C3'), 82.6 (d, *J* = 11.9 Hz, CH, C3), 77.9 (CH, C4), 77.0 (CH, C4'), 76.4 (CH₂, CH₂-Ph), 76.3 (CH₂, CH₂-Ph), 76.1 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂, CH₂-Ph), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 75.5 (dd, *J* = 4.6 and 6.4 Hz, CH, C5'), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 69.7 (d, *J* = 144.8 Hz, CH, C2'), 68.3 (d, *J* = 10.1 Hz, CH₂, C6), 68.0 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C2), 65.9 (d, *J* = 6.4 and 7.3 Hz, CH₂, C6'), 54.0 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 18.9, 18.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₂H₃₁NO₈P [M+NH₄]⁺934.3333, found 394.3364.

- **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methoxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **162gβ****



To a solution of **108ga** (33.2 mg, 0.051 mmol) in dry THF (1.9 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves (60 mg), diol **159mβ** (25 mg, 0.06 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (89 μL, 0.51 mmol, 10 equiv), DMAP (24.6 mg, 0.15 mmol, 3 equiv) and Bop-Cl (38.6 mg, 0.15 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on a pad of silica gel and then concentrated under vacuum. It was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and *m*-CPBA was added (wet solid containing 77% wt in *m*-CPBA, 88 mg, 0.51 mmol). The resulting solution was stirred for 20 min at room temperature. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layer was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over

MgSO₄, filtered and evaporated. Purification on silica gel (eluent: EtOAc) yielded **162gβ** as a colorless oil (29.3 mg, 0.0032 mmol, 63%).

$[\alpha]_D^{21} = +47.5$ (*c* 0.1, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3318, 3033, 2931, 2866, 1755, 14554, 1368, 1220, 1088, 1054, 1028, 992, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31-7.11 (m, 23H, H_{ar}), 7.11-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 5.27 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H2), 4.85-4.69 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.68-4.44 (m, 6H, CH₂-Ph), 4.44-4.29 (m, 4H, H6', H2' and CH₂-Ph), 4.29-4.16 (m, 2H, H5 and H5'), 4.12-4.00 (m, 2H, H3 and H3'), 3.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H4), 3.90-3.72 (m, 2H, H6 and H4'), 3.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, OMe), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H6), 2.83 (d, *J* = 21.1 Hz, 1H, OH), 1.90 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.0 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.9 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 82.6 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C3), 81.6 (d, *J* = 7.1 Hz, CH, C3'), 77.9 (CH, C4'), 76.3 (CH₂, CH₂-Ph), 76.0 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 75.7 (CH₂, CH₂-Ph), 74.7 (dd, *J* = 6.6 and 2.7 Hz, CH, C5'), 73.7 (CH₂, CH₂-Ph), 73.1 (d, *J* = 1.6 Hz, CH, C4), 72.5 (CH₂, CH₂-Ph), 68.7 (d, *J* = 145.5 Hz, CH, C2), 68.3 (d, *J* = 10.4 Hz, CH₂, C6), 66.1 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C6'), 65.1 (d, *J* = 144.4 Hz, CH, C2'), 55.3 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 19.3 and 17.6 ppm.

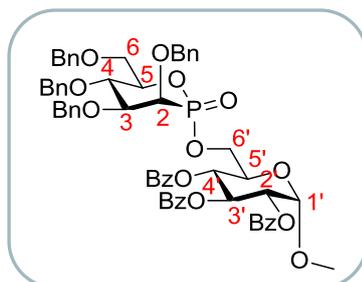
HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₈H₅₅O₁₄P₂ [M+H]⁺917.3067, found 917.3063.

1. Oxydative deborylation

• General procedure for oxidation:

To a solution of coupling product (1 equiv) in CH₂Cl₂ was added *m*-CPBA (10 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 20 min. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed four times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-methoxy-6-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **164m α**



164m α was done according to the general oxidation procedure by reaction of **126m α** (31.4 mg, 0.0296 mmol), and *m*-CPBA (67 mg, 0.296 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:2) yielding **164m α** as a colorless oil (24.7 mg, 0.0234 mmol, 79%).

R_f = 0.22 (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{27} = +51.1$ (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3032, 2950, 1732, 1453, 1277, 1105, 1069, 1027, 710 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.54-7.45 (m, 4H, H_{ar}), 7.43-7.35 (m, 3H, H_{ar}), 7.35-7.23 (m, 20H, H_{ar}), 7.22-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 6.10 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H3'), 5.46 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.17 (dd, *J* = 10.2 and 3.6 Hz, 1H, H2'), 5.11 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H1'), 5.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.83 (dd, *J* = 12.4 and 0.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.38 (ddd, *J* = 11.3, 6.8 and 2.1 Hz, 1H, H6), 4.23-4.08 (m, 5H, H2, H4, H5, H6 and H5'), 3.97 (dd, *J* = 9.2 and 2.8 Hz, 1H, H3), 3.78 (ddd, *J* = 11.1 and 4.0 and 2.8 Hz, 1H, H6'), 3.67 (td, *J* = 11.3 and 1.7 Hz, 1H, H6'), 3.34 (s, 3H, OMe).

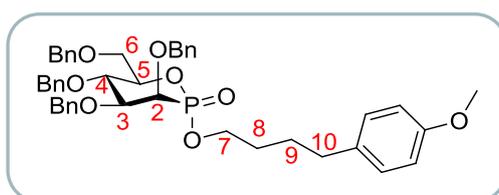
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 166.0 (C_q, Bz), 165.9 (C_q, Bz), 165.3 (C_q, Bz), 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 133.7 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 97.2 (CH, C1'), 81.4 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C3), 78.0 (d, *J* = 7.1 Hz, CH, C5), 75.6 (CH₂-Ph), 74.1 (CH₂-Ph), 74.0 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C4), 73.7 (CH₂-Ph),

72.4 (CH₂-Ph), 72.1 (CH, C3'), 70.4 (CH, C2'), 70.3 (d, $J = 140.0$ Hz, CH, C2), 69.4 (d, $J = 9.9$ Hz, CH₂, C6'), 69.0 (CH, C4'), 68.4 (d, $J = 7.1$ Hz, CH, C5'), 63.6 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂, C6), 56.0 (CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 17.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₆₁H₆₀O₁₅P [M+H]⁺ 1063.3670, found 1063.3687.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(4-(4-methoxyphenyl)butoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **165mα**



165mα was done according to the general oxidation procedure by reaction of **147mα** (24.1 mg, 0.0328 mmol), and *m*-CPBA (71.8 mg, 0.328 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (2.0 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **165mα** as a colorless oil (10.4 mg, 0.014 mmol, 43%).

$R_f = 0.20$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{25} = -6.0$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2931, 2861, 1611, 1512, 1454, 1273, 1245, 1095, 1062, 1026, 998, 736, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.47-7.43 (m, 2H, H_{ar}), 7.34-7.22 (m, 14H, H_{ar}), 7.22-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.12 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H₄), 4.08-4.01 (m, 2H, H₇), 4.01-3.96 (m, 1H, H₅), 3.94 (dd, $J = 5.5$ and 2.7 Hz, 1H, H₂), 3.83-3.77 (m, 2H, H₃ and H₆), 3.76-3.71 (m, 1H, H₆), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H₁₀), 1.65-1.54 (m, 4H, H₈ and H₉).

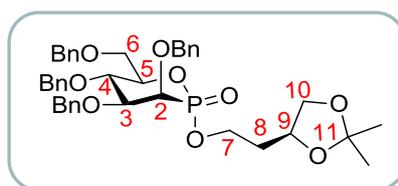
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158.1 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.6 (C_q, C_{ar}), 134.0 (C_q, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH,

C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 114.0 (CH, C_{ar}), 81.4 (d, $J = 7.7$ Hz, CH, C3), 78.0 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂-Ph), 74.1 (CH, C4), 74.0 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 70.3 (d, $J = 143.8$ Hz, CH, C2), 69.6 (d, $J = 8.8$ Hz, CH₂, C6) , 66.0 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂, C7), 55.5 (CH₃, OMe), 34.5 (CH₂, C10), 30.1 (d, $J = 4.9$ Hz, CH₂, C8), 27.7 (CH₂, C9).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl₃) 16.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₄H₅₀O₈P [M+H]⁺737.3243, found 737.3278.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(2-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **166mα**



166mα was done according to the general oxidation procedure by reaction of **148mα** (20.4 mg, 0.0291 mmol), and *m*-CPBA (63.7 mg, 0.291 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.8 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **166mα** as a colorless oil (14.9 mg, 0.021 mmol, 73%).

$R_f = 0.20$ (EtOAc/heptane 1 : 2).

$[\alpha]_D^{25} = -11.2$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3063, 3031, 2984, 2931, 2869, 1497, 1454, 1369, 1274, 1096, 1057, 1026, 973, 736, 697 cm⁻¹.

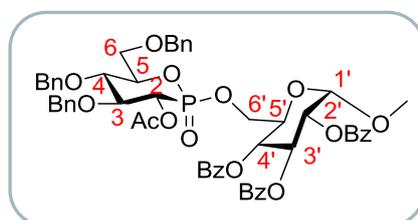
1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52-7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.38-7.23 (m, 16H, H_{ar}), 7.21-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 5.05 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.91 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.85 (dd, $J = 12.1$ and 0.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (dd, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.26-4.16 (m, 2H, H7), 4.16-4.08 (m, 2H, H4 and H9), 4.08-3.98 (m, 3H, H2, H5 and H10), 3.88-3.77 (m, 3H, H3 and H6), 3.50 (dd, $J = 7.9$ and 6.6 Hz, 1H, H10), 1.87 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, H8), 1.38 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 109.3 (C_q, C11), 81.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C3), 78.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂-Ph), 74.0 (CH₂-Ph), 74.0 (CH, C4), 73.9 (CH₂-Ph), 72.8 (CH, C9), 72.3 (CH₂-Ph), 70.1 (d, *J* = 143.3 Hz, CH, C2), 69.6 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 69.4 (CH₂, C10), 63.3 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₂, C7), 34.9 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₂, C8), 27.2 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 16.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₀H₄₈O₉P [M+H]⁺703.3036, found 703.3048.

- **(2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **132gβ****



132gβ was done according to the general oxidation procedure by reaction of **127gβ** (142.7 mg, 0.141 mmol), and *m*-CPBA (316.6 mg, 1.41 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (8.9 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **132gβ** as a colorless oil (129.8 mg, 0.13 mmol, 91%).

R_f = 0.37 (EtOAc/heptane 1 : 2).

[α]_D²³ = +37.7 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} 3067, 3031, 2927, 2867, 1729, 1602, 1452, 1263, 1105, 1094, 1068, 1053, 1027, 736, 710 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.54-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.45-7.25 (m, 18H, H_{ar}), 7.25-7.21 (m, 2H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 6.18-6.11 (m, 1H, H3'), 5.45 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.37 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H2), 5.25-5.19 (m, 2H, H1' and H2'), 4.83 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph),

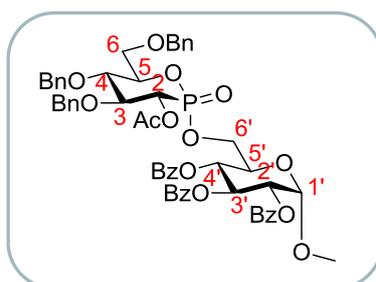
4.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.37-4.25 (m, 4H, H5, H5' and H6'), 4.15-4.08 (m, 1H, H3), 3.93 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.85 (td, $J = 11.0$ and 2.7 Hz, 1H, H6), 3.70 (dd, $J = 11.0$ and 1.2 Hz, 1H, H6), 3.46 (s, 3H, OMe), 2.01 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.7 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q, Ac), 166.0 (C_q, Bz), 165.9 (C_q, Bz), 165.4 (C_q, Bz), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (2x C_q, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.4 (C_q, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.0 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 97.0 (CH, C1'), 82.7 (d, $J = 11.5$ Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 76.3 (CH₂-Ph), 76.0 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 72.2 (CH, C2'), 70.5 (CH, C3'), 69.3 (CH, C4'), 68.5 (d, $J = 7.1$ Hz, CH, C5'), 68.3 (d, $J = 146.0$ Hz, CH, C2), 68.3 (d, $J = 9.9$ Hz, CH₂, C6), 66.2 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₂, C6'), 55.9 (CH₃, OMe), 20.8 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 18.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₅₉NO₁₆P [M+NH₄]⁺1032.3571, found 1032.3574.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **132gα**



132gα was done according to the general oxidation procedure by reaction of **127gα** (17.3 mg, 0.017 mmol), and *m*-CPBA (38.4 mg, 0.17 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.1 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **132gα** as a colorless oil (11 mg, 0.011 mmol, 64%).

$R_f = 0.35$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +84.8$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3032, 2927, 1727, 1602, 1452, 1215, 1095, 1068, 1053, 1026, 735, 710 cm⁻¹.

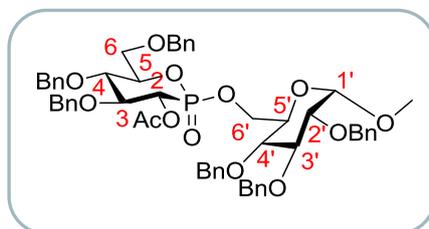
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.91 (dd, *J* = 7.3 and 0.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.85 (dd, *J* = 7.3 and 1.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.79 (dd, *J* = 7.3 and 1.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.48-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.37-7.29 (m, 3H, H_{ar}), 7.29-7.17 (m, 17H, H_{ar}), 7.14-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 6.10 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H3'), 5.50-5.42 (m, 2H, H2 and H4'), 5.20-5.13 (m, 2H, H1' and H2'), 4.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.38-4.31 (m, 1H, H6'), 4.26-4.18 (m, 2H, H6' and H5'), 4.09-4.03 (m, 1H, H5), 3.98-3.91 (m, 1H, H3), 3.85 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.70 (td, *J* = 11.3 and 3.4 Hz, 1H, H6), 3.58 (dd, *J* = 11.3 and 1.2 Hz, 1H, H6), 3.38 (s, 3H, OMe), 1.89 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.1 (d, *J* = 4.4 Hz, C_q, Ac), 166.0 (C_q, Bz), 166.0 (C_q, Bz), 165.5 (C_q, Bz), 138.6 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 133.8 (CH, C_{ar}), 133.7 (CH, C_{ar}), 133.4 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.3 (CH, C1'), 82.6 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 77.4 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C5), 76.1 (CH₂-Ph), 75.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 72.2 (CH, C2'), 70.4 (CH, C3'), 69.4 (CH, C4'), 68.6 (d, *J* = 7.1 Hz, CH, C5'), 68.4 (d, *J* = 10.4 Hz, CH₂, C6), 68.0 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C2), 65.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂, C6'), 56.0 (CH₃, OMe), 20.7 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 14.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₅₅NaO₁₆P [M+Na]⁺ 1037.3125, found 1037.3094.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-2-(((2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **153gβ**



153gβ was done according to the general oxidation procedure by reaction of **150gβ** (30.5 mg, 0.031 mmol), and *m*-CPBA (72 mg, 0.31 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.1 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 7:3) yielding **150gβ** as a colorless oil (24.5 mg, 0.025 mmol, 80%).

R_f = 0.53 (EtOAc/heptane 7 : 3).

$[\alpha]_D^{20} = +34.2$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3064, 3031, 2924, 1752, 1454, 1363, 1264, 1220, 1088, 1073, 1050, 1027, 698 cm^{-1} .

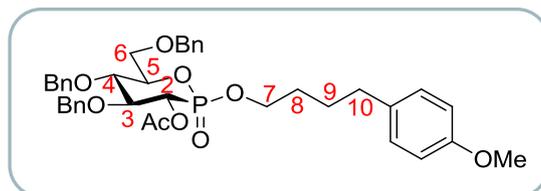
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.33-7.14 (m, 28H, H_{ar}), 7.12-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 5.33 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H2), 4.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.60-4.52 (m, 4H, H1' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.32-4.21 (m, 3H, H5 and H6'), 4.10-4.03 (m, 1H, H3), 3.94 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H3'), 3.87 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.82-3.77 (m, 1H, H6), 3.74-3.68 (m, 1H, H5'), 3.65-3.60 (m, 1H, H6), 3.46-3.42 (m, 1H, H2'), 3.39 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H4'), 3.29 (s, 3H, OMe), 1.87 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.6 (d, $J = 4.9$ Hz, C_{q} , Ac), 138.9 (C_{q} , C_{ar}), 138.3 (C_{q} , C_{ar}), 138.2 (C_{q} , C_{ar}), 138.0 (C_{q} , C_{ar}), 137.8 (C_{q} , C_{ar}), 137.8 (C_{q} , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.12 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 98.1 (CH, C1'), 82.7 (d, $J = 11.5$ Hz, CH, C3), 82.0 (CH, C3'), 80.0 (CH, C2'), 78.0 (CH, C4), 77.3 (CH, C4'), 76.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.9 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.3 (d, $J = 6.0$ Hz, CH, C5'), 68.3 (d, $J = 10.4$ Hz, CH_2 , C6), 68.2 (d, $J = 146.6$ Hz, CH, C2), 66.6 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , C6'), 55.5 (CH_3 , OMe), 20.8 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 17.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{O}_{13}\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 973.3928, found 973.3931.

- **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(4-(4-methoxyphenyl)butoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **167g β****



167g β was done according to the general oxidation procedure by reaction of **156g β** (49.6 mg, 0.072 mmol), and *m*-CPBA (124.4 mg, 0.72 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (4.5 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **167g β** as a colorless oil (26.4 mg, 0.038 mmol, 53%).

$R_f = 0.33$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +22.7$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3064, 3031, 2929, 2863, 1750, 1612, 1513, 1454, 1369, 1244, 1222, 1028, 992, 736, 698 cm^{-1} .

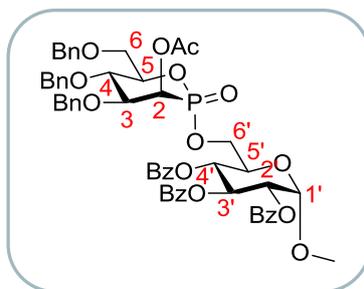
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.28-7.14 (m, 13H, H_{ar}), 7.11-7.06 (m, 2H, H_{ar}), 7.00 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{ar}), 5.28 (t, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, H2), 4.76 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.64 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.42 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.28-4.22 (m, 1H, H5), 4.13-4.03 (m, 3H, H3 and H7), 3.87 (t, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, H4), 3.80 (td, $J = 11.0$ and 3.1 Hz , 1H, H6), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.65 (dd, $J = 11.0$ and 1.8 Hz , 1H, H6), 2.53-2.47 (m, 2H, H10), 1.92 (s, 3H, Ac), 1.67-1.55 (m, 4H, H8 and H9).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 169.8 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, C_q , Ac), 158.0 (C_q , C_{ar}), 138.1 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 137.8 (C_q , C_{ar}), 134.1 (C_q , C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 114.0 (C_q , C_{ar}), 82.6 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, CH, C3), 78.1 (CH, C4), 76.3 (CH₂-Ph), 75.7 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 68.3 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, CH₂, C6), 68.1 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, CH₂, C7), 68.1 (d, $J = 144.9 \text{ Hz}$, CH, C2), 55.4 (CH₃, OMe), 34.5 (CH₂, C10), 30.0 (CH₂, C8 or C9), 27.4 (CH₂, C8 or C9), 20.7 (CH₃, Ac).

$^{31}\text{P NMR}$ (122 MHz, CDCl_3) 17.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 689.2879, found 689.2878.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **132m α****



132m α was done according to the general oxidation procedure by reaction of **127m α** (18.7 mg, 0.019 mmol), and *m*-CPBA (32 mg, 0.19 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) yielding **132m α** as a colorless oil (10.3 mg, 0.010 mmol, 55%).

R_f = 0.31 (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23}$ = +64.5 (*c* 1.4, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3064, 3032, 2940, 2873, 1730, 1602, 1452, 1275, 1222, 1096, 1070, 1052, 1026, 737, 710 cm⁻¹.

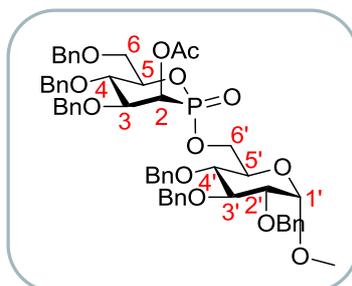
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.91-7.85 (m, 2H, H_{ar}), 7.85-7.79 (m, 2H, H_{ar}), 7.79-7.73 (m, 2H, H_{ar}), 7.47-7.08 (m, 24H, H_{ar}), 6.06 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H3'), 5.87 (dd, *J* = 12.1 and 3.0 Hz, 1H, H2), 5.43 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.22-5.11 (m, 2H, H1' and H2'), 4.80 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.42-4.33 (m, 1H, H6'), 4.20-4.07 (m, 3H, H5, H5' and H6'), 4.02 (dd, *J* = 9.4 and 3.2 Hz, 1H, H3), 3.97 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H4), 3.77 (td, *J* = 11.5 and 3.6 Hz, 1H, H6), 3.67-3.60 (m, 1H, H6), 3.32 (s, 3H, OMe), 2.14 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.8 (d, *J* = 5.5 Hz, C_q, Ac), 165.9 (C_q, Bz), 165.9 (C_q, Bz), 165.3 (C_q, Bz), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 133.8 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.3 (CH, C1'), 80.2 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C3), 78.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C5), 75.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH, C4), 72.3 (CH₂-Ph), 72.1 (CH, C2'), 70.4 (CH, C3'), 69.1 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 68.9 (CH, C4'), 68.3 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C5'), 64.5 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂, C6'), 63.7 (d, *J* = 148.8 Hz, CH, C2), 56.1 (CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 14.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₆H₅₉NO₁₆P [M+NH₄]⁺ 1032.3571, found 1032.3621.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **153m α****



153m α was done according to the general oxidation procedure by reaction of **150m α** (21.5 mg, 0.022 mmol), and *m*-CPBA (38.4 mg, 0.22 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.4 mL) yielding **153m α** as a colorless oil (17.2 mg, 0.018 mmol, 80%).

R_f = 0.31 (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23}$ = +45.3 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3063, 3031, 2927, 2870, 1751, 1454, 1368, 1295, 1279, 1221, 1092, 1072, 1049, 1010, 738, 698 cm⁻¹.

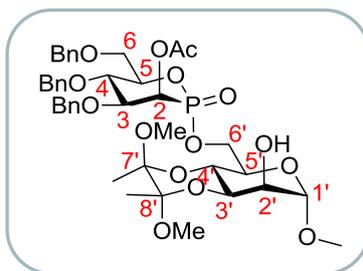
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36-7.17 (m, 28H, H_{ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.88 (dd, *J* = 12.2 and 3.1 Hz, 1H, H2), 4.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.66-4.54 (m, 5H, H1' and CH₂-Ph), 4.52 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41-4.34 (m, 2H, H6' and CH₂-Ph), 4.30-4.24 (m, 1H, H6'), 4.06-4.00 (m, 1H, H5), 4.00-3.92 (m, 2H, H3' and H4), 3.85 (dd, *J* = 9.8 and 3.4 Hz, 1H, H3), 3.78 (td, *J* = 11.3 and 3.4 Hz, 1H, H6), 3.75-3.70 (m, 1H, H5'), 3.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H6), 3.49 (dd, *J* = 9.8 and 3.4 Hz, 1H, H2'), 3.38 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 3.31 (s, 3H, OMe), 2.19 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, *J* = 6.0 Hz, C_q, Ac), 138.7 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 98.1 (CH, C1'), 82.1 (CH, C3'), 80.5 (CH, C2'), 80.2 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C3), 77.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C5), 76.9 (CH, C4'), 76.0 (CH₂-Ph), 75.8 (CH₂-Ph), 75.2 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.6 (CH, C4), 73.6 (CH₂-Ph), 72.0 (CH₂-Ph), 69.3 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C5'), 69.1 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C6), 65.7 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂, C6'), 63.4 (d, *J* = 148.2 Hz, CH, C2), 55.7 (CH₃, OMe), 21.0 (CH₃, Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 14.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{65}\text{NO}_{13}\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 990.4194, found 990.4211.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(((2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-hydroxy-2,3,7-trimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-2*H*-pyrano[3,4-*b*][1,4]dioxin-5-yl)methoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **154m α**



154m α was done according to the general oxidation procedure by reaction of **151m α** (15.1 mg, 0.019 mmol), and *m*-CPBA (32 mg, 0.19 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (1.2 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 7 : 3) yielding **153m α** as a colorless oil (13.3 mg, 0.016 mmol, 88%).

R_f = 0.22 (EtOAc/heptane 7 : 3).

$[\alpha]_D^{23} = +82.5$ (*c* 1.3, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3417, 3030, 2926, 1753, 1455, 1369, 1276, 1222, 1115, 1081, 1048, 1036, 974, 736, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.34-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 6.08 (dd, $J = 12.2$ and 3.1 Hz, 1H, H2), 4.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.74-4.69 (m, 2H, H1' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.58-4.50 (m, 3H, H6' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.34-4.28 (m, 1H, H6'), 4.18-4.13 (m, 1H, H5), 4.12-4.05 (m, 2H, H3 and H4'), 3.99-3.90 (m, 2H, H3' and H4), 3.89-3.86 (m, 1H, H2'), 3.82-3.75 (m, 2H, H5' and H6), 3.72 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H6), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.24 (s, 3H, OMe), 3.20 (s, 3H, OMe), 2.19 (s, 3H, Ac), 1.28 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me).

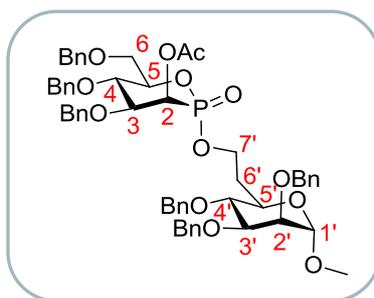
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.9 (d, $J = 5.5$ Hz, C_q , Ac), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.0 (C_q , C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 101.4 (CH, C1'), 100.6 (C_q , C7' or C8'), 100.3 (C_q , C7' or C8'), 80.3 (d, $J = 6.6$ Hz, CH, C3), 78.0 (d, $J = 6.6$ Hz, CH, C5), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 (CH, C4), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).

Ph), 69.8 (CH, C2'), 69.4 (d, $J = 9.3$ Hz, CH₂, C6), 69.2 (d, $J = 4.4$ Hz, CH, C5'), 68.2 (CH, C3'), 64.9 (d, $J = 5.5$ Hz, CH₂, C6'), 63.7 (d, $J = 147.1$ Hz, CH, C2), 62.4 (CH, C4'), 55.4 (CH₃, OMe), 48.3 (CH₃, OMe), 48.2 (CH₃, OMe), 21.1 (CH₃, Ac), 18.0 (CH₃, Me), 17.9 (CH₃, Me).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 15.4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₁H₅₃NaO₁₅P [M+Na]⁺839.3020, found 839.3008.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-2-(2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **155mα**



155mα was done according to the general oxidation procedure by reaction of **151mα** (19.9 mg, 0.020 mmol), and *m*-CPBA (46 mg, 0.20 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (0.7 mL). The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1 : 1) yielding **155mα** as a colorless oil (17.9 mg, 0.018 mmol, 90%).

$R_f = 0.24$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +25.5$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3063, 3031, 2923, 2867, 1751, 1454, 1366, 1278, 1221, 1095, 1061, 1026, 1012, 981, 735, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35-7.17 (m, 28H, H_{ar}), 7.17-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 5.78 (dd, $J = 11.6$ and 2.7 Hz, 1H, H2), 4.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69-4.65 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.65-4.53 (m, 5H, H1' and CH₂-Ph), 4.51 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.32-4.25 (m, 2H, H7'), 4.09-4.03 (m, 1H, H5), 3.97 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4), 3.89 (dd, $J = 9.5$ and 3.1 Hz, 1H, H3), 3.83-3.76 (m, 2H, H6 and H3'), 3.76-3.73 (m, 1H, H2'), 3.68 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H6), 3.64 (t, J

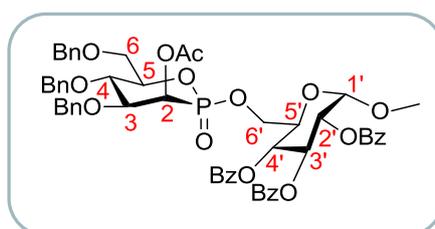
= 9.5 Hz, 1H, H4'), 3.61-3.55 (m, 1H, H5'), 3.23 (s, 3H, OMe), 2.25-2.17 (m, 1H, H6'), 2.19 (s, 3H, Ac), 1.83-1.74 (m, 1H, H6').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.8 (d, *J* = 5.5 Hz, C_q, Ac), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.4 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 99.2 (CH, C1'), 80.4 (CH, C3'), 80.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C3), 78.4 (CH, C4'), 77.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 75.4 (CH₂-Ph), 74.6 (CH, C2'), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (CH, C4), 73.0 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 72.1 (CH₂-Ph), 69.2 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 68.3 (CH, C5), 64.3 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₂, C7'), 63.7 (d, *J* = 148.81 Hz, CH, C2), 55.2 (CH₃, OMe), 33.1 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₂, C6'), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 13.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₇H₆₃NaO₁₃P [M+Na]⁺ 1009.3904, found 1009.3944.

- **(2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-((((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)methyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **132mβ****



To a solution of **108mα** (10.0 mg, 0.016 mmol) in dry THF (0.6 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **124** (10.7 mg, 0.019 mmol, 1.2 equiv), DMAP (7.7 mg, 0.048 mmol, 3 equiv), DIPEA (28 μL, 0.16 mmol, 10 equiv), and Bop-Cl (12.3 mg, 0.048 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (0.7 mL), *m*-CPBA (28 mg, 0.16 mmol, 10 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 10 min. A saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the two layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH₂Cl₂ and combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1) yielding **132mβ** as a colorless oil (8 mg, 0.0079 mmol, 49%).

$[\alpha]_D^{23} = +14.0$ (c 0.1, CHCl_3).

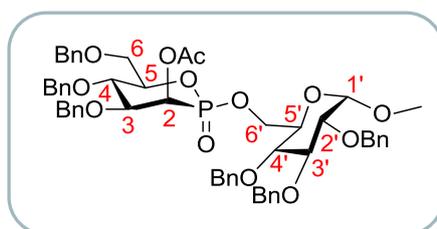
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.53-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 7.42-7.21 (m, 20H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 6.12 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_2'), 5.84 (dd, $J = 11.3$ and 2.8 Hz, 1H, H_2), 5.52 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_3'), 5.25-5.18 (m, 2H, H_1' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.68 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.67 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.56-4.48 (m, 3H, H_5' and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.43-4.37 (m, 1H, H_6'), 4.36-4.30 (m, 1H, H_5), 4.29-4.20 (m, 2H, H_4' and H_6'), 4.18 (dd, $J = 9.8$ and 2.8 Hz, 1H, H_3), 4.10 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_4), 3.91 (td, $J = 11.3$ and 3.2 Hz, 1H, H_6), 3.78-3.72 (m, 1H, H_6), 3.43 (s, 3H, OMe), 2.17 (s, 3H, Ac).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 170.0 (d, $J = 3.7$ Hz, C_q , Ac), 166.0 (2x C_q , Bz), 165.4 (C_q , Bz), 138.3 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 133.7 (CH, C_{ar}), 133.6 (CH, C_{ar}), 133.3 (CH, C_{ar}), 130.2 (CH, C_{ar}), 130.1 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.4 (C_q , C_{ar}), 129.3 (C_q , C_{ar}), 129.1 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 97.2 (CH, C_1'), 80.2 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, C_3), 76.9 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C_5), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 74.3 (CH, C_4), 73.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.1 (CH, C_5'), 70.5 (CH, C_2'), 69.1 (CH, C_3'), 69.0 (d, $J = 9.2$ Hz, CH_2 , C_6), 68.6 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C_4'), 66.0 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_2 , C_6'), 64.5 (d, $J = 143.9$ Hz, CH, C_2), 56.0 (CH_3 , OMe), 20.9 (CH_3 , Ac).

$^{31}\text{P NMR}$ (122 MHz, CDCl_3) 16.8 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{NO}_{16}\text{P}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1032.3571, found 1032.3611.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-2-(((2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **153m β****



To a solution of **108m α** (30.0 mg, 0.048 mmol) in dry THF (1.8 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methanol **133** (38 mg, 0.058 mmol, 1.2 equiv), DMAP (18 mg, 0.144 mmol, 3 equiv), DIPEA (84

μL , 0.48 mmol, 10 equiv), Bop-Cl (37 mg, 0.144 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), *m*-CPBA (84 mg, 0.48 mmol, 10 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 10 min. A saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and CH_2Cl_2 were added to the mixture and the two layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH_2Cl_2 and combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified on HPLC (gradient: EtOAc:heptane 30:70-100:0) yielding **153m β** as a colorless oil (15.4 mg, 0.016 mmol, 33%).

$R_f = 0.50$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +10.3$ (*c* 1.0, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2923, 2860, 1750, 1454, 1225, 1090, 1074, 1031, 739, 698 cm^{-1} .

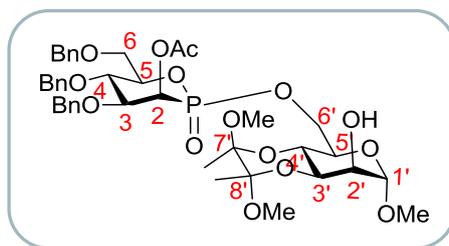
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.34-7.20 (m, 28H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 5.80 (dd, $J = 11.6$ and 2.7 Hz, 1H, H2), 4.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.71 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.65 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.62-4.52 (m, 4H, $\text{H1}'$ and $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.40-4.35 (m, 1H, $\text{H6}'$), 4.32-4.23 (m, 2H, H5 and $\text{H6}'$), 4.15 (dd, $J = 9.8$ and 3.1 Hz, 1H, H3), 4.02 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.95 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H3}'$), 3.84 (td, $J = 11.3$ and 3.1 Hz, 1H, H6), 3.75-3.69 (m, 1H, $\text{H5}'$), 3.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H6), 3.49-3.41 (m, 2H, $\text{H2}'$ and $\text{H4}'$), 3.31 (s, 3H, OMe), 1.99 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 169.7 (d, $J = 4.6$ Hz, C_q , Ac), 138.9 (C_q , C_{ar}), 138.3 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.2 (C_q , C_{ar}), 138.1 (C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 98.2 (CH, $\text{C1}'$), 81.0 (CH, $\text{C3}'$), 80.3 (d, $J = 9.2$ Hz, CH, C3), 80.0 (CH, $\text{C2}'$), 77.5 (CH, $\text{C4}'$), 76.8 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 74.3 (CH, C4), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.6 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, $\text{C5}'$), 69.0 (d, $J = 10.1$ Hz, CH_2 , C6), 66.9 (d, $J = 6.4$ Hz, CH_2 , $\text{C6}'$), 64.6 (d, $J = 143.9$ Hz, CH, C2), 55.5 (CH_3 , OMe), 20.9 (CH_3 , Ac).

^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) 16.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{O}_{13}\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 973.3928, found 973.3916.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-(((2*S*,3*R*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-hydroxy-2,3,7-trimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-2*H*-pyrano[3,4-*b*][1,4]dioxin-5-yl)methoxy)-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **154m β**



To a solution of **108m α** (30.0 mg, 0.048 mmol) in dry THF (1.8 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, ((2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-5-(hydroxymethyl)-2,3,7-trimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-2*H*-pyrano[3,4-*b*][1,4]dioxin-8-ol **144** (18 mg, 0.058 mmol, 1.2 equiv), DMAP (18 mg, 0.144 mmol, 3 equiv), DIPEA (84 μ L, 0.48 mmol, 10 equiv), Bop-Cl (37 mg, 0.144 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL), *m*-CPBA (83 mg, 0.48 mmol, 10 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 10 min. A saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the two layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH₂Cl₂ and combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on HPLC (gradient: EtOAc:heptane 30:70-100:0) yielding **154m β** as a colorless oil (7.6 mg, 0.0096 mmol, 20%).

R_f = 0.36 (EtOAc/heptane 7 : 3).

$[\alpha]_D^{23}$ = +71.3 (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3417, 3031, 2946, 2835, 1752, 1454, 1370, 1222, 1114, 1090, 1046, 992, 735, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.34-7.18 (m, 13H, H_{ar}), 7.16-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.79 (dd, *J* = 11.6 and 2.7 Hz, 1H, H2), 4.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61-4.57 (m, 2H, H1' and CH₂-Ph), 4.51-4.45 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.39 (ddd, *J* = 11.0, 5.8 and 1.5 Hz, 1H, H6'), 4.32-4.22 (m, 2H, H5 and H6'), 4.14 (dd, *J* = 9.5 and 3.1 Hz, 1H, H3), 4.01-3.94 (m, 2H, H4 and H4'), 3.92 (dd, *J* = 10.1 and 2.7 Hz, 1H, H3'), 3.86-3.75 (m, 3H, H6, H2' and H5'), 3.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H6), 3.26 (s, 3H, OMe), 3.21 (s, 3H, OMe), 3.17 (s, 3H, OMe), 2.12 (s, 3H, Ac), 1.28 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me).

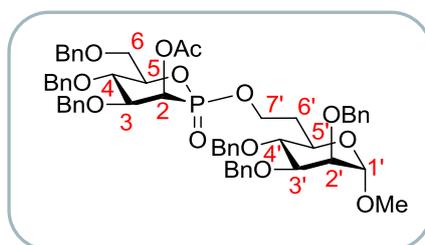
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.0 (d, *J* = 4.4 Hz, C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH,

C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 101.4 (CH, $C1'$), 100.6 (C_q , $C7'$ or $C8'$), 100.2 (C_q , $C7'$ or $C8'$), 80.2 (d, $J = 8.8$ Hz, CH, $C3$), 76.6 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, $C5$), 75.7 (CH_2 -Ph), 74.4 (CH, $C4$), 73.7 (CH_2 -Ph), 72.2 (CH_2 -Ph), 69.8 (CH, $C2'$), 69.4 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, $C5'$), 69.0 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , $C6$), 68.2 (CH, $C4'$), 65.8 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , $C6'$), 64.5 (d, $J = 145.5$ Hz, CH, $C2$), 62.6 (CH, $C3'$), 55.2 (CH_3 , OMe), 48.3 (CH_3 , OMe), 48.2 (CH_3 , OMe), 20.9 (CH_3 , Ac), 18.0 (CH_3 , Me).

^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) 16.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{41}H_{53}NaO_{15}P$ $[M+Na]^+$ 839.3020, found 839.3002.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-2-(2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **155m β****



To a solution of **108m α** (30.0 mg, 0.048 mmol) in dry THF (1.8 mL) were added sequentially 4 Å molecular sieves, 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanol **145** (28 mg, 0.058 mmol, 1.2 equiv), DMAP (18 mg, 0.144 mmol, 3 equiv), DIPEA (84 μ L, 0.48 mmol, 10 equiv), and Bop-Cl (37 mg, 0.144 mmol, 3 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt overnight, filtered on silica gel and then concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), *m*-CPBA (83 mg, 0.48 mmol, 10 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 10 min. A saturated solution of $Na_2S_2O_3$ and CH_2Cl_2 were added to the mixture and the two layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH_2Cl_2 and combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on HPLC (gradient: EtOAc:heptane 30:70-100:0) yielding **155m β** as a colorless oil (10.5 mg, 0.011 mmol, 22%).

$R_f = 0.54$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +7.7$ (c 0.7, $CHCl_3$).

IR (neat) ν_{max} 3034, 2921, 2868, 1751, 1454, 1225, 1071, 1027, 740, 699 cm^{-1} .

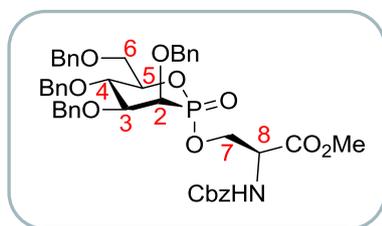
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35-7.19 (m, 28H, H_{ar}), 7.14-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 5.79 (dd, *J* = 11.3 and 2.7 Hz, 1H, H2), 4.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.71 (d, *J* = 12.2 Hz, CH₂-Ph), 4.66 (d, *J* = 12.5 Hz, CH₂-Ph), 4.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62-4.53 (m, 5H, H1' and CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 10.7 Hz, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂-Ph), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.39-4.32 (m, 1H, H7'), 4.30-4.21 (m, 2H, H5 and H7'), 4.14 (dd, *J* = 9.8 and 2.7 Hz, 1H, H3), 4.02 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.86-3.77 (m, 2H, H6 and H3'), 3.75-3.72 (m, 1H, H2'), 3.67-3.56 (m, 3H, H6, H4' and H5'), 3.22 (s, 3H, OMe), 2.32-2.23 (m, 1H, H6'), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.86-1.78 (m, 1H, H6').

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 169.8 (d, *J* = 4.6 Hz, C_q, Ac), 138.7 (C_q, C_{ar}), 138.7 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 99.3 (CH, C1'), 80.5 (CH, C3'), 80.3 (d, *J* = 9.2 Hz, CH, C3), 78.7 (CH, C5'), 76.6 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 75.4 (CH₂-Ph), 74.8 (CH, C2'), 74.3 (CH, C4), 73.7 (CH₂-Ph), 73.1 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 72.2 (CH₂-Ph), 68.9 (d, *J* = 9.2 Hz, CH₂, C6), 67.8 (CH, C4'), 65.3 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂, C7'), 64.4 (d, *J* = 143.0 Hz, CH, C2), 55.0 (CH₃, OMe), 33.0 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂, C6'), 20.9 (CH₃, Ac).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 16.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₇H₆₇NO₁₃P [M+NH₄]⁺1004.4350, found 1004.4369.

- **(2*S*)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((2*R*,3*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-oxido-1,2-oxaphosphan-2-yl)oxy)propanoate **149mα****



A mixture of **107mα** (36.5 mg, 0.054 mmol) and (S)-Cbz-Ser-OMe **143** (20.1 mg, 0.076 mmol, 1.4 equiv) was dissolved in toluene and then concentrated under vacuum two times. The obtained residue was dissolved in 1.8 mL of THF and DIPEA (80 μL, 0.54 mmol, 10 equiv), nitrotriazole (17.5 mg, 0.16 mmol, 3 equiv) and 55 mg of 4 Å molecular sieves were added successively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Bop-Cl (34.3 mg, 0.16 mmol, 3 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. CHCl₃ and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ were

added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layers were extracted three times with CHCl₃. Combined organic layers were washed three times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1: 3) yielding the phosphonite product as a colorless oil (mixture of borylated and deborylated (80:20), 20.5 mg, approximately 0.0255 mmol, 47% approximate yield) which was dissolved in CH₂Cl₂ (1.6 mL), *m*-CPBA (57.6 mg, 25.5 mmol, 10 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 20 min. A saturated solution of Na₂S₂O₃ and CH₂Cl₂ were added to the mixture and the layers were separated. Aqueous layers were extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed four times with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:1 and then HPLC (gradient: EtOAc:heptane 0:100-100:0)) yielding **149ma** as a colorless oil (12.8 mg, 0.016 mmol, 62%).

$R_f = 0.25$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{23} = +64.7$ (*c* 1.2, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3279, 3062, 3031, 2924, 2868, 1722, 1523, 1497, 1454, 1268, 1210, 1094, 1057, 1025, 738, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.44-7.40 (m, 2H, H_{ar}), 7.34-7.19 (m, 21H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 5.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.10 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 5.03 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61-4.42 (m, 7H, 5 X CH₂-Ph, H7 and H8), 4.42-4.34 (m, 1H, H7), 4.07 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4), 4.03-3.96 (m, 1H, H5), 3.94 (dd, *J* = 5.8 and 2.7 Hz, 1H, H2), 3.75-3.67 (m, 3H, H3 and H6), 3.70 (s, 3H, ester).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.6 (C_q, ester), 156.0 (C_q, carbamate), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 136.2 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 81.1 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C3), 78.2 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.9 (CH, C4), 73.8 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 70.4 (d, *J* = 143.8 Hz, CH, C2), 69.4 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 67.5 (CH₂-Ph), 65.9 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₂, C7), 54.8 (d, *J* = 3.8 Hz, CH, C8), 53.2 (CH₃, OMe).

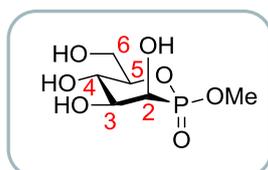
³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) 16.8 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₅H₅₂N₂O₁₁P [M+NH₄]⁺ 827.3309, found 827.3297.

- **General procedure for debenzylation:**

To a solution of phostone in CH₂Cl₂ was added BCl₃ (1N in hexane). The resulting mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched with MeOH and then concentrated. The crude was washed with CH₂Cl₂, furnishing then the pure compound.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **168mβ****



168mβ was done according to the general debenzylation procedure by reaction of **83mβ** (32.8 mg, 0.066 mmol) and BCl₃ (0.59 mL, 0.59 mmol, 9 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL). **168mβ** was obtained as a colorless oil (14.8 mg, 0.065 mmol, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = +5.4$ (*c* 1.2, MeOH).

IR (neat) ν_{\max} 3298, 2922, 1192, 1011, 974, 902, 838, 767 cm⁻¹.

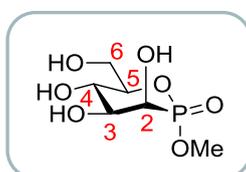
¹H NMR (500 MHz, MeOD) 4.25-4.20 (m, 1H, H2), 4.03-3.97 (m, 1H, H5), 3.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.97-3.78 (m, 4H, H3, H4 and H6).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) 80.8 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C5), 74.6 (d, *J* = 9.9 Hz, CH, C3), 68.8 (d, *J* = 140.5 Hz, CH, C2), 67.9 (CH, C4), 63.1 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 56.1 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, MeOD) 22.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₆H₁₄O₇P [M+H]⁺ 229.0477, found 229.0488.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **168mα****



168m α was done according to the general debenzoylation procedure by reaction of **83m α** (30.0 mg, 0.060 mmol) and BCl₃ (0.54 mL, 0.54 mmol, 9 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL). **168m α** was obtained as a colorless oil (12 mg, 0.053 mmol, 88%).

$[\alpha]_D^{20} = +17.4$ (*c* 1.2, MeOH).

IR (neat) ν_{\max} 3308, 2923, 1416, 1244, 1080, 1011, 972, 902, 824, 756 cm⁻¹.

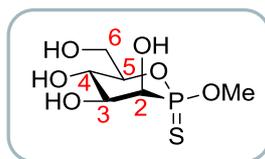
¹H NMR (500 MHz, MeOD) 4.20-4.14 (m, 1H, H), 3.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H), 3.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, OMe), 3.86-3.71 (m, 4H, H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) 81.7 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C), 74.7 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C), 67.5 (d, *J* = 1.1 Hz, CH, C), 67.3 (d, *J* = 147.1 Hz, CH, C2), 63.3 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6), 52.8 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, OMe).

³¹P NMR (122 MHz, MeOD) 21.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₆H₁₂O₇P [M-H]⁻ 227.0321, found 227.0307.

- (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **169m β**



169m β was done according to the general debenzoylation procedure by reaction of **101m β** (22.2 mg, 0.037 mmol) and BCl₃ (0.44 mL, 0.44 mmol, 12 equiv) in CH₂Cl₂ (4.9 mL). **169m β** was obtained as a colorless oil (7.9 mg, 0.032 mmol, 88%).

$[\alpha]_D^{23} = +5.0$ (*c* 0.1, MeOH).

IR (neat) ν_{\max} 3356, 2951, 1081, 1016, 966, 900, 836, 808, 721, 666 cm⁻¹.

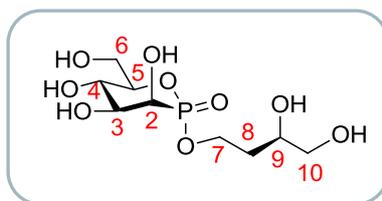
¹H NMR (300 MHz, MeOD) 4.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H2), 4.08 (dd, *J* = 9.6 and 2.8 Hz, 1H, H3), 4.00-3.91 (m, 1H, H5), 3.88-3.80 (m, 1H, H6), 3.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H, OMe), 3.73 (ddd, *J* = 12.2, 5.3 and 1.5 Hz, 1H, H6), 3.71 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) 80.0 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 75.4 (d, $J = 105.4$ Hz, CH, C2), 74.0 (d, $J = 12.6$ Hz, CH, C3), 68.2 (CH, C4), 63.1 (d, $J = 10.4$ Hz, CH_2 , C6), 54.0 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_3 , OMe).

^{31}P NMR (122 MHz, MeOD) 90.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6\text{PS}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 243.0092, found 243.0086.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-3,4-dihydroxybutoxy)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **170m α**



170m α was done according to the general debenzoylation procedure by reaction of **166m α** (14.9 mg, 0.02 mmol) and BCl_3 (0.24 mL, 0.18 mmol, 9 equiv) in CH_2Cl_2 (2.6 mL). **170m α** was obtained as a colorless oil (6 mg, 0.02 mmol, 97%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -4.2$ (c 0.6, MeOH).

IR (neat) ν_{max} 3291, 2927, 1651, 1418, 1240, 1007, 973, 900, 845 cm^{-1} .

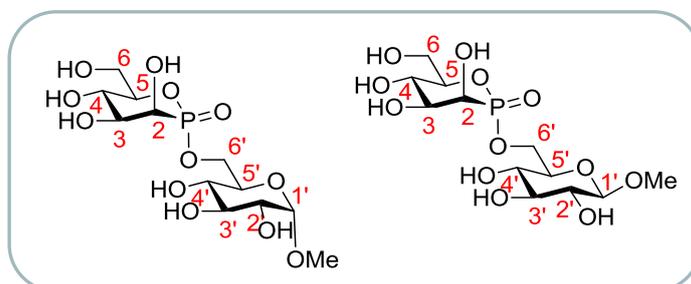
^1H NMR (500 MHz, MeOD) 4.33-4.25 (m, 2H, H7), 4.20-4.15 (m, 1H, H2), 3.95-3.89 (m, 1H, H6), 3.89-3.83 (m, 1H, H5), 3.81-3.72 (m, 4H, H3, H4, H6 and H9), 3.53-3.47 (m, 2H, H10), 2.00-1.91 (m, 1H, H8), 1.70-1.68 (m, 1H, H8).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) 81.6 (d, $J = 4.9$ Hz, CH, C5), 74.7 (d, $J = 7.7$ Hz, CH, C3), 69.6 (CH, C4), 67.6 (d, $J = 147.1$ Hz, CH, C2), 67.5 (CH, C9), 67.4 (CH_2 , C10), 64.5 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , C7), 63.3 (d, $J = 9.3$ Hz, CH_2 , C6), 35.4 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_2 , C8).

^{31}P NMR (122 MHz, MeOD) 20.8 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 301.0688, found 301.0678.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide and (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide**
177m α



To a solution of **172m α** (36 mg, 0.034 mmol) in MeOH (3.4 mL) was added MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%). The resulting mixture was stirred at r.t. for 5 h and MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added. After 4 h, MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added again and reaction mixture was stirred for 3 h. Then MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added and after 3 h, MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added again. After 2.25 h, MeONa (0.06% in MeOH, 15.6 μ L, 20 mol%) was added again and reaction mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched by HCl.Et₂O (2N) (36 μ L, 0.047 mol, 1.4 equiv) and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 100:6) yielding the saponified product as a colorless oil (19.5 mg, 0.026 mmol, 77%). This one was dissolved in CH₂Cl₂ (4 mL) and BCl₃ (1N in hexane) (0.36 mL, 0.36 mmol, 12 eq) was added. The resulting mixture was stirred at rt for 3.5 h. The reaction was quenched with MeOH and then concentrated. The crude was washed with CH₂Cl₂ and purified on silica gel (eluent: iPrOH/acetic acid 7 : 3) yielding **177m α** as a colorless oil (10.7 mg, 0.027 mmol, 91%).

R_f = 0.24 (iPrOH/acetic acid 7 : 3).

IR (neat) ν_{\max} 3243, 2926, 2852, 1559, 1408, 1082, 1033, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) 4.87 (d, J = 3.8 Hz), 4.55-4.36 (m), 4.14-4.07 (m), 4.01-3.95 (m), 3.93-3.85 (m), 3.81-3.78 (m), 3.71 (t, J = 9.5 Hz), 3.73-3.66 (m), 3.60 (s, OMe), 3.62-3.58 (m), 3.54 (t, J = 9.1 Hz), 3.50-3.43 (m), 3.46 (s, OMe), 3.32-3.27 (m).

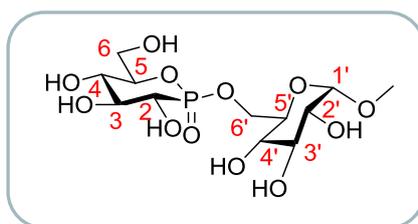
¹³C NMR (125 MHz, D₂O) 101.1 (CH), 97.3 (CH), 77.3 (d, J = 5.5 Hz, CH), 77.3 (d, J = 5.5 Hz, CH), 73.5 (CH), 71.6 (d, J = 5.5 Hz, CH), 70.9 (CH), 70.9 (CH), 70.2 (d, J = 8.2 Hz, CH), 70.1 (d, J = 7.3

Hz, CH), 69.1 (CH), 68.7 (CH), 67.7 (d, $J = 6.4$ Hz, CH), 67.0 (CH), 66.9 (CH), 63.5 (d, $J = 146.6$ Hz, CH), 63.4 (d, $J = 145.7$ Hz, CH), 63.4 (CH), 63.1 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂), 62.9 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂), 58.9 (d, $J = 10.1$ Hz, CH₂), 58.9 (d, $J = 10.1$ Hz, CH₂), 55.2 (CH₃, OMe), 53.1 (CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, D₂O) 22.0 and 22.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₂H₂₂O₁₂P [M-H]⁻ 389.0849, found 389.0853.

- (3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-(((2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide **177g**



To a solution of **171gβ** (33.4 mg, 0.0329 mmol) in MeOH (3.3 mL) was added MeONa (0.06% in MeOH, 15.2 μL, 20 mol%). The resulting mixture was stirred at r.t. for 5 h. The reaction was quenched by HCl.Et₂O (2N) (23 μL, 0.047 mol, 1.4 equiv) and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 100:6) yielding the saponified product as a colorless oil (18.5 mg, 0.028 mmol, 85%). This one was dissolved in a mixture of THF/H₂O/AcOH (0.5 : 0.5 : 0.1) (2.2 mL) and Pd/C (5 mg, 50% wt) was added. The atmosphere was replaced by H₂ and the resulting mixture was stirred at 30 °C for 16 h. The reaction was filtered and then concentrated yielding **177g** as a colorless oil (6 mg, 0.015 mmol, 97%).

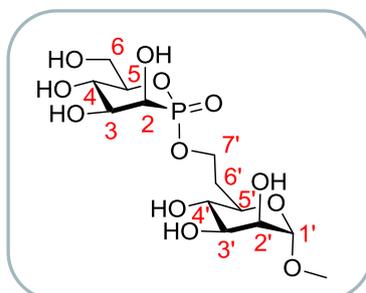
¹H NMR (500 MHz, D₂O) 4.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H1'), 4.55-4.45 (m, 2H, H6'), 4.20-4.14 (m, 1H, H5), 4.10 (t, $J = 10.1$ Hz, H2), 3.98 (td, $J = 12.6$ and 1.9 Hz, 1H, H6), 3.93-3.90 (m, 1H, H6), 3.90-3.87 (m, 1H, H3), 3.86-3.83 (m, 1H, H5'), 3.74-3.69 (m, 1H, H3'), 3.69-3.65 (m, 1H, H4), 3.60 (dd, $J = 9.8$ and 3.8 Hz, 1H, H2'), 3.53 (dd, $J = 10.1$ and 9.1 Hz, 1H, H4'), 3.45 (s, OMe).

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) 99.4 (CH, C1'), 78.0 (d, $J = 2.7$ Hz, CH, C5), 74.9 (d, $J = 13.7$ Hz, CH, C3), 72.9 (CH, C3'), 71.1 (CH, C2'), 70.0 (d, $J = 5.5$ Hz, CH, C5'), 69.2 (CH, C4), 68.8 (CH, C4'), 67.1 (d, $J = 145.7$ Hz, CH, C2), 66.5 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂, C6'), 60.6 (d, $J = 10.1$ Hz, CH₂, C6), 55.2 (CH₃, OMe).

³¹P NMR (202 MHz, D₂O) 24.7 and 21.8 (10%) ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₂H₂₂O₁₂P [M-H]⁻ 389.0849, found 389.0855.

- **(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-(2-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethoxy)-1,2-oxaphosphinane 2-oxide**
179mα



To a solution of **174mα** (15.1 mg, 0.0153 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added MeONa (0.06% in MeOH, 8 μL, 20 mol%). The resulting mixture was stirred at r.t. for 5 h. Then MeONa (0.06% in MeOH, 16 μL, 40 mol%) was added and after 2 h, MeONa (0.06% in MeOH, 8 μL, 20 mol%) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h MeONa (0.06% in MeOH, 8 μL, 20 mol%) was added again. After 2 h, the reaction was quenched by HCl.Et₂O (2*N*) (11 μL, 0.021 mol, 1.4 equiv) and concentrated. The crude was purified on silica gel (gradient: EtOAc:heptane 1:1-100:0) yielding the saponified product as a colorless oil (10.2 mg, 0.011 mmol, 71%). This one was dissolved in a mixture of THF/H₂O/AcOH (1 : 1 : 0.1) (2.1 mL) and Pd/C (5 mg, 50% wt) was added. The atmosphere was replaced by H₂ and the resulting mixture was stirred at r.t. for 6 h and Pd/C (5 mg, 50% wt) was added. After 16 h, the reaction was filtered and then concentrated yielding **179mα** as a colorless oil (3.5 mg, 0.0087 mmol, 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.9$ (*c* 0.4, H₂O).

¹H NMR (500 MHz, D₂O) 4.76 (m, 1H, H1'), 4.46-4.35 (m, 3H, H2 and H7'), 4.09-4.03 (m, 1H, H5), 4.01-3.94 (m, 3H, H3, H6 and H2'), 3.91-3.85 (m, 2H, H4 and H6), 3.75 (dd, *J* = 9.5 and 3.5 Hz, 1H, H3'), 3.69 (td, *J* = 9.8 and 2.2 Hz, 1H, H5'), 3.55 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4'), 3.45 (s, OMe), 2.39-2.31 (m, 1H, H6'), 1.93-1.86 (m, 1H, H6').

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) 100.9 (CH, C1'), 79.3 (d, *J* = 5.5 Hz, CH, C5), 72.3 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, C3), 70.5 (CH, C3'), 70.2 (CH, C4), 69.9 (CH, C2'), 68.3 (CH, C5'), 65.6 (d, *J* = 146.6 Hz, CH, C2), 65.5 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, C), 63.8 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂, C7'), 61.0 (d, *J* = 10.1 Hz, CH₂, C6), 54.9 (CH₃, OMe), 31.8 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂, C6').

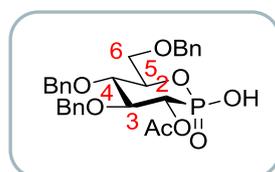
^{31}P NMR (202 MHz, D_2O) 21.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_{12}\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 403.1005, found 403.1004.

- **General procedure for déméthylation of phosphonic acids:**

To a solution of phostone in CH_2Cl_2 , was added bromotrimethylsilane. The resulting mixture was stirred for the indicating time at rt. The reaction was then quenched with water. The two layers were separated and the aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Organic layer was washed with HCl 2 N and then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated.

- **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-oxido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **95g****



95g was done according to the general procedure by reaction of **94g β** (38 mg, 0.07 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL) and bromotrimethylsilane (54 mg, 0.35 mmol, 5 equiv). The resulting mixture was stirred 2 h. **95g** was obtained as a colorless oil (34 mg, 0.065 mmol, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +51.9^\circ$ (c 0.7, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 2924, 1754, 1497, 1454, 1367, 1225, 1108, 1050, 1000, 889, 845, 742, 698 cm^{-1} .

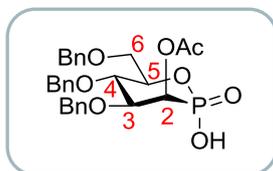
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.30-7.11 (m, 13H, H_{ar}), 7.11-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 5.33 (t, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H, H2), 4.75 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.73 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{- Ph}$), 4.60 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{- Ph}$), 4.52 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{- Ph}$), 4.49 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{- Ph}$), 4.42 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{- Ph}$), 4.18-4.11 (m, 1H, H5), 3.92 (t, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H, H3), 3.83 (t, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H, H4), 3.74 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H, H6), 3.64 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 1H, H6), 1.92 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) 169.8 (C_{q} , Ac), 138.1 (C_{q} , C_{ar}), 137.7 (2x C_{q} , C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 81.8 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, CH, C3), 78.0 (CH, C5), 76.5 (CH, C4), 76.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68.5 (d, $J = 148.2\text{ Hz}$, CH, C2), 68.5 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, CH_2 , C6), 20.7 (CH_3 , Ac).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 16.8 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₀O₈P [M-H]⁻ 525.1678, found 525.1662.

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-oxido-1,2-oxaphosphan-3-yl acetate **95m**



95m was done according to the general procedure by reaction of **94mα** (200 mg, 0.37 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) and bromotrimethylsilane (283 mg, 1.85 mmol, 5 equiv). The resulting mixture was stirred 2 h. **95m** was obtained as a colorless oil (180 mg, 0.34 mmol, 92%).

[α]_D²² = +1.8° (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2922, 1749, 1497, 1454, 1368, 1222, 1093, 1008, 737, 697 cm⁻¹.

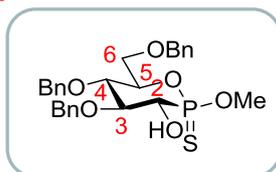
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 8.53-8.18 (bs, 1H, OH), 7.39-7.20 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 5.89 (dd, *J* = 11.5 and 2.6 Hz, 1H, H₂), 4.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.57-4.47 (m, 3H, CH₂- Ph), 4.26-4.18 (m, 1H, H₅), 4.12-3.98 (m, 2H, H₃ and H₄), 3.87 (td, *J* = 10.9 and 3.2 Hz, 1H, H₆), 3.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H₆), 2.18 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 169.9 (d, *J* = 4.9 Hz, C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 80.1 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C₃), 77.2 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C₅), 75.7 (CH₂-Ph), 73.9 (CH, C₄), 73.8 (CH₂-Ph), 72.1 (CH₂-Ph), 69.0 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C₆), 64.1 (d, *J* = 148.8 Hz, CH, C₂), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 17.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₀O₈P [M-H]⁻ 525.1678, found 525.1694.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-2-methoxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **184gβ**



To a solution of **100gβ** (800 mg, 1.44 mmol) in MeOH (20 mL) was added K₂CO₃ (476 mg, 1.73 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred 2 h at r.t., and then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The two layers were separated and aqueous layer was reextracted twice with MTBE. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:3) yielding **184gβ** as a colorless oil (470 mg, 0.91 mmol, 64%).

$[\alpha]_D^{22} = +61.8^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3443, 3062, 3031, 2916, 2868, 1497, 1454, 1360, 1136, 1107, 1038, 1026, 965, 840, 808, 734, 696 cm⁻¹.

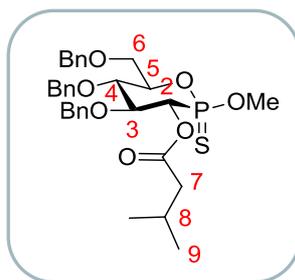
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.38-7.22 (m, 13H, H_{ar}), 7.19-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 4.92 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.34-4.24 (m, 1H, H5), 4.02-3.92 (m, 1H, H2), 3.91-3.78 (m, 3H, H3, H4 and H6), 3.85 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H, OMe), 3.73 (dd, *J* = 11.1 and 2.1 Hz, 1H, H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.3 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (4x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 85.4 (d, *J* = 17.0 Hz, CH, C3), 77.3 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 75.9 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C5), 75.6 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 72.8 (d, *J* = 103.2 Hz, CH, C2), 68.4 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 96.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₃₂O₆PS [M+H]⁺515.1657, found 515.1685.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl 3-methylbutanoate **185gβ**



To a solution of **184gβ** (102 mg, 0.198 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added dimethylaminopyridine (95.2 mg, 0.79 mmol, 4 equiv) and isovalerylchlorid (141 μL, 1.19 mmol, 6 equiv). The resulting mixture was stirred for 3H at r.t. The reaction mixture was quenched by a saturated solution of NaHCO₃. Aqueous layer was reextracted two times by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:4) yielding **185gβ** as a colorless oil (59 mg, 0.099 mmol, 50%).

R_f = 0.46 (EtOAc/heptane 1:3).

[α]_D²² = +76.8° (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} 3032, 2956, 2928, 2873, 1747, 1455, 1362, 1143, 1087, 1042, 1028, 971, 813, 698 cm⁻¹.

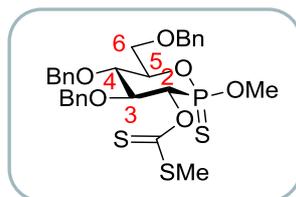
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.29-7.11 (m, 13H, H_{ar}), 7.09-6.99 (m, 2H, H_{ar}), 5.26 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H2), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.72 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.29-4.20 (m, 1H, H5), 4.01 (td, *J* = 9.8 and 3.2 Hz, 1H, H3), 3.85 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.80 (td, *J* = 11.5 and 3.2 Hz, 1H, H6), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H, OMe), 3.66 (dd, *J* = 11.3 and 1.9 Hz, 1H, H6), 2.22-1.94 (m, 3H, H7 and H8), 0.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H, H9), 0.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H, H9).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.8 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, C=O), 138.2 (C_q, C_{ar}), 137.9 (2xC_q, C_{ar}), 128.6 (4x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (4x CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 82.5 (d, *J* = 13.7 Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 76.3 (CH₂-Ph), 75.7 (CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 72.2 (d, *J* = 110.3 Hz, CH, C2), 68.4 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 54.1 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 43.2 (CH₂, C7), 25.8 (CH, C8), 22.6 (CH₃, C9), 22.5 (CH₃, C9).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 88.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₂H₄₃NO₇PS [M+NH₄]⁺ 616.2498, found 616.2477.

- *O*-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl) *S*-methyl carbonodithioate **186gβ**



To a solution of **184gβ** (30 mg, 0.058 mmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise, at -78 °C, NaHMDS (1 M in THF, 65 μL, 0.065 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred 20 min at r.t, and then CS₂ (11 μL, 0.18 mmol, 3 equiv) and MeI (11 μL, 0.18, 3 equiv) were added. The resulting mixture was stirred 1 h at r.t, and then quenched by a saturated solution of NH₄Cl. Aqueous layer was reextracted two times by MTBE. Combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:3) yielding **186gβ** as a colorless oil (33 mg, 0.055 mmol, 93%).

$R_f = 0.47$ (EtOAc/heptane 1:2).

$[\alpha]_D^{22} = +67.8^\circ$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 2909, 1497, 1454, 1200, 1066, 1041, 972, 855, 738, 698 cm⁻¹.

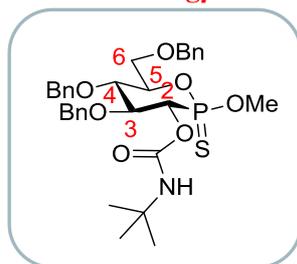
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.29-7.11 (m, 13H, H_{ar}), 7.10-7.02 (m, 2H, H_{ar}), 6.38 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H2), 4.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.67 (s, 2H, CH₂- Ph), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.49 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.35-4.26 (m, 1H, H5), 4.17 (td, $J = 10.0$ and 3.2 Hz, 1H, H3), 3.91 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.81 (td, $J = 11.1$ and 3.2 Hz, 1H, H6), 3.73 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H, OMe), 3.67 (dd, $J = 11.1$ and 1.9 Hz, 1H, H6), 2.51 (s, 3H, SMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 215.0 (C_q, C=S), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 82.7 (d, $J = 13.7$ Hz, CH, C3), 79.7 (d, $J = 110.3$ Hz, CH, C2), 77.9 (d, $J = 1.1$ Hz, CH, C4), 76.5 (CH₂-Ph), 75.8 (d, $J = 3.3$ Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 68.3 (d, $J = 11.0$ Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₃, OMe), 19.5 (CH₃, SMe).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 86.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₄O₆PS₃ [M+H]⁺ 605.1255, found 605.1259.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl tert-butylcarbamate **187gβ**



To a solution of **184gβ** (22.6 mg, 0.044 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) were added 2-isocyanato-2-methylpropane (100 μL, 0.76 mmol, 17.2 equiv) and TMSCl (100 μL, 0.79 mmol, 18 equiv).ⁱ The resulting mixture was stirred 18 h at r.t, and then concentrated and purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:5) yielding **187gβ** as a colorless oil (18 mg, 0.029 mmol, 65%).

$R_f = 0.23$ (EtOAc/heptane 1:3).

$[\alpha]_D^{22} = +84.6^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃).

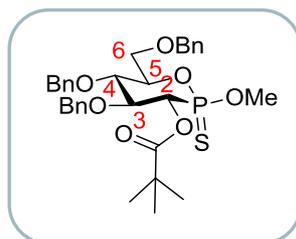
IR (neat) ν_{\max} 3062, 3031, 2923, 2869, 1737, 1498, 1454, 1364, 1263, 1204, 1071, 1036, 1028, 966, 816, 736, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.29-7.13 (m, 13H, H_{ar}), 7.10-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 5.25-5.15 (m, 1H, H2), 4.79-4.63 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.29-4.20 (m, 1H, H5), 3.99-3.90 (m, 1H, H3), 3.89-3.82 (m, 1H, H4), 3.82-3.72 (m, 1H, H6), 3.77 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H, OMe), 3.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H6), 1.23 (s, 9H, tBu).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 185.9 (C=O), 138.3 (C_q, C_{ar}), 138.0 (2x C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (4x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 82.7 (d, *J* = 15.6 Hz, CH, C3), 78.1 (CH, C4), 76.3 (CH₂-Ph), 75.8 (d, *J* = 2.7 Hz, CH, C5), 75.7 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 71.9 (d, *J* = 112.7 Hz, CH, C2), 68.5 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₃, OMe), 29.9 (C_q, tBu), 28.9 (3xCH₃, tBu).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₂H₄₀NO₇PS [M+H]⁺ 614.2341, found 614.2370.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl pivalate **188gβ**



To a solution of **184gβ** (830 mg, 0.16 mmol) in acetonitrile (20 mL) were added pivalic anhydride (1.96 mL, 0.8 mmol, 5 equiv) and scandium trifluoromethanesulfonate (40 mg, 0.008 mmol, 0.5 mol%) dissolved in acetonitrile (2 mL).ⁱⁱ The resulting mixture was stirred at r.t for 2.5 h. The reaction was then quenched by a saturated solution of NaHCO₃. The two layers were separated and aqueous layer was reextracted two times by dichloromethane. Combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane 1:5) yielding **188gβ** as a colorless oil (634.5 mg, 0.106 mmol, 66%).

$R_f = 0.53$ (EtOAc/heptane 1:4).

$[\alpha]_D^{20} = +79.9^\circ$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2955, 2930, 2870, 1738, 1454, 1130, 1089, 1043, 1028, 970, 850, 815, 698 cm⁻¹.

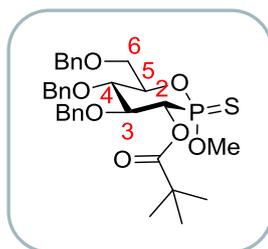
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.29-7.10 (m, 13H, H_{ar}), 7.07-6.98 (m, 2H, H_{ar}), 5.24 (dd, $J = 10.0$ and 9.4 Hz, 1H, H2), 4.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.70 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.31-4.20 (m, 1H, H5), 4.02 (td, $J = 9.4$ and 3.2 Hz, 1H, H3), 3.86 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H4), 3.80 (td, $J = 11.0$ and 3.0 Hz, 1H, H6), 3.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 3H, OMe), 3.66 (dd, $J = 11.3$ and 2.1 Hz, 1H, H6), 1.15 (s, 9H, Piv).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 177.3 (C_q, C=O), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (4x CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.4 (2x CH, C_{ar}), 82.4 (d, $J = 13.2$ Hz, CH, C3), 77.9 (CH, C4), 76.2 (CH₂-Ph), 75.7 (CH, C5), 75.6 (CH₂-Ph), 73.7 (CH₂-Ph), 72.5 (d, $J = 109.2$ Hz, CH, C2), 68.4 (d, $J = 11.0$ Hz, CH₂, C6), 54.2 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₃, OMe), 39.0 (C_q, Piv), 27.3 (CH₃, Piv).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 88.9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₂H₄₀O₇PS [M+H]⁺ 599.2232, found 599.2239

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-methoxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl pivalate **188gα**



To a solution of **184gα** (141 mg, 0.275 mmol) in acetonitrile (3.4 mL) were added pivalic anhydride (0.33 mL, 1.38 mmol, 5 equiv) and a solution of scandium trifluoromethanesulfonate in acetonitrile (6.8 mg, 0.014, 5 mol%). The resulting mixture was stirred for 1H at r.t. The reaction was quenched by a saturated solution of NaHCO₃. Aqueous layer was reextracted two times by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: EtOAc/heptane (20:80)) yielding **188gα** as a colorless oil (93.5 mg, 0.157 mmol, 57%).

R_f = 0.43 (EtOAc/heptane 1:1).

[α]_D²³ = +59.1° (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} 3031, 2972, 2933, 2870, 1746, 1455, 1363, 1147, 1124, 1096, 1045, 1028, 987, 973, 806, 737, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.38-7.19 (m, 13H, H_{ar}), 7.13-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 5.61 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H, H2), 4.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.24-4.16 (m, 1H, H5), 4.04-3.90 (m, 2H, H3 and H4), 3.87-3.80 (m, 1H, H6), 3.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H, OMe), 3.76 (dd, *J* = 11.1 and 1.3 Hz, 1H, H6), 1.22 (s, 9H, Piv).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 176.5 (d, *J* = 3.8 Hz, C_q, C=O (Piv)), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 128.6 (3x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (4x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.3 (2x CH, C_{ar}), 82.2 (d, *J* = 4.9 Hz, CH, C3), 78.0 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C5), 77.9 (CH, C4), 76.0 (CH₂-Ph), 75.8 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.3 (d, *J* = 113.6 Hz, CH, C2), 68.8 (d, *J* = 9.9 Hz, CH₂, C6), 53.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, OMe), 39.1 (C_q, Piv), 27.3 (CH₃, Piv).

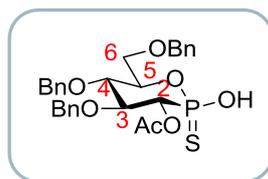
³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 80.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₂H₄₀O₇PS [M+H]⁺599.2232, found 599.2261.

- **General procedure for déméthylation of thiophosphonic acids :**

To a solution of thiophostone in toluene was added Me₃N at -78 °C. The resulting mixture was stirred 3 h at 50 °C. After cooling at rt, the reaction was quenched with 1N aqueous HCl. The two layers were separated and the aqueous layer was reextracted twice by EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated, yielding the pure thiophosphonic acid.

- ***((2S,3S,4S,5S,6R)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methyl acetate 180gβ***



180gβ was done according to the general procedure by reaction of **100β** (55 mg, 0.097 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **180gβ** was obtained as a colorless oil (49 mg, 0.0887 mmol, 91%).

$[\alpha]_D^{23} = +62.4^\circ$ (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3436, 3031, 2918, 2869, 1748, 1497, 1455, 1370, 1217, 1054, 1026, 986, 964, 696 cm⁻¹.

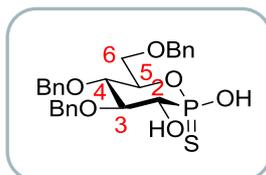
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.33-7.25 (m, 13H, H_{ar}), 7.14-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 5.17-5.11 (m, 1H, H2), 4.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.34-4.31 (m, 1H, H5), 4.10-4.05 (m, 1H, H3), 3.90 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.87-3.83 (m, 1H, H6), 3.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H6), 2.09 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.7 (C_q, Ac), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (3x CH, C_{ar}), 128.6 (3x CH, C_{ar}), 128.4 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 82.6 (d, *J* = 12.1 Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C4), 76.5 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.2 (CH, C5), 74.8 (d, *J* = 103.7 Hz, CH, C2), 73.7 (CH₂-Ph), 68.2 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 21.0 (CH₃, Ac).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 81.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₅NO₇PS [M+NH₄]⁺ 560.1872, found 560.1865.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2,3-dihydroxy-1,2-oxaphosphinane 2-sulfide **189gβ**



189gβ was done according to the general procedure by reaction of **184gβ** (46 mg, 0.089 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **189gβ** was obtained as a colorless oil (41 mg, 0.082 mmol, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +40.4^{\circ}$ (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (neat) ν_{max} 3414, 2915, 1497, 1454, 1364, 1212, 1102, 1059, 1027, 970, 813, 750, 698 cm⁻¹.

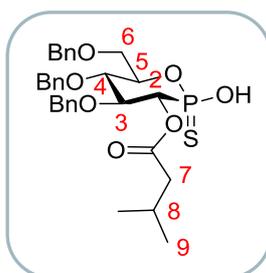
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30-7.12 (m, 13H, H_{ar}), 7.08-6.99 (m, 2H, H_{ar}), 5.39-5.02 (bs, 1H, OH), 4.84 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.76 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.46 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.43 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.22-4.12 (m, 1H, H5), 3.93-3.82 (m, 2H, H2 and H3), 3.72-3.57 (m, 3H, H4 and H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.3 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 137.5 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 84.0 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C5), 77.2 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.5 (d, *J* = 109.2 Hz, CH, C2), 73.8 (CH₂-Ph), 69.1 (d, *J* = 9.3 Hz, CH₂, C6).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 77.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₆H₃₀O₆PS [M+H]⁺501.1501, found 501.1519.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl 3-methylbutanoate **190gβ**



190gβ was done according to the general procedure by reaction of **185gβ** (51.6 mg, 0.086 mmol), toluene (1.7 mL) and trimethylamine (1 mL). **190gβ** was obtained as a colorless oil (46.7 mg, 0.08 mmol, 93%).

$[\alpha]_D^{22} = +69.8^\circ$ (*c* 1.8, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3030, 2961, 2927, 2872, 1747, 1455, 1259, 1088, 1054, 997, 804, 734, 697 cm⁻¹.

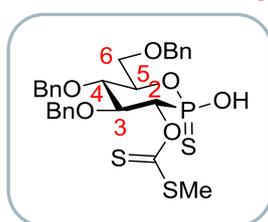
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30-7.13 (m, 13H, H_{ar}), 7.07-6.99 (m, 2H, H_{ar}), 5.03 (dd, *J* = 10.0 and 8.3 Hz, 1H, H2), 4.88-4.34 (bs, 1H, OH), 4.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.45 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.30-4.20 (m, 1H, H5), 4.01 (td, *J* = 9.8 and 3.2 Hz, 1H, H3), 3.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4), 3.81-3.67 (m, 2H, H6), 2.26-1.95 (m, 3H, H7 and H8), 0.88 (s, 3H, H9), 0.86 (s, 3H, H9).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 173.9 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, C=O), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 128.7 (3x CH, C_{ar}), 128.6 (4x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (3x CH, C_{ar}), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 82.4 (d, *J* = 12.1 Hz, CH, C3), 77.8 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.3 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C5), 75.0 (d, *J* = 101.0 Hz, CH, C2), 73.7 (CH₂-Ph), 68.2 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 43.3 (CH₂, C7), 25.9 (CH, C8), 22.6 (CH₃, C9), 22.6 (CH₃, C9).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 82.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₁H₄₁NO₇PS [M+NH₄]⁺ 602.2341, found 602.2324.

- *O*-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl) *S*-methyl carbonodithioate **191gβ**



191gβ was done according to the general procedure by reaction of **186gβ** (51 mg, 0.085 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **191gβ** was obtained as a colorless oil (41 mg, 0.0694 mmol, 82%).

$[\alpha]_D^{23} = +50.3^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 2912, 1497, 1454, 1361, 1201, 1066, 1027, 994, 845, 751, 698 cm⁻¹.

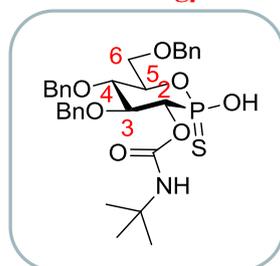
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.26-7.12 (m, 13H, H_{ar}), 7.04-6.98 (m, 2H, H_{ar}), 6.34 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H2), 6.41-6.17 (bs, 1H, OH), 4.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.68-4.58 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.37 (d, *J* = 12.2 Hz, CH₂-Ph), 4.33 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.31-4.23 (m, 1H, H5), 4.14 (td, *J* = 9.7 and 3.4 Hz, 1H, H3), 3.88-3.76 (m, 2H, H4 and H6), 3.72 (dt, *J* = 11.0 and 2.7 Hz, 1H, H6), 2.50 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 215.5 (d, *J* = 4.1 Hz, C_q, C=S), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 136.4 (C_q, C_{ar}), 128.9 (2x CH, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 82.8 (d, *J* = 13.6 Hz, CH, C3), 80.2 (d, *J* = 109.4 Hz, CH, C2), 77.7 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 75.6 (CH₂-Ph), 75.1 (d, *J* = 2.6 Hz, CH, C5), 73.7 (CH₂-Ph), 67.0 (d, *J* = 10.5 Hz, CH₂, C6), 19.6 (CH₃, Me).

³¹P-CPD NMR (122 MHz, CDCl₃) 79.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₀O₆PS₃ [M-H]⁻ 589.0942, found 589.0922.

- **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl tert-butylcarbamate **192gβ****



192gβ was done according to the general procedure by reaction of **187gβ** (15 mg, 0.024 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **192gβ** was obtained as a colorless oil (13 mg, 0.022 mmol, 92%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.32-7.14 (m, 13H, H_{ar}), 7.13-7.02 (m, 2H, H_{ar}), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.69-4.60 (m, 2H, H2 and CH₂-Ph), 4.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.31-4.24 (m, 1H, H5), 3.98-3.90 (m, 1H, H3), 3.88-3.79 (m, 2H, H4 and H6), 3.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H6), 1.20 (s, 9H, tBu).

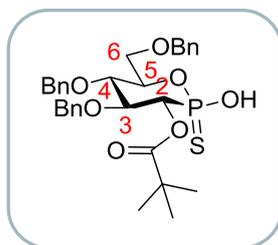
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 155.3 (C_q, Boc), 138.7 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 82.7 (d, *J* = 10.1 Hz, CH, C3), 78.0 (CH, C4), 76.4

(CH₂-Ph), 75.8 (d, *J* = 97.1 Hz, CH, C2), 75.7 (CH₂-Ph), 75.4 (CH, C5), 73.8 (CH₂-Ph), 68.5 (d, *J* = 11.9 Hz, CH₂, C6), 51.5 (C_q, tBu), 28.8 (3xCH₃, tBu).

³¹P-CPD NMR (202 MHz, CDCl₃) 83.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₁H₃₇NO₇PS [M-H]⁻598.2028, found 598.2033.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl pivalate **193gβ**



193gβ was done according to the general procedure by reaction of **188gβ** (25 mg, 0.042 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **193gβ** was obtained as a colorless oil (22 mg, 0.038 mmol, 90%).

$[\alpha]_D^{23} = +70.2^\circ$ (*c* 0.7, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 2969, 2922, 2873, 1736, 1497, 1480, 1455, 1363, 1277, 1142, 1058, 989, 829, 699 cm⁻¹.

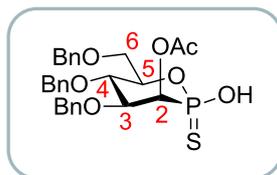
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.28-7.15 (m, 13H, H_{ar}), 7.07-7.00 (m, 2H, H_{ar}), 4.91 (dd, *J* = 9.8 and 7.6 Hz, 1H, H2), 4.75 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.32-4.16 (bs, 1H, OH), 4.29-4.22 (m, 1H, H5), 4.02 (td, *J* = 9.8 and 2.5 Hz, 1H, H3), 3.85 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H4), 3.79 (dt, *J* = 11.0 and 2.5 Hz, 1H, H6), 3.70 (dd, *J* = 11.0 and 1.3 Hz, 1H, H6), 1.18 (s, 9H, Piv).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 179.8 (d, *J* = 1.8 Hz, C_q, Piv), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.6 (C_q, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 82.3 (d, *J* = 10.1 Hz, CH, C3), 77.6 (CH, C4), 76.4 (CH₂-Ph), 76.1 (d, *J* = 98.1 Hz, CH, C2), 75.6 (CH₂-Ph), 75.4 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, C5), 73.8 (CH₂-Ph), 68.4 (d, *J* = 11.0 Hz, CH₂, C6), 39.1 (C_q, Piv), 27.4 (3xCH₃, Piv).

³¹P-CPD NMR (202 MHz, CDCl₃) 82.7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₁H₃₆O₇PS [M-H]⁻583.1919, found 583.1926.

- **(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl acetate **180m β****



180m β was done according to the general procedure by reaction of **100m β** (110 mg, 0.197 mmol) in toluene (1 mL) and trimethylamine (1 mL). **180m β** was obtained as a colorless oil (106 mg, 0.195 mmol, 99%).

$[\alpha]_D^{22} = +0.5^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2870, 1750, 1497, 1454, 1370, 1220, 1096, 1058, 975, 815, 750, 699 cm⁻¹.

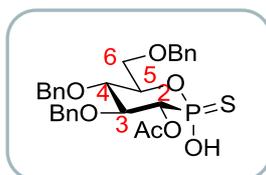
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.31-7.15 (m, 13H, H_{ar}), 7.06-6.98 (m, 2H, H_{ar}), 5.75-5.69 (m, 1H, H₂), 5.29-4.99 (bs, 1H, OH), 4.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.41 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂- Ph), 4.37-4.30 (m, 2H, H₃ and CH₂- Ph), 4.29-4.22 (m, 1H, H₅), 3.91 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₄), 3.82-3.75 (m, 1H, H₆), 3.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H₆), 2.14 (s, 3H, Ac).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) 171.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C_q, Ac), 137.9 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 136.9 (C_q, C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 79.6 (d, *J* = 11.0 Hz, CH, C₃), 75.6 (CH₂-Ph), 75.5 (CH, C₅), 74.2 (CH, C₄), 73.5 (CH₂-Ph), 72.3 (CH₂-Ph), 71.1 (d, *J* = 103.2 Hz, CH, C₂), 68.4 (d, *J* = 10.4 Hz, CH₂, C₆), 21.2 (CH₃, Ac).

³¹P-CPD NMR (202 MHz, CDCl₃) 76.1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₀O₇PS [M-H]⁻ 541.1450, found 541.1457.

- **((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methyl acetate **180g α****



180g α was done according to the general procedure by reaction of **100g α** (60.2 mg, 0.11 mmol) in toluene (0.5 mL) and trimethylamine (0.5 mL). **100g α** was obtained as a colorless oil (43.4 mg, 0.088 mmol, 74%).

$[\alpha]_D^{23} = +63.3^\circ$ (c 0.6, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3031, 2983, 2932, 2871, 1736, 1454, 1371, 1239, 1215, 1139, 1091, 1046, 1027, 960, 888, 834, 810, 737, 696, 672 cm^{-1} .

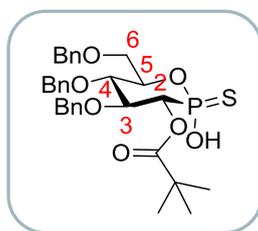
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.29-7.12 (m, 13H, H_{ar}), 7.06-6.99 (m, 2H, H_{ar}), 6.68-6.47 (bs, 1H, OH), 5.41 (dd, $J = 10.4$ and 3.8 Hz, 1H, H2), 4.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.71 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.59 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.45 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.29-4.20 (m, 1H, H5), 3.94 (td, $J = 9.8$ and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.73 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.72-3.57 (m, 2H, H6), 1.92 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C_{q} , Ac), 138.0 (C_{q} , C_{ar}), 137.4 (C_{q} , C_{ar}), 137.3 (C_{q} , C_{ar}), 128.7 (5x CH, C_{ar}), 128.4 (4x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (3x CH, C_{ar}), 82.5 (d, $J = 4.9$ Hz, CH, C3), 78.3 (CH, C4), 77.0 (d, $J = 9.3$ Hz, CH, C5), 76.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.5 (d, $J = 112.0$ Hz, CH, C2), 69.0 (d, $J = 10.4$ Hz, CH_2 , C6), 20.9 (CH_3 , Ac).

^{31}P -CPD NMR (122 MHz, CDCl_3) 73.2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{PS}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 560.1872, found 560.1880.

- **(2R,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-3-yl pivalate **193g α****



193g α was done according to the general procedure by reaction of **188g α** (95 mg, 0.159 mmol), toluene (3 mL) and trimethylamine (1 mL). **193g α** was obtained as a colorless oil (82.7 mg, 0.142 mmol, 89%).

$[\alpha]_D^{23} = +54.7^\circ$ (c 0.2, CHCl_3).

IR (neat) ν_{\max} 3031, 2970, 2931, 2871, 1744, 1454, 1363, 1274, 1125, 1091, 1048, 1027, 964, 736, 717, 696 cm^{-1} .

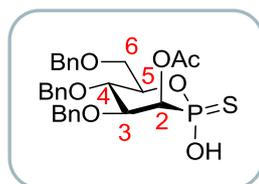
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 7.30-7.11 (m, 13H, H_{ar}), 7.00-6.93 (m, 2H, H_{ar}), 5.94-5.70 (bs, 1H, OH), 5.47 (dd, $J = 10.4$ and 3.2 Hz, 1H, H2), 4.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.64 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.30-4.20 (m, 1H, H5), 3.96 (td, $J = 10.0$ and 2.4 Hz, 1H, H3), 3.76-3.65 (m, 2H, H4 and H6), 3.64-3.55 (m, 1H, H6), 1.148 (s, 9H, Piv).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 177.0 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q , C=O (Piv)), 137.9 (C_q , C_{ar}), 137.3 (C_q , C_{ar}), 137.0 (C_q , C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.4 (2x CH, C_{ar}), 82.2 (d, $J = 4.9$ Hz, CH, C3), 78.2 (CH, C4), 77.4 (d, $J = 8.8$ Hz, CH, C5), 76.0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.0 (d, $J = 112.5$ Hz, CH, C2), 69.1 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_2 , C6), 39.1 (C_q , Piv), 27.3 (CH_3 , Piv).

^{31}P -CPD NMR (122 MHz, CDCl_3) 74.3 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{PS}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 602.2341, found 602.2324.

- ((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-acetoxy-4,5-bis(benzyloxy)-2-hydroxy-2-sulfido-1,2-oxaphosphinan-6-yl)methyl acetate **180m α**



180m α was done according to the general procedure by reaction of **100m α** (94 mg, 0.168 mmol) in toluene (3 mL) and trimethylamine (0.8 mL). **180m α** was obtained as a colorless oil (79 mg, 0.146 mmol, 87%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25.2^\circ$ (c 0.7, CHCl_3).

IR (neat) ν_{\max} 3063, 3031, 2934, 2870, 1751, 1497, 1454, 1368, 1216, 1093, 1052, 1027, 962, 910, 729, 697 cm^{-1} .

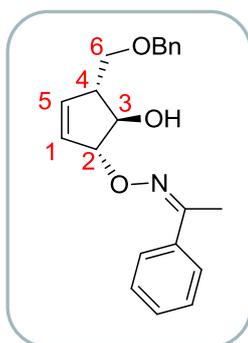
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.38-7.23 (m, 13H, H_{ar}), 7.14-7.08 (m, 2H, H_{ar}), 5.86 (dd, $J = 6.1$ and 3.4 Hz, 1H, H2), 4.83 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.74 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.50 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.47 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.31-4.25 (m, 1H, H5), 4.16-4.11 (m, 1H, H3), 3.83 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H4), 3.79-3.70 (m, 2H, H6), 2.23 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171.0 (d, $J = 3.8$ Hz, C_q , Ac), 137.6 (C_q , C_{ar}), 137.4 (C_q , C_{ar}), 136.9 (C_q , C_{ar}), 128.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 79.4 (d, $J = 2.2$ Hz, CH, C3), 77.9 (d, $J = 9.3$ Hz, CH, C5), 75.8 (CH_2 -Ph), 73.9 (CH_2 -Ph), 73.8 (CH, C4), 72.2 (CH_2 -Ph), 69.9 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , C6), 69.1 (d, $J = 115.8$ Hz, CH, C2), 21.3 (CH_3 , Ac).

^{31}P -CPD NMR (202 MHz, CDCl_3) 69.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{PS}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 543.1606, found 543.1627.

- (Z)-acetophenone O-((1R,4R,5R)-4-((benzyloxy)methyl)-5-hydroxycyclopent-2-en-1-yl) oxime **306**



A solution of acetophenone oxime (1.68 g, 12.48 mmol, 1.5 equiv) and KOH (1.40 g, 24.96 mmol, 3 equiv) in DMF (33 mL) was stirred for 30 minutes at r.t. Then a solution of **246** (2.48 g, 8.32 mmol), in DMF (40 mL) was added and the reaction mixture was stirred overnight at 90°C . The reaction mixture was transferred in an Erlenmeyer (1 L) and at 0°C water and HCl (2N) were added until acidic pH then was added MTBE. The two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with MTBE. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 10 : 90 then 20 : 80) and then by HPLC (gradient EtOAc/heptane 0 : 100 to 40 : 60) yielding **306** as a colorless oil (966.9 mg, 2.83 mmol, 34%).

$R_f = 0.64$ (EtOAc/heptane 1 : 1).

$[\alpha]_D^{22} = +24.6$ (c 0.7, CHCl_3).

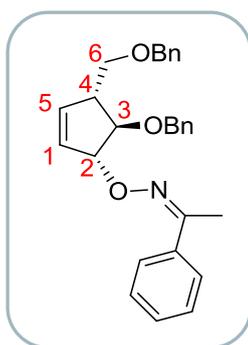
IR (neat) ν_{max} 3420, 3059, 3032, 2857, 1496, 1454, 1445, 1366, 1313, 1091, 1076, 1023, 995, 912, 760, 737, 694 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.67-7.59 (m, 2H, H_{ar}), 7.41-7.24 (m, 8H, H_{ar}), 5.90-5.84 (m, 2H, H5 and H1), 5.27-5.20 (m, 1H, H2), 4.56 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.29-4.25 (m, 1H, H3), 3.61-3.52 (m, 2H, H6), 2.94-2.87 (m, 1H, H4), 2.24 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 155.4 (C_q , $\text{C}=\text{N}$), 138.2 (C_q , C_{ar}), 136.5 (C_q , C_{ar}), 133.8 (CH, C5), 129.7 (CH, C1), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.4 (3x CH, C_{ar}), 127.6 (3x CH, C_{ar}), 126.1 (3x CH, C_{ar}), 94.0 (CH, C2), 81.8 (CH, C3), 73.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.8 (CH_2 , C6), 51.7 (CH, C4), 12.9 (CH_3 , Me).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1756, found 338.1760.

- **(Z)-acetophenone O-((1R,4R,5R)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl) oxime **311****



To a solution of **306** (254.5 mg, 0.755 mmol), in DMF (8 mL) was added at 0 °C NaH (60% in oil, 54.1 mg, 1.36 mmol, 1.8 equiv), and benzylbromide (135 μL , 1.13 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at r.t. Water, ice and MTBE were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with MTBE. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 5 : 95) yielding **311** as a colorless oil (318.9 mg, 0.747 mmol, 99%).

R_f = 0.41 (EtOAc/heptane 2 : 8).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -14.0 (c 0.5, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} 3062, 3030, 2908, 2857, 1496, 1454, 1445, 1365, 1309, 1095, 1074, 1027, 996, 913, 760, 736, 695 cm^{-1} .

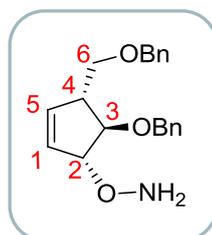
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.64-7.58 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 7.28-7.17 (m, 8H, H_{ar}), 5.96-5.91 (m, 1H, H5), 5.91-5.87 (m, 1H, H1), 5.37-5.33 (m, 1H, H2), 4.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-}$

Ph), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.03-3.99 (m, 1H, H3), 3.47-3.39 (m, 2H, H6), 2.99-2.93 (m, 1H, H4), 2.14 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 154.7 (C_q, C=N), 138.6 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 136.6 (C_q, C_{ar}), 135.6 (CH, C1), 130.1 (CH, C5), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (2x CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 126.0 (2x CH, C_{ar}), 93.3 (CH, C2), 85.8 (CH, C3), 73.0 (CH₂-Ph), 71.7 (CH₂-Ph), 71.3 (CH₂, C6), 51.8 (CH, C4), 12.8 (CH₃, Me).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₂₉NNaO₃ [M+Na]⁺450.2045, found 450.2064.

- *O*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)hydroxylamine**312**



To a solution of **311** (68 mg, 0.159 mmol), in methanol(1 mL) were added H₂SO₄ (90μL, 1.59 mmol, 10 equiv), and 2,4-dinitrophenylhydrazine (65 mg, 0.318 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at r.t. NaHCO₃ (274 mg, 3.18 mmol, 20 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min at r.t. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9 then 2 : 8) yielding **312** as a colorless oil (38.3 mg, 0.118 mmol, 74%).

$R_f = 0.29$ (EtOAc/heptane 3 : 7).

$[\alpha]_D^{21} = +10.0$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 3063, 3031, 2859, 1586, 1497, 1454, 1359, 1203, 1091, 1071, 1028, 1000, 976, 734, 696 cm⁻¹.

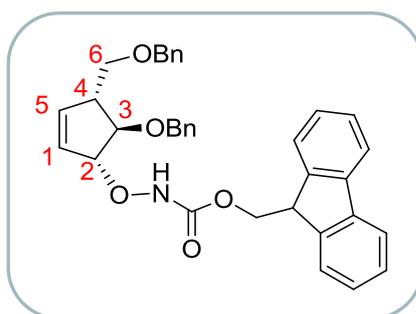
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.32-7.14 (m, 10H, H_{ar}), 5.87-5.82 (m, 1H, H5), 5.76 (td, $J = 6.0$ and 1.9 Hz, 1H, H1), 4.97-4.38 (bs, 2H, NH₂), 4.70-4.62 (m, 2H, CH₂-Ph and H2), 4.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H,

CH₂-Ph), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.85 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H3), 3.43-3.30 (m, 2H, H6), 2.91-2.82 (m, 1H, H4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.8 (C_q, C_{ar}), 138.5 (C_q, C_{ar}), 135.9 (CH, C5), 129.8 (CH, C1), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 94.4 (CH, C2), 85.2 (CH, C3), 73.2 (CH₂-Ph), 72.0 (CH₂, C6), 71.5 (CH₂-Ph), 51.9 (CH, C4).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₂₃NNaO₃ [M+Na]⁺ 348.1576, found 348.1575.

- **(9H-fluoren-9-yl)methyl ((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)oxycarbamate **308****



A solution of **306** (204.0 mg, 0.477 mmol), in methanol (3 mL) were added 2,4-dinitrophenylhydrazine (189 mg, 0.954 mmol, 2 equiv) and H₂SO₄ (260 μL, 4.77 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. NaHCO₃ (800 mg, 9.54 mmol, 20 equiv), fluorenylmethyloxycarbonyl chloride (617 mg, 2.4 mmol, 6 equiv) and methanol (12 mL) were added and the reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was triturated in MTBE, filtered through celite and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9, 15 : 85 and then 2 : 8) yielding **308** as a colorless oil (249 mg, 0.447 mmol, 94%).

R_f = 0.49 (EtOAc/heptane 3 : 7).

[α]_D²² = +6.8 (*c* 0.2, CHCl₃).

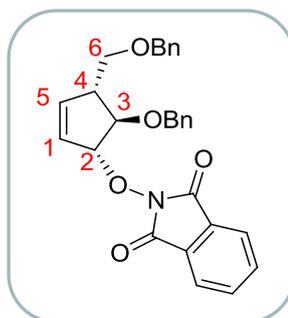
IR (neat) ν_{max} 3266, 3063, 3032, 2894, 2861, 1727, 1451, 1360, 1232, 1093, 1072, 1028, 757, 736, 697 cm⁻¹.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.60 (dd, *J* = 7.5 and 1.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.43 (s, 1H, NH), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.37-7.21 (m, 12H, H_{ar}), 5.99 (dd, *J* = 6.0 and 1.5 Hz, 1H, H5), 5.82 (td, *J* = 6.0 and 1.9 Hz, 1H, H1), 4.98-4.93 (m, 1H, H2), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57-4.43 (m, 4H, CH₂-Ph and CH₂-Fmoc), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH-Fmoc), 3.98 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.49 (dd, *J* = 9.2 and 5.8 Hz, 1H, H6), 3.40 (dd, *J* = 9.2 and 7.0 Hz, 1H, H6), 2.99-2.91 (m, 1H, H4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 157.6 (C_q, C=O), 143.3 (C_q, C_{ar}), 141.2 (C_q, C_{ar}), 138.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.1 (CH, C5), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (3x CH, C_{ar}), 127.7 (4x CH, C_{ar}), 127.6 (2x CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C1), 127.0 (2x CH, C_{ar}), 124.9 (2x CH, C_{ar}), 119.9 (2x CH, C_{ar}), 95.5 (CH, C2), 84.2 (CH, C3), 72.9 (CH₂-Ph), 71.3 (CH₂, C6), 71.1 (CH₂-Ph), 61.2 (CH₂, (Fmoc)), 51.7 (CH, C4), 46.9 (CH, (Fmoc)).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₅H₃₃NNaO₅ [M+Na]⁺ 570.2256, found 570.2253.

- **2-(((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)oxy)isoindoline-1,3-dione **313****



In a Dean-Stark apparatus, **312** (38.3 mg, 0.118 mmol) and phthalic anhydride (19.4 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in toluene(0.8 mL). *p*-Toluenesulfonic acid (1 mg, 0.006 mmol, 5 mol%) was added and the reaction mixture was stirred at reflux for 3 h. The mixture was concentrated and dissolved in CH₂Cl₂. Organic layers was washed with a saturated solution of NaHCO₃, water and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 2 : 8) yielding **313** as a colorless oil (34.3 mg, 0.076 mmol, 64%).

R_f = 0.30 (EtOAc/heptane 3 : 7).

[α]_D²⁰ = +14.2 (*c* 1.1, CHCl₃).

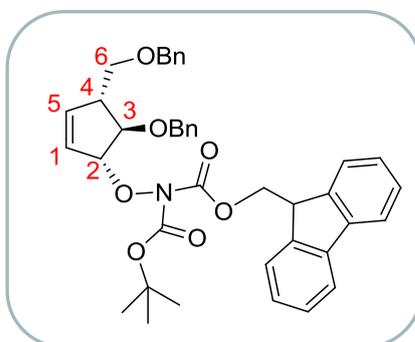
IR (neat) ν_{max} 3030, 2924, 2856, 1789, 1732, 1454, 1374, 1187, 1121, 1100, 1082, 975, 877, 741, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.75-7.69 (m, 2H, H_{ar}), 7.69-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.27-7.14 (m, 7H, H_{ar}), 7.13-7.04 (m, 3H, H_{ar}), 6.01-5.96 (m, 1H, H5), 5.87 (td, *J* = 6.0 and 1.9 Hz, 1H, H1), 5.28-5.24 (m, 1H, H2), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.22 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H6), 2.93-2.84 (m, 1H, H4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 164.3 (C_q, C=O), 138.7 (CH, C5), 138.5 (C_q, C_{ar}), 138.3 (C_q, C_{ar}), 134.7 (2x CH, C_{ar}), 128.6 (2x CH, C_{ar}), 128.4 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C1), 127.7 (CH, C_{ar}), 123.8 (2x CH, C_{ar}), 98.4 (CH, C2), 85.1 (CH, C3), 73.4 (CH₂-Ph), 71.9 (CH₂, C6), 71.8 (CH₂-Ph), 52.3 (CH, C4).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₂₅NNaO₅ [M+Na]⁺478.1630, found 478.1643

- ***N*-(9H-fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)-hydroxylamine**317****



To solution of **308** (654.4 mg, 1.20 mmol) in acetonitrile (19 mL) was added N-methylimidazole (185 μL, 2.40 mmol, 2 equiv) and a solution of di-*tert*-butyl carbonate (759.8 mg, 3.60 mmol, 3 equiv) in acetonitrile (10 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9 then 2 : 8) yielding **317** as a colorless oil (662.3 mg, 1.03 mmol, 86%).

R_f = 0.43 (EtOAc/heptane 3 : 7).

[α]_D²² = +4.2 (c 0.3, CHCl₃).

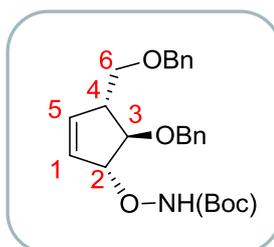
IR (neat) ν_{\max} 3034, 2980, 2857, 1789, 1751, 1452, 1369, 1266, 1246, 1156, 1105, 1029, 958, 910, 849, 732, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (td, $J = 7.3$ and 3.8 Hz, 2H, NH), 7.26-7.11 (m, 12H, H_{ar}), 5.95-5.89 (m, 1H, H5), 5.74-5.64 (m, 1H, H1), 5.00-4.93 (m, 1H, H2), 4.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.47-4.26 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$ and $\text{CH}_2\text{-Fmoc}$), 4.18-4.10 (m, 2H, H3 and CH-Fmoc), 3.43-3.30 (m, 2H, H6), 2.94-2.85 (m, 1H, H4), 1.46 (s, 9H, tert-butyl).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 152.4 (C_{q} , C=O), 150.5 (C_{q} , C=O), 143.5 (C_{q} , C_{ar}), 141.5 (C_{q} , C_{ar}), 138.4 (C_{q} , C_{ar}), 138.4 (C_{q} , C_{ar}), 137.6 (CH, C5), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.5 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C1), 127.4 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 125.5 (CH, C_{ar}), 125.5 (CH, C_{ar}), 120.2 (2x CH, C_{ar}), 97.0 (CH, C2), 84.9 (C_{q} , tert-butyl), 84.7 (CH, C3), 73.3 (CH_2 , (Fmoc)), 72.1 (CH_2 , C6), 71.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 52.4 (CH, C4), 46.9 (CH, (Fmoc)), 28.2 (CH_3 , tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 665.3227, found 665.3254.

- **Tert-butyl** ((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)oxycarbamate **322**



A solution of **311** (30 mg, 0.07 mmol), in methanol(0.5 mL) were added 2,4-dinitrophenylhydrazine (28.7 mg, 0.14 mmol, 2 equiv) and H_2SO_4 (40 μL , 0.70 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. DMAP (171.5 mg, 1.40 mmol, 20 equiv), di-tert-butylcarbonate(74.5 mg, 0.35 mmol, 5 equiv) and methanol (2 mL) were added and the reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was filtered through celite and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9, and then 15 : 85) yielding **322** as a colorless oil (29 mg, 0.068 mmol, 97%).

$R_f = 0.30$ (EtOAc/heptane 3 : 7).

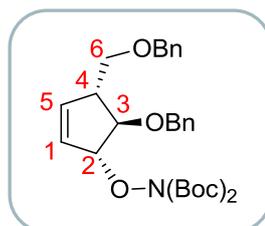
$[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (c 0.1, CHCl_3) ; IR (neat) ν_{max} 3280, 3031, 2978, 2866, 1746, 1455, 1367, 1246, 1165, 1096, 737, 698 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.42-7.24 (m, 10H, H_{ar}), 7.07 (s, 1H, NH), 5.99 (dd, $J = 5.8$ and 1.3 Hz, 1H, H5), 5.88 (td, $J = 5.8$ and 1.9 Hz, 1H, H1), 5.01-4.96 (m, 1H, H2), 4.77 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.55 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.50 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.01 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H3), 3.50 (dd, $J = 9.2$ and 6.4 Hz, 1H, H6), 3.44 (dd, $J = 9.2$ and 7.0 Hz, 1H, H6), 3.01-2.92 (m, 1H, H4), 1.50 (s, 9H, tert-butyl).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 157.2 (C_q , C=O), 138.6 (C_q , C_{ar}), 138.5 (C_q , C_{ar}), 137.0 (CH, C5), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C1), 128.5 (3x CH, C_{ar}), 128.0 (2xCH, C_{ar}), 127.9 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 95.7 (CH, C2), 84.8 (CH, C3), 81.9 (C_q , tert-butyl), 73.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.8 (CH_2 , C6), 71.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 52.1 (CH, C4), 28.4 (CH_3 , tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 448.2100, found 448.2104.

- ***N,N*-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*O*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)-hydroxylamine **323****



To solution of **322** (86.4 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.9 mL) was added DMAP (24.8 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) and a solution of di-*tert*-butyl carbonate (129.0 mg, 0.60 mmol, 3 equiv) in acetonitrile (2 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9) yielding **323** as a colorless oil (103.2 mg, 0.194 mmol, 97%).

$R_f = 0.41$ (EtOAc/heptane 3 : 7).

$[\alpha]_D^{20} = +18.6$ (c 0.7, CHCl_3).

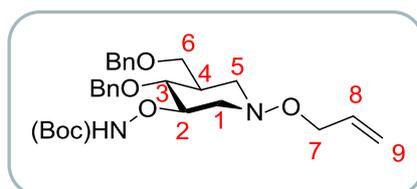
IR (neat) ν_{\max} 3032, 2980, 2933, 2860, 1791, 1752, 1455, 1369, 1271, 1247, 1148, 1112, 851, 737, 698 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.40-7.23 (m, 10H, H_{ar}), 6.02 (dd, $J = 6.0$ and 1.7 Hz, 1H, H5), 5.89-5.83 (m, 1H, H1), 5.11-5.05 (m, 1H, H2), 4.74 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.17 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H3), 3.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H6), 3.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H6), 3.05-2.95 (m, 1H, H4), 1.53 (s, 18H, tert-butyl).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 151.0 (C_q , C=O), 138.5 (C_q , C_{ar}), 138.4 (C_q , C_{ar}), 137.1 (CH, C5), 128.5 (4x CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C1), 127.8 (2x CH, C_{ar}), 127.8 (2xCH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 96.5 (CH, C2), 85.0 (CH, C3), 84.1 (C_q , tert-butyl), 73.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.1 (CH_2 , C6), 71.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 52.4 (CH, C4), 28.2 (CH_3 , tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NNaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 548.2624, found 548.2639.

- **Tert-butyl ((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-3-yl)oxycarbamate **320****



317 (100 mg, 0.16 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL). At -78°C , a flow of O_3 was bubbled until the reaction mixture turned blue. The excess of O_3 was purged with a flow of O_2 until the reaction turned colorless. Dimethyl sulfide (4 mL, excess) was added; the reaction mixture was stirred at r.t. for 3.5 h and concentrated. The crude was filtered on silica gel (eluent : EtOAc) yielding **318** as a colorless oil (99.5 mg, 0.15 mmol, 94%). Allylhydroxylamine hydrochloride (40.1 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv) and sodium acetate anhydrous (30.1 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv) were dissolved in MeOH (0.6 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 minutes. Then **318** (100 mg, 0.147 mmol) dissolved in a mixture of MeOH/THF (10 : 1, 0.7 mL) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Sodium cyanoborohydride (46 mg, 0.74 mmol, 5 eq) and acetic acid (150 μL , 1.47, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. An aqueous solution of NaOH (1M), brine and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude was filtered on silica gel (eluent : EtOAc). The crude mixture was dissolved in CH_2Cl_2 and piperidine (45 μL , 0.441 mmol, 3 equiv) was added. The

reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 2 : 8) and then with HPLC (gradient : EtOAc/heptane 0 : 1 to 4 : 6) yielding **320** as a colorless oil (14.9 mg, 0.029 mmol, 20%).

$[\alpha]_D^{23} = +8.5$ (*c* 1.5, CHCl₃).

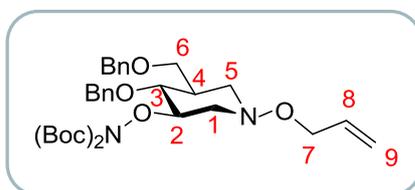
IR (neat) ν_{\max} 3265, 3031, 2977, 2926, 2856, 1750, 1719, 1455, 1368, 1247, 1163, 1099, 1028, 999, 737, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 9.40 (s, 1H, NH), 7.43-7.24 (m, 10H, H_{ar}), 6.05-5.93 (m, 1H, H8), 5.26 (dd, *J* = 17.3 and 1.3 Hz, 1H, H9), 5.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 5.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H7), 4.13-4.04 (m, 1H, H2), 3.77-3.71 (m, 1H, H1), 3.71-3.64 (m, 2H, H6), 3.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H3), 3.42-3.34 (m, 1H, H5), 2.67-2.54 (m, 2H, H1 and H5), 2.17-2.07 (m, 1H, H4), 1.49 (s, 9H, tert-butyl).

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 158.1 (C_q, C=O), 140.9 (C_q, C_{ar}), 140.3 (C_q, C_{ar}), 136.6 (CH, C8), 129.4 (2x CH, C_{ar}), 129.2 (2x CH, C_{ar}), 129.0 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C9), 85.8 (CH, C2), 81.2 (C_q, tert-butyl), 79.0 (CH, C3), 74.6 (CH₂-Ph), 74.1 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂, C7), 70.5 (CH₂, C6), 58.5 (CH₂, C1), 58.1 (CH₂, C5), 40.7 (CH, C4), 29.0 (CH₃, tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₉N₂O₆ [M+H]⁺499.2808, found 499.2804.

- ***N*-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*O*-((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-3-yl)-hydroxylamine **325****



To a solution of **323** (97.1 mg, 0.19 mmol) in a mixture of dioxane/H₂O (6 : 4, 3.6 mL) were added OsO₄ (0.02 M in H₂O, 190 μL, 0.004 mmol, 0.02 equiv) and NaIO₄ (243 mg, 1.14 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was filtered on silica gel (eluent : EtOAc) yielding **326** as a colorless oil (51.8 mg, 0.093 mmol, 49%). To solution of **326** (51.8

mg, 0.093 mmol) in a mixture of MeOH/THF (10 : 1, 0.88 mL) were added allylhydroxylamine hydrochloride (25.4 mg, 0.23 mmol, 2.5 equiv) and sodium acetate anhydrous (19.0 mg, 0.23 mmol, 2.5 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Sodium cyanoborohydride (28.9 mg, 0.47 mmol, 5 eq) and acetic acid (53 μ L, 0.93, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Then sodium cyanoborohydride (12.0 mg, 0.186 mmol, 2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h. Then acetic acid (25 μ L, 0.47, 5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. An aqueous solution of NaOH (1M), brine and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 2 : 8) yielding **325** as a colorless oil (48.2 mg, 0.081 mmol, 87%).

R_f = 0.37 (EtOAc/heptane 3 : 7).

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.1 (*c* 0.9, CHCl₃).

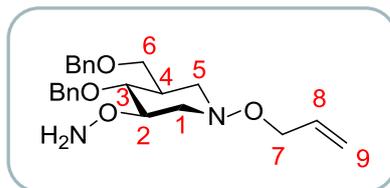
IR (neat) ν_{\max} 3029, 2980, 2933, 2858, 1792, 1754, 1455, 1270, 1245, 1143, 1110, 1091, 1028, 995, 848, 750, 735, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 7.41-7.25 (m, 10H, H_{ar}), 5.97 (dddd, *J* = 17.4, 10.5, 6.1 and 5.5 Hz, 1H, H8), 5.25 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H9), 5.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 5.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.41-4.34 (m, 1H, H2), 4.20 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H7), 3.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H6), 3.60-3.52 (m, 2H, H1 and H3), 3.39 (dd, *J* = 11.3 and 2.5 Hz, 1H, H5), 2.74-2.62 (m, 2H, H1 and H5), 2.20-2.10 (m, 1H, H4), 1.55 (s, 18H, tert-butyl).

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 151.9 (C_q, C=O), 140.1 (C_q, C_{ar}), 139.7 (C_q, C_{ar}), 135.9 (CH, C8), 128.8 (4x CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (2x CH, C_{ar}), 128.1 (2xCH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 116.9 (CH₂, C9), 85.0 (C_q, tert-butyl), 84.4 (CH, C2), 78.7 (CH, C3), 74.0 (CH₂-Ph), 73.6 (CH₂-Ph), 73.4 (CH₂, C7), 69.7 (CH₂, C6), 57.4 (CH₂, C5), 57.3 (CH₂, C1), 40.1 (CH, C4), 28.2 (CH₃, tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₃H₄₇N₂O₈ [M+H]⁺ 599.3332, found 599.3364.

- *O*-((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-3-yl)hydroxylamine **327**



To solution of acetylchlorid (316 μL , 4.04 mmol, 20 equiv) in MeOH (0.7 mL) at 0°C was added **325** (120.6 mg, 0.202 mmol) in MeOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5.5 h and then concentrated. The crude was dissolved in EtOAc and washed two times with a saturated solution of NaHCO₃. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated yielding **327** as a colorless oil (70.3 mg, 0.178 mmol, 88%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8.5$ (*c* 0.5, CHCl₃).

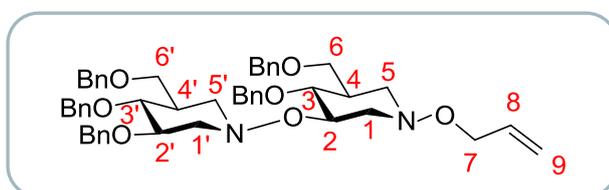
IR (neat) ν_{max} 3064, 3030, 2919, 2855, 1454, 1366, 1206, 1094, 1076, 1028, 998, 926, 736, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) 7.36-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.25-7.02 (m, 8H, H_{ar}), 6.00-5.87 (m, 1H, H8), 5.15 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H9), 5.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 4.85-4.63 (bs, 2H, NH₂), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.27 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H7), 4.06-3.97 (m, 1H, H2), 3.84-3.76 (m, 1H, H1), 3.57-3.51 (m, 1H, H6), 3.50-3.41 (m, 3H, H3, H5 and H6), 2.73 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, H5), 2.61 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H1), 2.27-2.17 (m, 1H, H4).

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) 140,8 (C_q, C_{ar}), 139,9 (C_q, C_{ar}), 136.3 (CH, C8), 129.1 (2x CH, C_{ar}), 129.0 (2x CH, C3), 128.4 (4x CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 117.2 (CH₂, C9), 84.4 (CH, C2), 79.2 (CH, C3), 74.6 (CH₂-Ph), 74.1 (CH₂-Ph), 74.0 (CH₂, C7), 70.3 (CH₂, C6), 58.7 (CH₂, C1), 58.4 (CH₂, C5), 40.7 (CH, C4).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₃H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺399.2284, found 399.2285.

- (3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)-5-(((3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-1-yl)oxy)piperidine **328**



To a solution of **242** (65 mg, 0.16 mmol) in a mixture of acetone/H₂O (10 :1, 1.65 mL) were added OsO₄ (0.02 M in H₂O, 160 μL, 0.003 mmol, 0.02 equiv) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (28.6 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. Then PIDA (78.2 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. The reaction was quenched by a saturated solution of Na₂S₂O₃.EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane (4 : 6 then 5 : 5) yielding **241** as a colorless oil (58.4 mg, 0.13 mmol, 80%). **241** (31 mg, 0.0689 mmol) and **327** (58 mg, 0.138 mmol, 2 eq) were dissolved in a mixture of MeOH/THF (10 : 1, 0.55 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Sodium cyanoborohydride (24 mg, 0.344 mmol, 5 eq) and acetic acid (42 μL, 0.689, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Then sodium cyanoborohydride (24 mg, 0.344 mmol, 5 eq) and acetic acid (42 μL, 0.689, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2.5 d. Then sodium cyanoborohydride (24 mg, 0.344 mmol, 5 eq) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. An aqueous solution of NaOH (1M), brine and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 15 : 85) yielding **328** as a colorless oil (17.0 mg, 0.0207 mmol, 30%).

$[\alpha]_D^{21} = +10.2$ (*c* 0.5, CHCl₃).

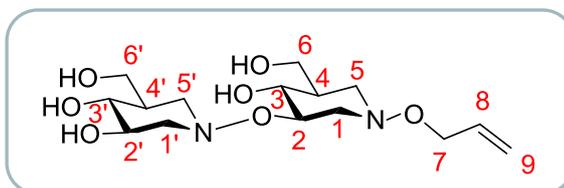
IR (neat) ν_{\max} 3065, 3030, 2908, 2854, 1454, 1364, 1097, 1079, 1028, 919, 735, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 7.41-7.24 (m, 25H, H_{ar}), 6.05-5.94 (m, 1H, H8), 5.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H9), 5.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 4.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.70-4.56 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.56-4.46 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.22 (dd, *J* = 5.7 and 0.6 Hz, 2H, H7), 4.03-3.95 (m, 1H, H2), 3.85-3.77 (m, 1H, H2'), 3.74-3.62 (m, 5H, H1, H6 and H6'), 3.60-3.53 (m, 1H, H1'), 3.51-3.40 (m, 2H, H3' and H5'), 3.40-3.31 (m, 2H, H3 and H5), 2.72 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, H5'), 2.67-2.57 (m, 2H, H5 and H1'), 2.54 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H1), 2.19-2.06 (m, 2H, H4 and H4').

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 140,7 (C_q, C_{ar}), 140,7 (C_q, C_{ar}), 140,4 (C_q, C_{ar}), 140,3 (2x C_q, C_{ar}), 136.7 (CH, C8), 129.4 (6x CH, C_{ar}), 129.3 (2x CH, C_{ar}), 129.3 (2x CH, C_{ar}), 129.2 (2xCH, C_{ar}), 128.8 (2x CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.5 (4x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C9), 82.1 (CH, C2), 81.4 (CH, C3'), 80.2 (CH, C2'), 79.2 (CH, C3), 74.9 (CH₂-Ph), 74.7 (CH₂-Ph), 74.2 (CH₂-Ph), 74.1 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂, C7), 73.1 (CH₂-Ph), 70.6 (CH₂, C6 or C6'), 70.6 (CH₂, C6 or C6'), 59.7 (CH₂, C1'), 59.4 (CH₂, C1), 58.8 (CH₂, C5'), 58.2 (CH₂, C5), 40.9 (CH, C4 and C4').

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{50}H_{59}N_2O_7$ $[M+H]^+$ 799.4322, found 799.4341.

- **(3*R*,4*R*,5*R*)-1-(((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl)oxy)-5-(hydroxymethyl)piperidine-3,4-diol****329**



To a solution of **328** (10.8 mg, 0.0135 mmol) in dichloromethane (0.16 mL) was added a solution of BCl_3 (1 M in dichloromethane, 220 μ L, 0.203 mmol, 15 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent : acetonitrile/ H_2O / NH_4OH (84 : 15 : 1)) yielding **329** as a colourless oil (4.7 mg, 0.0135 mmol, 100%).

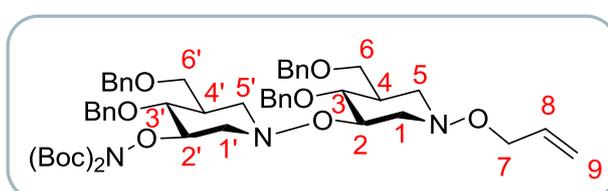
R_f = 0.38 (acetonitrile/ H_2O / NH_4OH 84 : 15 : 1).

1H NMR (500 MHz, $DMF-d_7$) 6.04-5.94 (m, 1H, H8), 5.26 (dd, J = 17.3 and 1.6 Hz, 1H, H9), 5.14 (dd, J = 10.4 and 0.9 Hz, 1H, H9), 4.24-4.19 (m, 2H, H7), 3.83-3.73 (m, 3H, H2 and H6 or H6'), 3.66-3.55 (m, 4H, H2', H1 and H6 or H6'), 3.47-3.32 (m, 4H, H3, H5, H1' and H5'), 3.23 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H3'), 2.49-2.32 (m, 4H, H1, H5, H1' and H5'), 1.88-1.74 (m, 2H, H4 and H4').

^{13}C NMR (125 MHz, $DMF-d_7$) 136.7 (CH, C8), 117.1 (CH_2 , C9), 81.2 (CH, C2), 76.1 (CH, C3'), 73.7 (CH_2 , C7), 73.3 (CH, C3), 72.1 (CH, C2'), 62.8 (CH_2 , C6 or C6'), 62.6 (CH_2 , C6 or C6'), 62.4 (CH_2 , C1'), 59.1 (CH_2 , C1), 58.8 (CH_2 , C5 or C5'), 58.0 (CH_2 , C5 or C5'), 43.6 (CH, C4 or C4'), 43.2 (CH, C4 or C4').

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{15}H_{29}N_2O_7$ $[M+H]^+$ 349.1975, found 349.1957.

- ***N*-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*O*-((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-3-yl)oxy)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-3-yl)-hydroxylamine****330**



To a solution of **323** (64 mg, 0.12 mmol) in a mixture of dioxane/H₂O (6 : 4, 2.4 mL) were added OsO₄ (0.02 M in H₂O, 132 μ L, 0.002 mmol, 0.02 equiv) and NaIO₄ (169 mg, 0.73 mmol, 6 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h. Water and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane (4 : 6) yielding **326** as a colorless oil (30 mg, 0.052 mmol, 43%). **326** and **327** (44.3 mg, 0.104 mmol, 2 eq) were dissolved in a mixture of MeOH/THF (10 : 1, 0.44 mL) and acetic acid (2 drops) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Sodium cyanoborohydride (17.9 mg, 0.31 mmol, 5 eq) and acetic acid (32 μ L, 0.52, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Then sodium cyanoborohydride (17.9 mg, 0.31 mmol, 5 eq) and acetic acid (32 μ L, 0.52, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3.5 d. An aqueous solution of NaOH (1M), brine and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 1 : 9 then 15 : 85) yielding **330** as a colorless oil (25.6 mg, 0.028 mmol, 53%).

$[\alpha]_D^{22} = +13.2$ (*c* 0.4, CHCl₃).

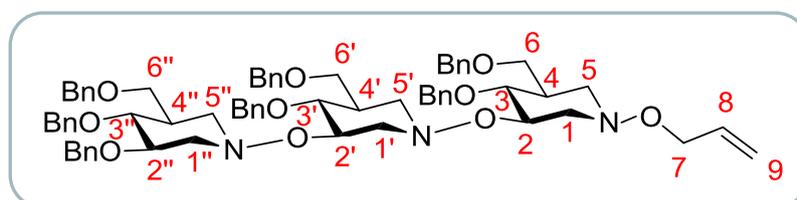
IR (neat) ν_{\max} 3064, 3030, 2979, 2926, 2854, 1755, 1455, 1369, 1269, 1246, 1145, 1112, 1099, 1028, 736, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 7.43-7.24 (m, 20H, H_{ar}), 6.04-5.92 (m, 1H, H8), 5.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H9), 5.14 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H9), 5.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.86 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54-4.46 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.45-4.38 (m, 1H, H2'), 4.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H7), 4.04-3.96 (m, 1H, H2), 3.73-3.57 (m, 6H, H1, H6, H3' and H6'), 3.57-3.50 (m, 1H, H1'), 3.46-3.40 (m, 1H, H5'), 3.38-3.29 (m, 2H, H3 and H5), 2.87-2.79 (m, 1H, H1'), 2.77-2.70 (m, 1H, H5'), 2.67-2.52 (m, 2H, H5 and H1), 2.21-2.13 (m, 1H, H4'), 2.13-2.04 (m, 1H, H4), 1.54 (s, 18H, tert-butyl).

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 151.5 (C_q, C=O), 139.6 (C_q, C_{ar}), 139.6 (C_q, C_{ar}), 139.3 (C_q, C_{ar}), 139.2 (C_q, C_{ar}), 135.7 (CH, C8), 128.4 (4x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.2 (2x CH, C_{ar}), 128.0 (2xCH, C_{ar}), 128.0 (2x CH, C_{ar}), 127.7 (3x CH, C_{ar}), 127.5 (3x CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 116.4 (CH₂, C9), 84.8 (CH, C2'), 84.0 (C_q, tert-butyl), 81.4 (CH, C2), 78.0 (2x CH, C3 and C3'), 73.7 (CH₂-Ph), 73.5 (CH₂-Ph), 73.2 (CH₂-Ph), 73.1 (CH₂-Ph), 72.9 (CH₂, C7), 69.7 (CH₂, C6 or C6'), 69.3 (CH₂, C6 or C6'), 58.4 (CH₂, C1), 57.7 (CH₂, C1'), 57.6 (CH₂, C5'), 57.1 (CH₂, C5), 39.9 (CH, C4), 39.9 (CH, C4'), 27.7 (CH₃, tert-butyl).

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₅₃H₆₉N₃NaO₁₁ [M+Na]⁺946.4830, found 946.4849.

- **(3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)-5-(((3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidin-1-yl)oxy)piperidin-1-yl)oxy)-5-((benzyloxy)methyl)piperidine****332**



To a solution of **242** (80 mg, 0.2 mmol) in a mixture of acetone/H₂O (10 : 1, 1.988 mL) were added OsO₄ (0.02 M in H₂O, 200 μL, 0.004 mmol, 0.02 equiv) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (35.2 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h. Then PIDA (96.2 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2.5 h. The reaction was quenched by a saturated solution of Na₂S₂O₃. EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted two times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane (45 : 55) yielding **241** as a colorless oil (69.5 mg, 0.16 mmol, 80%). **241** (69.5 mg, 0.16 mmol, 2.3 equiv) and **331** (50.5 mg, 0.0698 mmol) were dissolved in a mixture of MeOH/THF (10 : 1, 0.66 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Sodium cyanoborohydride (21.8 mg, 0.35 mmol, 5 eq) and acetic acid (40 μL, 0.698, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. Then sodium cyanoborohydride (21.8 mg, 0.35 mmol, 5 eq) and acetic acid (40 μL, 0.698, 10 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. An aqueous solution of NaOH (1M), brine and EtOAc were added and the two layers were separated. Aqueous layer was reextracted three times with EtOAc. Combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was purified on silica gel (eluent : EtOAc/heptane 15 : 85 then 20 : 80) yielding **332** as a colorless oil (5.3 mg, 0.0047 mmol, 7%).

$R_f = 0.35$ (EtOAc/heptane 2 : 8).

$[\alpha]_D^{21} = +7.3$ (*c* 0.4, CHCl₃).

IR (neat) ν_{\max} 2923, 2856, 1497, 1453, 1365, 1096, 1080, 1027, 697 cm⁻¹.

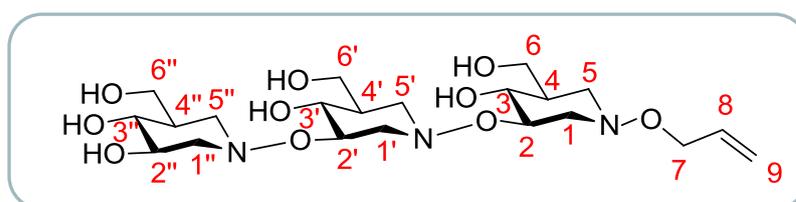
¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 7.44-7.19 (m, 35H, H_{ar}), 6.03-5.93 (m, 1H, H8), 5.25 (dd, *J* = 17.0 and 1.6 Hz, 1H, H9), 5.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H9), 4.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.88 (d, *J* = 11.7

Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.65-4.56 (m, 5H, CH₂-Ph), 4.54-4.47 (m, 6H, CH₂-Ph), 4.23-4.18 (m, 2H, H7), 4.10-3.97 (m, 2H, H2 and H2'), 3.82-3.53 (m, 11H, H1, H1', H1'', H2'', H5 or H5' or H5''), H6, H6' and H6''), 3.48-3.28 (m, 5H, H3, H3', H3'', 2x H5 or H5' or H5''), 2.74-2.51 (m, 6H, H1, H1', H1'', H5, H5', H5''), 2.20-2.04 (m, 3H, H4, H4' and H4'').

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 140,7 (C_q, C_{ar}), 140,7 (C_q, C_{ar}), 140,6 (C_q, C_{ar}), 140,4 (C_q, C_{ar}), 140,2 (3x C_q, C_{ar}), 136.6 (CH, C8), 129.3 (7x CH, C_{ar}), 129.3 (2x CH, C_{ar}), 129.2 (4x CH, C_{ar}), 129.2 (2xCH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (4x CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (6x CH, C_{ar}), 128.4 (5x CH, C_{ar}), 128.3 (2x CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C9), 82.2 (CH, C2 or C2'), 82.0 (CH, C2 or C2'), 81.4 (CH, C3''), 80.2 (CH, C2''), 79.2 (CH, C3 or C3'), 79.0 (CH, C3 or C3'), 74.9 (CH₂-Ph), 74.8 (CH₂-Ph), 74.6 (CH₂-Ph), 74.1 (2x CH₂-Ph), 74.1 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂, C7), 73.1 (CH₂-Ph), 70.6 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 70.5 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 70.5 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 59.5 (CH₂, C1 or C1' or C1''), 59.4 (CH₂, C1 or C1' or C1''), 58.8 (CH₂, C1 or C1' or C1''), 58.7 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 58.2 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 58.2 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 40.9 (CH, C4 or C4' or C4''), 40.8 (2x CH, C4 or C4' or C4'').

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₇₀H₈₂N₃O₁₀ [M+H]⁺ 1124.6000, found 1124.5958.

- **(3*R*,4*R*,5*R*)-1-(((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(((3*R*,4*R*,5*R*)-1-(allyloxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl)oxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl)oxy)-5-(hydroxymethyl)piperidine-3,4-diol** **333**



To a solution of **332** (7 mg, 0.00623 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added a solution of BCl₃ (1 M in dichloromethane, 131 μL, 0.131 mmol, 21 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent : acetonitrile/H₂O/NH₄OH (84 : 15 : 1) yielding **333** as a colourless oil (3.1 mg, 0.00623 mmol, 100%).

¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇) 6.04-5.94 (m, 1H, H8), 5.29-5.23 (m, 1H, H9), 5.17-5.12 (m, 1H, H9), 4.23-4.19 (m, 2H, H7), 3.86-3.73 (m, 5H, H2, H2', H6, H6'), 3.68-3.53 (m, 6H, 2x H1 or H1' or H1'', H6', H2'', H6''), 3.49-3.33 (m, 6H, H1 or H1' or H1'', H3, H5, H3', H5', H5''), 3.24 (t, *J* =

9.1 Hz, 1H, H3''), 2.50-2.31 (m, 6H, H1, H5, H1', H5', H1'', H5''), 1.90-1.74 (m, 3H, H4, H4', H4'').

¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) 136.5 (CH, C8), 117.0 (CH₂, C9), 81.1 (CH, C2 or C2'), 80.9 (CH, C2 or C2'), 76.0 (CH, C3''), 73.6 (CH₂, C7), 73.1 (2x CH, C3 and C3'), 71.9 (CH, C2''), 62.7 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 62.5 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 62.4 (CH₂, C6 or C6' or C6''), 62.2 (CH₂, C1''), 59.0 (CH₂, C1 or C1'), 58.6 (CH₂, C1 or C1'), 58.6 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 58.2 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 57.9 (CH₂, C5 or C5' or C5''), 43.4 (2x CH, C4 or C4' or C4''), 43.1 (CH, C4 or C4' or C4'').

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₁H₄₀N₃O₁₀ [M+H]⁺494.2714, found 494.2728.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ⁽¹⁾Adams, E. L.; Rice, P. J.; Graves, B.; Ensley, H. E.; Yu, H.; Brown, G. D.; Gordon, S.; Monteiro, M. A.; Papp-Szabo, E.; Lowman, D. W.; Power, T. D.; Wempe, M. F.; Williams, D. L. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2008**, *325*, 115-123.
- ⁽³⁾Seeberger, P. H. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 368-372.
- ⁽⁴⁾Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561-5577.
- ⁽⁵⁾Cobucci-Ponzano, B.; Moracci, M. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 697-709.
- ⁽⁶⁾Jamois, F.; Ferrières, V.; Guégan, J.-P.; Yvin, J.-C.; Plusquellec, D.; Vetvicka, V. *Glycobiology* **2005**, *15*, 393-407.
- ⁽⁷⁾(a) Chlubnova, I.; Sylla, B.; Nugier-Chauvin, C.; Daniellou, R.; Legentil, L.; Kralova, B.; Ferrieres, V. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 937-952; (b) Barsanti, L.; Passarelli, V.; Evangelista, V.; Frassanito, A. M.; Gualtieri, P. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 457-466.
- ⁽⁸⁾Ross, G. D.; Větvička, V.; Yan, J.; Xia, Y.; Větvičková, J. *Immunopharmacology* **1999**, *42*, 61-74.
- ⁽⁹⁾Bohn, J. A.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Polym.* **1995**, *28*, 3-14.
- ⁽¹⁰⁾Leung, M. Y. K.; Liu, C.; Koon, J. C. M.; Fung, K. P. *Immunol. Lett.* **2006**, *105*, 101-114.
- ⁽¹¹⁾(a) Vetvicka, V.; Yvin, J.-C. *Int. Immunopharmacol.* **2004**, *4*, 721-730; (b) Descroix, K.; Větvička, V.; Laurent, I.; Jamois, F.; Yvin, J.-C.; Ferrières, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 348-357.
- ⁽¹²⁾Yan, J.; Vetvicka, V.; Xia, Y.; Coxon, A.; Carroll, M. C.; Mayadas, T. N.; Ross, G. D. *J. Immunol.* **1999**, *163*, 3045-3052.
- ⁽¹³⁾(a) Brown, G. D. G. S. *Nature* **2001**, *413*, 36; (b) Palma, A. S.; Feizi, T.; Zhang, Y.; Stoll, M. S.; Lawson, A. M.; Díaz-Rodríguez, E.; Campanero-Rhodes, M. A.; Costa, J.; Gordon, S.; Brown, G. D.; Chai, W. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 5771-5779.
- ⁽¹⁴⁾Zhang, L.; Li, X.; Xu, X.; Zeng, F. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1515-1521.
- ⁽¹⁵⁾Matsuzaki, K.; Sato, T.; Enomoto, K.; Yamamoto, I.; Oshima, R.; Hatanaka, K.-i.; Uryu, T.; Kaku, H.; Sone, Y.; Misaki, A. *Carbohydr. Res.* **1986**, *157*, 171-182.
- ⁽¹⁶⁾Kiho, T.; Yoshida, I.; Nagai, K.; Ukai, S.; Hara, C. *Carbohydr. Res.* **1989**, *189*, 273-279.
- ⁽¹⁷⁾Ara, Y.; Saito, T.; Takagi, T.; Hagiwara, E.; Miyagi, Y.; Sugiyama, M.; Kawamoto, S.; Ishii, N.; Yoshida, T.; Hanashi, D.; Koshino, T.; Okada, H.; Okuda, K. *Immunology* **2001**, *103*, 98-105.
- ⁽¹⁸⁾Markova, N.; Kussovski, V.; Drandarska, I.; Nikolaeva, S.; Georgieva, N.; Radoucheva, T. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 1557-1562.
- ⁽¹⁹⁾Zimmerman, J. W.; Lindermuth, J.; Fish, P. A.; Palace, G. P.; Stevenson, T. T.; DeMong, D. E. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 22014-22020.
- ⁽²⁰⁾Liang, J.; Melican, D.; Cafro, L.; Palace, G.; Fisette, L.; Armstrong, R.; Patchen, M. L. *Int. J. Immunopharmacol.* **1998**, *20*, 595-614.

- ⁽²¹⁾(a) Chen, J.; Seviour, R. *Mycol. Res.***2007**, *111*, 635-652; (b) Steele, C.; Marrero, L.; Swain, S.; Harmsen, A. G.; Zheng, M.; Brown, G. D.; Gordon, S.; Shellito, J. E.; Kolls, J. K. *J. Exp. Med.***2003**, *198*, 1677-1688.
- ⁽²²⁾Shimizu, C.; Kihara, M.; Aoe, S.; Araki, S.; Ito, K.; Hayashi, K.; Watari, J.; Sakata, Y.; Ikegami, S. *Plant Foods Hum. Nutr.***2008**, *63*, 21-25.
- ⁽²³⁾Chen, J.; Huang, X.-F. *J. Clin. Lipidol.***2009**, *3*, 154-158.
- ⁽²⁴⁾Stadelmaier, A.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.***2003**, *338*, 2557-2569.
- ⁽²⁵⁾Liu, X.; Stocker, B. L.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.***2006**, *128*, 3638-3648.
- ⁽²⁶⁾Stadelmaier, A.; Biskup, M. B.; Schmidt, Richard R. *Eur. J. Org. Chem.***2004**, 3292-3303.
- ⁽²⁷⁾Hewitt, M. C.; Snyder, D. A.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.***2002**, *124*, 13434-13436.
- ⁽²⁸⁾(a) Shibata, N.; Ichikawa, T.; Tojo, M.; Takahashi, M.; Ito, N.; Okubo, Y.; Suzuki, S. *Arch. Biochem. Biophys.***1985**, *243*, 338-348; (b) Okawa, Y.; Monma, K.; Shibata, N.; Kobayashi, H.; Yamada, Y. *Carbohydr. Res.***2003**, *338*, 1175-1182.
- ⁽²⁹⁾ Shibata, N.; Arai, M.; Haga, E.; Kikuchi, T.; Najima, M.; Satoh, T.; Kobayashi, H.; Suzuki, S. *Infect. Immun.***1992**, *60*, 4100-4110.
- ⁽³⁰⁾Trinel, P.-A.; Plancke, Y.; Gerold, P.; Jouault, T.; Delplace, F.; Schwarz, R. T.; Strecker, G.; Poulain, D. *J. Biol. Chem.***1999**, *274*, 30520-30526.
- ⁽³¹⁾Faille, C.; Michalski, J. C.; Strecker, G.; Mackenzie, D. W.; Camus, D.; Poulain, D. *Infect. Immun.***1990**, *58*, 3537-3544
- ⁽³²⁾Poulain, D.; Faille, C.; Delaunoy, C.; Jacquinet, P. M.; Trinel, P. A.; Camus, D. *Infect. Immun.***1993**, *61*, 1164-1166.
- ⁽³³⁾Jouault, T.; Lepage, G.; Bernigaud, A.; Trinel, P. A.; Fradin, C.; Wieruszkeski, J. M.; Strecker, G.; Poulain, D. *Infect. Immun.***1995**, *63*, 2378-2381.
- ⁽³⁴⁾Fradin, C.; Jouault, T.; Mallet, A.; Mallet, J. M.; Camus, D.; Sinaÿ, P.; Poulain, D. *J. Leukoc. Biol.***1996**, *60*, 81-87.
- ⁽³⁵⁾Crich, D.; Banerjee, A.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.***2004**, *126*, 14930-14934.
- ⁽³⁶⁾Ye, X.-S.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.***2000**, *65*, 2410-2431.
- ⁽³⁷⁾Guinchard, X. ; Picard, P. ; Crich, D. In *Modern tools for the synthesis of complex bioactive molecules*; Janine Cossy, S. A., Ed. 2012, p 395-432.
- ⁽³⁸⁾Fraser-Reid, B.; Lu, J.; Jayaprakash, K. N.; López, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry***2006**, *17*, 2449-2463.
- ⁽³⁹⁾Nicolaou, K. C.; Bockovich, N. J.; Carcanague, D. R. *J. Am. Chem. Soc.***1993**, *115*, 8843-8844.
- ⁽⁴⁰⁾(a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.***1988**, *110*, 5583-5584; (b) Hashimoto, S.-i.; Sakamoto, H.; Honda, T.; Abe, H.; Nakamura, S.-i.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.***1997**, *38*, 8969-8972.

- ⁽⁴¹⁾(a) Raghavan, S.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1580-1581; (b) Yamada, H.; Harada, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919-7920; (c) Tsukida, T.; Yoshida, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6876-6881; (d) Takahashi, T.; Adachi, M.; Matsuda, A.; Doi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2599-2603.
- ⁽⁴²⁾Yamago, S.; Yamada, T.; Hara, O.; Ito, H.; Mino, Y.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3867-3870.
- ⁽⁴³⁾Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380-1419.
- ⁽⁴⁴⁾Kanie, O.; Barresi, F.; Ding, Y.; Labbe, J.; Otter, A.; Forsberg, L. S.; Ernst, B.; Hindsgaul, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *34*, 2720-2722.
- ⁽⁴⁵⁾Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073-12074.
- ⁽⁴⁶⁾Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.
- ⁽⁴⁷⁾Galan, M. C.; Jones, R. A.; Tran, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2013**, *375*, 35-46.
- ⁽⁴⁸⁾(a) Danishefsky, S.; McClure, K.; Randolph, J.; Ruggeri, R. *Science* **1993**, *260*, 1307-1309; (b) Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 685-695; (c) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Science* **2001**, *291*, 1523-1527.
- ⁽⁴⁹⁾Schuerch, C.; Frechet, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.
- ⁽⁵⁰⁾Calin, O.; Eller, S.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5862-5865.
- ⁽⁵¹⁾He, H.; Yang, F.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1673-1678.
- ⁽⁵²⁾Tanaka, H.; Amaya, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3053-3057.
- ⁽⁵³⁾Nicolaou, K. C.; Randall, J. L.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5556-5558.
- ⁽⁵⁴⁾Yamada, H.; Harada, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919-7920.
- ⁽⁵⁵⁾ (a) Geurtsen, R.; Côté, F.; Hahn, M. G.; Boons, G.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7828-7835; (b) Ning, J.; Zhang, W.; Yi, Y.; Yang, G.; Wu, Z.; Yi, J.; Kong, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2193-2203.
- ⁽⁵⁶⁾Namgi, H.; Tomoya, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3179-3182.
- ⁽⁵⁷⁾Ning, J.; Yi, Y.; Kong, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5545-5549.
- ⁽⁵⁸⁾Tanaka, H.; Kawai, T.; Adachi, Y.; Ohno, N.; Takahashi, T., *Chem Commun.*, **2010**, *46*, 8249-8251
- ⁽⁵⁹⁾Verduyn, R.; van der Klein, P. A. M.; Douwes, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 464-466.
- ⁽⁶⁰⁾ (a) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; DeRoose, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449-450 ; (b) Kandasamy, J.; Hurevich, M.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4453-4455; (c) Zheng, C.; Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1126-1130; (d) Nicolaou, K. C.; Watanabe, N.; Li, J.; Pastor, J.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1559-1561.
- ⁽⁶¹⁾(a) Elie, C. J. J.; Dreef, C. E.; Verduyn, R.; Van Der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3477-3486; (b) Elie, C. J. J.; Verduyn, R.; Dreef, C. E.; Brounts, D. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8243-8254 ; (c) Watanabe, Y.; Yamamoto, T.; Okazaki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 903-918; (d) Watanabe, Y.; Yamamoto, T.; Ozaki, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 14-15 ; (e) Stadelmaier, A.; Biskup, M. B.; Schmidt, Richard R. *Eur. J. Org.*

- Chem.***2004**, 3292-3303; (f) Jayaprakash, K. N.; Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***2004**, *14*, 3815-3819.
- ⁽⁶²⁾Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.***1995**, *117*, 2116-2117 ; Rademann, J.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.***1997**, *62*, 3650-3653.
- ⁽⁶³⁾Andrade, R. B.; Plante, O. J.; Melean, L. G.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.***1999**, *1*, 1811-1814.
- ⁽⁶⁴⁾Nitz, M.; Purse, B. W.; Bundle, D. R. *Org. Lett.***2000**, *2*, 2939-2942.
- ⁽⁶⁵⁾Nitz, M.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.***2001**, *66*, 8411-8423.
- ⁽⁶⁶⁾Lichtenthaler, F. W.; Kläres, U.; Szurmai, Z.; Werner, B. *Carbohydr. Res.***1997**, *305*, 293-303.
- ⁽⁶⁷⁾Mathew, F.; Mach, M.; Hazen, K. C.; Fraser-Reid, B. *Synlett***2003**, 1319-1322.
- ⁽⁶⁸⁾Twaddle, G. W. J.; Yashunsky, D. V.; Nikolaev, A. V. *Org. Biomol. Chem.***2003**, *1*, 623-628.
- ⁽⁶⁹⁾Crich, D.; Li, H.; Yao, Q.; Wink, D. J.; Sommer, R. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.***2001**, *123*, 5826-5828;
- ⁽⁷⁰⁾Ohara, K.; Lin, C.-C.; Yang, P.-J.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Cheng, T.-J. R.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.***2013**, *78*, 6390-6411.
- ⁽⁷¹⁾Koester, D. C.; Holkenbrink, A.; Werz, D. B. *Synthesis***2010**, 3217-3242.
- ⁽⁷²⁾Petrušová, M.; Lattová, E.; Matulová, M.; Petruš, L.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Res.***1996**, *283*, 73-80.
- ⁽⁷³⁾ (a) Sakata, M.; Haga, M.; Tejima, S. *Carbohydr. Res.***1970**, *13*, 379-390; (b) Stick, R. V.; Stubbs, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry***2005**, *16*, 321-335; (c) Moreau, V.; Norrild, J. C.; Driguez, H. *Carbohydr. Res.***1997**, *300*, 271-277; (d) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Driguez, H. *Tetrahedron Lett.***1976**, *17*, 4307-4310; (e) Blanc-Muesser, M.; Vigne, L.; Driguez, H.; Lehmann, J.; Steck, J.; Urbahns, K. *Carbohydr. Res.***1992**, *224*, 59-71; (f) Contour-Galcerá, M.-O.; Ding, Y.; Ortiz-Mellet, C.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.***1996**, *281*, 119-128; (g) Ding, Y.; Contour-Galcerá, M.-O.; Ebel, J.; Ortiz-Mellet, C.; Defaye, J. *Eur. J. Org. Chem.***1999**, 1143-1152 ; (h) Contour-Galcerá, M.-O.; Guillot, J.-M.; Ortiz-Mellet, C.; Pflieger-Carrara, F.; Defaye, J.; Gelas, J. *Carbohydr. Res.***1996**, *281*, 99-118.
- ⁽⁷⁴⁾Andrews, J. S.; Mario Pinto, B. *Carbohydr. Res.***1995**, *270*, 51-62.
- ⁽⁷⁵⁾(a) Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydr. Res.***1997**, *301*, 167-175; (b) Witczak, Z. J.; Lorchak, D.; Nguyen, N. *Carbohydr. Res.***2007**, *342*, 1929-1933.
- ⁽⁷⁶⁾(a) Manzano, V. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *Org. Biomol. Chem.***2012**, *10*, 8884-8894; (b) Repetto, E.; Manzano, V. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *J. Org. Chem.***2011**, *77*, 253-265; (c) Knapp, S.; Malolanarasimhan, K. *Org. Lett.***1999**, *1*, 611-614.
- ⁽⁷⁷⁾Manzano, V. n. E.; Uhrig, M. a. L.; Varela, O. *J. Org. Chem.***2008**, *73*, 7224-7235.
- ⁽⁷⁸⁾Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.***2000**, *65*, 4607-4617.
- ⁽⁷⁹⁾Szilágyi, L.; Illyés, T.-Z.; Herczegh, P. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 3901-3903.
- ⁽⁸⁰⁾Gan, Z.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.***2000**, *41*, 1155-1158.

- ⁽⁸¹⁾Witczak, Z. J.; Kaplon, P.; Markus Dey, P. *Carbohydr. Res.***2003**, 338, 11-18 ; Lopez, M.; Bornaghi, L. F.; Driguez, H.; Poulsen, S.-A. *J. Org. Chem.***2011**, 76, 2965-2975.
- ⁽⁸²⁾Rouzaud, D.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.***1983**, 1353-1354.
- ⁽⁸³⁾Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.***1990**, 55, 5188-5190.
- ⁽⁸⁴⁾Giese, B.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.***1986**, 25, 450-451.
- ⁽⁸⁵⁾Giese, B.; Hoch, M.; Lamberth, C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.***1988**, 29, 1375-1378.
- ⁽⁸⁶⁾Skrydstrup, T.; Mazéas, D.; Elmouchir, M.; Doisneau, G.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.***1997**, 3, 1342-1356.
- ⁽⁸⁷⁾Mallet, A.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymmetry***1994**, 5, 2593-2608.
- ⁽⁸⁸⁾Jarretton, O.; Skrydstrup, T.; Espinosa, J.-F.; Jiménez-Barbero, J.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.***1999**, 5, 430-441.
- ⁽⁸⁹⁾Mikkelsen, L. M.; Krintel, S. L.; Jiménez-Barbero, J.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.***2002**, 67, 6297-6308.
- ⁽⁹⁰⁾Babirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.***1987**, 52, 1370-1372.
- ⁽⁹¹⁾Dondoni, A.; Zuurmond, H. M.; Boscarato, A. *J. Org. Chem.***1997**, 62, 8114-8124.
- ⁽⁹²⁾Dondoni, A.; Marra, A.; Mizuno, M.; Giovannini, P. P. *J. Org. Chem.***2002**, 67, 5444-5444.
- ⁽⁹³⁾Leeuwenburgh, M. A.; Timmers, C. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. G. *Tetrahedron Lett.***1997**, 38, 6251-6254.
- ⁽⁹⁴⁾Ramberg, L.; Bäcklund, B., *Ark. Kemi. Mineral. Geol.*, **1940**, 27, 1-50
- ⁽⁹⁵⁾Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.***1999**, 38, 2939-2942.
- ⁽⁹⁶⁾Postema, M. H. D.; Calimente, D. *Tetrahedron Lett.***1999**, 40, 4755-4759.
- ⁽⁹⁷⁾Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Komanduri, V.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.***2004**, 43, 2915-2918.
- ⁽⁹⁸⁾Schmidt, R. R.; Preuss, R. *Tetrahedron Lett.***1989**, 30, 3409-3412.
- ⁽⁹⁹⁾Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.***1993**, 58, 176-185.
- ⁽¹⁰⁰⁾Renaudet, O.; Dumy, P. *Tetrahedron***2002**, 58, 2127-2135.
- ⁽¹⁰¹⁾Shiozaki, M.; Mochizuki, T.; Hanzawa, H.; Haruyama, H. *Carbohydr. Res.***1996**, 288, 99-108.
- ⁽¹⁰²⁾(a) Mehta, S.; Pinto, B. M. *Tetrahedron Lett.***1992**, 33, 7675-7678; (b) Mehta, S.; Jordan, K. L.; Weimar, T.; Kreis, U. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Pinto, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry***1994**, 5, 2367-2396.
- ⁽¹⁰³⁾Mehta, S.; Andrews, J. S.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.***1994**, 116, 1569-1570.
- ⁽¹⁰⁴⁾Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.***1998**, 310, 17-25.
- ⁽¹⁰⁵⁾Mehta, S.; Andrews, J. S.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.***1995**, 117, 9783-9790.
- ⁽¹⁰⁶⁾Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.***1998**, 63, 5797-5800.
- ⁽¹⁰⁷⁾(a) Ogawa, S.; Hirai, K.; Odagiri, T.; Matsunaga, N.; Yamazaki, T.; Nakajima, A. *Eur. J. Org. Chem.***1998**, 1099-1109; (b) Ogawa, S.; Sugawa, I.; Shibata, Y. *Carbohydr. Res.***1991**, 211, 147-155.
- ⁽¹⁰⁸⁾Ogawa, S.; Nishi, K. *Carbohydr. Res.***1992**, 229, 117-129.

- ⁽¹⁰⁹⁾Cumpstey, I.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 454-459.
- ⁽¹¹⁰⁾Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171-1202.
- ⁽¹¹¹⁾Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717-4721.
- ⁽¹¹²⁾Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K.; King, C. H. R.; Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539-2542.
- ⁽¹¹³⁾Boucheron, C.; Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 1960-1965
- ⁽¹¹⁴⁾Saavedra, O. M.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6987-6993.
- ⁽¹¹⁵⁾Leeuwenburgh, M. A.; Picasso, S.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Vogel, P.; van Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1185-1189.
- ⁽¹¹⁶⁾Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865.
- ⁽¹¹⁷⁾Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightman, R. H. *Chem. Commun.* **2000**, 2127-2128.
- ⁽¹¹⁸⁾Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.
- ⁽¹¹⁹⁾García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8890-8901.
- ⁽¹²⁰⁾Blériot, Y.; Dintinger, T.; Genre-Grandpierre, A.; Padrines, M.; Tellier, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2655-2660.
- ⁽¹²¹⁾(a) Thiem, J.; Günther, M.; Paulsen, H.; Kopf, J. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3190-3200; (b) Thiem, J.; Günther, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1984**, *20*, 67-79; (c) Darrow, J. W.; Drueckhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976-2985; (d) Harvey, T. C.; Weiler, L.; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6722-6725; (e) Polozov, A. M.; Cremer, S. E.; Fanwick, P. E. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1274-1280; (f) Hanessian, S.; Rogel, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2667-2674; (g) Stoianova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3285-3288; (h) Stoianova, D. S.; Whitehead, A.; Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5880-5889; (i) Bisseret, P.; Boiteau, J.-G.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2351-2354.
- ⁽¹²²⁾Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M.-H.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J.-L.; Bakalara, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196-2211.
- ⁽¹²³⁾Hanessian, S.; Galéotti, N.; Rosen, P.; Oliva, G.; Babu, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2763-2768.
- ⁽¹²⁴⁾Dong, W.; Jespersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierks, M. R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788-2795.
- ⁽¹²⁵⁾Fort, S.; Coutinho, P. M.; Schülein, M.; Nardin, R.; Cottaz, S.; Driguez, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3443-3446.
- ⁽¹²⁶⁾Nicolaou, K. C.; Flörke, H.; Egan, M. G.; Barth, T.; Estevez, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1775-1778.

- ⁽¹²⁷⁾(a) Suhara, Y.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575-1578; (b) Suhara, Y.; Ichikawa, M.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2549-2552; (c) Suhara, Y.; Yamaguchi, Y.; Collins, B.; Schnaar, R. L.; Yanagishita, M.; Hildreth, J. E. K.; Shimada, I.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1999-2013; (d) Locardi, E.; Stöckle, M.; Gruner, S.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8189-8196.
- ⁽¹²⁸⁾Stawinski, J.; Kraszewski, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 952-960.
- ⁽¹²⁹⁾(a) Yudelevich, V. I.; Sokolov, L. B.; Ionin, B. I. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 46-58; (b) Bravo-Altamirano, K.; Coudray, L.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5541-5551; (c) Montchamp, J.-L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2388-2406.
- ⁽¹³⁰⁾*Chemistry and Application of H-Phosphonates*; Troev, K. D., Ed.; Elsevier, 2006.
- ⁽¹³¹⁾Yao, Q.; Yuan, C., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10985-10990
- ⁽¹³²⁾Garegg, P. J.; Lindh, I.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R.; Henrichson, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4055-4058.
- ⁽¹³³⁾Garegg, P. J.; Hansson, J.; Helland, A.-C.; Oscarson, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3049-3052.
- ⁽¹³⁴⁾Molin, H. k.; Norèn, J.-O.; Claesson, A. *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 209-221.
- ⁽¹³⁵⁾(a) Cristau, H.-J.; Monbrun, J.; Schleiss, J.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3741-3744; (b) Filippini, D.; Loiseau, S.; Bakalara, N.; Dziuganowska, Z. A.; Van der Lee, A.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *R. Soc. Chem. Adv.* **2012**, *2*, 816-818.
- ⁽¹³⁶⁾Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-N.; Bakalara, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *WO2009004096A1* **2009**.
- ⁽¹³⁷⁾Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899-5900.
- ⁽¹³⁸⁾Uraguchi, D.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836-3837.
- ⁽¹³⁹⁾Arai, T.; Bougauchi, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926-2927.
- ⁽¹⁴⁰⁾(a) Suyama, K.; Sakai, Y.; Matsumoto, K.; Saito, B.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 797-799; (b) Duxbury, J. P.; Cawley, A.; Thornton-Pett, M.; Wantz, L.; Warne, J. N. D.; Greatrex, R.; Brown, D.; Kee, T. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4403-4406; (c) Ward, C. V.; Jiang, M.; Kee, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6181-6184.
- ⁽¹⁴¹⁾Ito, K.; Tsutsumi, H.; Setoyama, M.; Saito, B.; Katsuki, T. *Synlett* **2007**, *2007*, 1960-1962.
- ⁽¹⁴²⁾Zhou, X.; Liu, X.; Yang, X.; Shang, D.; Xin, J.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 392-394.
- ⁽¹⁴³⁾Gou, S.; Zhou, X.; Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2864-2870.
- ⁽¹⁴⁴⁾Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523.
- ⁽¹⁴⁵⁾(a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1783-1784; (b) Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 227-230.
- ⁽¹⁴⁶⁾Chen, W.; Hui, Y.; Zhou, X.; Jiang, J.; Cai, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4175-4178.

- ⁽¹⁴⁷⁾(a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry***1993**, *4*, 1779-1782; (b) Groaning, M. D.; Rowe, B. J.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.***1998**, *39*, 5485-5488.
- ⁽¹⁴⁸⁾Yang, F.; Zhao, D.; Lan, J.; Xi, P.; Yang, L.; Xiang, S.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.***2008**, *47*, 5646-5649.
- ⁽¹⁴⁹⁾(a) Minatti, A.; Dotz, K. *Tetrahedron: Asymmetry***2005**, *16*, 3256-3267; (b) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.***2004**, *6*, 2701-2704; (c) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.***2010**, *49*, 598-601.
- ⁽¹⁵⁰⁾Kartha, K. P. R.; Field, R. A. *Tetrahedron***1997**, *53*, 11753-11766.
- ⁽¹⁵¹⁾Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.***2003**, *44*, 2267-2269.
- ⁽¹⁵²⁾Izumi, M.; Fukase, K. *Chem. Lett.***2005**, *34*, 594-595.
- ⁽¹⁵³⁾Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.***2005**, *71*, 693-703.
- ⁽¹⁵⁴⁾Crich, D.; Li, W.; Li, H. *J. Am. Chem. Soc.***2004**, *126*, 15081-15086.
- ⁽¹⁵⁵⁾Bugaut, X. Thèse, Paris-Sud, 2009.
- ⁽¹⁵⁶⁾Kim, M.; Grzeszczyk, B.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.***1999**, *320*, 244-249.
- ⁽¹⁵⁷⁾Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.***1992**, *33*, 6299-6302.
- ⁽¹⁵⁸⁾Dong, H.; Pei, Z.; Ramström, O. *J. Org. Chem.***2006**, *71*, 3306-3309.
- ⁽¹⁵⁹⁾San Filippo, J.; Chern, C.-I.; Valentine, J. S. *J. Org. Chem.***1975**, *40*, 1678-1680.
- ⁽¹⁶⁰⁾Horner, L.; Balzer, W. D. *Tetrahedron Letters***1965**, *6*, 1157-1162.
- ⁽¹⁶¹⁾Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.***2008**, *73*, 1524-1531.
- ⁽¹⁶²⁾Henson, P. D.; Naumann, K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.***1969**, *91*, 5645-5646.
- ⁽¹⁶³⁾Jiang, B.; Lei, Y.; Zhao, X.-L., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7833-7836
- ⁽¹⁶⁴⁾Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Sloan, M. E.; Manners, I. *Chem. Rev.***2010**, *110*, 4023-4078.
- ⁽¹⁶⁵⁾(a) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.***1979**, *57*, 236-239; (b) Doak, G. O.; Freedman, L. D. *Chem. Rev.***1961**, *61*, 31-44.
- ⁽¹⁶⁶⁾Matsumura, F.; Oka, N.; Wada, T. *Org. Lett.***2008**, *10*, 1557-1560.
- ⁽¹⁶⁷⁾Hanessian, S.; Rogel, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***1999**, *9*, 2441-2446.
- ⁽¹⁶⁸⁾Sato, K.; Oka, N.; Fujita, S.; Matsumura, F.; Wada, T. *J. Org. Chem.***2010**, *75*, 2147-2156.
- ⁽¹⁶⁹⁾Centofanti, L. F., *Inorg. Chem.*,**1973**, *12*, 1131-1133
- ⁽¹⁷⁰⁾(a) Wang, G.; Shen, R.; Xu, Q.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.***2010**, *75*, 3890-3892; (b) Zhou, Y.; Wang, G.; Saga, Y.; Shen, R.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.***2010**, *75*, 7924-7927.
- ⁽¹⁷¹⁾Sobkowski, M.; Stawinski, J.; Kraszewski, A. *Tetrahedron: Asymmetry***2008**, *19*, 2508-2518.
- ⁽¹⁷²⁾(a) Wada, T.; Shimizu, M.; Oka, N.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.***2002**, *43*, 4137-4140; (b) Shimizu, M.; Wada, T.; Oka, N.; Saigo, K. *J. Org. Chem.***2004**, *69*, 5261-5268.
- ⁽¹⁷³⁾Campagne, J.-M.; Coste, J.; Jouin, P. *J. Org. Chem.***1995**, *60*, 5214-5223.

- ⁽¹⁷⁴⁾Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2279-2282.
- ⁽¹⁷⁵⁾Ryu, E.-H.; Yan, J.; Zhong, Z.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7205-7213.
- ⁽¹⁷⁶⁾(a) Winstein, S.; Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2780-2786; (b) Nukada, T.; Berces, A.; Zgierski, M. Z.; Whitfield, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13291-13295; (c) Bérces, A.; Enright, G.; Nukada, T.; Whitfield, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5460-5464.
- ⁽¹⁷⁷⁾Heuckendorff, M.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5956-5959.
- ⁽¹⁷⁸⁾Nurminen, E. J.; Mattinen, J. K.; Lönnberg, H. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2005-2008.
- ⁽¹⁷⁹⁾Lemieux, R. U. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527-548.
- ⁽¹⁸⁰⁾(a) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205-2213; (b) Hosie, L.; Marshall, P. J.; Sinnott, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **21984**, 1121-1131; (c) Dauben, W. G.; Köhler, P. *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 47-56.
- ⁽¹⁸¹⁾(a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: New York, 1983; (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.
- ⁽¹⁸²⁾Charles L, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901-11935.
- ⁽¹⁸³⁾Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.
- ⁽¹⁸⁴⁾Smoot, J. T.; Demchenko, A. V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8838-8850.
- ⁽¹⁸⁵⁾Lemieux, R. U. In *Molecular Rearrangements*; Mayo, P. d., Ed.; Interscience: New York, 1964; Vol. 2, p 709-769.
- ⁽¹⁸⁶⁾Wawrzyniak, P.; Kindermann, M. K.; Heinicke, J. W.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 593-606.
- ⁽¹⁸⁷⁾(a) Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731-4734; (b) Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat Chem* **2012**, *4*, 663-667.
- ⁽¹⁸⁸⁾(a) Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4111-4114; (b) Prospero, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencurosi, A.; Russo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395-405.
- ⁽¹⁸⁹⁾Mikolajczyk, M.; Luczak, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2132-2138.
- ⁽¹⁹⁰⁾Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 455-460.
- ⁽¹⁹¹⁾Denney, D. B.; Adin, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2569-2572.
- ⁽¹⁹²⁾(a) Desvergnès, S. p.; Vallée, Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2967-2970; (b) Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1766-1769.
- ⁽¹⁹³⁾Herzig, J.; Nudelman, A.; Gottlieb, H. E.; Fischer, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 727-730.
- ⁽¹⁹⁴⁾Gorenstein, D. G. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1047-1077.
- ⁽¹⁹⁵⁾Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- ⁽¹⁹⁶⁾(a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; (c) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1929-1982.

- ⁽¹⁹⁷⁾ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568; (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; (c) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.
- ⁽¹⁹⁸⁾ Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.
- ⁽¹⁹⁹⁾ (a) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526; (b) Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2363-2370.
- ⁽²⁰⁰⁾ (a) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370-17373; (b) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677-8680.
- ⁽²⁰¹⁾ (a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627; (b) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247; (c) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617-10622.
- ⁽²⁰²⁾ Kolodiaznyi, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1-46.
- ⁽²⁰³⁾ Yuan, W.; Fearon, K.; Gelb, M. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 906-910.
- ⁽²⁰⁴⁾ Swierczek, K.; Pandey, A. S.; Peters, J. W.; Hengge, A. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3703-3708.
- ⁽²⁰⁵⁾ Vassiliou, S. *ARKIVOC*, 7-14.
- ⁽²⁰⁶⁾ Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070.
- ⁽²⁰⁷⁾ Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169.
- ⁽²⁰⁸⁾ Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 2557-2590.
- ⁽²⁰⁹⁾ (a) Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. *Synlett* **2006**, *2006*, 1071-1074; (b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.
- ⁽²¹⁰⁾ (a) Riddell, F. G.; Turner, E. S.; Boyd, A. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 259-261; (b) Hassan, A.; I. M. Wazeer, M.; P. Perzanowski, H.; Asrof Ali, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **21997**, 411-418.
- ⁽²¹¹⁾ Kostyanovsky, R. G.; Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Chervin, I. I.; Nasibov, S. S. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4245-4254.
- ⁽²¹²⁾ Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461-3464.
- ⁽²¹³⁾ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6839-6841.
- ⁽²¹⁴⁾ Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Abad Grillo, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829-6832.
- ⁽²¹⁵⁾ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8; (b) Bülow, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8567-8568.
- ⁽²¹⁶⁾ Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Torres Candela, M. P.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733-744.
- ⁽²¹⁷⁾ Nishimura, Y.; Adachi, H.; Satoh, T.; Shitara, E.; Nakamura, H.; Kojima, F.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4871-4882.

- ⁽²¹⁸⁾Scarpi, D.; Bartali, L.; Casini, A.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.***2013**, 1306-1317.
- ⁽²¹⁹⁾Guo, L.-D.; Liang, P.; Zheng, J.-F.; Huang, P.-Q. *Eur. J. Org. Chem.***2013**, 2230-2236.
- ⁽²²⁰⁾Soengas, R. G.; Simone, M. I.; Hunter, S.; Nash, R. J.; Evinson, E. L.; Fleet, G. W. J. *Eur. J. Org. Chem.***2012**, 2394-2402.
- ⁽²²¹⁾Okaki, T.; Fujimura, R.; Sekiguchi, M.; Zhou, D.; Sugimoto, K.; Minato, D.; Matsuya, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Tezuka, Y.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. *Eur. J. Org. Chem.***2013**, 2013, 2841-2848.
- ⁽²²²⁾Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.***2009**, 12, 136-139.
- ⁽²²³⁾Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.***2010**, 75, 8133-8146.
- ⁽²²⁴⁾Davies, S. G.; Figuccia, A. L. A.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.***2013**, 15, 2042-2045.
- ⁽²²⁵⁾Lamas, M.-C.; Malacria, M.; Thorimbert, S. *Eur. J. Org. Chem.***2011**, 2011, 2777-2780.
- ⁽²²⁶⁾Panfil, I.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Journal of Carbohydrate Chemistry***2006**, 25, 673-684.
- ⁽²²⁷⁾Martin, O. R.; Liu, L.; Yang, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1991-1994; Goujon, J.-Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Kato, A.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 2313-2324.
- ⁽²²⁸⁾Liotta, L. J.; Lee, J.; Ganem, B. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2433-2447; Martin, O. R.; Saavedra, O. M.; Xie, F.; Liu, L.; Picasso, S.; Vogel, P.; Kizu, H.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1269-1278.
- ⁽²²⁹⁾Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3777-3780.
- ⁽²³⁰⁾(a) Lumbroso, A.; Beaudet, I.; Toupet, L.; Le Grogne, E.; Quintard, J.-P. *Org. Lett.***2012**, 15, 160-163; (b) Venkataiah, M.; Reddipalli, G.; Jasti, L. S.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry***2011**, 22, 1855-1860; (c) van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Ruben, M.; Witte, M. D.; Brussee, J.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.***2012**, 2012, 3437-3446; (d) Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.***2008**, 14, 10762-10771; (e) Pearson, M. S. M.; Evain, M.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4888-4894.
- ⁽²³¹⁾(a) Yi, T.; Wu, A.-T.; Wu, S.-H.; Zou, W. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11716-11722; (b) Zou, W.; Sandbhor, M.; Bhasin, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1226-1234.
- ⁽²³²⁾Timmer, M. S. M.; Dangerfield, E. M.; Cheng, J. M. H.; Gulab, S. A.; Stocker, B. L. *Tetrahedron Lett.***2011**, 52, 4803-4805.
- ⁽²³³⁾Chen, H.; Li, R.; Liu, Z.; Wei, S.; Zhang, H.; Li, X. *Carbohydr. Res.***2013**, 365, 1-8.
- ⁽²³⁴⁾Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.***2000**, 41, 5747-5751.
- ⁽²³⁵⁾(a) Min, I. S.; Kim, S. I.; Hong, S.; Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Tetrahedron***2013**, 69, 3901-3906; (b) Biela, A.; Oulaïdi, F.; Gallienne, E.; Górecki, M.; Frelek, J.; Martin, O. R. *Tetrahedron***2013**, 69,

3348-3354 ; (c) Schönemann, W.; Gallienne, E.; Compain, P.; Ikeda, K.; Asano, N., Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 2645-2650; (d) Pino-Gonzalez, M. S.; Assiego, C.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8353-8356; (e) Johns, B. A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 749-752.

⁽²³⁶⁾(a) Schaller, C.; Vogel, P.; Jäger, V. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25-35; (b) Masson, G.; Compain, P.; Martin, O. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2971-2974; (c) Soengas, R. G.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2156-2159 ; (d) Oulaïdi, F.; Gallienne, E.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 609-612 ; (e) Boucheron, C.; Desvergues, V.; Compain, P.; Martin, O. R., Lavi, A.; Mackeen, M.; Wormald, M.; Dwek, R.; Butters, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1747-1756; (f) Boucheron, C.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3081-3084; (g) Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 47-51; (h) Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6960-6970.

⁽²³⁷⁾(a) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 653-654; (b) Johnson, C. R.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6046-6050.

⁽²³⁸⁾(a) Shitara, E.; Nishimura, Y.; Kojima, F.; Takeuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 343-352; (b) Nishimura, Y.; Shitara, E.; Adachi, H.; Toyoshima, M.; Nakajima, M.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *65*, 2-11.

⁽²³⁹⁾Lohse, A.; Bols, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6917-6924.

⁽²⁴⁰⁾(a) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007-3018; (b) Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524-1531; (c) Pawar, N. J.; Parihar, V. S.; Chavan, S. T.; Joshi, R.; Joshi, P. V.; Sabharwal, S. G.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7873-7882; (d) Calderon, F.; Doyagüez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6258-6261; (e) Fleet, G. W. J.; Namgoong, S. K.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G. S.; Winchester, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4439-4442; (f) Jotterand, N.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8973-8975.

⁽²⁴¹⁾Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5747-5751.

⁽²⁴²⁾(a) Augustin, L. A.; Fantini, J.; Mootoo, D. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1182-1188; (b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7171-7174.

⁽²⁴³⁾Reitz, A. B.; Baxter, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777-6780.

⁽²⁴⁴⁾Jespersen, T. M.; Bols, M.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449-13460.

⁽²⁴⁵⁾Matassini, C.; Mirabella, S.; Goti, A.; Cardona, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3920-3924.

⁽²⁴⁶⁾Wang, J.; Stefane, B.; Jaber, D.; Smith, J. A. I.; Vickery, C.; Diop, M.; Sintim, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3964-3968.

⁽²⁴⁷⁾Du, M.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1997**, 395,397.

- ⁽²⁴⁸⁾(a) Cerny, M.; Kalvoda, L.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.***1968**, *33*, 1143-1156; (b) Cerny, M.; Pecka, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.***1973**, *38*, 132-142; (c) Cerny, M.; Stanek, J.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.***1969**, *34*, 849-858; (d) Cerny, M.; Trnka, T.; Beran, P.; Pacak, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.***1969**, *34*, 3377-3382; (e) Trnka, T.; Cerny, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.***1971**, *36*, 2216-2225.
- ⁽²⁴⁹⁾(a) Murray, T. P.; Singh, U. P.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.***1971**, *49*, 2132-2138; (b) Ranganayakulu, K.; Singh, U. P.; Murray, T. P.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.***1974**, *52*, 988-992; (c) Grindley, T. B.; Reimer, G. J.; Kralovec, J.; Brown, R. G.; Anderson, M. *Can. J. Chem.***1987**, *65*, 1065-1071; (d) Leteux, C.; Veyrieres, A.; Robert, F. *Carbohydr. Res.***1993**, *242*, 119-130.
- ⁽²⁵⁰⁾Xue, J.; Guo, Z. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 6487-6489.
- ⁽²⁵¹⁾Arndt, S.; Hsieh-Wilson, L. C. *Org. Lett.***2003**, *5*, 4179-4182.
- ⁽²⁵²⁾Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.***1999**, *40*, 5791-5794.
- ⁽²⁵³⁾(a) Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Youds, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.***1987**, 255-256; (b) Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Evans, D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Stephenson, L.; Youds, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1***1988**, 549-554; (c) Ezzitouni, A.; E. Marquez, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1***1997**, 1073-1078; (d) Ezzitouni, A.; Russ, P.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.***1997**, *62*, 4870-4873; (e) Gathergood, N.; Knudsen, K. R.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.***2001**, *66*, 1014-1017; (f) Woll, M. G.; Fisk, J. D.; LePlae, P. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.***2002**, *124*, 12447-12452; (g) Ludek, O. R.; Meier, C. *Synthesis***2003**, 2101-2109; (h) Ludek, O. R.; Krämer, T.; Balzarini, J.; Meier, C. *Synthesis***2006**, 1313-1324; (i) Ludek, O. R.; Marquez, V. E. *Tetrahedron***2009**, *65*, 8461-8467; (j) Jessel, S.; Meier, C. *Eur. J. Org. Chem.***2011**, 1702-1713.
- ⁽²⁵⁴⁾Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.***1984**, *49*, 945-947.
- ⁽²⁵⁵⁾Nicolaou, K. C.; Adsool, V. A.; Hale, C. R. H. *Org. Lett.***2010**, *12*, 1552-1555.
- ⁽²⁵⁶⁾(a) Cope, A. C.; Foster, T. T.; Towle, P. H. *J. Am. Chem. Soc.***1949**, *71*, 3929-3934; (b) Miyabe, H. *Synlett***2012**, 1709-1724.
- ⁽²⁵⁷⁾Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.***2007**, *72*, 3972-3975.
- ⁽²⁵⁸⁾Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*; Academic Press: London, 1982.
- ⁽²⁵⁹⁾Lambert, J. B.; Keske, R. G. *J. Am. Chem. Soc.***1966**, *88*, 620-622.
- ⁽²⁶⁰⁾Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley: Chichester, 2007.
- ⁽²⁶¹⁾Maillard, L. T.; Benohoud, M.; Durand, P.; Badet, B. *J. Org. Chem.***2005**, *70*, 6303-6312.
- ⁽²⁶²⁾Albrecht, S.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Synthesis***2006**, 1635-1638.
- ⁽²⁶³⁾Truitt, P.; Long, L. M.; Mattison, M. *J. Am. Chem. Soc.***1948**, *70*, 2829-2829;

- ⁽²⁶⁴⁾(a) Mendiola, J.; Rinco, J. A.; Mateos, C.; Soriano, J. F.; Frutos, O. d.; Niemeier, J. K.; Davis, E. M. *Org. Process Res. Dev.***2009**, *13*, 263-267; (b) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.***1960**, *82*, 3133-3135; (c) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis***1977**, 1-17.
- ⁽²⁶⁵⁾(a) Sun, R.; Lü, M.; Chen, L.; Li, Q.; Song, H.; Bi, F.; Huang, R.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.***2008**, *56*, 11376–11391; (b) Yamawaki, K.; Nomura, T.; Yasukata, T.; Uotani, K.; Miwa, H.; Takeda, K.; Nishitani, Y. *Bioorg. Med. Chem.***2007**, *15*, 6716-6732.
- ⁽²⁶⁶⁾(a) Choong, I. C.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.***1999**, *64*, 6528-6529; (b) Foot, O. F.; Knight, D. W. *Chem. Commun.***2000**, 975-976.
- ⁽²⁶⁷⁾(a) Klee, N.; Wong, P. E.; Baragaña, B.; Mazouni, F. E.; Phillips, M. A.; Barrett, M. P.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***2010**, *20*, 4364-4366; (b) Salter-Cid, L. M.; Wang, E. Y.; Cockerill, K.; Linnik, M. D.; Victoria, E. J. USA, 2005; Vol. WO2004US25699 20040806; (c) Jaipuri, F.; Mautino, M. R.; Vahanian, N. N.; Young, W.-B.; Rossi, G.; Link, C. J. J. 2008; Vol. WO2008057235 ; (d) Buchalska, E.; Plenkiewicz, J. *Synthetic Communications***2002**, *32*, 2591-2599; (e) Fruchier, A.; Moragues, V.; Pétrus, C.; Pétrus, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.***1984**, *2*, 173-182.
- ⁽²⁶⁸⁾Su, S.; Acquilano, D. E.; Arumugasamy, J.; Beeler, A. B.; Eastwood, E. L.; Giguere, J. R.; Lan, P.; Lei, X.; Min, G. K.; Yeager, A. R.; Zhou, Y.; Panek, J. S.; Snyder, J. K.; Schaus, S. E.; Porco, J. A. *Org. Lett.***2005**, *7*, 2751-2754.
- ⁽²⁶⁹⁾Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.***2001**, *123*, 2687-2688.
- ⁽²⁷⁰⁾Malik, G.; Guinchard, X.; Crich, D. *Org. Lett.***2011**, *14*, 596-599.
- ⁽²⁷¹⁾(a) Soltani Rad, M. N.; Behrouz, S.; Dianat, M. *Synthesis***2008**, 2008, 2055,2064; (b) Pazenok, S.; Lui, N. 2007; Vol. US20070515820 20071103
- ⁽²⁷²⁾Huber, J. E.; Raushel, J. In *e-EROS*; Crich, D., Ed.; John Wiley & Sons.
- ⁽²⁷³⁾Knight, D. W.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 2593-2595.
- ⁽²⁷⁴⁾(a) Desiderio, D. M.; Wirth, U.; Lovelace, J. L.; Fridland, G.; Umstot, E. S.; Nguyen, T. M. D.; Schiller, P. W.; Szeto, H. S.; Clapp, J. F. *J. Mass Spectrom.***2000**, *35*, 725-733; (b) Myers, R. M.; Langston, S. P.; Conway, S. P.; Abell, C. *Org. Lett.***2000**, *2*, 1349-1352.
- ⁽²⁷⁵⁾Timmers, C. M.; Turner, J. J.; Ward, C. M.; van der Marel, G. A.; Kouwijzer, M. L. C. E.; Grootenhuis, P. D. J.; van Boom, J. H. *Chem. Eur. J.***1997**, *3*, 920-929.
- ⁽²⁷⁶⁾Ren, R. X.; Ou, W. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 8445-8446.
-

Résumé

Avec la reconnaissance de l'importance des oligosaccharides et de leurs conjugués en biologie, la synthèse de ces molécules est devenue une des facettes les plus importantes en synthèse organique. Malgré de nombreuses avancées dans ce domaine, beaucoup de défis persistent, particulièrement concernant l'assemblage d'oligosaccharides à longue chaîne. Dans ce projet, l'objectif est de développer une synthèse diastéréosélective de nouveaux glycomimétiques en changeant la nature du centre anomérique, tout en restant le plus proche possible du lien naturel. Deux liens ont été choisis, de type phosphonate cyclique (phostone) et de type hydroxylamine.

Nous avons développé la synthèse de nouveaux phosphonite-boranes, une fonction chimique non décrite précédemment, et nous avons étudié leurs réactions de couplages avec des alcools en présence d'agents activants. Nous avons préparé des α - ou β -gluco- et mannomimétiques et nous avons obtenu, après une déprotection finale, les glycomimétiques complètement déprotégés.

Pour les glycomimétiques de type hydroxylamine, nous avons envisagé de créer ce lien via une double amination réductrice entre un dialdéhyde et une *O*-alkylhydroxylamine. La synthèse asymétrique du dialdéhyde et les conditions pour la double amination réductrice ont été développées. L'adaptation à des substrats complexes a permis d'accéder à des di- et trisaccharides oligomimétiques.

Mots clés : glycomimétiques, phostones, phosphonite-boranes, couplage avec des alcools, hydroxylamine, double amination réductrice.

Abstract

With the recognition of the importance of oligosaccharides and their conjugates in biology, the synthesis of such molecules has become one of the more important facets of organic synthesis. Despite many advances in this field, many challenges remain particularly pertaining to the assembly of higher oligosaccharides. In this project, the aim is to develop diastereoselective synthesis of new glycomimetics by changing the nature of the anomeric center but remaining as close as possible to the native linkage. Two linkages were chosen : cyclic phosphonate (phostone) and hydroxylamine.

In the field of the phostones type glycomimetics, we have developed the synthesis of novel P(III) phosphonite-boranes, a previously undescribed chemical function, and studied their couplings with alcohols in the presence of coupling agents. We have successfully prepared α - or β -gluco- and mannoglycomimetics and obtained the fully deprotected glycomimetics after final deprotection.

In the hydroxylaminosugars series, we have envisaged to create the hydroxylamino linkage via a double reductive amination between a dialdehyde and an *O*-alkylhydroxylamine. The asymmetric synthesis of the dialdehyde and the condition for the double reductive amination have been developed. Adaptation to complex substrates let to reach di- and trisaccharides oligomimetics.

Key words : glycomimetics, phostones, phosphonite-boranes, coupling with alcohols, hydroxylamine, double reductive amination.