



HAL
open science

Synthèse de nouveaux iminosucres et évaluation de leur activité inhibitrice de glycosidases

Julien Boisson

► **To cite this version:**

Julien Boisson. Synthèse de nouveaux iminosucres et évaluation de leur activité inhibitrice de glycosidases. Chimie organique. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENV027 . tel-01555699

HAL Id: tel-01555699

<https://theses.hal.science/tel-01555699>

Submitted on 4 Jul 2017

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Julien BOISSON

Thèse dirigée par **Sandrine PY**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire (DCM)**
dans l'**École Doctorale Chimie et Science du Vivant**

Synthèse de nouveaux iminosucres et évaluation de leur activité inhibitrice de glycosidases

Thèse soutenue publiquement le **18 décembre 2014**,
devant le jury composé de :

Pr. Sylvain COTTAZ Professeur, Centre de Recherche des Macromolécules Végétales, Grenoble	Président
Pr. Jean-Bernard BEHR Professeur, Institut de Chimie Moléculaire de Reims, Reims	Rapporteur
Dr. Alejandro PEREZ-LUNA Chargé de Recherche, Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Paris	Rapporteur
Pr. Olivier PIVA Professeur, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, Lyon	Examineur
Dr. Sandrine PY Chargée de Recherche, Département de Chimie Moléculaire, Grenoble	Examineur



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Sylvain COTTAZ, le Professeur Jean-Bernard BEHR, le Docteur Alejandro PEREZ-LUNA et le Professeur Olivier PIVA d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je remercie à nouveau le Professeur Jean-Bernard BEHR pour les tests biologiques qu'il a effectués afin de mettre en évidence l'activité inhibitrice de glycosidases des produits que j'ai synthétisés.

J'aimerais tout particulièrement remercier le Docteur Sandrine PY pour m'avoir confié ce projet, pour m'avoir accordé sa confiance et également pour l'aide qu'elle m'a apportée durant ces trois années.

Je souhaiterais également remercier le Docteur Alice Kanazawa pour son aide et notamment la relecture de mon manuscrit et les commentaires qu'elle a pu faire.

Je tiens à adresser ma reconnaissance aux personnels administratifs et techniques ainsi qu'aux services d'analyse du DCM, grâce à qui les travaux de recherche peuvent être réalisés dans les meilleures conditions.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des personnels permanents du DCM et notamment à l'ensemble du personnel de l'équipe SeRCO pour m'avoir accueilli dans leur équipe et d'avoir accepté que je place des « y » un peu partout dans mes phrases. J'aimerais remercier une personne tout particulièrement qui a été une super voisine de labo. Et oui je parle de toi Pascale. Une personne avec de grandes qualités, toujours de bons conseils, merci pour ton soutien et pour les discussions que l'on a pu avoir. Quand tu veux pour une petite sortie ski de fond.

Durant ces trois années, j'ai eu la chance de faire de belles rencontres. Ces personnes m'ont beaucoup plu par leur naturel.

Je commencerais par les anciens : Jérôme, Fred, Emilien, Simon, Rémi, Flavien et Charlie. Vous aviez tous vos personnalités (un peu fofolle pour certains), j'ai passé de bons moments que ce soit au labo ou en soirée. J'espère que l'on gardera contact.

Ensuite la crème de la crème : Pauline et Marta. Tout d'abord Paupau : j'ai passée de super moment en ta compagnie. Je te remercie encore pour m'avoir accueilli chez toi pendant trois semaines, c'était très agréable d'être ton « colloc ». Il faudra que tu me donne ton secret

pour avoir autant la pêche : travailler autant au labo et faire autant d'activités en dehors, je soupçonne que tu te drogues... Marta « mon espagnole préférée », merci pour ces supers moments passés à essayer de communiquer dans une langue que seul toi et moi pouvions comprendre « ah kikikikiki », ces moments passés à rigoler, à se remotiver aussi lorsque l'un de nous avait une perte de motivation. Ne changes rien...

Je voudrais dire aussi un grand merci à la relève : Evelyn, Aude, Lorène, Audrey. Evelyn, ma pote de l'aventure. Tu as toujours su mettre l'ambiance au labo, entre les petits messages (dessins) cachés sur mes ballons ou les petites surprises que j'avais en fond d'écran sur mon ordinateur. Aude, malgré ton petit côté un peu râleur, j'ai bien apprécié ta compagnie. Je te remercie aussi pour ta franchise « elle est nulle ta diapo » et j'espère que tu continueras à transmettre la langue des animaux, je te fais confiance. Lorène, derrière ton côté sérieux se trouve une personne très sympathique. Au moins il y a quelqu'un pour remonter le niveau (n'est ce pas Evelyn). Audrey, quant à toi, j'ai bien apprécié ton côté franc, direct. Méfies toi de l'azote liquide, ça brûle. En tout cas, je vous souhaite à toutes les quatre le meilleur pour la suite.

Avant de terminer, j'aimerais vraiment remercier ma famille (mon papa Michel, ma maman Éliane, mon frère Nicolas et la petite dernière Alexendrie) car sans forcément s'en rendre compte ont contribué à ce travail. Depuis mon tout jeune âge vous m'avez toujours poussé à travailler, à donner le meilleur de moi-même et donc si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

Et bien sûr, je dois aussi te dire un grand merci à toi, Laure, pour tout ce que tu fais pour moi depuis ces années. Tu as toujours été là dans les moments difficiles (et dans les bons aussi), tu as toujours trouvé une façon de me remonter le moral et de faire en sorte que je ne lâche pas.

Table des matières

Abréviations et Acronymes	1
Introduction	7
CHAPITRE I Les iminosucres, des inhibiteurs de glycosidases d'intérêt thérapeutique	9
I. Les oligosaccharides et leurs rôles biologiques	9
I.1. Généralités.....	9
I.2. Structure et biosynthèse des glycoprotéines.....	10
I.2.a. Glycoprotéines <i>N</i> -glycosylées	10
I.2.b. Glycoprotéines <i>O</i> -glycosylées	11
I.3. La modification de la biosynthèse ou de la biodégradation des oligosaccharides et glycoconjugués comme stratégie thérapeutique	12
II. Les glycosidases.....	16
II.1. Définition et classification	16
II.2. Structure et mécanisme d'action des glycosidases	17
II.3. Inhibition de glycosidases	18
II.3.a. Evaluation du pouvoir inhibiteur d'une molécule.....	19
II.3.b. Conception d'inhibiteurs de glycosidases	20
III. Les iminosucres	22
III.1. Définition et mode d'action.....	22
III.2. Structure chimique des iminosucres.....	24
III.3. Principaux iminosucres naturels et analogues synthétiques	25
III.3.a. Les pipéridines	25
III.3.b. Les pyrrolidines	26
III.3.c. Les indolizidines.....	27
III.3.d. Les pyrrolizidines	29
III.3.e. Les nortropanes	30
III.4. Autres classes d'iminosucres synthétiques.....	31
III.4.a. Les azépanes.....	31
III.4.b. Les azocanes.....	32
III.4.c. Les azétidines	32
III.4.d. Les conidines	33

III.4.e. Les quinolizidines.....	34
IV. Résumé.....	35
CHAPITRE II Synthèses d'iminosucres, rappels bibliographiques.....	37
I. Les nitrones, généralités	39
I.1. Structure et réactivité	39
I.2. Voies de synthèse des nitrones cycliques.....	42
I.2.a. Oxydation d'amines secondaires	42
I.2.b. Oxydation d'hydroxylamines.....	44
I.2.c. Oxydation d'imines.....	45
I.2.d. N-alkylation d'oximes.....	46
I.3. Particularité des nitrones cycliques à 6 chaînons	48
II. Synthèses d'iminosucres employant des nitrones	51
II.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire.....	51
II.1.a. À partir de nitrones cycliques polyalcoylées à 5 chaînons.....	51
II.1.b. À partir de nitrones cycliques polyalcoylées à 6 chaînons.....	56
II.2. <i>Umpolung</i> de nitrones et couplages réducteurs	58
II.3. Réactions d'additions nucléophiles sur des nitrones	60
II.3.a. Généralités	60
II.3.b. Quelques exemples en synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylé / iminosucres	61
II.3.c. Stéréosélectivité des additions nucléophiles sur les nitrones cycliques à 5 chaînons	66
❖ Rôle du substituant en C-3 des nitrones.....	66
❖ Rôle des additifs de type acides de Lewis.....	68
❖ Rôle du substituant en C-5 des nitrones.....	73
II.3.d. Stéréosélectivité des additions nucléophiles sur les nitrones cycliques à 6 chaînons	74
II.3.e. Cas des imines cycliques à 6 chaînons.....	78
III. Résumé.....	79
CHAPITRE III : Synthèse et utilisation de cétonitrones cycliques à six chaînons dérivées de sucres pour la synthèse d'iminosucres.	81
I. Objectifs de ce travail	81
II. Rappel sur la synthèse de cétonitrones cycliques à 6 chaînons.....	86
III. Amélioration de la synthèse des cétonitrones 165 et 42.....	88
III.1. Essais d'isomérisation des oximes <i>Z</i> en oximes <i>E</i>	88

III.1.a.	Conditions acides	90
III.1.b.	Conditions basiques.....	92
III.2.	Autres voies de synthèse pour les nitrones 165 et 42	93
III.2.a.	Via une oxime <i>O</i> -méthylée.....	93
III.2.b.	Via une oxime non protégée.....	99
III.2.c.	Via une cétone mésylée.....	100
III.2.d.	Via une bromo-cétone.....	101
III.3.	Conclusion	104
IV.	Réactivité des cétonitrones 165 et 42 vis-à-vis d'organométalliques ; Synthèse diastereoselective de pipéridines vinyliques quaternaires en alpha de leur atome d'azote.....	104
IV.1.	Addition nucléophile d'un groupe vinyle sur la nitrone 165	106
IV.1.a.	Effets du solvant.....	108
IV.1.b.	Effets des additifs.....	109
IV.1.c.	Application à la nitrone 42	117
IV.1.d.	Conclusion.....	119
V.	Synthèse d'indolizidines à partir de <i>N</i>-allyl-2-vinyl-pipéridines.....	119
V.1.	Rappels sur la métathèse d'oléfines	119
V.2.	La métathèse cyclisante pour la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées.....	121
V.3.	Synthèse de pipéridines précurseurs pour la réaction de métathèse cyclisante	123
V.3.a.	Formation de pipéridines <i>N</i> -acryloylées et premiers essais de métathèse cyclisante.....	124
V.3.b.	<i>N</i> -Allylation des 2-vinylpipéridines α,α -disubstituées.....	126
V.4.	Etude de la métathèse cyclisante des <i>N</i> -allyl-2-vinyl-pipéridines 252-255	127
V.4.a.	Mise au point de la méthode	127
V.4.b.	Métathèse cyclisante sur les composés 252-255	129
V.4.c.	Instabilité des produits de métathèse	133
V.4.d.	Hydrogénation ménagée des produits de métathèse	135
V.4.e.	Métathèse cyclisante combinée à l'hydrogénation.....	136
V.5.	Hydrogénolyse des éthers benzyliques.....	139
V.6.	Conclusion	141
VI.	Dihydroxylation des indolizidines 1,2-insaturées 256-259	142
VI.1.	Dihydroxylation en conditions "classiques"	142
VI.2.	Origine des produits secondaires et essais d'optimisation	145
VI.3.	Tentative de métathèse cyclisante et dihydroxylation "en un seul pot"	147
VI.4.	Isolement et hydrolyse de complexes osmiques.....	149
VI.5.	Dihydroxylation du lactame insaturé 266	153
VI.6.	Etude de l'oxydation d'indolizidines 1,2-insaturées en lactames.....	156

VI.7.	Configuration des diols obtenus	158
VI.8.	Conclusion sur la dihydroxylation des intermédiaires 256-259	160
VI.9.	Débenzylation des produits dihydroxylés: obtention d'indolizidines hexahydroxylées substituées en position 8a	161
VII.	Synthèse de <i>N</i>-alkyl-pipéridines 2,2-disubstituées tetrahydroxylées	162
VIII.	Conclusion sur la synthèse de nouveaux iminosucres possédant un centre quaternaire en alpha de leur atome d'azote.....	166
CHAPITRE IV	Evaluation de l'activité inhibitrice de glycosidases des nouveaux iminosucres synthétisés	169
I.	Introduction.....	169
II.	Inhibition de glycosidases par les iminosucres synthétisés	170
II.1.	Description des tests enzymatiques	170
II.1.	Résultats pour les composés préparés à partir du D-fructose.....	171
II.2.	Résultats pour les composés préparés à partir du L-sorbose.....	173
II.2.a.	Activité inhibitrice des indolizidines polyhydroxylées 183, 184, 188	174
II.2.b.	Activité inhibitrice des pipéridines polyhydroxylées 191, 192	177
III.	Rappels bibliographiques sur l'inhibition de mannosidases et de glucosidases	177
III.1.	Inhibiteurs de mannosidases.....	178
III.1.a.	La manno-NJ et ses dérivés	180
III.1.b.	La 6-épi-castanospermine et ses dérivés.....	180
III.2.	Inhibiteurs de glucosidases.....	182
III.2.a.	La NJ et ses dérivés	182
III.2.b.	La castanospermine et ses dérivés	187
III.3.	Récapitulatif sur la relation structure-activité d'inhibiteurs de mannosidases et glucosidases	190
III.4.	Discussion	192
	Conclusion et perspectives.....	195
	Partie expérimentale	201
	Références bibliographiques	243

Abréviations et Acronymes

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
ACS	acide camphre sulfonique
ADN	acide désoxyribonucléique
AL	acide de Lewis
Arg	arginine
ARN	acide ribonucléique
Asn	asparagine
Bn	benzyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
CAZy	Carbohydrate Active enZyme
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CPME	cyclopentyl méthyl éther
DAB	1,4-didésoxy-1,4-imino-D-arabinitol
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle

DFT	density functional theory
DGJ	1-désoxygalactonojirimycine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDP	2,5-dihydroxyméthyl-3,4-dihydroxypyrrolidine
DMF	diméthylformamide
DMJ	1-désoxymannojirimycine
DNJ	1-désoxynojirimycine
DO	densité optique
DIX	1,5-didéoxy-1,5-iminoxylitol
E.C.	enzyme classification
ERManI	mannosidase I du réticulum endoplasmique
Et	éthyle
Fuc	fucose
G-I	catalyseur de Grubbs de première génération
G-II	catalyseur de Grubbs de seconde génération
G-III	catalyseur de Grubbs de troisième génération
Gal	galactose
Glc	glucose
GalNAc	<i>N</i> -acétylgalactosamine
GlcNAc	<i>N</i> -acétylglucosamine
HFIP	hexafluoroisopropanol
HG-I	catalyseur de Hoveyda-Grubbs de première génération

HG-II	catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HNJ	homonojirimycine
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
IC ₅₀	concentration inhibitrice médiane
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
K _i	constante d'inhibition
LAB	1,4-didésoxy-1,4-imino-L-arabinitol
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Man	mannose
MGAM	maltase glucoamylase
MOM	méthoxyméthyle éther
Ms	mésyle
Neu5Ac	acide <i>N</i> -acétylneuraminique
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NJ	nojirimycine
NMM	<i>N</i> -méthyle morpholine
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthyle morpholine
[ox]	Oxydation
PCC	chlorochromate de pyridinium

PDB	Protein Data Bank
PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridinium
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
qt	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
[red]	réduction
Ser	sérine
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyl diméthylsilyle (TBS)
TBDPS	<i>tert</i> -butyl diphénylsilyle
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBME	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
TfO	triflate
THF	tétrahydrofurane
Thr	thréonine
TM	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyl éthylène diamine
TMSOTf	triflate de triméthylsilyle
Ts	tosyle

Abréviations et Acronymes

Tyr	tyrosine
UHP	urée hydrogène peroxyde
U.S	ultrason
Xyl	Xylose

Introduction

La fascinante histoire des iminosucres comme inhibiteurs de glycosidases a commencé il y a un peu moins de cinquante ans avec la découverte du premier analogue azoté de sucres (la nojirimycine). Cette molécule qui possède toutes les caractéristiques du D-glucose (cycle à 6 chaînons, mêmes nombres de fonctions hydroxyles avec les mêmes configurations absolues des centres stéréogènes) mais qui a la particularité d'avoir un atome d'azote à la place de l'atome d'oxygène endocyclique. Rapidement, la nojirimycine, de nombreux dérivés (naturels ou synthétiques), et d'autres molécules faisant partie de la famille des iminosucres (molécules cycliques polyhydroxylées comportant un atome d'azote endocyclique basique) se sont révélés être de puissants inhibiteurs de glycosidases, des enzymes impliquées dans la régulation de nombreux processus biologiques. Ces dernières jouent notamment un rôle important dans la synthèse de glycoprotéines qui permettent les interactions cellules-cellules ou cellules-virus. Empêcher la synthèse de certaines glycoprotéines impliquées dans la prolifération de virus, le développement de cancers ou encore empêcher la libération de glucose dans le sang (afin de pouvoir lutter contre le diabète de type II) en inhibant ces enzymes essentielles serait alors une stratégie pour concevoir de nouveaux agents thérapeutiques. La synthèse organique (associée à la glycobiologie) occupe une place primordiale dans la découverte de molécules de plus en plus puissantes et spécifiques d'une glycosidase donnée.

Dans ce manuscrit, découpé en quatre grandes parties, est décrite la synthèse d'iminosucres inédits et l'évaluation de leurs activités inhibitrices de glycosidases.

Le premier chapitre, intitulé « *Les iminosucres, des inhibiteurs de glycosidases d'intérêt thérapeutique* » traite de l'importance des structures oligosaccharidiques au sein d'un organisme et particulièrement des glycoprotéines. Nous nous intéresserons à la genèse de ces macromolécules, et notamment aux enzymes responsables de leur biosynthèse (glycosyltransférases) ou de leur biodégradation (glycosidases). Le mécanisme d'action des glycosidases sera présenté, sa compréhension ayant permis de mettre en place des stratégies thérapeutiques innovantes afin de lutter contre de nombreuses maladies. Nous présenterons également les principaux iminosucres naturels et synthétiques faisant partie de cette grande famille d'inhibiteurs d'enzymes.

Dans le deuxième chapitre seront présentées les différentes approches qui ont été envisagées pour la synthèse d'iminosucres et plus particulièrement celles impliquant des nitrones cycliques polyalcoylées comme intermédiaires. Après un bref rappel sur les différentes voies de synthèses de ces nitrones, les trois grands types de réactivités de ces dernières seront abordés : les réactions de cycloadditions 1,3-dipôlaires, l'*umpolung* de nitrone suivi d'un couplage réducteur ou encore les réactions d'addition nucléophile. La voie de synthèse développée dans ce travail pour accéder à de nouveaux iminosucres faisant intervenir une addition nucléophile comme étape clé, nous insisterons plus sur cette réactivité afin de mieux montrer les facteurs qui régissent l'efficacité et la sélectivité de ces réactions.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse et à l'utilisation de cétonitrones cycliques polyalcoylées à six chaînons dérivées du D-fructose et du L-sorbose pour la synthèse d'iminosucres. Après avoir présenté une amélioration de la synthèse précédemment existante pour ces deux nitrones, nous verrons de quelle manière nous avons pu les utiliser pour accéder à des pipéridines et indolizidines polyhydroxylées (iminosucres mono- et bicycliques) comportant un centre quaternaire en alpha de leur atome d'azote. Les principales étapes de ces synthèses (vinylation stéréocontrôlée de cétonitrones, métathèse cyclisante d'oléfines, hydrogénation ou dihydroxylation de doubles liaisons C=C dans un squelette de type indolizidine 1,2-insaturée substitué en 8a) seront discutées.

Enfin, dans une dernière partie, nous verrons les résultats obtenus sur l'évaluation des propriétés inhibitrices de glycosidases des molécules synthétisées. Un rappel des structures et caractéristiques des principaux inhibiteurs de glucosidases et mannosidases servant actuellement de références sera également présenté, afin d'évaluer l'intérêt de nos molécules par rapport à celles qui étaient précédemment connues.

CHAPITRE I Les iminosucres, des inhibiteurs de glycosidases d'intérêt thérapeutique

I. LES OLIGOSACCHARIDES ET LEURS RÔLES BIOLOGIQUES

I.1. Généralités

Les oligosaccharides, ou encore glycanes, sont des oligomères formés d'un nombre n d'oses (monosaccharides) par des liaisons glycosidiques de configuration alpha ou bêta. Les monosaccharides les plus habituellement rencontrés sont (Figure 1) : les acides sialiques (l'acide *N*-acétylneuraminique), les hexoses (le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose), les hexosamines (la *N*-acétylglucosamine, la *N*-acétylgalactosamine), les désoxyhexoses (le L-fucose) et les pentoses (le D-xylose).

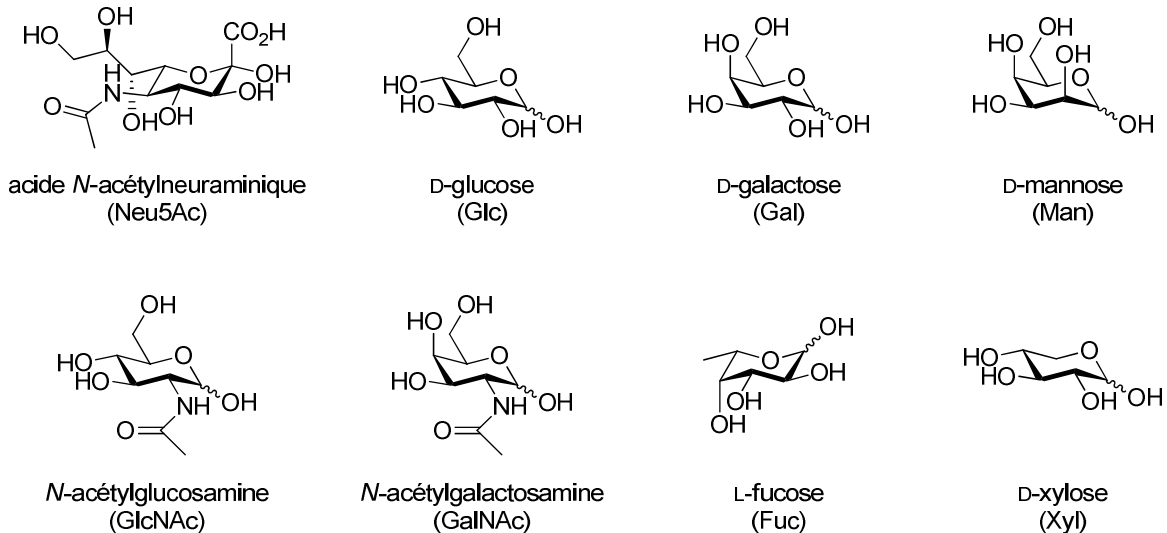


Figure 1

En plus de leur rôle dans le métabolisme et le stockage de l'énergie, les oligosaccharides, associés ou non à d'autres biomolécules, interviennent dans la régulation de nombreux processus biologiques. Ils jouent notamment un rôle important dans l'interaction de certaines protéines (glycoprotéines) et de lipides (glycolipides) avec d'autres biomolécules, et même de cellules avec leur environnement.

Il est estimé qu'un peu moins de 70% des protéines humaines sont glycosylées.¹ Les glycoprotéines sont essentiellement localisées à la surface des cellules et sont composées d'une chaîne polypeptidique, dont la synthèse est codée par les gènes de l'ADN, et d'une ou

¹ Apweiler, R.; Hermjakob, H.; Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta*, **1999**, 1473, 4–8.

plusieurs chaînes glucidiques, dont la synthèse est essentiellement catalysée par des glycosidases et des glycosyltransférases. On distingue plusieurs types de glycoprotéines classées selon la liaison amarrant la partie glucidique à la protéine.² Les glycoprotéines à liaison *N*-glycosidique (avec des résidus Asn ou Arg) et celles à liaison *O*-glycosidique (avec des résidus Ser, Thr ou Tyr) sont les deux types les plus abondants.

I.2. Structure et biosynthèse des glycoprotéines

I.2.a. Glycoprotéines *N*-glycosylées

La *N*-glycosylation est la forme de glycosylation de protéines la plus répandue. La liaison formée implique souvent la fonction amide de la chaîne latérale d'une asparagine et le premier ose de la chaîne glycanique, souvent un résidu *N*-acétylglucosamine (liaison de type GlcNAc β 1-Asn) (Figure 2).

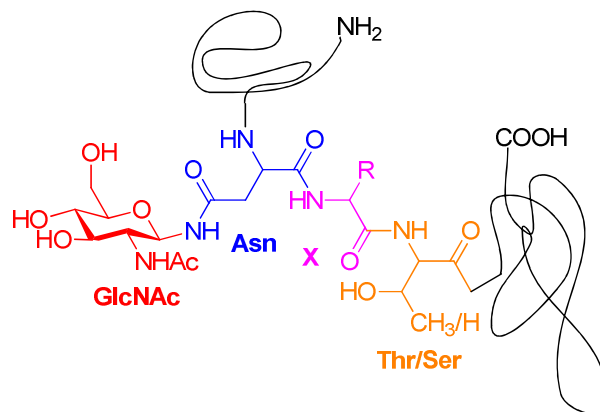


Figure 2

La biosynthèse des *N*-glycannes se déroule au niveau du réticulum endoplasmique rugueux. La partie glycosidique se fixe à l'accepteur, qui doit se trouver dans un triplet (appelé séquon) Asn-X-Thr(Ser) où X représente n'importe quel acide aminé sauf la proline. Le donneur est un oligosaccharide ramifié constitué de 14 monomères (GlcNAc₂Man₉Glc₃) couplé à un diphosphodolichol (**A**). Cette biosynthèse implique plusieurs étapes successives (Schéma 1). La première correspond à un transfert en bloc du saccharide préassemblé sur l'asparagine, grâce à une oligosaccharyltransférase. L'étape suivante est le retrait des trois résidus glucose de **B** par deux glucosidases différentes (glucosidases I et II), pour que la protéine puisse adopter une conformation spatiale adéquate (**D**), qui permettra sa migration et les étapes ultérieures de sa maturation. Une fois privées de ces résidus glucose, les glycoprotéines *N*-glycosylées peuvent subir l'action de plusieurs α -mannosidases qui vont

² Spiro, R. G. *Glycobiology* **2002**, *12*, 43R–56R.

faire passer les structures $\text{Man}_9\text{GlcAc}_2$ à des structures $\text{Man}_5\text{GlcAc}_2$ (**E**, retrait de 4 mannoses), et éventuellement des reglycosylations avec plus ou moins de ramifications, conférant leur fonctionnalité aux glycoprotéines matures. Celles-ci peuvent être de type hybride (**F**) lorsqu'une des branches porte trois mannoses non substitués et l'autre un seul mannose substitué, ou de type complexe (**G**) si les antennes (ramifications) au nombre de 2, 3 ou 4 sont substituées par des séquences identiques ou différentes entre elles.

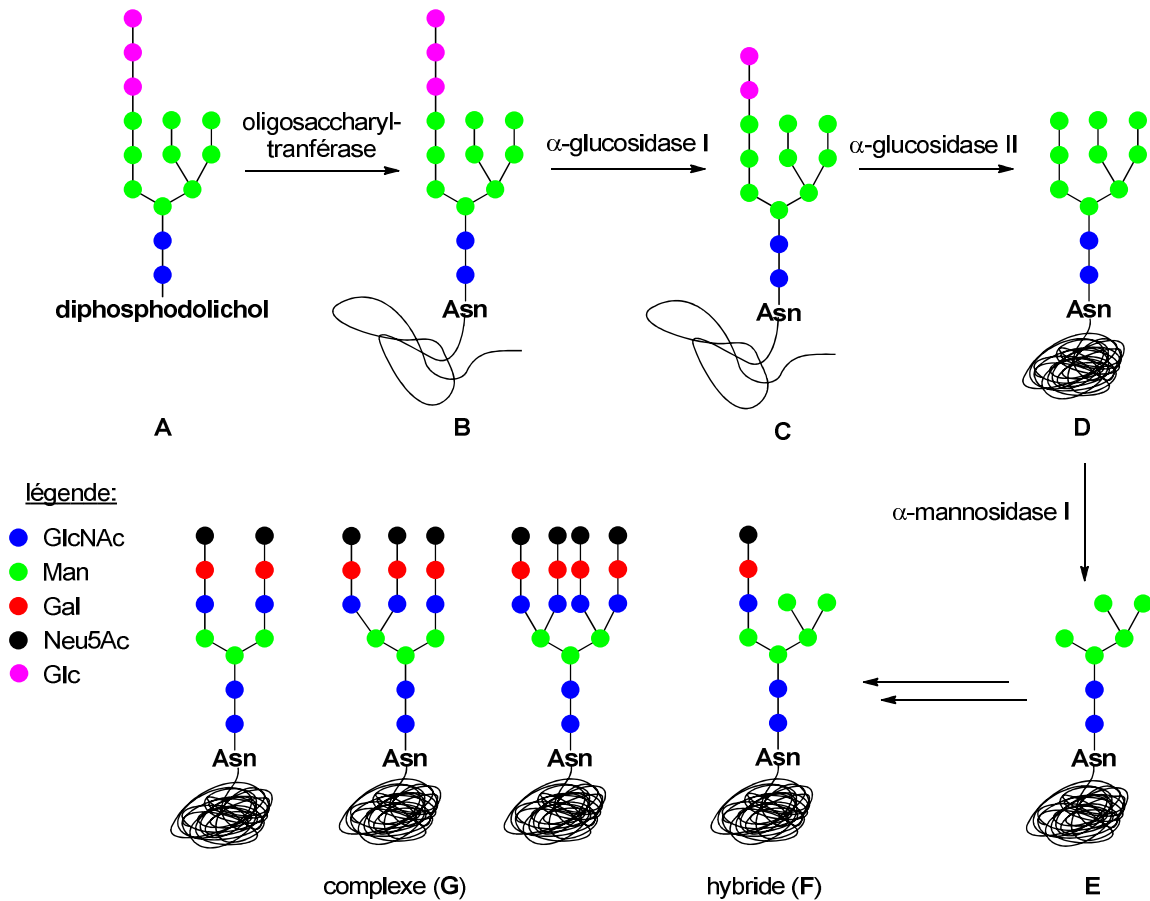


Schéma 1

I.2.b. Glycoprotéines O-glycosylées

La O-glycosylation des protéines a lieu en général sur l'hydroxyle d'un aminoacide tel que la thréonine ou la sérine (Figure 3).

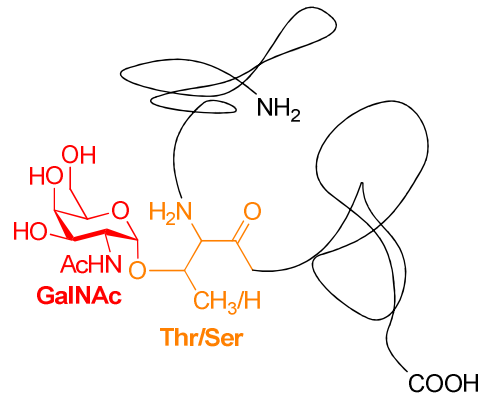


Figure 3

Contrairement aux glycanes *N*-liés, les oligosaccharides *O*-liés ne sont pas préassemblés sur un diphosphodolichol mais sont ajoutés individuellement à partir de nucléotides-sucres donneurs. Ces réactions, permettant la maturation de protéines *O*-glycosylées, ont en général lieu dans l'appareil de Golgi. Les transférases qui les catalysent sont communes à la biosynthèse des *O* et *N*-glycanes.

I.3. La modification de la biosynthèse ou de la biodégradation des oligosaccharides et glycoconjugués comme stratégie thérapeutique

La partie glycanique des glycoprotéines joue un rôle subtil dans leur structuration, leur interaction avec d'autres biomolécules, et leur fonction. La nature des oligosaccharides greffés sur la séquence protéique peut stabiliser certaines conformations des glycoprotéines, et modifier leurs propriétés physicochimiques telles que la viscosité, la flexibilité, le caractère hydrophile (et la solubilité). Elle peut donc agir sur leur transport, leur localisation cellulaire, leur repliement, leur agrégation éventuelle, leur sensibilité à la température et aux protéases et, au final, sur leur fonction.³ Elle peut également agir sur leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques (lectines) impliqués dans la communication cellulaire et intercellulaire. Ainsi, la régulation de la biosynthèse des oligosaccharides peut permettre d'intervenir sur de nombreux processus biologiques.

La biosynthèse des oligosaccharides implique essentiellement deux grands types d'enzymes, les glycosidases (ou glycoside hydrolases) et les glycosyltransférases. Tandis que les premières catalysent la dégradation d'oligosaccharides par hydrolyse (Schéma 2), comme leur nom l'indique, les deuxièmes catalysent la réaction inverse, c'est-à-dire l'élongation d'un

³ Lis, H.; Sharon, N. *Eur. J. Biochem.* **1993**, 218, 1–27.

oligosaccharide à partir d'un substrat (appelé accepteur) et d'un monosaccharide généralement activé (donneur) avec élimination d'eau ou de l'activateur.⁴

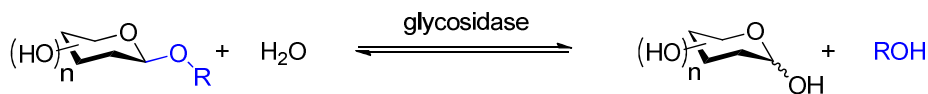


Schéma 2

Depuis une trentaine d'années, des inhibiteurs spécifiques de glycosidases et de glycosyltransférases ont été recherchés, et évalués pour des utilisations thérapeutiques comme antiviraux, antibactériens, ou dans le traitement de cancers ou de maladies métaboliques.⁵ Ces recherches ont abouti au développement et à la commercialisation de plusieurs médicaments agissant au niveau de la biosynthèse ou de la biodégradation des glycoconjugués. Les premiers exemples ont été l'acarbose (Glucobay[®] ou Glucor[®]),⁶ développé par la société Bayer, et le miglitol ou *N*-hydroxyéthyl-DNJ (Glyset[®]), mis sur le marché en 1996 (Figure 4). Ces deux glycomimétiques sont des inhibiteurs compétitifs d' α -glucosidases intestinales (amylase, isomaltase, sucrase) et sont indiqués pour le traitement du diabète non-insulino-dépendant (diabète de type II). Le voglibose (Voglib[®], Figure 4) développé par la société japonaise Takeda Pharma agit selon le même mode d'action. Il est légèrement moins actif que l'acarbose, mais il provoque moins d'effets systémiques indésirables.⁷

⁴ Lairson, L. L.; Withers, S. G. *Chem. Commun.* **2004**, 2243–2248.

⁵ (a) Asano, N.; Kato, A.; Watson, A. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 14–154. (b) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stutz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513–523. (c) Asano N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R–104R. (d) Kajimoto, T.; Node, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 13–33. (e) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Airolidi, C.; Zona, C.; Orsato, A.; Shaikh, N.; Russo, L.; Nicotra, F. *Fut. Med. Chem.* **2010**, *2*, 587–599.

⁶ (a) Hanefeld, M.; Cagatay, M.; Petrowitsch, T.; Neuser, D.; Petzinna, D.; Rupp, M. *Eur. Heart. J.* **2004**, *25*, 10–16. (b) Wehmeier, U. F.; Piepersberg, W. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *63*, 613–625.

⁷ Junge, B.; Heiker, F.-R.; Kurz, J.; Müller, L.; Schmidt, D.; Wünsche, C. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 235–268.

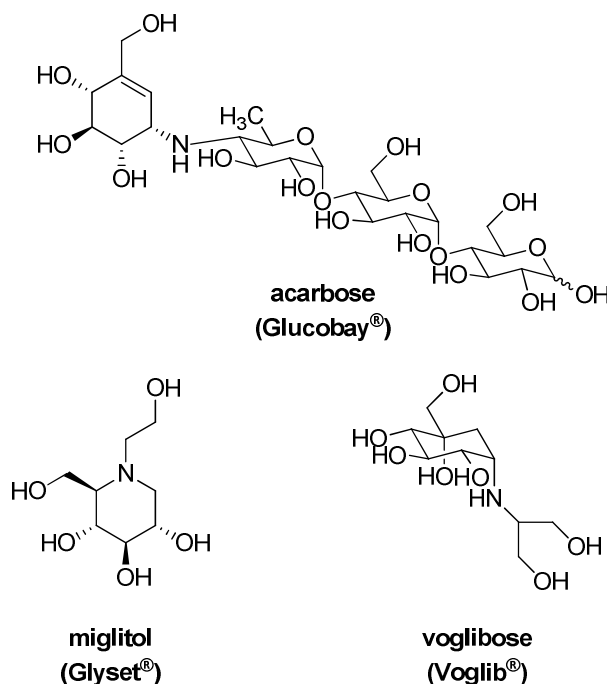


Figure 4

Le miglustat ou *N*-butyl-DNJ (Zavesca® , Figure 5) a été développé pour le traitement de la maladie de Gaucher.⁸ Cette maladie génétique se caractérise par un dysfonctionnement du catabolisme lysosomal des glycolipides, associé à la défaillance d'une β -glucosidase lysosomale (une mutation affectant sa conformation).⁹ Il a été mis sur le marché en Europe en 2002, puis en Amérique du Nord, Australie et Brésil, par la société Actelion Pharmaceuticals. Il agit de façon double, en inhibant la glucosylcéramide synthase (transférase) d'une part, mais également en jouant le rôle de « chaperon » permettant de restituer à la β -glucocérébrosidase lysosomale défectueuse une activité β -glucosidase qui lui permet de jouer son rôle et de biodégrader les glucocérébrosides (sphingolipides) lysosomaux. Cette stratégie de restitution d'activité d'une enzyme mutante par une molécule chaperon est très en vogue depuis quelques années.¹⁰ Elle a conduit au développement du migalastat ou DGJ (Amigal® , Figure 5) pour le traitement d'une autre maladie lysosomale, la maladie de Fabry.¹¹

La *N*-butyl-DNJ a aussi été développée en tant qu'agent thérapeutique ciblant le VIH. Sa prodrogue, le *N*-butyl-DNJ tétrabutanoate (Glycovir® , Figure 5) est transformée en *N*-

⁸ (a) Lachmann, R. H. *Drugs of Today* **2006**, 42, 29–38. (b) Lyseng-Williamson, K. A. *Drugs* **2014**, 74, 61–74.

⁹ Martin, O. *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, 65, 5–13.

¹⁰ (a) Suzuki, Y.; Ogawa, S.; Sakakibara, Y. *Perspectives Med. Chem.* **2009**, 3, 7–19. (b) Siekierska, A.; De Baets, G.; Reumers, J.; Gallardo, R.; Rudyak, S.; Broersen, K.; Couceiro, J.; Van Durme, J.; Schymkowitz, J.; Rousseau, F. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 28386–28397.

¹¹ Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med. Chem.* **1999**, 5, 112–115. (b) Asano, N.; Ishii, S.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Yasuda, K.; Kato, A.; Martin, O. R.; Fan, J.-Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 4179–4186.

butyl-DNJ après passage de la paroi intestinale.¹² Cette libération de la molécule active après passage du système digestif évite des problèmes de diarrhées dus à l'inhibition de glycosidases intestinales. Cet inhibiteur d' α -glucosidases a été évalué comme antiviral. Sa lipophilie associée au groupe butyle sur l'azote lui permet un passage des membranes cellulaires pour rejoindre le réticulum endoplasmique des cellules virales. L'inhibition de glycosidases du réticulum endoplasmique altère la maturation des glycoprotéines virales essentielles à la virulence et à l'infectivité des virions.¹³ Ainsi les composés qui interfèrent avec la maturation de ces protéines (cf. Schéma 1) peuvent être des antiviraux potentiels. De la même façon, la 6-*O*-butanoylcastanospermine (Celgosivir[®], Figure 5), une prodrogue de la castanospermine (produit naturel inhibiteur d' α -glucosidases), a été développée jusqu'au stade clinique comme antiviral pour le traitement du sida¹⁴ et de l'hépatite C.¹⁵

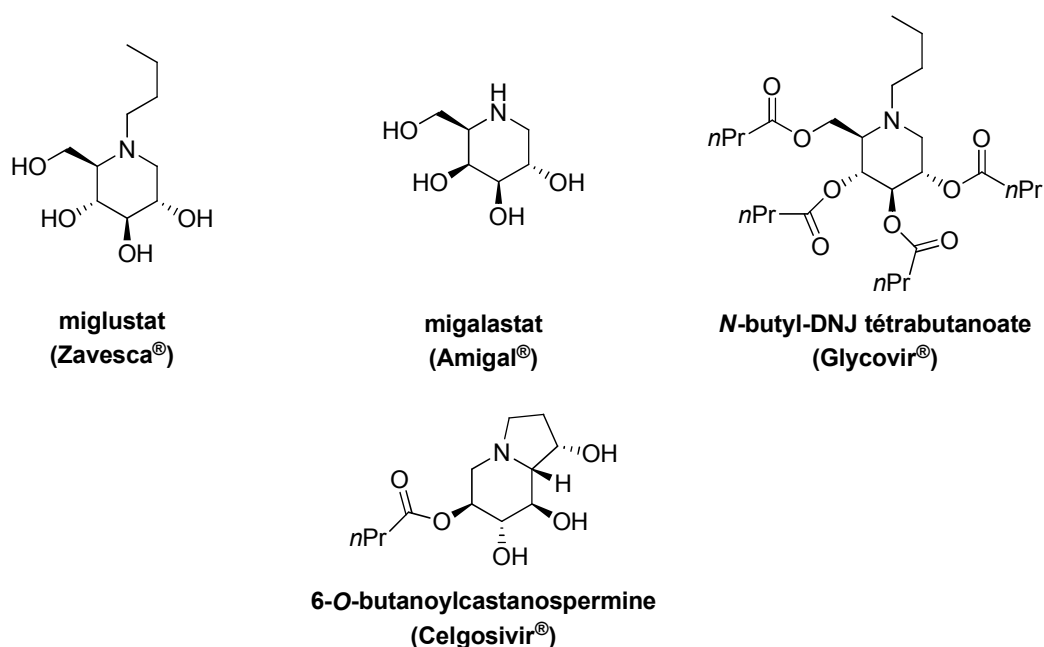


Figure 5

Enfin, à la fin des années 1990, le zanamivir (Relenza[®]) et l'oseltamivir (Tamiflu[®]) ont été développés et commercialisés respectivement par les sociétés Glaxo SmithKline et Roche comme inhibiteurs de neuramidinase (Figure 6). Cette enzyme est une glycosidase essentielle pour la virulence de divers virus de type *Influenza*, responsables de sévères gripes. Le Tamiflu[®] est préconisé en traitement curatif et préventif de pandémies grippales.¹⁶

¹² Cook, C. S.; Karabatsos, P. J.; Schoenhard, G. L.; Karim, A. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 1158–1164.

¹³ Mehta, A.; Zitzmann, N.; Rudd, P. M.; Block, T. M.; Dwek, R. A. *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 17–22.

¹⁴ Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Liu, P. S.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Thym, A. S. *AIDS* **1991**, *5*, 693–698.

¹⁵ Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevila, L. J. *Drugs Fut.* **2005**, *30*, 545–552.

¹⁶ Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330–7334 et références citées.

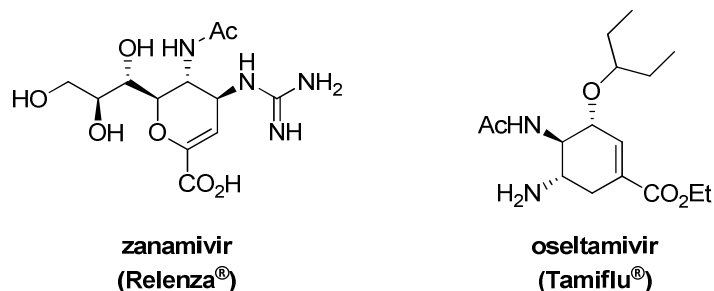


Figure 6

L'exemple de ces quelques médicaments démontre l'importance de la modulation de l'activité de glycosidases spécifiques pour le traitement de diverses maladies (diabète, maladies lysosomales et infections virales). D'autres applications des inhibiteurs de glycosidases ont également été considérées, telles que le ciblage de cellules cancéreuses pour la vectorisation d'agents anti-tumoraux ou pour du diagnostic (détection de tumeurs).¹⁷ Le caractère invasif des cellules tumorales pourrait aussi être réduit par l'inhibition de glycosidases impliquées dans la synthèse de leurs oligosaccharides de surface.¹⁸ Dans le paragraphe suivant, nous présenterons les principales caractéristiques des enzymes glycosidases, leur mode d'action, et les approches ayant permis leur inhibition. Nous ne traiterons pas ici de leur « activation » par des inhibiteurs employés à très faible concentration, qui jouent le rôle de chaperons.¹⁰

II. LES GLYCOSIDASES

II.1. Définition et classification

Une enzyme est une macromolécule d'origine protéique qui joue un rôle de catalyseur biologique, c'est-à-dire un composé qui facilite une réaction biochimique sans en modifier les produits. Elle est capable d'abaisser l'énergie d'activation d'une réaction et ainsi d'accélérer jusqu'à des millions de fois les réactions chimiques du métabolisme. Les enzymes agissent à faible concentration et elles se retrouvent intactes en fin de réaction. Comme toute protéine, une enzyme est synthétisée par les cellules vivantes à partir des informations codées dans l'ADN, ou dans l'ARN dans le cas de certains virus.

Les glycosidases sont des enzymes catalysant l'hydrolyse de glycosides, elles font partie de la famille des hydrolases (E.C. 3).¹⁹ Les autres enzymes essentielles dans la

¹⁷ Wrodnigg, T. M.; Steiner, A. J.; Ueberbacher, B. J. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77–85.

¹⁸ Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanerret, L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1043–1052.

¹⁹ Davies, G., Henrissat, B. *Structure* **1995**, *3*, 853–859.

biosynthèse et/ou la biodégradation des oligosaccharides, les glycosyltransférases et les phosphorylases, sont classées dans la famille des transférases (E.C. 2).

II.2. Structure et mécanisme d'action des glycosidases

La base de données CAZy (Carbohydrate-Active enZYme) recense à ce jour 134 familles de glycosidases, classées d'après leur séquence primaire.²⁰ En plus de la nomenclature codifiée E.C. 3.2.1, elles sont généralement nommées selon le type de substrat dont elles catalysent l'hydrolyse, ou plutôt selon le type de monosaccharide qu'elles libèrent par cette hydrolyse. Ainsi, les glucosidases sont des enzymes catalysant l'hydrolyse d'oligosaccharides glucosylés avec libération de glucose, les mannosidases hydrolysent préférentiellement des oligosaccharides mannosylés, les fucosidases hydrolysent des oligosaccharides fucosylés, etc... Ces enzymes sont capables de distinguer des substrats comportant un même résidu terminal lié au reste du glycoside par une configuration différente. Ainsi, les α -glucosidases hydrolysent préférentiellement des D-glycosides comportant un résidu glucose terminal de configuration anomérique α et les β -glucosidases hydrolysent préférentiellement des D-glycosides comportant un résidu glucose terminal de configuration anomérique β .²¹ La spécificité de ces enzymes est associée à leur structure protéique et à un ensemble d'interactions faibles entre leurs acides aminés et leur substrat. Leur activité catalytique est associée à une stabilisation (également par des interactions de faible énergie) de l'état de transition de la réaction d'hydrolyse du glycoside, qui est supposé être proche d'un intermédiaire oxocarbenium (en violet, Schéma 3).²²

²⁰ <http://www.cazy.org>

²¹ Borges de Melo, E.; da Silveira Gomes, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277–10302.

²² (a) McCarter, J. D.; Withers, G. S. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 885–892. (b) Wang, Q.; Graham, R. W.; Trimbur, D.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11594–11595. (c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18.

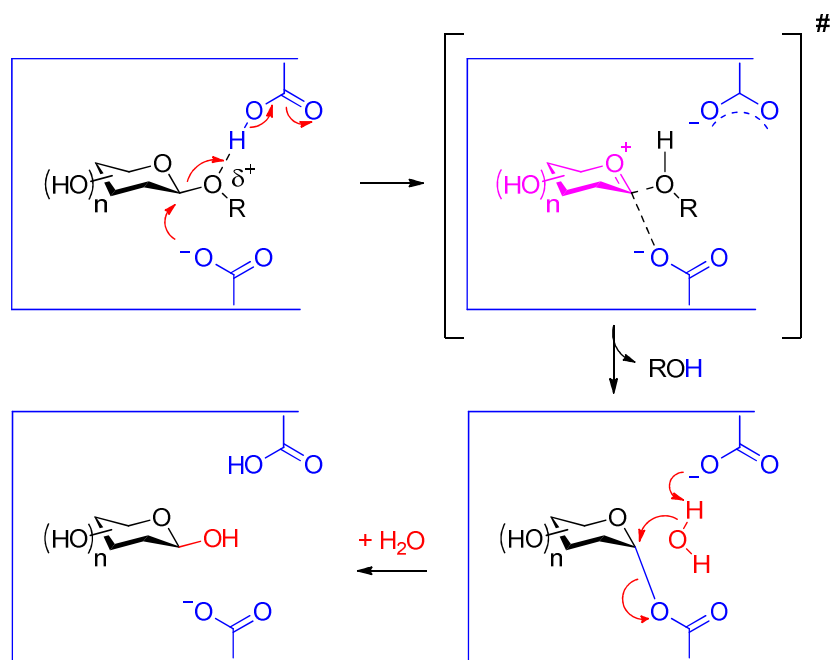


Schéma 3

L'hydrolyse des glycosides peut avoir lieu selon deux mécanismes distincts, avec rétention ou inversion de configuration.²² Le premier cas (cf. Schéma 3) est le plus répandu. Dans les deux cas, une paire d'acides carboxyliques située au niveau du site actif de l'enzyme permet la catalyse. La première fonction carboxylique joue le rôle de catalyseur acide et l'autre de catalyseur nucléophile.

II.3. Inhibition de glycosidases

L'inhibition sélective de certaines glycosidases, notamment celles situées dans les organites cellulaires tels que le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi permet de moduler la maturation post-traductionnelle des glycoprotéines. Nous l'avons vu, les glycoprotéines jouent un rôle très important dans le développement et la progression de certaines maladies. Aussi, de nombreuses équipes se sont engagées dans la recherche d'inhibiteurs de glycosidases puissants, mais surtout sélectifs de glycosidases spécifiques, qui permettraient la modification de la biosynthèse d'oligosaccharides ou glycoconjugués ciblés, en affectant le moins possible le fonctionnement cellulaire normal. Ces études peuvent viser la découverte de nouveaux médicaments, mais aussi une meilleure compréhension biochimique des mécanismes d'élaboration et de métabolisation des glycoconjugués.²³ L'industrie pharmaceutique s'intéresse également à l'inhibition de glycosidases pour

²³ (a) Lopez, O. M.-M.; Martos, S.; Gonzalez-Benjumea, A. *Carbohydrate Chem.* **2012**, *38*, 215–262. (b) Gloster, T. M. *Biochem. Soc. Trans.* **2012**, *40*, 913–928.

développer des thérapies innovantes, comme en témoignent les brevets récents déposés dans ce domaine.²⁴

II.3.a. Evaluation du pouvoir inhibiteur d'une molécule

La plupart des molécules inhibitrices de glycosidases sont des inhibiteurs compétitifs, c'est à dire qu'elles sont reconnues par le site catalytique de ces enzymes. Cette reconnaissance est due à leur analogie structurale avec les substrats naturels. Pour qu'ils soient efficaces, les inhibiteurs doivent non seulement être reconnus par le site actif de l'enzyme, mais ils doivent aussi avoir une affinité plus importante que les substrats naturels. L'affinité relative des inhibiteurs vis-à-vis du site actif d'une enzyme par rapport à un substrat peut être mesurée. Pour cela, il faut mettre en compétition une quantité définie de cette molécule (gamme de concentrations en inhibiteur potentiel) avec une quantité définie de substrat associé à une molécule « étiquette » en présence de l'enzyme. Si l'activité de l'enzyme n'est pas inhibée, le substrat est hydrolysé, libérant l'étiquette (dont la concentration peut être évaluée par spectrophotométrie), tandis que si elle est inhibée la concentration en étiquette libérée sera inversement proportionnelle à l'importance de l'inhibition. Ce type de test a été largement développé depuis le début des années 80.²⁵

Il existe trois manières de présenter les résultats de l'inhibition d'une enzyme. Le pourcentage d'inhibition à une concentration donnée est la première information qui peut être obtenue. Si les produits testés induisent une forte inhibition de l'activité enzymatique, leur concentration inhibitrice médiane (IC_{50}) et leur constante d'inhibition (K_i) seront déterminées.

La concentration inhibitrice médiane mesure l'efficacité d'un composé pour inhiber une fonction biologique. Dans le cas d'une activité enzymatique, cette mesure quantitative indique quelle concentration en inhibiteur (exprimée en mole par litre) est nécessaire pour induire une diminution de la vitesse initiale v_0 de transformation d'un substrat par un facteur 2. La vitesse initiale se calcule à partir de la densité optique (DO) observée par analyse spectrophotométrique. La valeur de l' IC_{50} est dépendante de la concentration en substrat dans le milieu lors de la réaction enzymatique.

²⁴ Bras, N. F.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Ramos, M. J.; Fernandes, P. A. *Expert. Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857–874.

²⁵ (a) Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593–597. (b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806–6812.

L'affinité d'un inhibiteur pour une enzyme est donnée par la constante d'inhibition, qui correspond à la constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur (Schéma 4). Ainsi, l'affinité d'un inhibiteur est d'autant plus grande que la constante K_i est petite.

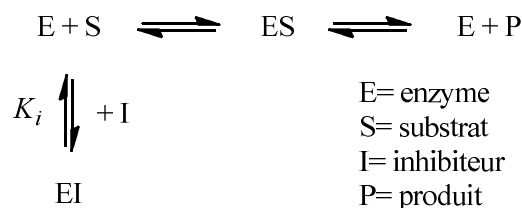


Schéma 4

II.3.b. Conception d'inhibiteurs de glycosidases

Les principes de Pauling et Wolfenden énoncent que les mimes de l'état de transition sont en général de meilleurs inhibiteurs d'enzymes que les mimes de substrat.²⁶ Les enzymes agissent en stabilisant les états de transition pour diminuer l'énergie d'activation des transformations biochimiques, et leur structure est donc particulièrement affine pour ces structures de haute énergie.²⁷ Selon ce principe, des molécules susceptibles de mimer les intermédiaires réactionnels proches de l'état de transition devraient être de bons inhibiteurs d'enzymes.²⁸ La plupart des molécules évaluées comme inhibiteurs de glycosidases sont des molécules mimant un oxocarbenium, c'est à dire un intermédiaire proche de l'état de transition des réactions catalysées par ces enzymes (cf. Schéma 3).²⁹ On retrouve parmi ces molécules différentes classes de glycomimétiques telles que les carbasucres (dont font partie l'acarbose, le voglibose et l'oseltamivir, cf. Figures 4 et 6), des thiosucres (par exemple le salacinol³⁰ ou le kotalanol,³¹ Figure 7), ou les iminosucres³² (par exemple le miglitol ou le miglustat, cf. Figure 4 et 5). Cette dernière classe de glycomimétiques est des plus prometteuses pour des applications thérapeutiques:^{9,33} nous lui dédions le paragraphe suivant de ce chapitre.

²⁶ (a) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375–1377. (b) Wolfenden, R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 10–18.

²⁷ Pour une mini-revue sur la théorie de l'état de transition voir : Schramm, V. L. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 28297–28300.

²⁸ On notera que les états de transition sont des espèces virtuelles de haute énergie, non isolables, c'est pourquoi les inhibiteurs sont plutôt des mimes d'intermédiaires réactionnels proches de ces états de transition.

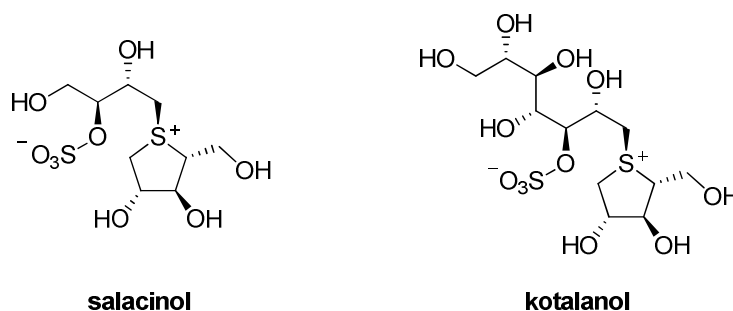
²⁹ Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305–320.

³⁰ (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8367–8370. (b) Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1547–1554.

³¹ (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339–1340.

³² (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; Wiley, Chichester, **2007**. (b) Stütz, A. E. *Iminosugars as glycosidase inhibitors: nojirimycin and beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

³³ Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 107–118.

**Figure 7**

Une approche classique pour la conception rationnelle d'inhibiteurs d'enzymes consiste à établir dans un premier temps la structure tridimensionnelle de l'enzyme, souvent par cristallisation et diffraction de rayons X, puis de définir la topologie de son site actif (notamment par modélisation moléculaire). Une fois cette topologie connue, une optimisation de la structure des inhibiteurs peut être envisagée. Dans le cas des glycosidases, même si de nombreuses structures sont reportées dans les bases de données de type PDB (Protein Data Bank, www.rcsb.org), peu d'enzymes humaines, d'intérêt thérapeutique, ont été cristallisées. Ainsi, à notre connaissance, les structures cristallines de seulement 4 glycosidases d'origine humaine ont été établies à ce jour. Les premières ont été celles d'une β -glucocérébrosidase (CBG, EC 3.2.1.45),³⁴ une β -glucosidase impliquée dans la maladie de Gaucher, et celle de l' α -amylase pancréatique (HPA, EC 3.2.1.1),³⁵ une α -glucosidase dont l'inhibition peut avoir des applications dans le traitement du diabète de type II. Plus récemment, les structures cristallines de la maltase glucoamylase (MGAM, EC 3.2.1.20)³⁶ et de la sucrase isomaltase (SI, EC 3.2.1.48 et EC 3.2.1.10),³⁷ des enzymes intestinales humaines ont également été établies par diffraction des rayons X. Une seule mannosidase d'origine humaine, l' α -

³⁴ (a) Dvir, H.; Harel, M.; McCarthy, A. A.; Tokar, L.; Silman, I.; Futerman, A. H.; Sussman, J. L. *EMBO Rep.* **2003**, *4*, 704–709. (b) Brumshstein, B.; Greenblatt, H. M.; Butters, T. D.; Shaaltiel, Y.; Aviezer, D.; Silman, I.; Futerman, A. H.; Sussman, J. L. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 29052–29058. (c) Lieberman, R. L.; Wustman, B. A.; Huertas, P.; Powe, A. C.; Pine, C. W.; Khanna, R.; Schlossmacher, M. G.; Ringe, D.; Petsko, G. A. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 101–107. (d) Hayashi, Y.; Okino, N.; Kakuta, Y.; Shikanai, T.; Tani, M.; Narimatsu, H.; Ito, M. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 30889–30900. (e) Tribolo, S.; Berrin, J. -G.; Kroon, P. A.; Czjzek, M.; Juge, N. *J. Mol. Biol.* **2007**, *370*, 964–975. (f) Noguchi, J.; Hayashi, Y.; Baba, Y.; Okino, N.; Kimura, M.; Ito, M.; Kakuta, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *374*, 549–552.

³⁵ Numao, S.; Damager, I.; Li, C.; Wrodnigg, T. M.; Begum, A.; Overall, C. M.; Brayer, G. D.; Withers, S. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 48282–48291.

³⁶ (a) Sim, L.; Quezada-Calvillo, R.; Sterchi, E. E.; Nichols, B. L.; Rose, D. R. *J. Mol. Biol.* **2008**, *375*, 782–792. (b) Sim, L.; Jayakanthan, K.; Mohan, S.; Nasi, R.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M.; Rose, D. R. *Biochemistry*, **2010**, *49*, 443–451.

³⁷ Sim, L.; Willemsma, C.; Mohan, S.; Naim, H. Y.; Pinto, B. M.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 17763–71770.

mannosidase I du réticulum endoplasmique (ERManI, EC 3.2.1.113) a été cristallisée à ce jour.³⁸

À l'heure actuelle, la conception rationnelle d'inhibiteurs de glycosidases par modélisation moléculaire a été relativement peu développée.³⁹ C'est plutôt sur des bases empiriques et intuitives que la conception de nouvelles molécules potentiellement inhibitrices de glycosidases a été proposée. De nombreux composés glycomimétiques ont été préparés, pour mesurer leur affinité vis-à-vis de panels de glycosidases et en tirer des informations sur les relations structure-activité au sein d'une famille donnée. Cependant, il reste difficile de prévoir l'activité inhibitrice de glycosidases d'un composé avant de l'avoir testé.

III. LES IMINOSUCRES

III.1. Définition et mode d'action

Les iminosucres sont des molécules cycliques polyhydroxylées (glycomimétiques) comportant un atome d'azote (basique) endocyclique. À pH physiologique, cet atome d'azote est sous forme protonée.⁴⁰ Les iminosucres protonés peuvent mimer la structure cyclique polyhydroxylée (à 5 ou 6 chaînons) et la charge positive de l'ion oxocarbenium (proche de l'état de transition) intermédiaire de haute énergie dans les réactions de glycosylation (et de la réaction inverse d'hydrolyse, cf. Schéma 2). Il est généralement admis que cette capacité de mimer l'état de transition des réactions catalysées par les glycosidases et glycosyltransférases (Figure 8) est responsable de leur pouvoir inhibiteur de ces enzymes.

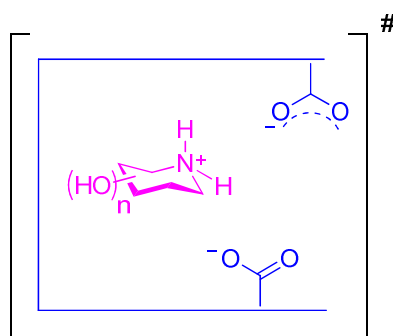


Figure 8

³⁸ (a) Vallée, F.; Karaveg, K.; Herscovics, A.; Moremen, K. W.; Howell, P. L. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 41287–41298. (b) Karaveg, K.; Siriwardena, A.; Tempel, W.; Liu, Z. J.; Glushka, J.; Wang, B. C.; Moremen, K. W. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 16197–16207.

³⁹ Voir par exemple: (a) Tomich, C. H.; da Silva, P.; Carvalho, I.; Taft, C. A. *J. Comput. Aid. Mol. Design* **2005**, *19*, 83–92. (b) Pistarà, V.; Rescifina, A.; Punzo, F.; Greco, G.; Barbera, V.; Corsaro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7278–7287. (c) Tanabe, G.; Nakamura, S.; Tsutsui, N.; Balakishan, G.; Xie, W.; Tsuchiya, S.; Akaki, J.; Morikawa, T.; Ninomiya, K.; Nakanishi, I.; Yoshikawa, M.; Muraoka, O. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8646–8648.

⁴⁰ Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1–8.

Les différentes enzymes impliquées dans la biosynthèse des oligosaccharides peuvent présenter des similitudes dans leur mécanisme d'action, et il est parfois difficile d'inhiber sélectivement un type spécifique d'enzyme.⁴ La reconnaissance préférentielle d'un iminosucre par une enzyme spécifique dépend souvent de la configuration de ses centres stéréogènes et de sa conformation, induisant une orientation adéquate de ces fonctions hydroxyles pour mimer au mieux l'oxocarbénium dérivé du substrat naturel de cette enzyme. Ainsi, on peut s'attendre à ce que les iminosucres de structure se rapprochant de celle du D-glucose inhibent préférentiellement des glucosidases, que des iminosucres avec des structures proches de celle du D-mannose ou du D-galactose inhibent des mannosidases et des galactosidases respectivement. Ceci est souvent le cas, cependant, il existe de nombreuses exceptions à cette règle (Figure 9).⁴¹ Par exemple la *L-althro*-DNJ, de configuration proche de celle du mannose, s'est révélée être un mauvais inhibiteur d' α - et β -mannosidases (< 50% d'inhibition à 1 mM). La *L-ido*-DNJ et la *L-isofagomine*, de configuration proche de celle du glucose, sont de mauvais inhibiteurs d' α - et β -glucosidases (< 50% d'inhibition à 1 mM).

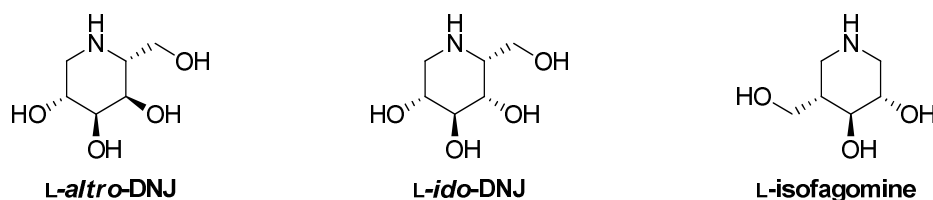


Figure 9

Il est difficile de prévoir l'activité des iminosucres vis-à-vis de glycosidases. Aussi, les nouvelles molécules sont souvent testées sur tout un panel de ces enzymes, afin d'évaluer non seulement leur affinité vis-à-vis de chaque type (glucosidases, mannosidases, galactosidases, fucosidases, etc....) mais également leur spécificité. Par ailleurs, les iminosucres peuvent également inhiber d'autres enzymes faisant intervenir un état de transition de type oxocarbénium dans leur mécanisme d'action, telles que les glycosyltransférases,⁴² les glyco-gène-phosphorylases,⁴³ mais aussi certaines métalloprotéinases.⁴⁴

⁴¹ (a) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036–2044. (b) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 223–229. (c) Simone, M. I.; Soengas, R. G.; Jenkinson, S. F.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 401–408.

⁴² (a) Wong, C. H.; Dumas, D. P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S. J.; Weston, B. W.; Lowe, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7321–7322. (b) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541–560.

⁴³ Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940–947.

⁴⁴ Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930–1938.

III.2. Structure chimique des iminosucres

Les iminosucres ont souvent été répartis en cinq classes chimiques : les pipéridines, les pyrrolidines, les indolizidines, les pyrrolizidines et les nortropanes (Figure 10).³² Dans chacune de ces classes, il existe des molécules de synthèse, comme les médicaments décrits dans le paragraphe I.3, mais il existe aussi de nombreuses molécules naturelles. Ces dernières sont aussi appelées alcaloïdes polyhydroxylés. Elles ont souvent été isolées de plantes ou de bactéries, et se sont aussi révélées inhibitrices de glycosidases.⁴⁵

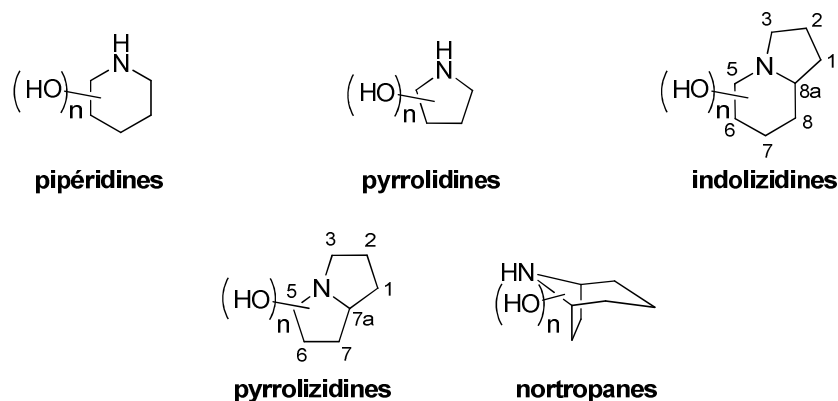


Figure 10

En plus de ces 5 « grandes classes » d'iminosucres, d'autres hétérocycles polyhydroxylés apparentés ont été évalués comme inhibiteurs de glycosidases. Il s'agit de monocycles azétidines, azépanes, et azocanes (comportant respectivement 4, 7, ou 8 chaînons) ou encore de bicycles tels que les conidines et les quinolizidines (Figure 11).

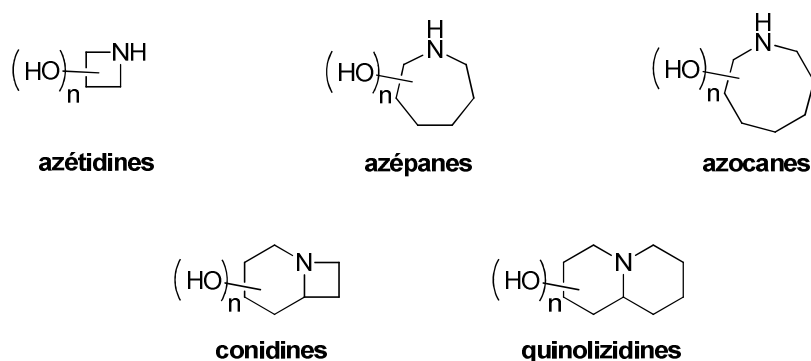


Figure 11

⁴⁵ (a) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *29*, 265–295.
 (b) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.

III.3. Principaux iminosucres naturels et analogues synthétiques

III.3.a. *Les pipéridines*

Le premier iminosucre mentionné dans la littérature est la 1-déoxynojoirimycine (DNJ, Figure 12), préparée par le chimiste H. Paulsen en 1966.⁴⁶ Quelques mois plus tard, le groupe d'Inouye, isolait la nojoirimycine (NJ, Figure 12) d'extraits de bouillons de culture de *Streptomyces roseochromogenes* et *Streptomyces lavendulae* SF-425 et montrait son activité antibiotique.⁴⁷ Ce groupe japonais a réalisé la synthèse de la NJ et aussi de la DNJ, par réduction de cette dernière.⁴⁸

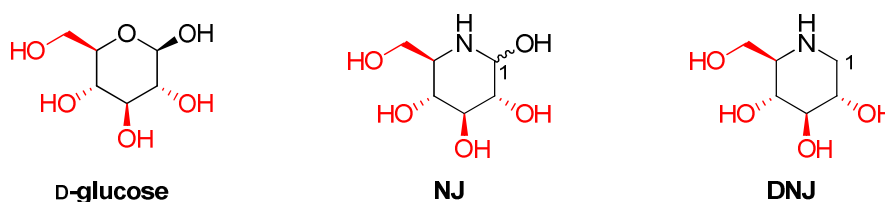


Figure 12

On peut noter que la NJ possède une forte analogie structurale avec le D-glucose, et elle est un bon inhibiteur d' α -glucosidases (IC_{50} = 9 μ M) et β -glucosidases (IC_{50} = 19 μ M) de lysosomes humains.⁴⁹ Cependant, cette molécule présente une certaine instabilité, due à la présence de son hydroxyle en position C-1. Cet hydroxyle n'est pas essentiel pour l'activité inhibitrice de glycosidases, étant donné que la DNJ est un meilleur inhibiteur d' α -glucosidases que la NJ (maltase, isomaltase, enzymes lysosomales, glucosidases II du réticulum endoplasmique de mammifères...), avec des IC_{50} comprises entre 0,3 et 42 μ M.⁵⁰

Dès les années 70, de nombreuses équipes ont synthétisé ou isolé de sources naturelles des analogues de la NJ et de la DNJ et les ont testés sur différentes glycosidases. C'est ainsi que la fagomine,⁵⁰ l' α -homonjoirimycine⁵¹ (α -HNJ), et la *N*-butyl-DNJ¹⁴ ont été identifiées comme inhibiteurs puissants de glucosidases (Figure 13). Tandis que les deux premières sont d'origine végétale (la fagomine a été isolée de mûriers et l' α -HNJ de lianes néotropicales), la *N*-butyl-DNJ est une molécule de synthèse.

⁴⁶ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 495–510.

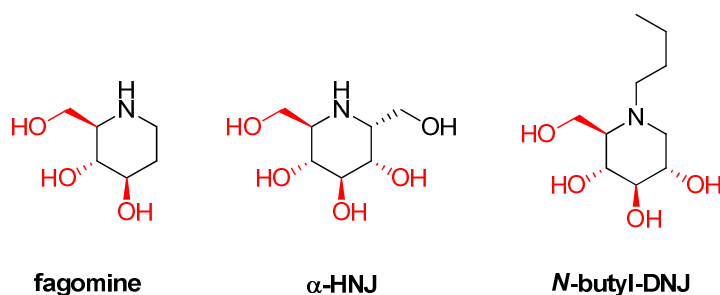
⁴⁷ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, 19, 288–292.

⁴⁸ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2125–2144.

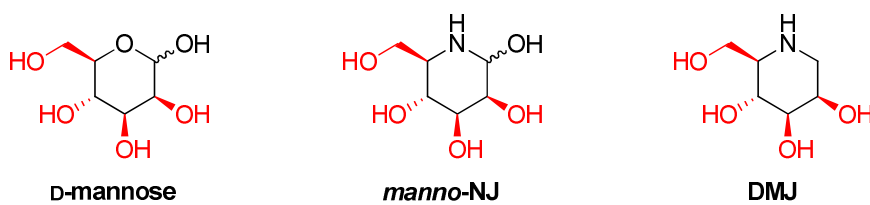
⁴⁹ Voir référence 32a, pp. 8.

⁵⁰ Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3701–3706.

⁵¹ Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6483–6485.

**Figure 13**

La nojirimycine B (*manno-NJ*, Figure 14) a été découverte une vingtaine d'années après la NJ, aussi dans des bouillons de culture d'espèces de *Streptomyces*, puis dans différentes plantes et microorganismes.^{45a} Son analogue dépourvu d'hydroxyle en position C-1, la 1-déoxy-mannojirimycine (DMJ, Figure 14), a été isolé des graines de *Lonchocarpus sericeus*.⁵² Ces deux molécules, de configuration D-manno, sont inhibitrices d' α -mannosidases (respectivement 90% à 1 mM et 50% d'inhibition à 1 μ M).^{53,54}

**Figure 14**

III.3.b. Les pyrrolidines

Bien qu'il n'existe pas encore de médicament dans cette série, les pyrrolidines polyhydroxylées peuvent aussi mimer l'état de transition des glycosidases, et leur activité vis-à-vis de ces enzymes a fait l'objet de nombreuses études. Le 2,5-didéoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP, Figure 15), a été la première molécule de cette série à être isolée de source naturelle.⁵⁵ Le DMDP est un puissant inhibiteur d' α -glucosidases de levure (IC_{50} = 3,3 μ M).⁵⁶ Il est aussi inhibiteur des α - et β -glucosidases de mammifères (IC_{50} = 20 à 71 μ M),⁵⁷ et de glucosidase I de haricot (IC_{50} = 40 μ M).⁵⁸ De façon surprenante, son énantiomère L (L-DMDP,

⁵² Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiewicz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 977–978.

⁵³ Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 155–161.

⁵⁴ Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055–3063.

⁵⁵ Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747–749.

⁵⁶ Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Shing, T. K. M.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953–1955.

⁵⁷ Scofield, A. M.; Fellows, L. E.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Life Sci.* **1986**, *39*, 645–650.

⁵⁸ Wrodnigg, T. M. *Monat. Chem.* **2002**, *133*, 393–426.

Figure 15), s'est avéré être un inhibiteur plus puissant et plus spécifique que le produit naturel (DMDP) sur diverses α -glucosidases ($0,05 < IC_{50} < 1,5 \mu M$).⁵⁹

Le 1,4-didéoxy-1,4-imino-D-arabinitol (DAB, Figure 15)⁶⁰ est également un bon inhibiteur d' α -glucosidases de levure ($IC_{50} = 0,18 \mu M$),⁶¹ mais aussi de l' α -glucosidase II du réticulum endoplasmique ($IC_{50} = 20 \mu M$), des α -mannosidases I et II de Golgi ($IC_{50} = 53$ et $46 \mu M$ respectivement) d'origine mammifère, et des α -glucosidases digestives ($4,8 < IC_{50} < 25 \mu M$).⁵⁰ Il n'est donc pas sélectif et son administration entraînerait trop d'effets secondaires. Son énantiomère, le LAB (Figure 15), est un inhibiteur encore plus puissant d' α -glucosidases digestives de mammifères ($0,08 < IC_{50} < 1,7 \mu M$).^{41b}

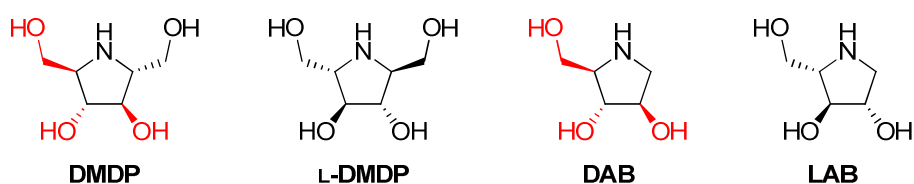


Figure 15

III.3.c. Les indolizidines

Dans les années 70, la toxicité des plantes *Swainsona canescens* et *Castanospermum australe* sur le bétail australien attira l'attention des chercheurs. En effet les animaux se nourrissant de ces plantes développèrent un syndrome appelé « pea struck » (Australie) ou encore « locoïsm » (Amérique du Nord). Ce syndrôme est responsable d'une accumulation d'oligomannoses (**D**, cf. Schéma 1) dans les lysosomes ce qui provoque des troubles neuronaux (dystrophie des axones, vacuolation neuronale, perte de fonction cellulaire) pouvant conduire à la mort.^{45a} L'isolement de la swainsonine⁶² en 1979, puis de la castanospermine⁶³ (Figure 16) a permis d'identifier deux des substances responsables des pertes importantes de bétail.

⁵⁹ Yu, C. -Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M. -X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1936–1937.

⁶⁰ Nash, R. J.; Arthur Bell, E.; Michael Williams, J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1620–1622.

⁶¹ Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5685–5692.

⁶² Colegate, S.; Dorling, P.; Huxtable, C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257–2264.

⁶³ Hohenschutz, D. L.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811–814.

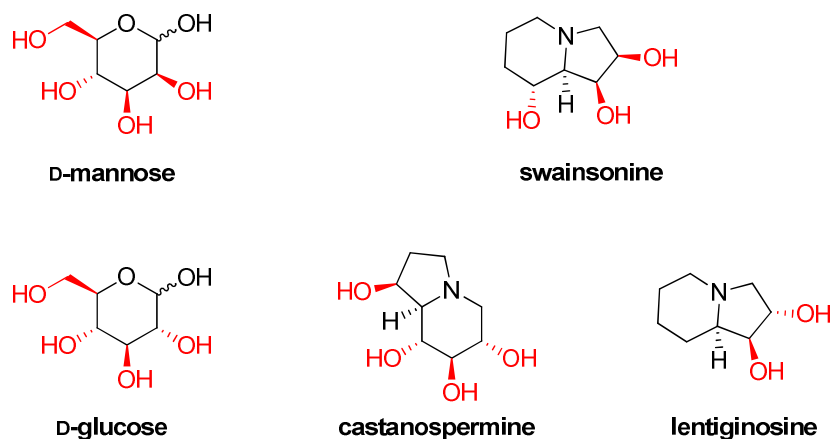


Figure 16

Ces deux molécules sont des indolizidines, et peuvent être vues comme des iminosucres, de configuration D-manno et D-gluco respectivement (Figure 16). En effet, il s'est avéré que la forte toxicité de la swainsonine pouvait être attribuée à son puissant pouvoir inhibiteur d' α -mannosidases des lysosomes ($IC_{50} = 0,2 \mu M$), provoquant des dysfonctionnements du catabolisme des glycolipides.⁶⁴ La castanospermine, quant à elle, est un bon inhibiteur d' α - ($K_i = 0,1 \mu M$) et β -glucosidases ($K_i = 7 \mu M$) lysosomales de foie humain.⁶⁵ Elle inhibe également les glycosidases virales, et cette activité est à l'origine du développement du Celgosivir® (cf. Figure 5).¹⁵ Elle servira de référence pour évaluer les nouveaux iminosucres préparés pendant ce travail. La lentiginosine (Figure 16), isolée des feuilles d'*Astragalus lentiginosus*⁶⁶ est un inhibiteur spécifique d'amyloglucosidases ($K_i = 10 \mu M$).^{25b}

L'analogie des composés bicycliques polyhydroxylés avec des monosaccharides est moins évidente qu'avec les dérivés pipéridiniques ou pyrrolidiniques. Cependant les iminosucres bicycliques présentent souvent une meilleure spécificité dans leurs propriétés inhibitrices de glycosidases. Ceci peut être expliqué en partie par leur rigidité conformationnelle, imposée par la présence de deux cycles accolés l'un à l'autre.

⁶⁴ Tulsiani, D. R. P.; Broquist, H. P.; Touster, O. *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, 236, 427–434.

⁶⁵ Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, 251, 450–457.

⁶⁶ Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, 29, 1886–1891.

III.3.d. *Les pyrrolizidines*

Les premières pyrrolizidines polyhydroxylées isolées de source naturelle ont été l'aléxine⁶⁷ (extraite d'*Alexa leiopetala*) et l'australine⁶⁸ (ou 7a-épi-aléxine, extraite des graines de *Castanospermum australe*, Figure 17). L'aléxine est un inhibiteur de glycosidases digestives de souris ($IC_{50} = 0,33 \mu M$).⁶⁷ L'australine peut être vue comme une forme contractée de la castanospermine mais son pouvoir inhibiteur des α -glucosidases est significativement plus faible ($IC_{50} = 330 \mu M$).^{69,70} Par contre, la casuarine (isolée de l'écorce de *Casuarina equisetifolia*, Figure 17) est un puissant inhibiteur de la maltase digestive de rat et de l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* ($IC_{50} = 0,7 \mu M$ dans les deux cas).⁶⁹

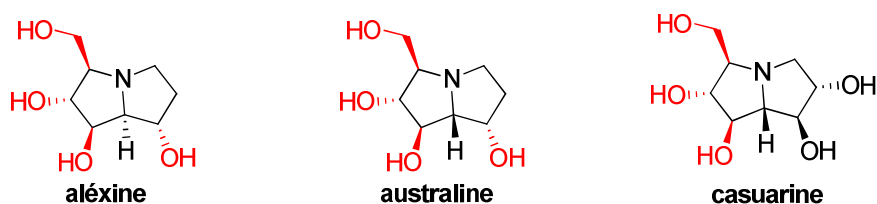


Figure 17

Plus récemment, les hyacinthacines ont été isolées de différentes variétés de jacinthes.⁷¹ Parmi elles, la (+)-hyacinthacine A₂ (Figure 18), isolée de bulbes de *Muscari armeniacum*, s'est révélée être inhibiteur de l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* ($IC_{50} = 8,6 \mu M$). L'uniflorine A (Figure 18), analogue pentahydroxylé épimère en C-6 de la casuarine, est un inhibiteur modeste d' α -glucosidases de *Saccharomyces cerevisiae* et *Bacillus stearothermophilus* ($IC_{50} = 34 \mu M$ et $28 \mu M$ respectivement), ainsi que de l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* (97% à $0,7 \mu M$).⁷²

⁶⁷ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2487–2490.

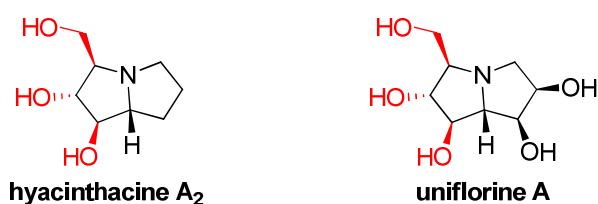
⁶⁸ (a) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1198–1206. (b) Bonaccini, C.; Chioccioli, M.; Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Lo Re, D.; Soldaini, G.; Vogel, P.; Bello, C.; Goti, A.; Gratteri, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5574–5585.

⁶⁹ Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 325–331.

⁷⁰ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, 29, 111–114.

⁷¹ Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1–8.

⁷² Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9340–9347.

**Figure 18**

III.3.e. *Les nortropanes*

Les calystégines (nortropanes polyhydroxylés) sont la dernière classe d'iminosucres naturels à avoir été découverte, en 1988.⁷³ Elles comportent deux à cinq groupements hydroxyles, une fonction aminocétal (hémiaminal) et un centre quaternaire à la jonction des deux cycles,⁶⁹ et sont abondantes dans les racines de *Calystegia sepium*, *Convolvulus arvensis* et *Atropa belladonna*. Les calystégines sont classées en trois groupes, calystégine A, B, C suivant le nombre de groupements hydroxyles portés par la molécule. La calystégine A₃⁷⁴ (Figure 19) est un inhibiteur de tréhalase ($IC_{50}= 13 \mu M$) et de β -glucosidases ($IC_{50}= 30 \mu M$)⁷⁵ ainsi que de la glucocérébrosidase humaine ($IC_{50}= 3,1 \mu M$).⁷⁶ La calystégine N₁ est inhibitrice de β -glucosidases et de tréhalase ($14 < IC_{50} < 34 \mu M$ et $IC_{50}= 100 \mu M$, respectivement)^{45a} mais à des degrés moindres que son produit d'hydrolyse, la calystégine B₂ ($1,2 < IC_{50} < 55 \mu M$ et $IC_{50}= 5,3 \mu M$, respectivement, Figure 19).⁷⁷ Tout récemment il a été montré de la calystégine B₂ était un bon inhibiteur de β -glucocérébrosidase avec une IC_{50} de $5,1 \mu M$.⁷⁸

Par ailleurs, certaines molécules de la famille se sont révélées être de puissants inhibiteurs sélectifs d' α -mannosidases cytoplasmiques de foie de rat (calystégine B₃, $IC_{50}= 8,7 \mu M$, Figure 19).⁷⁹

⁷³ Draeger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211–223.

⁷⁴ Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I. Tepfer, D. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125–2127.

⁷⁵ Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369–376.

⁷⁶ Chang, H.-H.; Asano, N.; Ishii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J.-Q. *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082–4092.

⁷⁷ Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 169–178.

⁷⁸ Kato, A.; Nakagome, I.; Nakagawa, S.; Koike, Y.; Nash, R. J.; Adachi, I.; Hirono, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2435–2441.

⁷⁹ Zhang, Z.-L.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Hu X.-G.; Yu, C.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7713–7719.

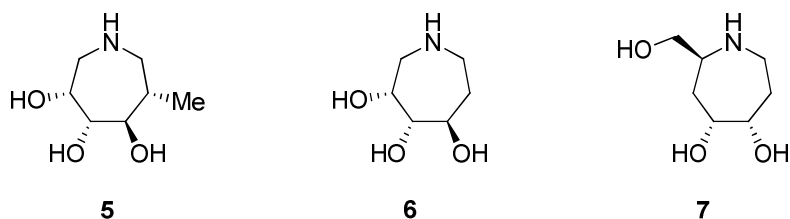


Figure 21

Très récemment, 22 nouveaux azépanes substitués par une longue chaîne alkyle au niveau de leur atome d'azote ou en position C-2 ont été préparés et évalués sur un large panel de glycosidases.⁸⁶ Ces produits sont en général de faibles inhibiteurs des enzymes testées (α -glucosidases, α -galactosidases, α - et β -mannosidases...). L'introduction d'une longue chaîne alkyle sur ces molécules les rend plus sélectives des β -glycosidases par rapport aux azépanes parents (non alkylés).

III.4.b. Les azocanes

Il existe peu d'exemples d'azocanes polyhydroxylés, et comme les azépanes ces iminosucres sont en général de moins bons inhibiteurs de glycosidases que leurs analogues à 6 chaînons (Figure 22). L'azocane tétrahydroxylé **8** est un faible inhibiteur d' α - et β -glucosidases (< 37% d'inhibition à 1 mM).⁸⁷ L'azocane **9** est aussi un inhibiteur faible, mais sélectif, de β -glucosidase d'amande (IC_{50} = 87 μ M).⁸⁸

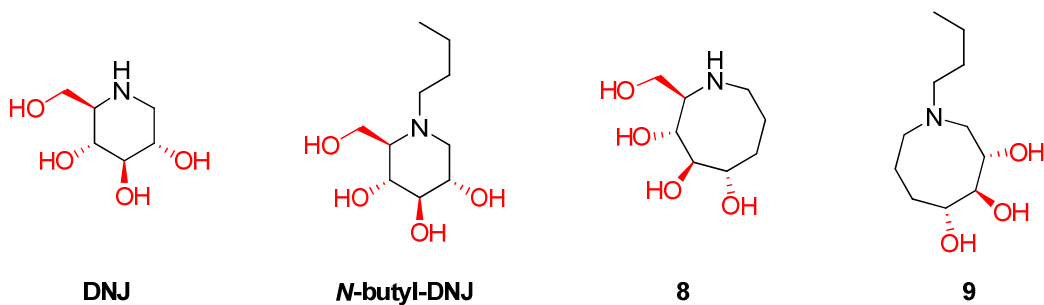


Figure 22

III.4.c. Les azétidines

La synthèse et l'évaluation d'azétidines polyhydroxylées comme inhibiteurs potentiels de glycosidases sont très récentes. Les azétidines de Kato et Fleet, comportant un hydroxyle

⁸⁶ Désiré, J.; Mondon, M.; Fontelle, N.; Nakagawa, S.; Hirokami, Y.; Adachi, I.; Iwaki, R.; Fleet, G. W. J.; Alonzi, D. S.; Twigg, G.; Butters, T. D.; Bertrand, J.; Cendret, V.; Becq, F.; Norez, C.; Marrot, J.; Kato, A.; Blériot, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8977–8996.

⁸⁷ Godin, G.; Garnier, E.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 579–581.

⁸⁸ Lee, J. C.; Francis, S.; Dutta, D.; Gupta, V.; Yang, Y.; Zhu, J. -Y.; Tash, J. S.; Schönbrunn, E.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3082–3098.

en C-3 et une chaîne hydroxyalkyle ou aucun substituant en C-2 et C-4 (cf. **10-14**, Figure 23) se sont révélées être de mauvais inhibiteurs de glycosidases en général.⁸⁹

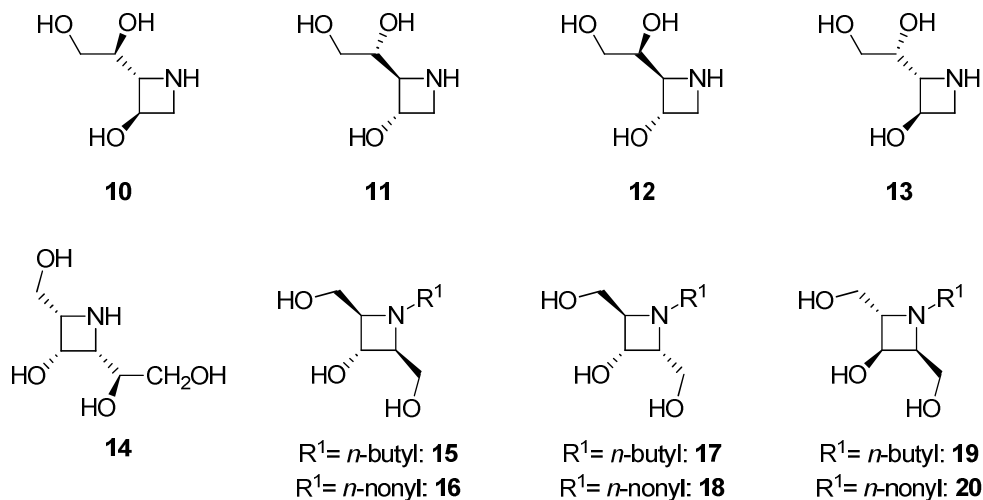


Figure 23

Par contre, l'azétidine 2,3,4-trihydroxylée **16** (Figure 23), préparée par le groupe de Georg, est un inhibiteur puissant d' α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* (IC_{50} = 0,6 μ M) et est aussi un inhibiteur de β -glucosidase d'amandes (IC_{50} = 20 μ M).⁸⁸ La taille de la chaîne (*N-n*-nonyle) portée par l'atome d'azote semble essentielle à cette activité inhibitrice de glycosidases, l'analogue **15** n'étant pas inhibiteur de ces glycosidases.

III.4.d. Les conidines

Peu de conidines polyhydroxylées ont été décrites à ce jour. Les bicycles **21** et **22** de Dhavale⁹⁰ ou **23** préparé par Kato et Fleet^{89b} sont tous de faibles inhibiteurs de glycosidases, avec des IC_{50} supérieures à 60 mM (Figure 24).

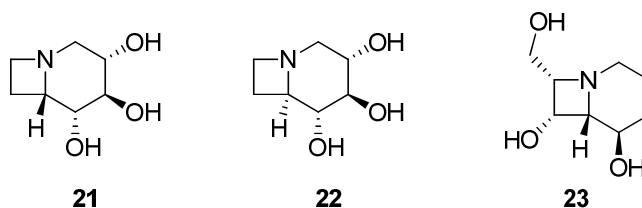


Figure 24

⁸⁹ (a) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araujo, N.; Jenkinson, S. F.; Rutherford, C.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Yu, C.-Y.; Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5834–5837. (b) Araujo, N.; Jenkinson, S. F.; Martinez, R. F.; Glawar, A. F. G.; Wormald, M. R.; Butters, T. D.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Yoshihara, A.; Akimitsu, K.; Izumori, K.; Fleet, G. W. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 4174–4177.

⁹⁰ Sanap, S. P.; Ghosh, S.; Jabgunde, A. M.; Pinjari, R. V.; Gejji, S. P.; Singh, S.; Chopade, B. A.; Dhavale, D. *D. Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3307–3315.

III.4.e. *Les quinolizidines*

Des quinolizidines polyhydroxylées ont également été évaluées comme inhibiteurs de glycosidases. Dès 1991, Liu rapportait la synthèse de la quinolizidine **24** (Figure 25) qui s'est révélée être un puissant inhibiteur d' α -glucosidase I de rein de porc (IC_{50} = 0,15 μ M), activité à associer à sa forte ressemblance avec la castanospermine (IC_{50} = 0,3 μ M).⁹¹

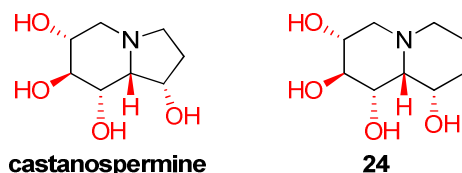


Figure 25

Par contre, les quinolizidines **25-28** (Figure 26) de configuration inverse en jonction de cycle, sont de très faibles inhibiteurs de glycosidases (α - et β -glucosidases, α - et β -mannosidases et α - et β -galactosidases), et seule l'amine **28** présente une activité significative comme inhibiteur sélectif d' α -glucosidase de levure (K_i = 28 μ M).⁹²

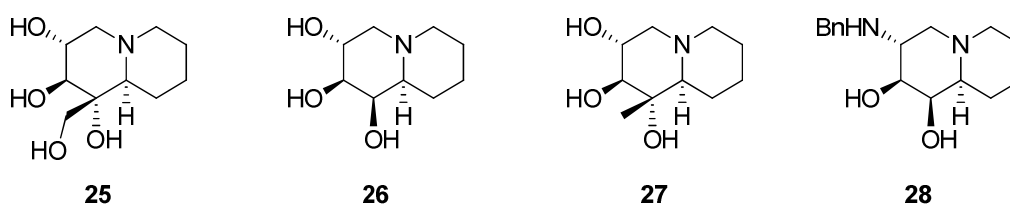


Figure 26

D'autres quinolizidines polyhydroxylées ont été préparées et évaluées comme inhibiteurs de glycosidases, mais leurs activités sont faibles en général.⁹³

⁹¹ Liu, P. S.; Rogers, R. S.; Kang, M. S.; Sunkara, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5853–5856.

⁹² Pandey, G.; Grahacharya, D.; Shashidhara, K. S.; Khan, M. I.; Puranik, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3300–3307.

⁹³ Pour d'autres exemples de quinolizidines voir : (a) Schaller, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 193–232. (b) Kumari, N.; Vankar, Y. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2104–2109. (c) Gómez, L.; Garrabou, X.; Joglar, J.; Bujons, J.; Parella, T.; Vilaplana, C.; Cardona, P. J.; Clapés, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6309–6321.

IV. RÉSUMÉ

Dans ce chapitre nous avons montré combien les iminosucres représentent une classe importante d'agents thérapeutiques interférant avec le métabolisme de glycoconjugués présents dans les cellules. Ils interviennent au niveau de leur biosynthèse et de leur catabolisme en inhibant des enzymes essentielles de ces processus biochimiques, les glycosidases.

En effet, grâce à leur structure, ils peuvent mimer l'état de transition des transformations biochimiques catalysées par ces enzymes et influencent donc la structure des glycoconjugués (notamment glycoprotéines et glycolipides). Grâce à cette propriété, ils peuvent jouer un rôle important sur le fonctionnement cellulaire. Ceci a pu être exploité pour le traitement de maladies aussi diverses que les cancers, les infections virales ou les maladies métaboliques. Récemment, de nouvelles applications potentielles des iminosucres ont été découvertes avec leur rôle de chaperons qui, à des concentrations sub-inhibitrices, leur permet d'activer des enzymes dénaturées par des défauts dus à des mutations génétiques ou de stabiliser leur conformation la plus active. Étant donné l'intérêt thérapeutique important des iminosucres, de nombreuses équipes de chimistes ont cherché :

- à identifier des produits naturels comportant la structure d'iminosucres et capables d'inhiber les glycosidases avec de bonnes affinités et sélectivités (isolement et screening d'activité sur diverses enzymes)

- à synthétiser de nouvelles molécules, pas forcément naturelles, mais pouvant mimer l'état de transition des glycosidases grâce à leur structure spécifique.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons quelques approches synthétiques ayant permis la préparation de telles molécules, en mettant un accent particulier sur l'utilisation de nitrones polyalcoylées comme intermédiaires importants de la synthèse d'iminosucres. Après un bref rappel sur la réactivité de ces dernières, nous verrons comment elles ont été employées pour la synthèse d'iminosucres, en insistant sur leur utilisation dans des réactions d'addition nucléophile diastéréocontrôlées puisque nous avons choisi cette étape clé pour la synthèse de nos produits.

CHAPITRE II Synthèses d'iminosucres, rappels bibliographiques

Il existe de nombreuses revues sur la synthèse d'iminosucres³² et/ou la synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylés (iminosucres naturels).⁹⁴ Certaines revues spécifiques sont dédiées aux synthèses d'iminosucres monocycliques tels que les pipéridines et pyrrolidines polyhydroxylées,⁹⁵ d'autres aux synthèses d'indolizidines, pyrrolizidines et quinolizidines⁹⁶ ou de calystégines.⁹⁷ Certaines de ces revues étant très récentes, et le sujet étant vaste, nous ne rappellerons pas ici toutes les stratégies qui ont été envisagées pour la synthèse d'iminosucres, mais nous présenterons quelques approches qui nous paraissent les plus pertinentes et les plus utiles à l'évaluation de notre propre voie de synthèse d'iminosucres.

Parmi les équipes de chimistes qui ont fortement contribué à ces synthèses, celle de Fleet a été une des plus actives depuis 30 ans. Des revues sur la synthèse d'iminosucres ont d'ailleurs été dédiées aux seuls travaux de cette équipe.⁹⁸ En général, à partir de sucres, cette équipe a introduit l'atome d'azote des iminosucres par déplacement de mésylates judicieusement placés (par des jeux de protections / déprotections sélectives des hydroxyles de sucres) par la benzylamine ou un azoture (Schéma 5). L'inconvénient majeur de ce type d'approche est qu'elle est peu flexible: pour chaque sucre de départ une nouvelle stratégie de protections / déprotections / substitution / cyclisation devra être mise en place. Ainsi, bien souvent, une synthèse d'iminosucre ne pourra pas être appliquée à la préparation d'isomères de configuration.

⁹⁴ (a) Xavier, N. M.; Rauter, A. P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 1235–1243. (b) Sousa, C. E.; Mendes, R. R.; Costa, F. T.; Duarte, V. C. M.; Fortes, A. G.; Alves, M. J. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 182–203. (c) Moreno-Clavero, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Molina, L.; Robina, I. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 102–133. (d) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615–1637. (e) Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831–2844. (f) Lopez, M. D.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718–750. (g) Ayad, T.; Genisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211–1233. (h) Cipolla, L.; la Ferla, B.; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485–511. (i) Yoda, H. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 223–243.

⁹⁵ (a) Takahata, H. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1351–1376. (b) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672–711. (c) Pearson, M. S. M.; Mathé-Alainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159–2191.

⁹⁶ (a) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102–5118. (b) Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Heterocycles* **2011**, *83*, 2489–2507. (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139–165. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675–696.

⁹⁷ Pino-Gonzalez, M. S.; Ona, N.; Romero-Carrasco, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1477–1484.

⁹⁸ (a) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645–651. (b) Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 652–671.

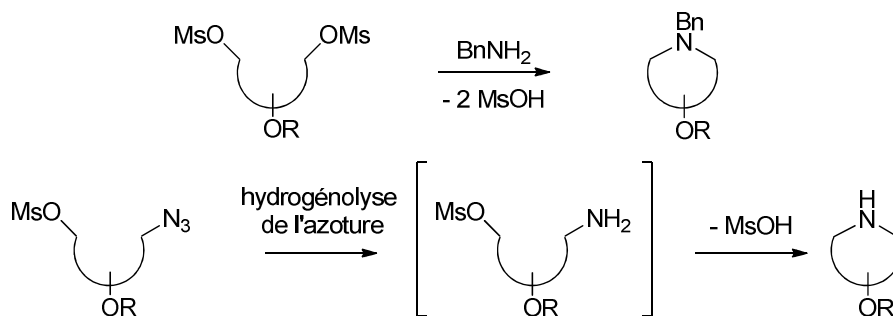


Schéma 5

Une autre approche, largement couronnée de succès pour la synthèse d'iminosucres et en particulier des alcaloïdes bicycliques relativement complexes, a été d'employer comme étape clé une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitroène et un alcène (Schéma 6). Cette approche a également fait l'objet de plusieurs revues.⁹⁹

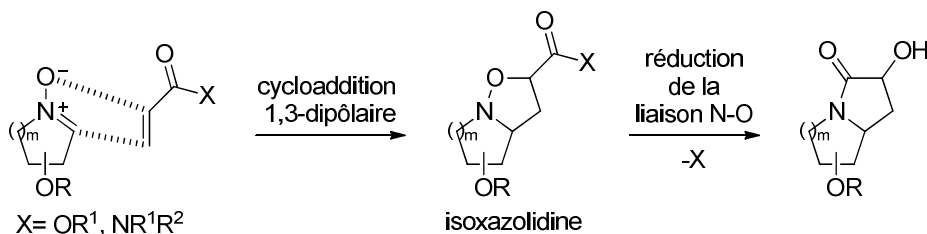


Schéma 6

Des nitroènes endocycliques polyalcoylées ont souvent été employées dans ces réactions. Elles ont été préparées elles aussi à partir de sucres, ou d'autres familles de molécules issues du « pool chiral ».¹⁰⁰ Nous reviendrons sur la préparation de telles nitroènes dans le premier paragraphe de ce chapitre. Le choix de la nitroène de départ fixe la configuration d'un premier cycle, mais différents iminosucres peuvent être préparés en faisant réagir une même nitroène avec différents dipôlarophiles ou en modifiant les réactions de transformation de l'isoxazolidine intermédiaire (Schéma 7).

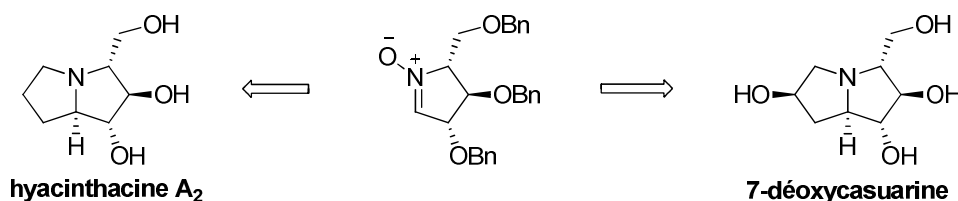


Schéma 7

⁹⁹ (a) Stecko, S.; Jurczak, M.; Panfil, I.; Furman, B.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. *C. R. Chimie* **2011**, *14*, 102–125. (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808–7821. (c) Koumbis, A. E.; Gallos, J. K. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 585–628. (d) Goti, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Fedi, V.; Brandi, A. *Molecules* **1999**, *4*, 1–12.

¹⁰⁰ Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485–509.

Avec l'avènement récent des réactions de métathèse d'oléfines en synthèse organique, ce type de réactions a aussi été très employé pour construire le squelette cyclique d'iminosucres.¹⁰¹ Différentes stratégies ont été imaginées, permettant de former des cycles à 5 chaînons ou à 6 et même 7 et 8 chaînons. Un grand avantage des réactions de métathèse cyclisante est qu'à partir d'un même synthon, elles permettent de former des cycles de taille variable selon la longueur des chaînes alcényles introduites (Schéma 8). Par ailleurs, la cyclisation par métathèse conduit à des alcènes cycliques, qui peuvent ultérieurement être diversement et stéréosélectivement fonctionnalisés.

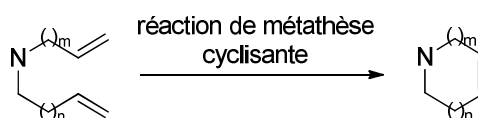


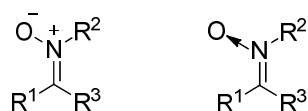
Schéma 8

Notre approche étant basée sur l'emploi de nitrones cycliques polyalcoylées comme intermédiaires clés pour la synthèse d'iminosucres, dans le paragraphe suivant nous ferons quelques rappels sur la chimie de ce type de nitrones.

I. LES NITRONES, GÉNÉRALITÉS

I.1. Structure et réactivité

Une nitrone est un *N*-oxyde d'imine, comportant une double liaison carbone-azote et une liaison dative azote-oxygène (Figure 27).¹⁰²



$R^1, R^2 = \text{aryl, alkyl}; R^3 = \text{H, aryl, alkyl}$

Figure 27

Les aldonitrones ($R^3 = \text{H}$) sont comparables aux aldéhydes et les cétonitrones ($R^3 = \text{aryl, alkyl}$) aux cétones. Les nitrones peuvent exister sous forme de deux isomères *Z* et *E* (Figure 28).¹⁰³ Tandis que les aldonitrones acycliques existent très majoritairement voire

¹⁰¹ (a) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Démonceau, A.; Vosloo, H. C. M. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2721–2739. (b) Majumdar, K. C.; Muhuri, S.; Ul Islam, R.; Chattopadhyay, B. *Heterocycles* **2009**, *78*, 1109–1169. (c) Pandit, U. K.; Overkleft, H. S.; Borer, B. C.; Bieräugel, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 959–968.

¹⁰² Breuer, E. In *Nitrones, Nitronate and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley (Ed): Chichester, **1989**, Chapitre 3, pp 245–312.

¹⁰³ (a) Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Georg Thieme Verlag (Ed.): KG, **2004**, Vol.27, Chapitre 13, pp 511. (b) Merino, P. *Science of Synthesis* **2010**, *4*, 325.

uniquement sous leur forme *Z*,^{104,105} les cétonitrones (acycliques) existent le plus souvent sous forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E*.^{106,107} Dans le cas des nitrones cycliques (aldo- ou céto-), il n'existe qu'un seul isomère possible.

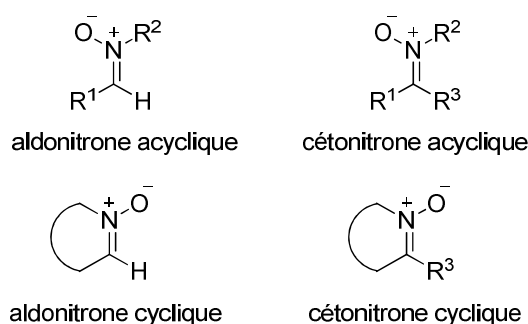


Figure 28

L'écriture des formes limites de mésomérie de la fonction nitron (Schéma 9) permet de mettre en évidence les deux aspects les plus importants de leur réactivité:

- les nitrones comportent au pied de leur atome d'azote un carbone sp^2 à caractère électrophile, sur lequel peuvent réagir des espèces nucléophiles pour former des *N*-hydroxylamines ;

- les nitrones présentent un caractère de dipôle 1,3 leur permettant de réagir avec des espèces insaturées dipôlarophiles pour former des cycloadduits.

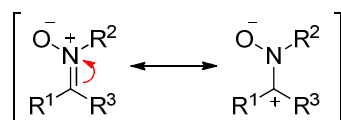


Schéma 9

Par rapport aux imines, les nitrones présentent une réactivité accrue dans les réactions d'addition de nucléophiles. Celle-ci peut être associée à la présence de leur atome d'oxygène sur l'azote et à la charge positive de ce dernier, qui rend le carbone voisin particulièrement électrophile. Elles sont aussi plus faciles à manipuler, car elles sont plus stables vis-à-vis de

¹⁰⁴ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537–2550.

¹⁰⁵ Dans le cas particulier où R^1 est un groupe électroattracteur tel qu'un ester, les aldonitrones existent sous forme de mélanges en solution : (a) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407–1410. (b) Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 244–247.

¹⁰⁶ (a) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381–8383. (b) Hoods, T. S.; Huehls, C. B.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4679–4682.

¹⁰⁷ Des exceptions existent lorsque R^1 ou R^3 est un ester, des cétonitrones peuvent être isolées sous la forme unique de leur isomère *E*: (a) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4493–4496. (b) Nguyen, T. B.; Beauseigneur, A.; Martel, A.; Dhal, R.; Laurent, M.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 611–620. (c) Zhang, X.; Cividino, P.; Poisson, J.-F.; Shpak-Kraievskiy, P.; Laurent, M. Y.; Martel, A.; Dujardin G.; Py, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1936–1939.

l'hydrolyse et sont souvent cristallines. Ainsi, les réactions d'addition nucléophile sur des nitrones ont été très développées (Schéma 10), et sont souvent préférées aux réactions équivalentes sur les imines.¹⁰⁸ La transformation des hydroxylamines en amines est souvent assez aisée, la liaison N-O pouvant être rompue par hydrogénolyse¹⁰⁹ ou par divers réducteurs.¹¹⁰

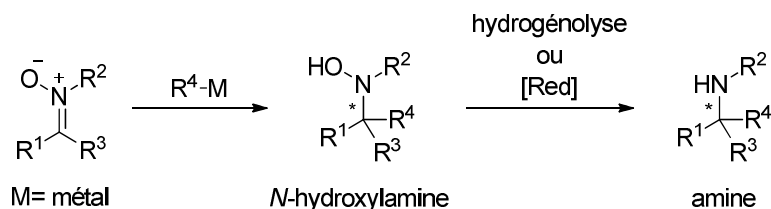


Schéma 10

La réactivité des nitrones en tant que dipôles dans les cycloadditions 1,3-dipôlares a aussi été très étudiée.^{99c,111} Les nitrones réagissent avec une grande variété de composés insaturés avec des régio- et stéréosélectivités variables. Leur cycloaddition [3+2] avec des alcènes conduit à des isoxazolidines, précurseurs de β -aminoalcools (Schéma 11).¹¹²

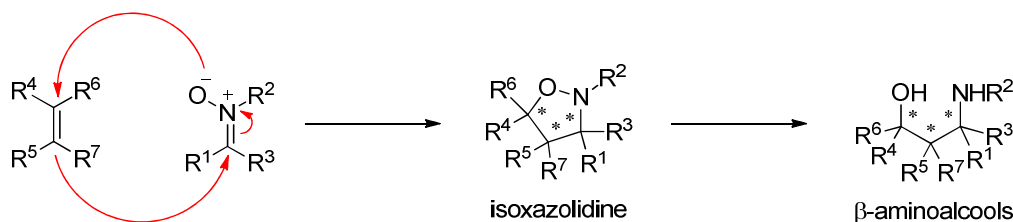


Schéma 11

Enfin, il y a une dizaine d'années, notre équipe a montré que les nitrones pouvaient aussi se comporter comme des C-nucléophiles suite à une inversion de polarité induite par le diiodure de samarium.¹¹³ L'intermédiaire chargé négativement peut réagir avec des électrophiles pour conduire, après hydrolyse, aux N-hydroxylamines correspondantes (Schéma 12).

¹⁰⁸ (a) Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1965–1977. (b) Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775–788. (c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 695–713. (d) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759–774. (e) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442–454. (f) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. (g) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.

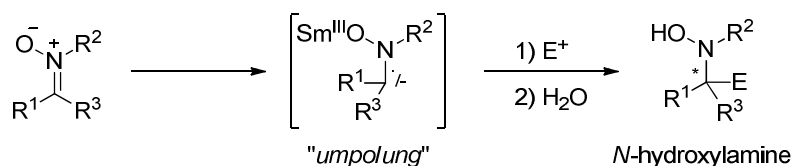
¹⁰⁹ Pour un exemple d'hydrogénolyse, voir : Otero, J. M.; Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Watkin, D. J.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 623–626.

¹¹⁰ Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773–1776 et références citées.

¹¹¹ (a) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Gaulon, C.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 387–431. (b) Tufariello, J. J. In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**, Vol.2, p. 83.

¹¹² Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403–425.

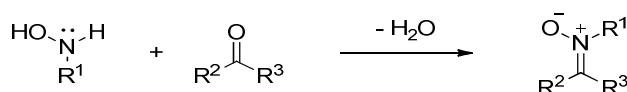
¹¹³ (a) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772–1775. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265–2268.

**Schéma 12**

En raison de leur large spectre de réactivité, les nitrones ont été très utilisées comme intermédiaires pour la synthèse de composés azotés. Plus particulièrement, les nitrones cycliques polyalcoylées, le plus souvent à 5 chaînons, ont été employées comme intermédiaires clés dans la synthèse d'iminosucres tels que des pyrrolizidines et des indolizidines polyhydroxylées. Avant de présenter des exemples de ces synthèses, nous ferons un rappel des méthodes de préparation de ces nitrones.

I.2. Voies de synthèse des nitrones cycliques

La voie la plus simple et la plus courante pour préparer des nitrones acycliques est de faire réagir un composé carbonylé avec une *N*-alkylhydroxylamine (Schéma 13).^{104,114}

**Schéma 13**

Cependant, cette méthode est difficilement applicable à la synthèse de nitrones cycliques. Pour préparer cette classe de nitrones, les méthodes les plus courantes sont l'oxydation d'amines secondaires (pyrrolidines, pipéridines), d'hydroxylamines, d'imines ou la *N*-alkylation intramolécule d'oximes.

I.2.a. Oxydation d'amines secondaires

L'oxydation d'amines secondaires par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur (tungstate de sodium, dioxyde de sélénium, trioxorhénium de méthyle) a été fréquemment employée pour préparer des nitrones. Très souvent le peroxyde d'hydrogène est associé à l'urée (UHP) pour limiter les risques d'explosion. Par exemple, l'oxydation de la pyrrolidine dialcoylée **29** par le système H₂O₂.urée / catalyseur a permis l'obtention de la nitrone **30** avec de bons rendements (Schéma 14, Tableau 1).¹¹⁵

¹¹⁴ Dondoni, A.; Franco, S.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2275–2284.

¹¹⁵ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3561–3562.

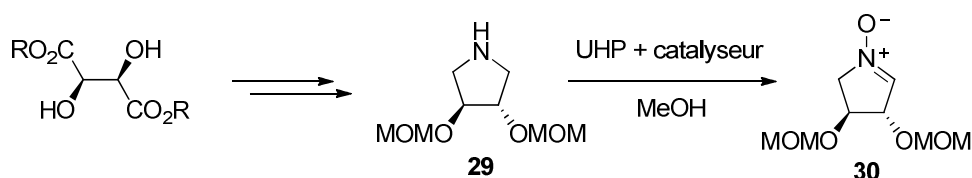


Schéma 14

entrée	catalyseur	rendement
1	SeO ₂	62%
2	Na ₂ WO ₄	70%
3	MeReO ₃	80%

Tableau 1

La pipéridine **32**, obtenue à partir d'un dérivé de prolinol (**31**), a été oxydée en nitrone **34** en présence de l'oxaziridine de Davis (C-phényl-N-benzènesulfonyloxaziridine, **33**, Schéma 15).¹¹⁶ La nitrone **34** étant instable, elle n'a pas été isolée et elle a été directement engagée dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le maléate de méthyle, pour produire les isoxazolidines **35** et **36** dans un rapport 1:8.

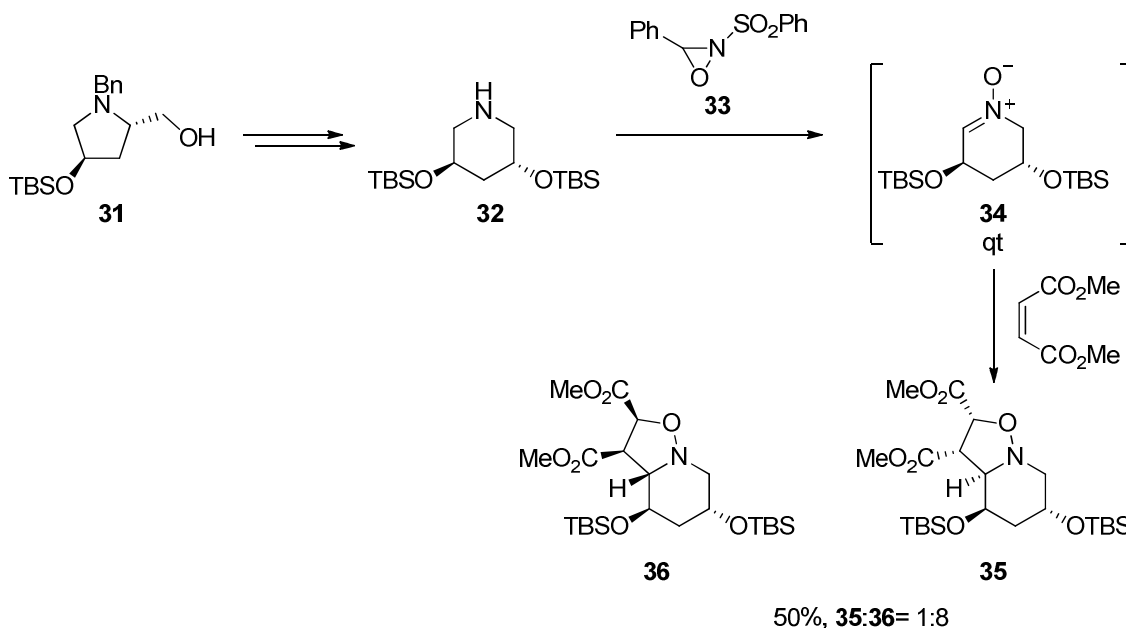


Schéma 15

Dans les exemples présentés ci-dessus, des amines de symétrie C2 étaient utilisées et un seul produit était obtenu. Cependant lorsque l'amine est dissymétrique, des problèmes de régiosélectivité apparaissent lors de l'oxydation. Ainsi, l'oxydation de la pyrrolidine **37** par le

¹¹⁶ Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357–9359.

complexe UHP en présence de tungstate de sodium conduit à un mélange de deux nitrones régioisomères non séparables (**38:39**= 6,8:1, Schéma 16).¹⁰⁰

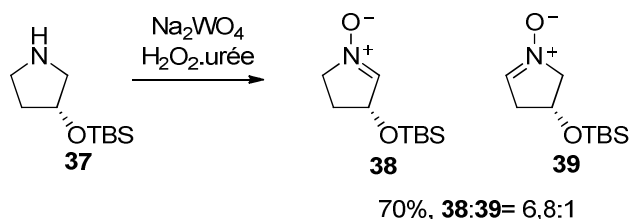


Schéma 16

De même, l'oxydation de la tétra-*O*-benzyl-DNJ (**40**) par le diméthyl-dioxirane a conduit à un mélange d'aldonitronne **41** et de cétonitronne **42**, en proportion 3:1, ces dernières étant difficilement séparables (Schéma 17).¹¹⁷

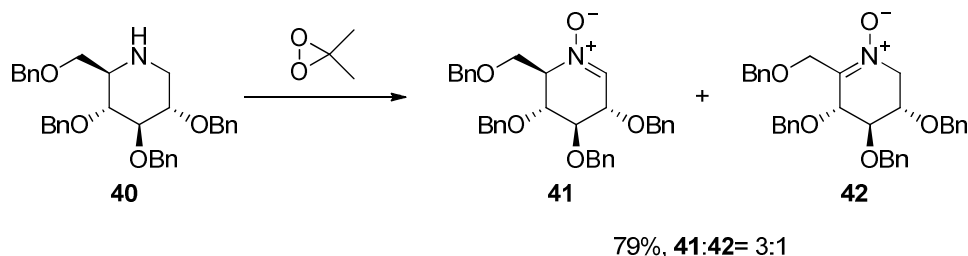


Schéma 17

I.2.b. Oxydation d'hydroxylamines

Les hydroxylamines sont des composés facilement oxydables, et des oxydants « doux » tels que l'oxyde de mercure (HgO) ou le dioxyde de manganèse (MnO₂) peuvent être employés pour les transformer en nitrones. Par exemple, la *N*-hydroxypyrrolidine **44**, préparée à partir d'un tartrate *bis-O*-benzylé (**43**), a été transformée en nitronne **45** avec un bon rendement de 93% par l'utilisation d'oxyde de mercure (Schéma 18).¹¹⁸

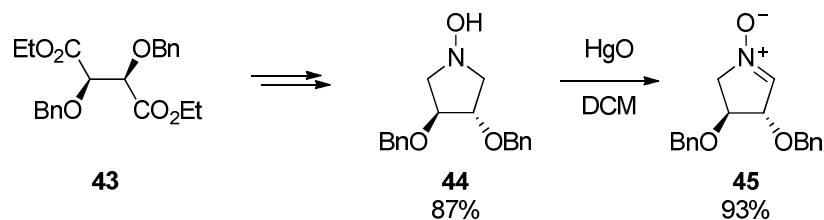


Schéma 18

L'oxydation d'hydroxylamines cycliques dissymétriques conduit aussi à un mélange de deux nitrones régioisomères en proportion variable selon l'oxydant employé (Schéma 19,

¹¹⁷ van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4467–4478.

¹¹⁸ Cicchi, S.; Hold, I.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5274–5275.

Tableau 2).¹¹⁹ Étant donnée la toxicité des réactifs à base de mercure, l'utilisation de l'oxyde de manganèse est souvent préférée.

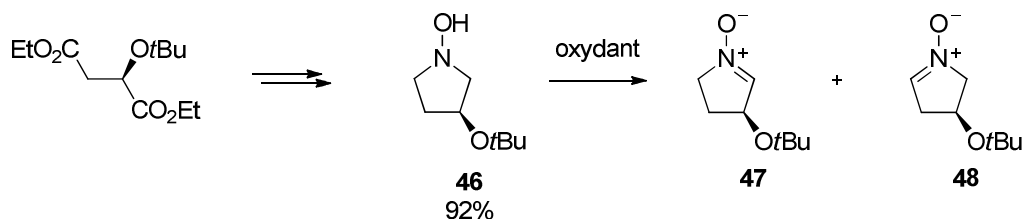


Schéma 19

entrée	oxydant	47:48	rendement
1	HgO	9:1	90%
2	MnO ₂	7:1	85%

Tableau 2

I.2.c. Oxydation d'imines

Les conditions permettant d'oxyder les amines secondaires, employant l'UHP comme oxydant et MeReO₃ en quantité catalytique dans le méthanol, peuvent aussi être employées pour l'oxydation d'imines en nitrones. Les nitrones **49**, **50** et **51** ont ainsi été obtenues avec des rendements allant de modestes à très bons (Schéma 20).¹²⁰ Cette méthode présente l'avantage de produire un seul régioisomère, mais elle nécessite la préparation préalable d'imines cycliques.

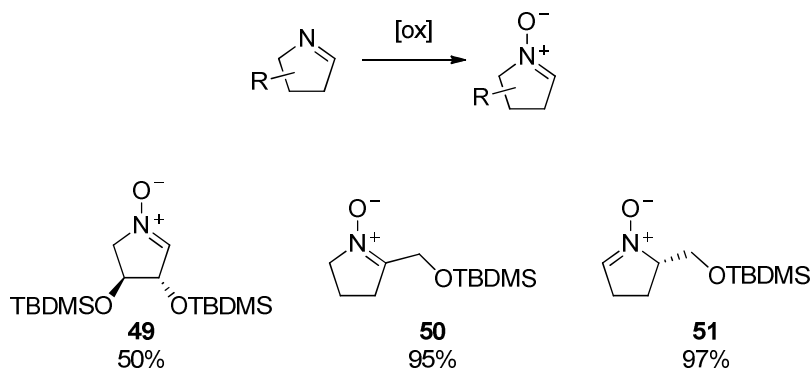


Schéma 20

¹¹⁹ (a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743–4748. (b) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503–6505.

¹²⁰ Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473–476.

I.2.d. *N-alkylation d'oximes*

La *N*-alkylation d'oximes est la méthode la plus employée pour l'obtention de nitrones cycliques polyalcoylées à 5 et à 6 chaînons, notamment celles dérivées de sucres. Cette approche a été utilisée pour la première fois par Holzapfel et Crous, pour préparer la nitrone **55** à partir du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose, dans le but d'étudier la réaction de cette dernière avec des dipôlarophiles ou des nucléophiles (Schéma 21).¹²¹ L'approche consiste à transformer l'aldéhyde masqué en position anomérique d'un aldose (dont les fonctions alcool ont préalablement été protégées) en oxime **52**. Cette réaction, ouvrant l'hémiacétal cyclique, libère une fonction alcool, qui va être transformée en groupe partant (ici un iodure, **54**). La déprotection de l'oxime silylée (*via* un fluorure) va exalter la nucléophilie de son atome d'azote et provoquer la cyclisation en nitrone **55** par substitution nucléophile (S_N2) du groupe partant.

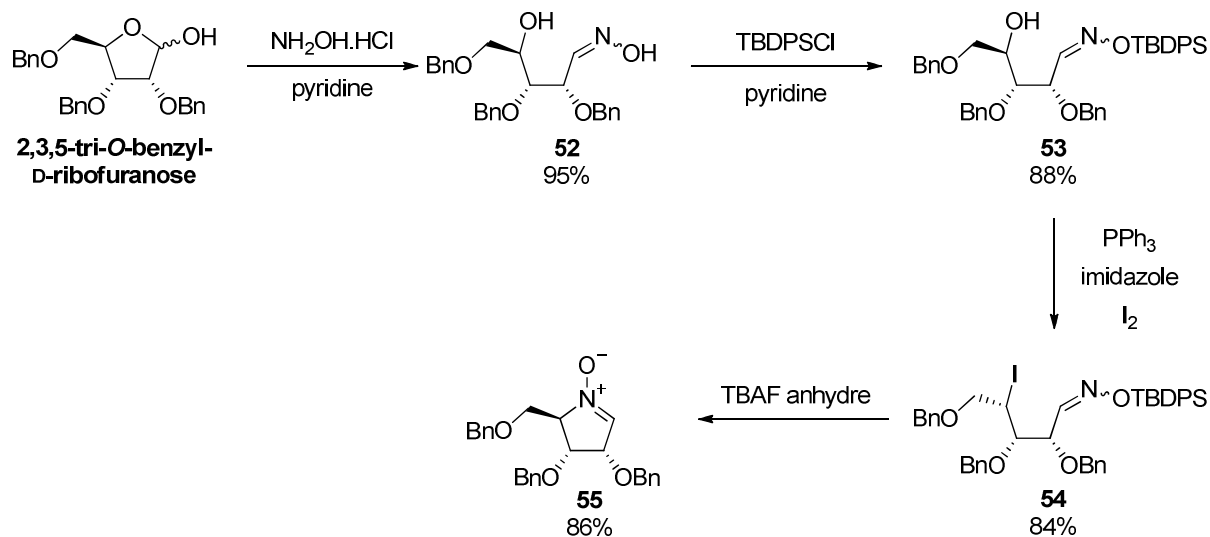


Schéma 21

Cette méthodologie de synthèse de nitrones cycliques dérivées de sucres a été reprise par de nombreux autres groupes.¹⁰⁰ L'alcool libéré par l'ouverture d'un hémiacétal en oxime peut être transformé en groupe partant avec inversion de configuration (par exemple s'il est substitué par un iodure comme dans le cas présenté Schéma 21) ou avec rétention de configuration s'il est transformé en sulfonate (souvent mésylate, ou tosylate). Ainsi, l'équipe de Cheng a décrit la synthèse de 8 aldonitrones cycliques à 5 chaînons tri-*O*-benzylées à partir de 4 aldoses commerciaux de série D (Schéma 22).¹²²

¹²¹ Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, 48, 1337–1342.

¹²² Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 93–100.

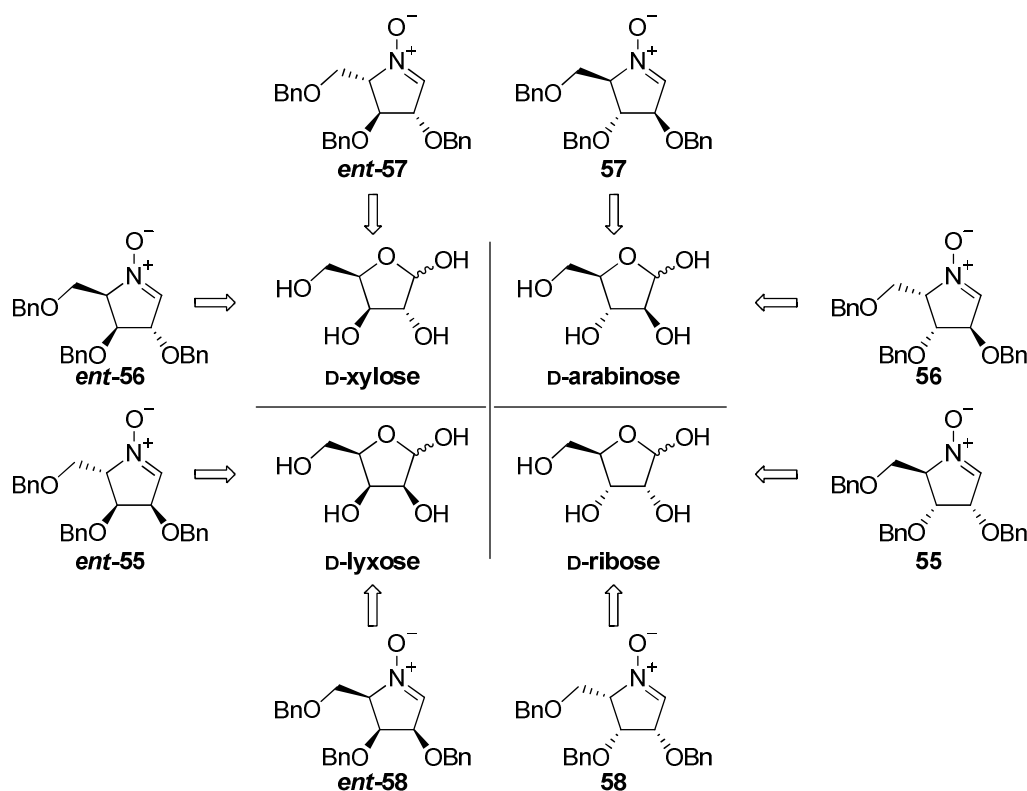


Schéma 22

Certaines variantes ont été développées pour diminuer le coût de ces synthèses ou faciliter leur application à grande échelle.¹²³ La synthèse de ce type de nitrones sur support solide a aussi été décrite.¹²⁴

L'approche a également été étendue à la synthèse d'aldonitrones cycliques à 6 chaînons à partir d'aldopyranoses. Le premier exemple a été décrit par l'équipe de Vasella, qui a proposé la synthèse d'inhibiteurs de fucosidases à partir de la nitrone **63** (Schéma 23).¹²⁵ Pour obtenir cette nitrone de configuration L-fuco, cette équipe est partie d'un sucre non commercial, le 6-désoxyaltropyranose **59** (obtenu en 9 étapes à partir d'un dérivé protégé du D-glucose).

¹²³ (a) Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021–3024. (b) Wang, W.-B.; Huang, M.-H.; Li, Y.-X.; Rui, P.-X.; Hu, X.-G.; Zhang, W.; Su, J.-K.; Zhang, Z.-L.; Zhu, J.-S.; Xu, W.-H.; Xie, X.-Q.; Jia, Y.-M.; Yu, C.-Y. *Synlett* **2010**, 488–492.

¹²⁴ Chang, Y.-F.; Guo, C.-W.; Chan, T.-H.; Pan, Y.-W.; Tsou, E.-L.; Cheng, W.-C. *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 203–214.

¹²⁵ Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044–1065.

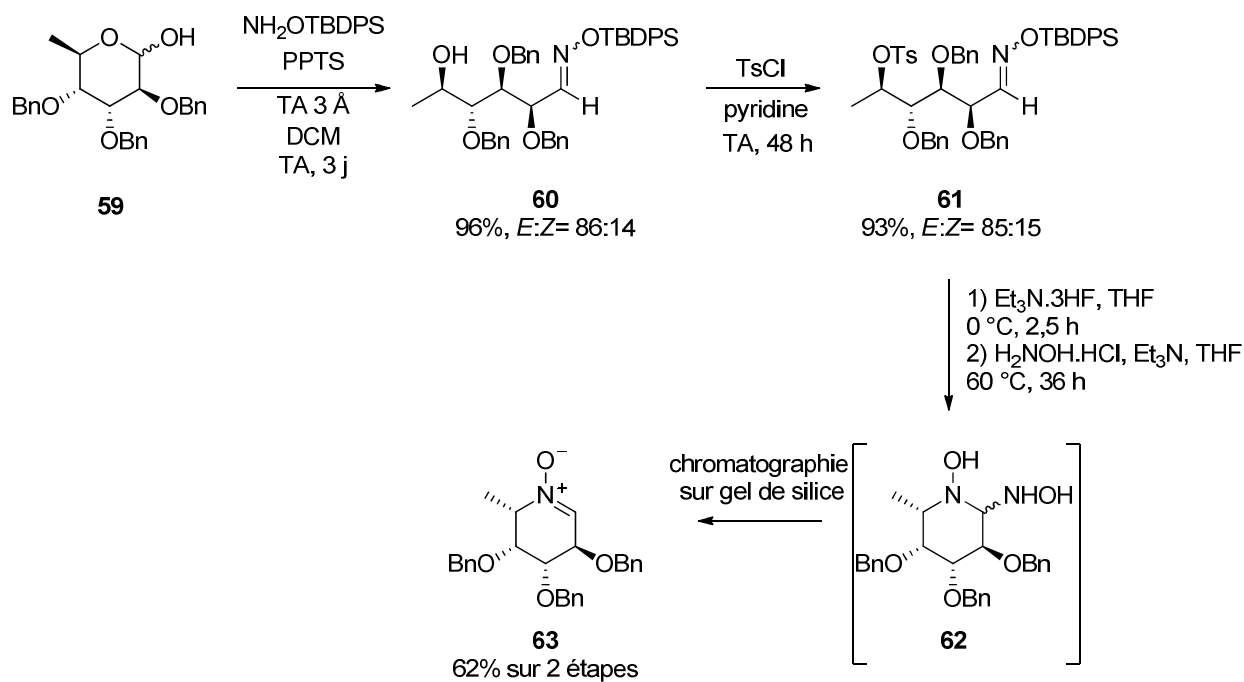


Schéma 23

Malheureusement, la nitrone **63** est peu stable, elle se transforme en plusieurs produits lorsqu'elle est stockée à température ambiante. En conditions acides, le dimère **64** a été formé (Schéma 24).

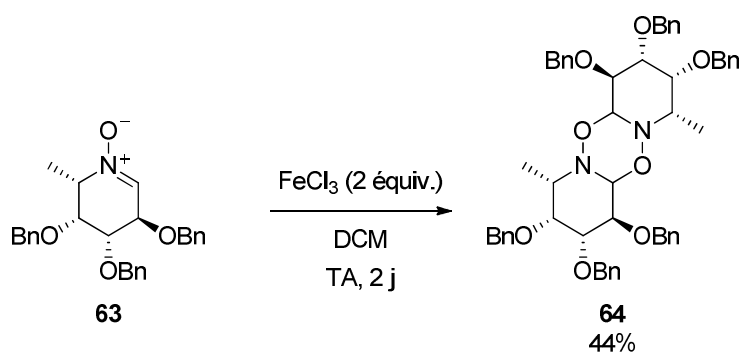


Schéma 24

I.3. Particularité des nitrones cycliques à 6 chaînons

Le groupe de Vasella n'a pas été le premier à être confronté à l'instabilité de nitrones cycliques à 6 chaînons. Dès 1956, Thesing et Mayer avaient noté que les aldonitrones de ce type dimérisaient spontanément.¹²⁶ En 1986, Ali a aussi rapporté la transformation de

¹²⁶ Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2159–2167.

l'aldonitronne **65** en dimère **66**, et a montré que cette dimérisation était moins importante dans un solvant « protique » (CD_3OD) que dans le chloroforme deutéré (Schéma 25).¹²⁷

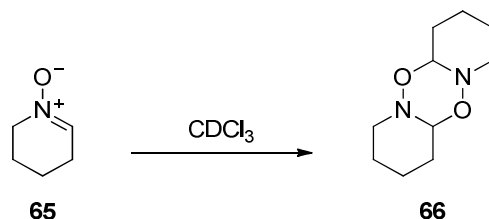


Schéma 25

L'instabilité de la nitronnes cyclique à 6 chaînons **34** (Schéma 15) a aussi été observée par les équipes de Cossy et Brandi qui ont été obligées de réaliser l'étape de transformation de cette nitronne (cycloaddition) *in situ*, dès qu'ils l'ont eu synthétisée.¹¹⁶

En 2000, une équipe de Smithkline Beecham Pharmaceuticals publiait la synthèse de l'hydroxylamine **70**, un analogue du SB-219383 (inhibiteur de tyrosyl synthétase), à partir de la nitronne **69** (Schéma 26). Celle-ci a été obtenue en 6 étapes à partir du L-arabinose. Les auteurs indiquent que cette nitronne a été isolée avec un rendement de 95% par traitement de l'aldéhyde mésylé **67** par l'hydroxylamine à température ambiante, et que cette nitronne est solide et stable.¹²⁸

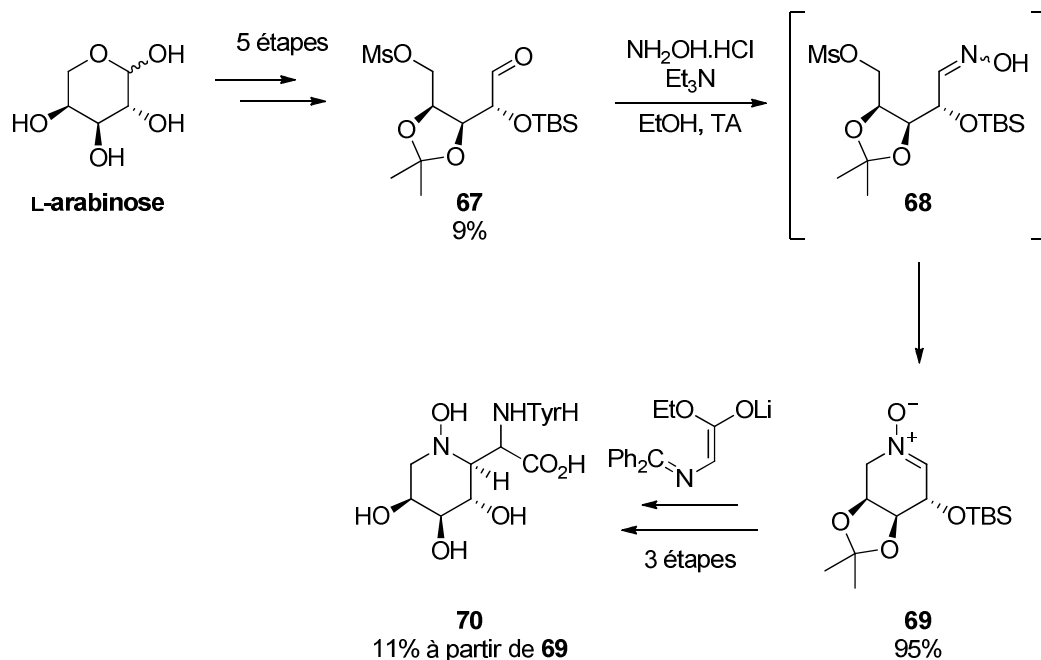


Schéma 26

¹²⁷ Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1986**, 1789–1792.

¹²⁸ Berge, J. M.; Copley, C. B. C.; Eggleston, D. S.; Hamprecht, D. W.; Jarvest, R. L.; Mensah, L. M.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1811–1814.

Lorsque le groupe de Tamura préconisa l'utilisation du diphenyltrifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) pour induire la cyclisation d'oximes silylées (**75** et **76**) en nitrones cycliques (**77** et **78**) (Schéma 27), l'instabilité des aldonitrones cycliques à 6 chaînons n'a pas été mentionnée.¹²⁹

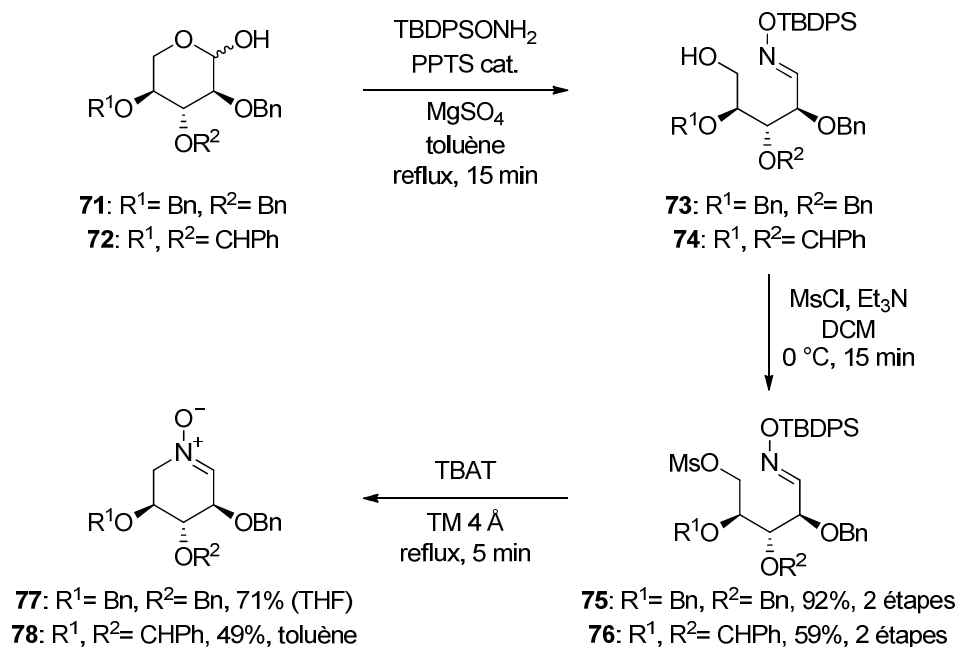


Schéma 27

Pourtant, lorsque des membres de notre équipe ont cherché à re-préparer la nitrone **77**, cette dernière s'est avérée instable.¹³⁰ Dans la revue de Goti et Brandi sur les nitrones cycliques énantiopures,¹⁰⁰ tout comme dans les utilisations de nitrones pour la synthèse d'iminosucres (paragraphe suivant) on constate que les nitrones cycliques à 6 chaînons ont été beaucoup moins préparées et employées que les nitrones cycliques à 5 chaînons, peut-être en raison de leur instabilité.

¹²⁹ Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 1344–1346.

¹³⁰ (a) Desvergnès, S. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier, **2006**. (b) Kanazawa A., communication personnelle.

II. SYNTHÈSES D'IMINOSUCRES EMPLOYANT DES NITRONES

L'intérêt d'employer des nitrones cycliques polyalcoylées pour la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées a été reconnu dès la fin des années 1990, notamment par le groupe de Brandi et Goti,^{119a,131} mais aussi par celui de Vasella.¹²⁵ Leur approche avait comme étape clé une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Plus tard, des approches complémentaires ont été développées, basées soit sur des additions nucléophiles sur ces nitrones, soit sur leur couplage réducteur avec des esters α,β -insaturés, après *umpolung*.

II.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire

II.1.a. À partir de nitrones cycliques polyalcoylées à 5 chaînons

Les groupes de Brandi et Goti ont largement exploré l'utilisation de nitrones cycliques à 5 chaînons, aussi appelées *N*-oxydes de pyrrolines, dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires pour accéder au squelette indolizidine et pyrrolizidine (Schéma 28).^{99b}

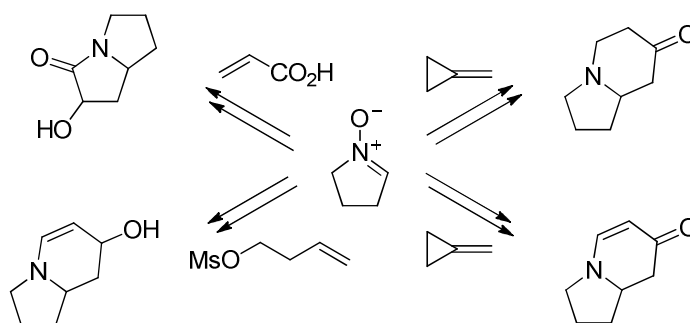


Schéma 28

Au travers de divers exemples, cette équipe a montré le potentiel synthétique de cette approche, qui peut présenter d'excellentes régiosélectivités, selon le choix des dipôlarophiles employés. Avec les dipôlarophiles plutôt riches en électrons, les isoxazolidines substituées en position 3 (numérotation par rapport au cycle oxazolidine) sont obtenues très majoritairement. Avec des dipôlarophiles plutôt appauvris en électrons, la régiosélectivité peut être moins bonne et conduire à des proportions non négligeables d'isoxazolidines substituées en position 4. La stéréosélectivité de ces réactions est en règle générale contrôlée par le groupement en position C-3 de la nitronne cyclique (Schéma 29). L'approche *anti* du dipôlarophile par rapport

¹³¹ (a) Cordero, F. M.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 949–952. (b) Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659–1674. (c) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8097–8100. (d) Cardona, F.; Valenza, S.; Picasso, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7311–7318. (e) Cardona, F.; Salanski, P.; Chmielewski, M.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synlett* **1998**, 1444–1449. (f) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1323. (g) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941–1951.

au groupement en position 3 est préférée à l'approche *syn* et la diastéréosélectivité dépend de l'encombrement du groupement R^1 . L'approche *exo* du dipôlarophile sera en général préférée à l'approche *endo*. Cependant suivant l'encombrement et la nature du groupement R^2 (fonctions esters ou carbonyles), des interactions secondaires peuvent stabiliser la forme *endo-anti* qui devient alors moins défavorable. L'approche *endo-syn* est de loin la plus défavorable.

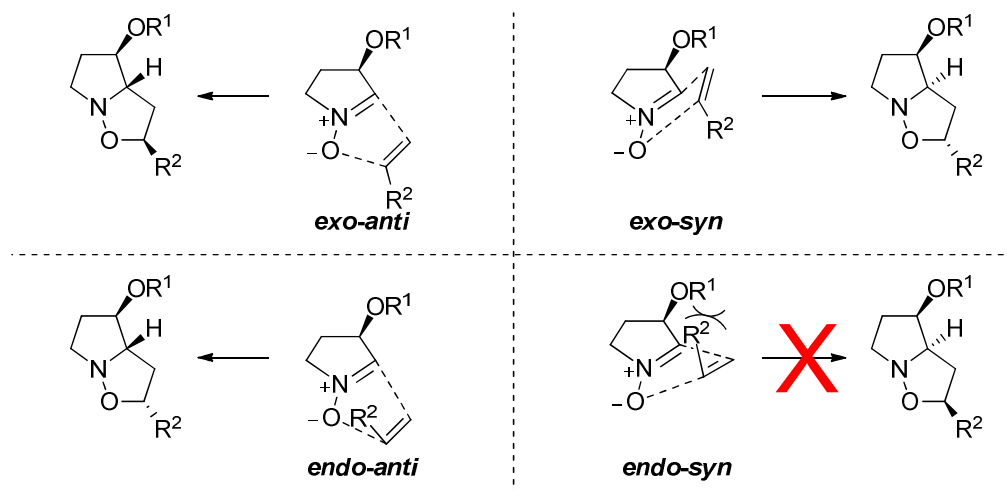


Schéma 29

Le premier exemple illustrant cette stratégie est la synthèse totale de la (+)-lentiginosine, une indolizidine naturelle inhibitrice d'amyloglucosidase (Schéma 30).^{131a} La nitroène **79**, préparée à partir de l'acide tartrique, a été mise en réaction avec le méthylène cyclopropane à température ambiante pour former l'isoxazolidine **81** avec un bon rendement, une régiosélectivité totale et une bonne stéréosélectivité (**80**:**81** = 1:10). Le tricyclic **81** majoritaire chauffé dans le xylène à 140 °C évolue par un réarrangement thermique pour former l'indolizidine **82**. Après réduction de la fonction carbonyle pour donner **83** et désilylation des fonctions hydroxyles, la (+)-lentiginosine a été isolée avec un rendement de 14% (3 étapes).

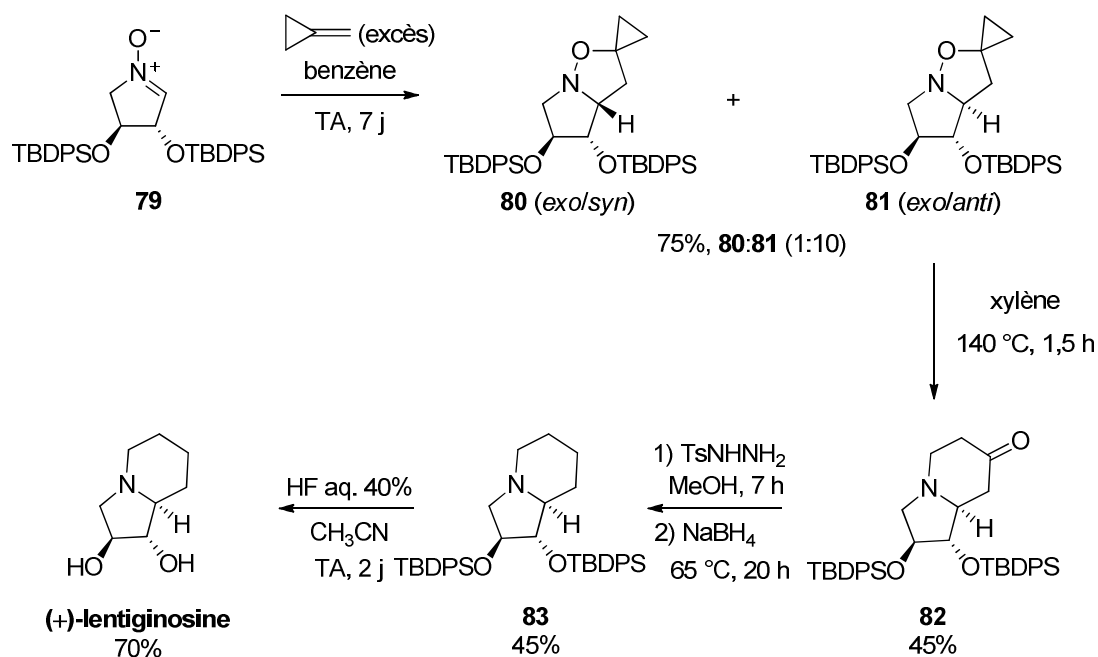


Schéma 30

La même équipe a aussi réalisé la synthèse de pyrrolizidines selon une stratégie similaire, comme le montre l'exemple de la (-)-hastanécine (Schéma 31).¹³² La nitrone **84** (obtenue à partir de l'acide L-malique) a été mise en réaction avec le maléate de diméthyle pour donner, après séparation des trois cycloadduits formés (4,5:1:1), le composé **85** avec un rendement de 56%. Ce dernier a été engagé dans une réaction de réduction de la liaison N-O en présence du complexe molybdène hexacarbonyle, et le lactame **86** (provenant de la cyclisation de la pyrrolidine intermédiaire sur la fonction ester en C-3) a été isolé avec un rendement de 93%. Après quelques aménagements fonctionnels, cet intermédiaire **86** a été transformé en (-)-hastanécine.

¹³² Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3633–3645.

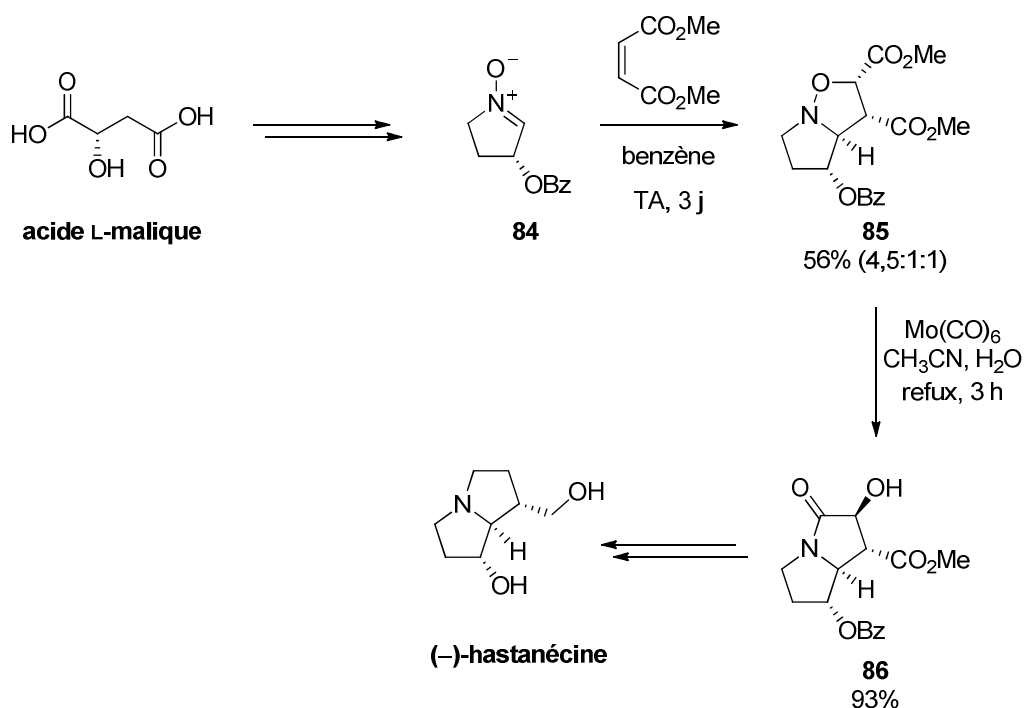


Schéma 31

D'autres pyrrolizidines polyhydroxylées telles que la (+)-hyacinthacine A₂,¹³³ la 7-déoxycasuarine,^{133,134} et même la (+)-casuarine¹³⁵ ont été synthétisées par des adaptations de cette approche (Schéma 32). À partir de la nitronne tri-*O*-benzylée **57**, la diastéréosélectivité de l'étape de cycloaddition s'est avérée excellente, quels que soient les dipôlarophiles employés pour ces synthèses.

¹³³ (a) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315–2318. (b) Toyao, A.; Tamura, O.; Takagi, H.; Ishibashi, H. *Synlett* **2003**, 35–38.

¹³⁴ Carmona, A. T.; Wightman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066–3073.

¹³⁵ Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627–1636.

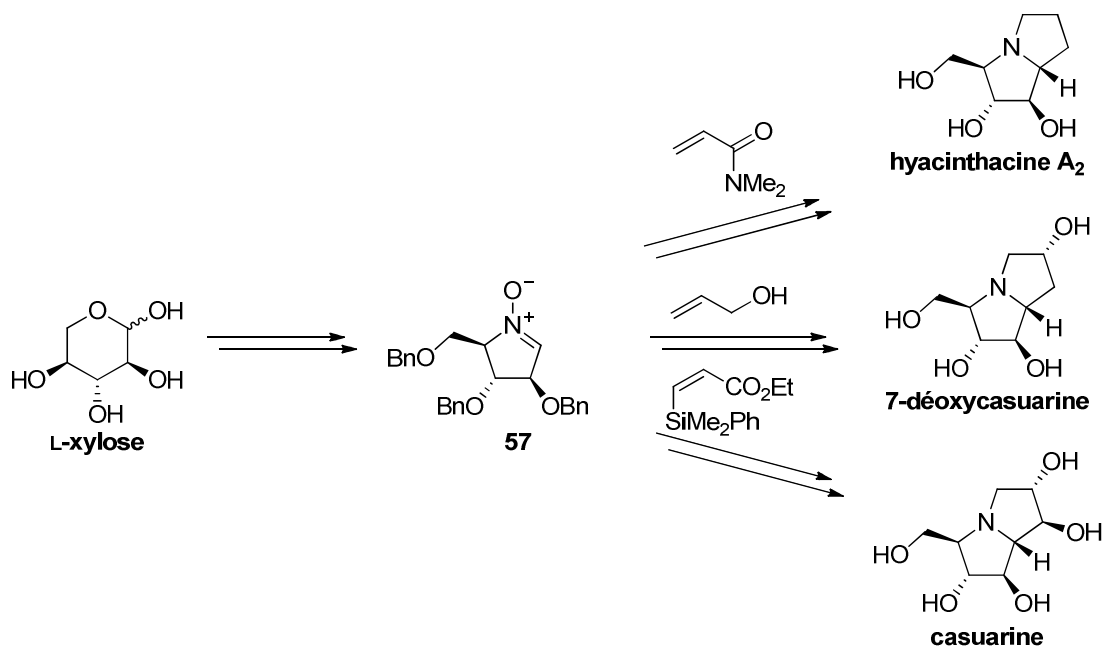


Schéma 32

Pour accéder à des bicycles de configuration inverse (relation *cis* entre la jonction de cycle et le substituant en position C-3 de la nitrone), une alternative consiste à considérer des réactions de cycloadditions intramoléculaires. La synthèse de la (–)-rosmarinécine illustre cette approche (Schéma 33).¹³⁶ La nitrone **87** réagit avec le styrène, dans le toluène à 80 °C, pour former le bicycle **88** avec un rendement de 72% (présence d'un mélange de deux régioisomères (**88** + un autre= 80:20) avant purification). La fonction hydroxyle de ce dernier a été déprotégée en présence d'acide pour donner le composé **89**. Une réaction de type Mitsunobu avec le maléate monométhyle a permis d'obtenir le composé **90** qui sera le précurseur pour la réaction de cycloaddition intramoléculaire. Une réaction domino de rétrocycloaddition-cycloaddition sur le motif maléate a ensuite permis l'obtention du composé **91** (un seul diastéréoisomère), qui après hydrogénéolyse du motif isoxazolidine, cyclisation pour donner le produit **92** puis réduction a été transformé en (–)-rosmarinécine.

¹³⁶ Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Cordero, F. M.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367–1369.

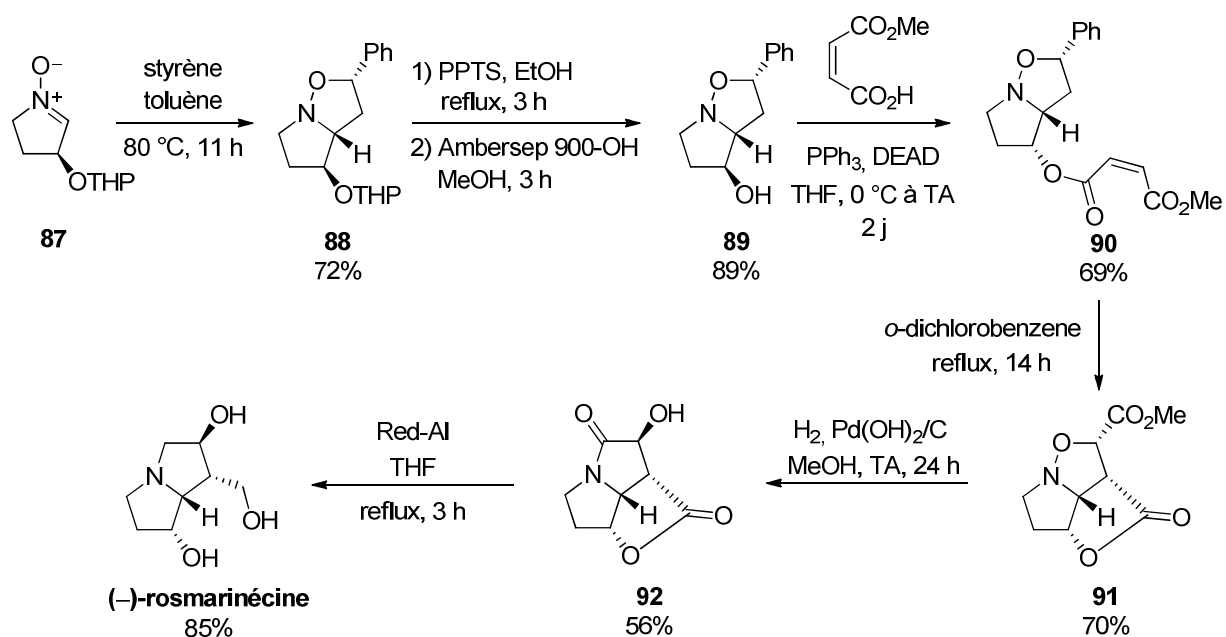


Schéma 33

 II.1.b. À partir de nitrones cycliques polyalcoylées à 6 chaînons

Les cycloadditions de nitrones cycliques polyalcoylées à 6 chaînons (*N*-oxydes de tétrahydropyridines) ont été beaucoup moins développées que celles des nitrones à 5 chaînons, peut-être en raison de la faible stabilité des aldonitrones à 6 chaînons,¹¹⁶ mais aussi parce que leur sélectivité est souvent moins bonne.¹²⁵

Le groupe de Herczegh a été le premier à utiliser cette approche en 1993, pour préparer des indolizidines (**97** et **98**, Schéma 34).¹³⁷

¹³⁷ Herczegh, P.; Kovács, I.; Szilágyi, L.; Varga, T. Dinya, Z.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1211–1214.

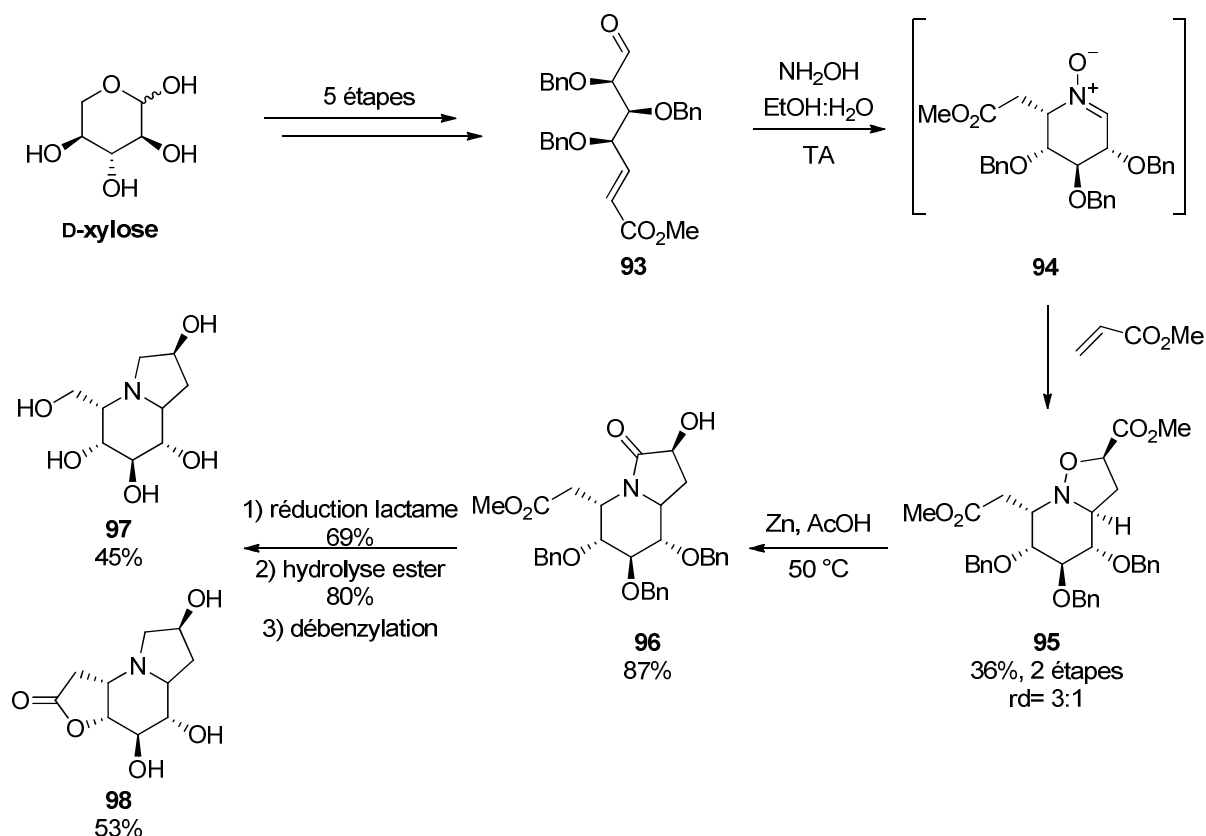


Schéma 34

Le composé **93** est synthétisé en 5 étapes à partir du D-xylose. La nitronne **94** est obtenue par cyclisation intramoléculaire de **93** puis l'addition de l'acrylate de méthyle dans le même pot a permis la synthèse de l'isoxazolidine **95** avec un rendement de 36% sur les deux étapes (cyclisation + cycloaddition). Lors de la formation de cette dernière un autre isomère est détecté par analyse en RMN du produit brut dans un rapport 3:1 en faveur de **95**. Après réduction de la liaison N-O et cyclisation (**96**), réduction du lactame, hydrolyse de l'ester en C-5 et débenzylation, un mélange des deux indolizidines (**97** et **98**) est récupéré en quantité quasi-équimolaire après purification.

Les travaux de Vasella sur la synthèse d'inhibiteurs de fucosidases à partir de la nitronne **63** ont déjà été mentionnés.¹²⁵ La nitronne **63**, préparée en 5 étapes à partir de **59** (Schéma 35), a été mise en réaction avec l'acrylate de méthyle dans le toluène à température ambiante. Un mélange de 2 isoxazolidines diastéréoisomères a été obtenu dans un rapport 3:2, qui après séparation a donné accès à **99** (55%) et **100** (34%). La régiosélectivité de la cycloaddition est totale mais sa diastéréosélectivité est très médiocre au niveau du rapport *exo/endo*. De façon surprenante, la diastéréosélectivité faciale est inverse à celle observée pour les nitrones cycliques à 5 chaînons 3-alcoylées. En effet, les deux cycloadduits résultent

d'une introduction du dipôlarophile par la face encombrée par le substituant en C-3 de la nitronne (relation *cis* entre ce substituant et la jonction de cycle). Après ouverture du cycle isoxazolidine et transformations classiques, les indolizidines **101** et **102** ont été obtenues après un total de 14 étapes à partir du D-glucose.

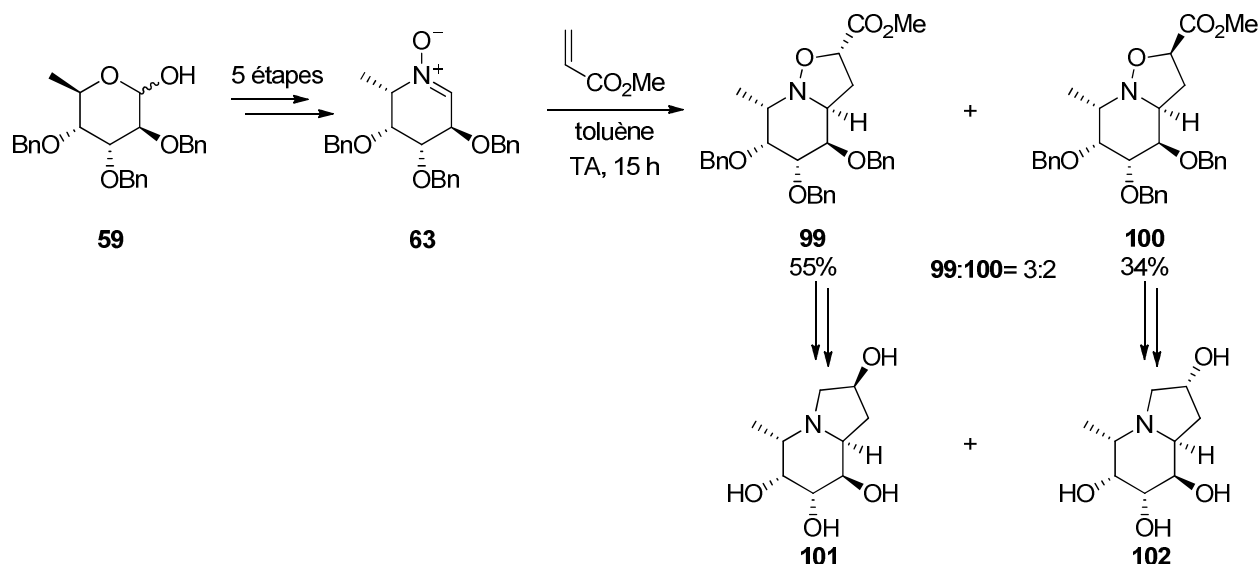


Schéma 35

Des iminosucres monocycliques, de type pipéridines ou pyrrolidines ont également été préparés à partir de nitrones cycliques polyalcoxylées, sur lesquelles une chaîne alkyle a été introduite de façon stéréosélective en alpha de l'atome d'azote par le biais d'une étape de cycloaddition 1,3-dipôlaire.¹³⁸ Mais le grand intérêt des réactions de cycloaddition 1,3-dipôlaire appliquées aux nitrones cycliques polyalcoxylées reste la synthèse de bicycles, pyrrolizidines et indolizidines polyhydroxylées. Plus récemment, la construction de ces squelettes à partir des mêmes synthons a aussi été envisagée en exploitant un autre aspect de la réactivité des nitrones, l'*umpolung* induit par SmI₂ suivi d'une addition conjuguée sur des esters α,β -insaturés.

II.2. *Umpolung* de nitrones et couplages réducteurs

L'*umpolung* de nitrones induit par le diiodure de samarium a été appliqué à la nitronne polyalcoxylée à 5 chaînons **57**, et son couplage réducteur avec l'acrylate d'éthyle a constitué l'étape clé d'une synthèse totale de la (+)-hyacinthacine A₂ réalisée dans notre équipe.¹³⁹ Ce couplage a permis la synthèse de l'hydroxylamine **103** avec un bon rendement (64%) et un

¹³⁸ (a) Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightman, R. H. *Chem. Commun.* **2000**, 2127–2128. (b) Chevrier C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5363–5366.

¹³⁹ Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459–1462.

rapport diastéréoisomérique de 90:10 en faveur du composé 2,3-*trans* (Schéma 36). L'hydroxylamine **103** a ensuite été réduite en pyrrolidine **104**, qui cyclise en pyrrolizidine **105** en présence de K_2CO_3 . Une réduction du lactame par $LiAlH_4$ suivie par une hydrogénéolyse des groupements benzyles a conduit à la (+)-hyacinthacine A_2 avec un rendement global de 37% (à partir de la même nitrone **57**) légèrement supérieur à celui de l'approche par cycloaddition (24%).

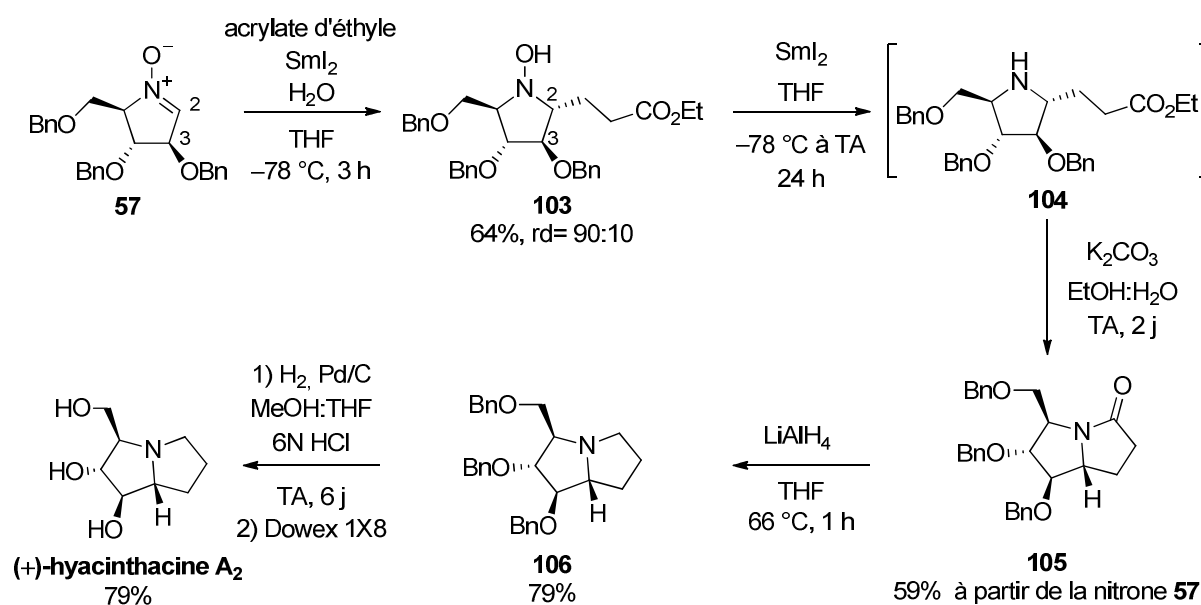


Schéma 36

Cette approche a également été appliquée à la synthèse d'une pyrrolizidine de type « iminogalactitol », dans le but de préparer de nouveaux inhibiteurs de l'UDP-galactose mutase, une enzyme mycobactérienne dont l'inhibition pourrait constituer un traitement contre la tuberculose (Schéma 37).¹⁴⁰ Le couplage réducteur de la nitrone **107** (préparée à partir du D-glucose¹⁴¹) avec l'acrylate d'éthyle a conduit à l'hydroxylamine **108** avec un rendement de 68% et un excellent rapport diastéréoisomérique (> 98:2) en faveur du composé 2,3-*trans*. Celle-ci a ensuite été transformée en iminogalactitol **109** selon des étapes semblables à celles employées pour la synthèse de la (+)-hyacinthacine A_2 (Schéma 36).

¹⁴⁰ Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Itoh, K.; Liu, H.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6443–6449.

¹⁴¹ Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337–7345.

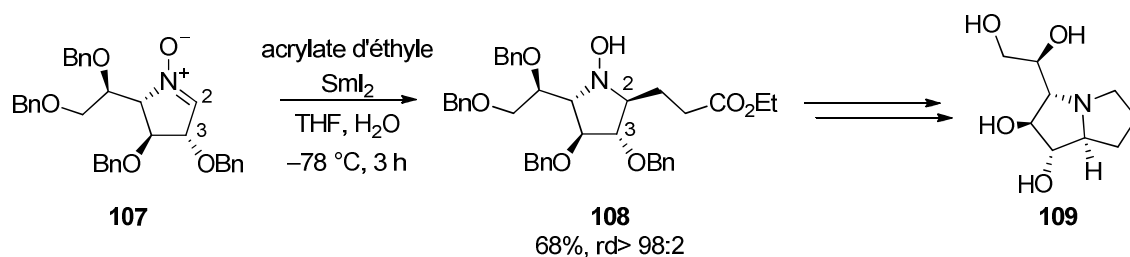


Schéma 37

Le couplage réducteur induit par SmI_2 d'une nitroène cyclique polyalcoylée avec un ester α,β -insaturé s'est également révélé être une approche efficace pour la synthèse de la (+)-australine.¹⁴² L'acrylate β -silylé **110** a été couplé avec la nitroène **57** en présence d'un excès de SmI_2 pour former directement le lactame **111** avec un rendement de 64%. Après réduction par $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ puis oxydation de type Tamao-Fleming et hydrogénolyse des éthers benzyliques, la (+)-australine a été obtenue en seulement 11 étapes et avec un rendement global de 21% à partir du L-xylose (Schéma 38).

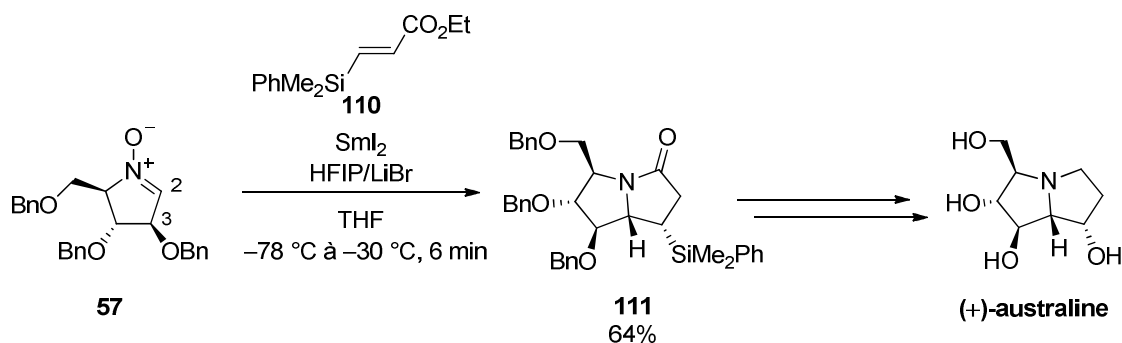


Schéma 38

Ainsi, l'*umpolung* de nitroènes cycliques a permis la synthèse de pyrrolizidines selon une approche relativement convergente, mais à l'heure actuelle la transposition de ce type de méthodologie à des nitroènes cycliques à 6 chaînons pour préparer des indolizidines n'a pas encore été développée.¹⁴³

II.3. Réactions d'additions nucléophiles sur des nitroènes

II.3.a. Généralités

Les additions nucléophiles sur des nitroènes plutôt que sur des imines permettent la synthèse d'amines (après réduction de la liaison N-O de l'hydroxylamine formée) avec une meilleure efficacité. Ceci est lié à l'électrophilie accrue des nitroènes, et à leur plus grande

¹⁴² Gilles, P. Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042–1045.

¹⁴³ Pour une étude préliminaire, voir : Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3385–3387.

stabilité (vis-à-vis de l'hydrolyse et de l'énamination) par rapport aux imines.¹⁰⁸ De nombreux organométalliques (surtout des organomagnésiens, mais aussi des lithiens,^{130a,140,144} et plus rarement des alanes¹⁴⁵ et organozinciques¹⁴⁶) ont été additionnés sur des nitrones pour conduire aux hydroxylamines correspondantes. L'atome d'oxygène sur l'azote des nitrones, basique au sens de Lewis et coordinant, peut favoriser le rapprochement d'une espèce organométallique vers le carbone sp² et l'addition du groupement R⁴ associé au métal *via* un état de transition à 5 centres (Schéma 39).

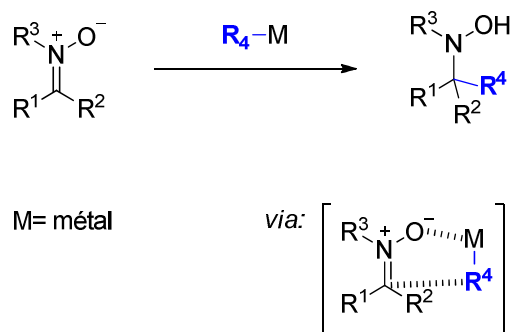


Schéma 39

L'addition de composés organométalliques sur des nitrones α -alcoylées (cycliques ou acycliques) peut conduire à deux diastéréoisomères (*cis/trans* ou *syn/anti*). La diastéréosélectivité de ces réactions peut varier selon les solvants employés, les espèces organométalliques mises en jeu, l'introduction éventuelle d'additifs dans les milieux réactionnels, ou la température de réaction.¹⁰⁸

II.3.b. Quelques exemples en synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylé / iminosucres

L'introduction de différentes chaînes carbonées sur le carbone sp² de nitrones cycliques polyalcoylées a été employée pour la synthèse d'minosucres. Ainsi, en 2005, Cardona et Goti ont proposé une nouvelle synthèse de la (+)-lentiginosine à partir de la nitrone **112** (Schéma 40).¹⁴⁷ L'hydroxylamine **113** a été obtenue comme seul produit de la réaction avec un très bon rendement de 96%, lors de l'addition du bromure de

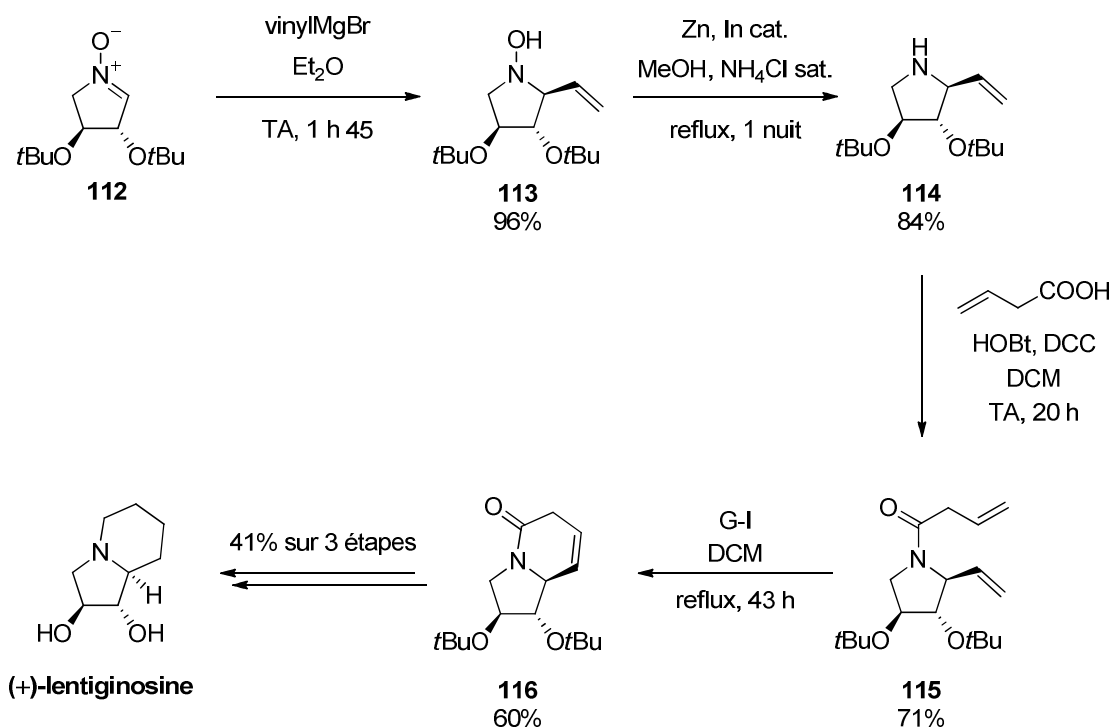
¹⁴⁴ (a) Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Landolfo, G.; Balkadjian, M.; Ricca, A.; Zsély, M.; Barbalat-Rey, F.; Cabrini, D.; Lichtle, P.; Geoffroy, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4129–4132. (b) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776–82. (c) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929–2947.

¹⁴⁵ (a) Bunlaksanusorn, T.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1457–1459. (b) Pillard, C.; Desvergnès, V.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6209–6213.

¹⁴⁶ (a) Fu, Y.; Liu, Y.; Chen, Y.; Hügel, H. M.; Wang, M.; Huang, D.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7669–7672. (b) Liu, C.; Kang, H.; Wightman, R. H.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1192–1194.

¹⁴⁷ Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6552–6555.

vinylmagnésium sur la nitronne **112**. Cette *N*-hydroxylamine a été ensuite réduite pour accéder à la pyrrolidine **114**, qui a été *N*-acylée par l'acide but-3-énoïque pour donner le composé **115**, pouvant être engagé dans une réaction de métathèse d'oléfines cyclisante. La cyclisation a été effectuée dans le dichlorométhane au reflux, en présence du catalyseur de Grubbs de première génération (G-I), pour former le bicyclic **116** avec un rendement de 60%. Après quelques étapes de transformation du composé **116**, la (+)-lentiginosine a été obtenue, avec un rendement global de 14% à partir de la nitronne **112**, contre un rendement global de 12% dans leur synthèse du même alcaloïde par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de la nitronne **79** (Schéma 30).



Cette synthèse totale de la (+)-lentiginosine illustre bien l'intérêt que peut revêtir l'addition diastéréosélective d'organométalliques sur des nitronnes cycliques à 5 chaînons, mais elle n'est pas la seule. Elle avait été précédée par une autre synthèse de la (+)-lentiginosine par l'équipe de Petrini,¹⁴⁸ et par la synthèse de la (-)-anisomycine,¹⁴⁹ toutes deux à partir d'une même nitronne **30**, dérivée de tartrate (Schéma 41).

¹⁴⁸ Giovannini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5706–5707.

¹⁴⁹ Ballini, R. Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316–1318.

tri-*O*-benzylée (Schéma 42). Dans tous les cas, d'excellentes diastéréosélectivités ont été observées.

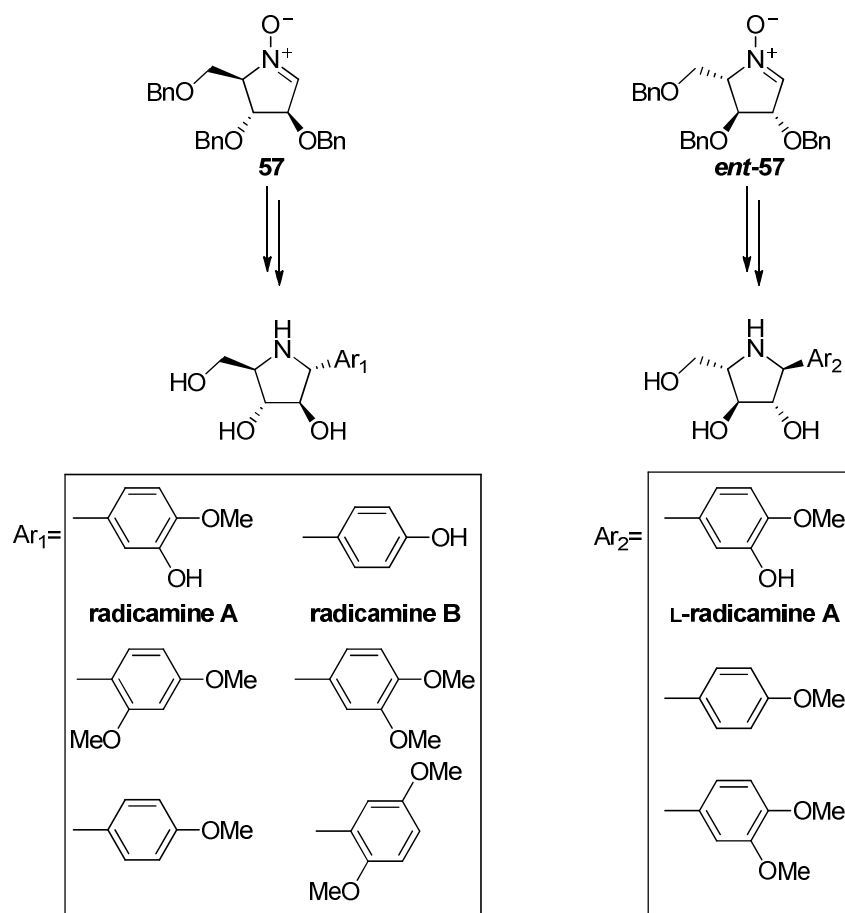


Schéma 42

Les équipes de Goti et Merino ont également exploité l'addition diastéréosélective de magnésiens pour la synthèse stéréocontrôlée de la (-)-codonopsinine,¹⁵² de la radicamine B et d'iminosucres pyrrolidiniques analogues du DMDP,^{144c} de nortropanes,¹⁵³ et de la (+)-hyacinthacine A₂¹⁵⁴ (Schéma 43).

¹⁵² Goti, A.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235–4238.

¹⁵³ Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4139–4143.

¹⁵⁴ Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220–1227.

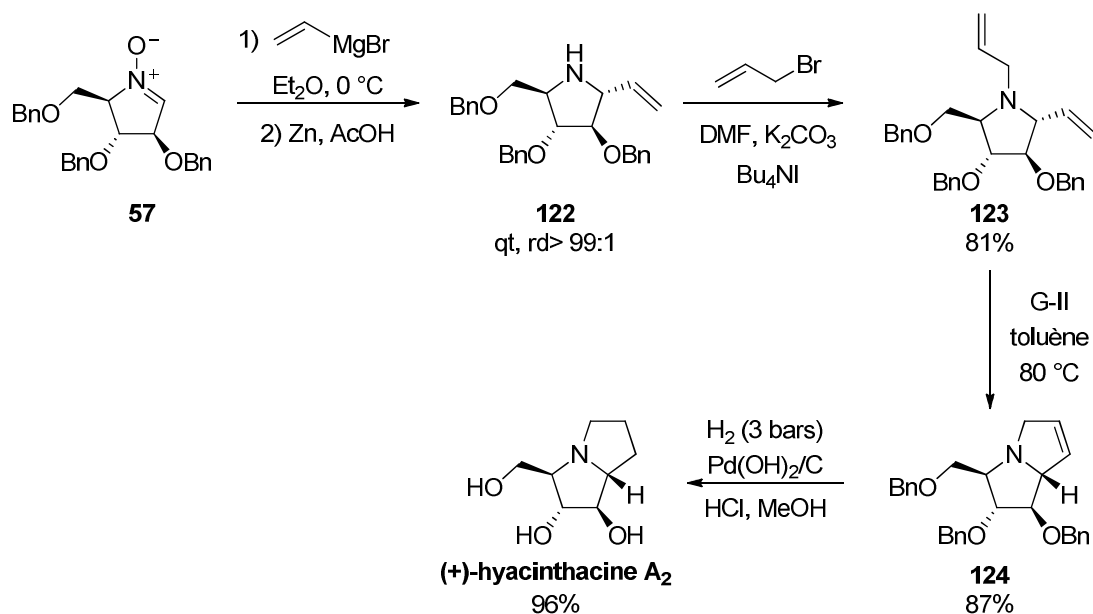


Schéma 43

L'équipe de Kaliappan a proposé des synthèses d'analogues de calystégines, en employant également comme étapes clés l'addition diastéréosélective d'organomagnésien sur une nitronne cyclique à 5 chaînons polyalcoylée (**125**), puis une réaction de métathèse cyclisante d'oléfines (Schéma 44).¹⁵⁵

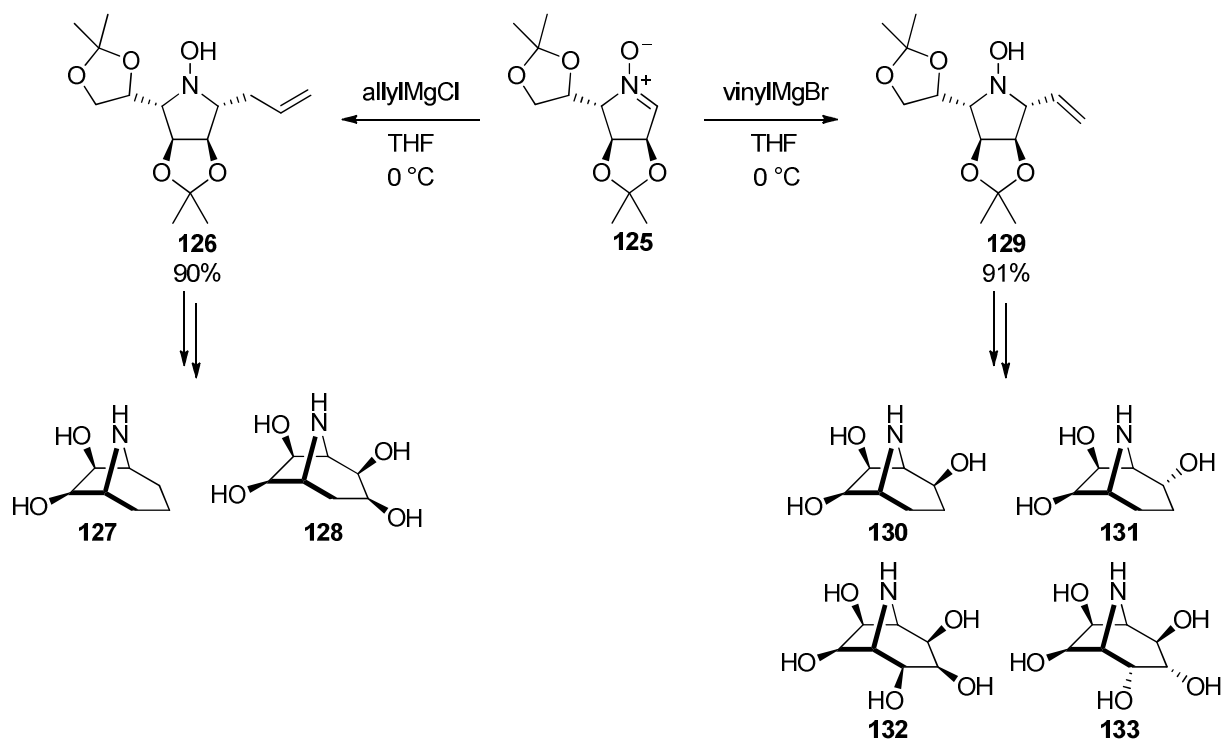


Schéma 44

¹⁵⁵ Kaliappan, K. P.; Das, P.; Chavan, S. T.; Sabharwal, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6266–6274.

Récemment aussi, le groupe de Yu a réalisé la première synthèse totale de la (-)-stéviamine, une indolizidine méthylée en C-5, en employant comme étape clé l'addition *trans* d'un magnésien sur une nitronne (**58**) dont tous les substituants sont sur la même face (Schéma 45).¹⁵⁶

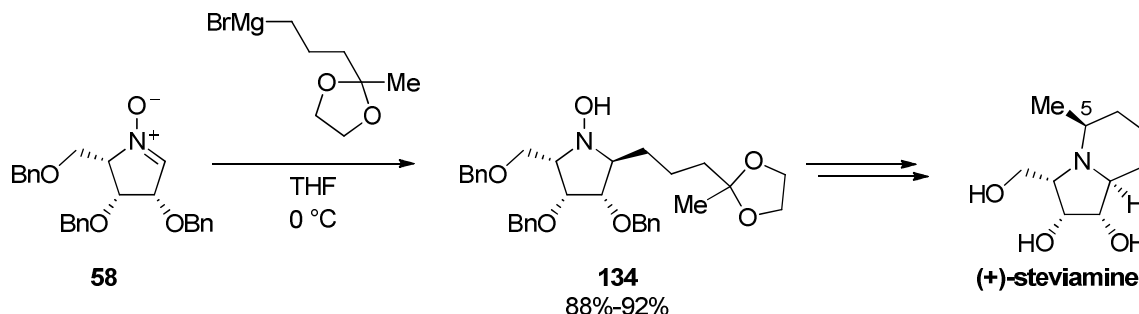


Schéma 45

II.3.c. Stéréosélectivité des additions nucléophiles sur les nitronnes cycliques à 5 chaînons

En plus des exemples qui ont été appliqués à la synthèse d'iminosucres, de nombreuses études méthodologiques portant sur la diastéréosélectivité des additions nucléophiles sur des nitronnes cycliques à 5 chaînons possédant 1, 2 ou 3 centres stéréogènes ont été menées.^{108,131a,144a,144b,157} Nous ne les présenterons pas toutes, mais essaierons d'en extraire les informations permettant d'identifier les éléments de structure et/ou états de transition orientant la stéréosélectivité de ces réactions.

❖ Rôle du substituant en C-3 des nitronnes

Comme pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ou les *umpolung* de nitronnes suivis d'un couplage réducteur avec des acrylates d'alkyle, la nature du substituant en C-3 joue un rôle très important dans le contrôle de la sélectivité lors d'additions de nucléophiles en C-2 des nitronnes. Lorsque des conditions classiques sont employées pour ces réactions (aucun additif en plus du substrat, solvant étheré et réactif nucléophile) le produit d'addition 2,3-*trans* est en général très majoritaire, voire unique (Schéma 46).

¹⁵⁶ Hu, X. -G.; Bartholomew, B.; Nash, R. J.; Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y. M.; van Well, R.; Yu, C. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2562–2565.

¹⁵⁷ (a) Bande, O. P.; Jadhav, V. H.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D.; Lombardo, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6906–6908. (b) Lieou Kui, E.; Kanazawa, A.; Poisson, J. -F.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5103–5105.

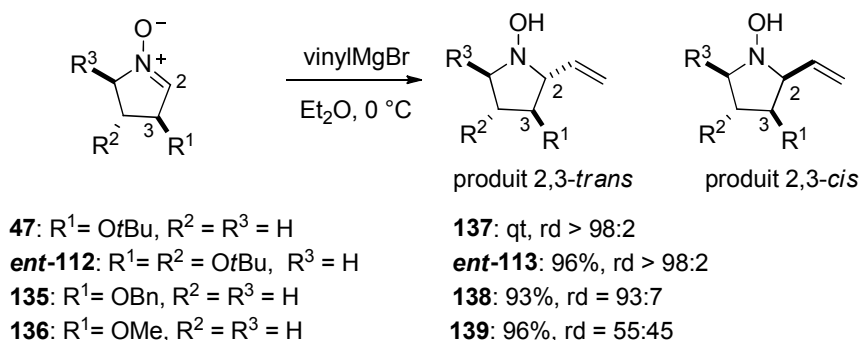


Schéma 46

Cette sélectivité dépend de l'encombrement stérique du groupement en position 3 de la nitroène.^{154,158} Lorsqu'un substituant *O-tert*-butyle en C-3 (nitroène **47**) est remplacé par un substituant *O-benzyle* (nitroène **135**) ou *O-méthyle* (nitroène **136**) la stéréosélectivité de l'addition nucléophile diminue.

En l'absence de substituant en C-3 la diastéréosélectivité de ce type de réactions chute de manière drastique.¹⁵⁹ En effet l'équipe de Yu n'a pas réussi à obtenir de bonnes diastéréosélectivités lors de l'addition de l'organomagnésien **140** sur la nitroène **39**, ni en opérant à différentes températures (entre +60 °C et -78 °C), ni en introduisant des additifs de type acides de Lewis (ZnI₂, MgBr₂) dans le milieu réactionnel (Schéma 47, Tableau 3).

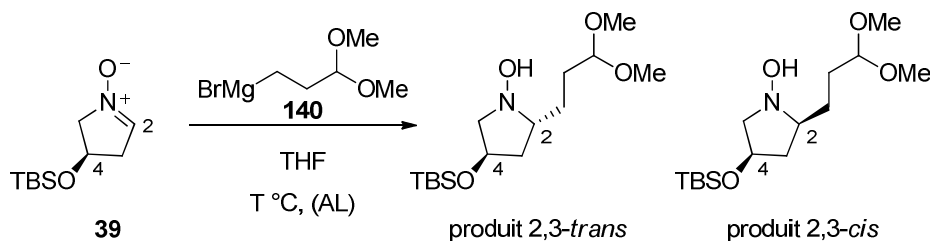


Schéma 47

entrée	température	acide de Lewis (AL)	rendement	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	60 °C	-	81%	62:38
2	30 °C	-	79%	65:35
3	0 °C	-	97%	56:44
4	-78 °C	-	96%	67:33
5	0 °C	ZnI ₂	93%	62:38
6	0 °C	MgBr ₂	89%	66:34

Tableau 3

¹⁵⁸ Delso, I.; Marca, E.; Mannucci, V.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9910–9919.

¹⁵⁹ Zhang, Z.-L.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Yu, C.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7713–7719.

❖ Rôle des additifs de type acides de Lewis

Plusieurs équipes ont cherché à inverser la *trans*-diastéréosélectivité des additions nucléophiles sur les nitrones C-3-alcoylées pour obtenir des hydroxylamines de configuration relative 2,3-*cis*. L'équipe de Petrini (voir Schéma 41) a ainsi pu inverser la sélectivité par complexation de la nitrone avec un équivalent de MgBr₂.Et₂O avant ajout du réactif de Grignard (*trans:cis*= 3:7 contre 3:2 sans acide de Lewis).¹⁴⁹

L'équipe de Trombini a étudié la réaction de vinylation de la nitrone **45** par addition de chlorure de vinylmagnésium à différentes températures, et a constaté que la diastéréosélectivité de cette réaction (*trans:cis*= 97:3) était indépendante de la température (sélectivité identique de -80 °C à +23 °C).¹⁶⁰ Lorsque la nitrone **45** a été précomplexée avec un équivalent de Et₂AlCl dans l'objectif d'accélérer la vinylation et de modifier sa diastéréosélectivité, cette dernière n'a pas pu être inversée (Schéma 48). De plus, elle s'est avérée décroître avec la température (*trans:cis*= 97:3 à +24 °C; *trans:cis*= 55:45 à -94 °C). Les auteurs en conclurent qu'en présence de chlorure de diéthylaluminium deux mécanismes différents opéraient entre 0 °C et +40 °C d'une part (intervalle dans lequel la sélectivité ne varie pas) et entre 0 °C et -80 °C d'autre part (intervalle dans lequel la sélectivité diminue avec la température).

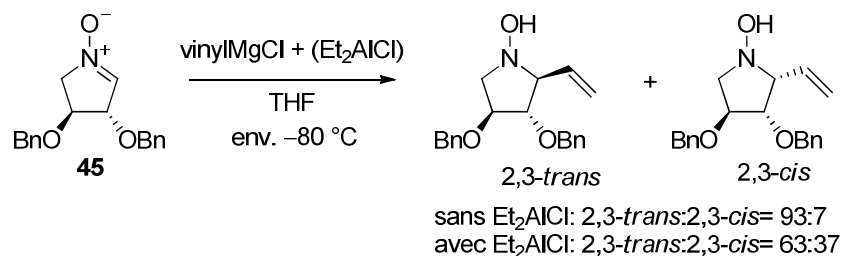


Schéma 48

Quelques années plus tard, Merino et coll. ont essayé de rationaliser les sélectivités observées lors de la vinylation de nitrones cycliques par une approche à la fois expérimentale et théorique.¹⁵⁸ Leur étude a porté sur l'addition du bromure de vinylmagnésium (1,1 équiv.) à différentes nitrones alcoylées, dans le diéthyl éther, à des températures de -78 °C et 0 °C, avec ou sans précomplexation de la nitrone par du chlorure de diéthylaluminium (Et₂AlCl, 1,1 équiv.) (Schéma 49, Tableau 4).

¹⁶⁰ Lombardo, M.; Fabbroni, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264–1268.

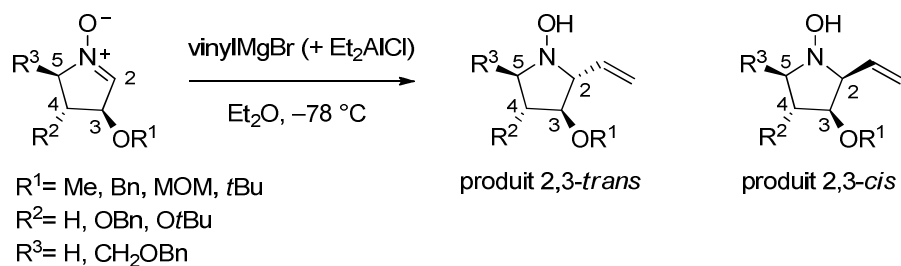


Schéma 49

entrée	nitroène	température	Et ₂ AlCl (1 équiv.)	hydroxylamine majoritaire	rendement	<i>trans:cis</i>
1		0 °C	-		qt	>98:2
2		0 °C	-		92%	>98:2
3		0 °C	oui		96%	>98:2
4		0 °C	oui		91%	>98:2
5		-78 °C	-		92%	89:11
6		-78 °C	oui		90%	52:48

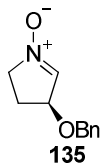
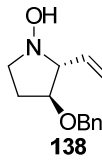
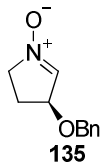
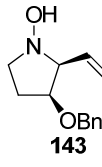
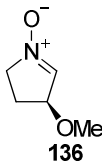
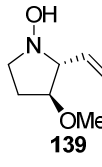
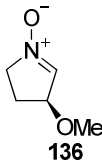
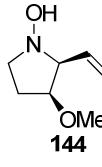
7		-78 °C	-		93%	93:7
8		-78 °C	oui		92%	31:69
9		-78 °C	-		90%	67:33
10		-78 °C	oui		86%	14:86

Tableau 4

Par addition de bromure de vinylmagnésium sur les nitrones **47** et *ent*-**112**, à basse température dans le THF, seules les *N*-hydroxypyrrolidines de configuration 2,3-*trans* ont été isolées, sans trace de diastéréoisomère 2,3-*cis* (Tableau 4, entrées 1 et 2). La précomplexation de ces deux nitrones avec Et₂AlCl, avant ajout du réactif de Grignard à la même température n'a induit aucun changement de cette diastéréosélectivité (Tableau 4, entrées 3 et 4). Dans ces cas, l'excellente sélectivité est liée au fort encombrement stérique du substituant *O*-*tert*-butyle en C-3 de la nitronne, qui pourrait notamment gêner la complexation de ces nitrones par Et₂AlCl.

Lorsqu'un substituant OMOM est présent en C-3 de la nitronne (**141**), la précomplexation par Et₂AlCl (1 équiv.) avant addition de l'organométallique à la nitronne a eu pour conséquence de diminuer la diastéréosélectivité initiale (*trans:cis*= 89:11 sans additif; Tableau 4, entrée 5) en augmentant la proportion d'hydroxylamine 2,3-*cis* isolée (*trans:cis*= 52:48; Tableau 4, entrée 6).

L'effet de la précomplexation par Et₂AlCl sur les nitrones **135** et **136** a aussi eu pour conséquence d'augmenter la proportion de *cis*-addition (Tableau 4, entrées 7 et 8 d'une part, entrées 9 et 10 d'autre part). Dans ces cas, les hydroxylamines 2,3-*cis* ont été obtenues majoritairement en présence d'additif (*trans:cis*= 31:69 et 14:86 respectivement). De plus,

l'importance de l'effet de la précomplexation par Et_2AlCl s'est avéré inversement proportionnel à l'encombrement stérique du substituant en C-3.

Ainsi, la sélectivité de la réaction serait modulée d'une part par la nature du substituant présent en C-3 des nitrones, mais aussi par la précomplexation par des additifs de type acide de Lewis, lorsque ce substituant n'est pas trop encombrant.

Toutes ces réactions ont permis d'isoler les hydroxylamines vinylées avec d'excellents rendements. Cependant, les auteurs ont remarqué que la vinylation des nitrones était beaucoup plus longue en présence d'acides de Lewis. Après avoir envisagé une transmetallation qui produirait un vinyl alane moins réactif vis-à-vis des nitrones par réaction du bromure de vinylmagnésium et du chlorure de diéthylaluminium *in situ*, les auteurs ont écarté cette hypothèse. En effet, lorsque la nitrone **47** a été additionnée à une solution dans laquelle ces réactifs avaient été prémélangés, aucune réaction de vinylation n'a été observée (le vinyl alane serait donc incapable de transférer un groupement vinyle sur une nitrone).

Grâce à une étude théorique utilisant la DFT, un mécanisme a été proposé pour expliquer les sélectivités observées, en absence (Schéma 50a) ou en présence (Schéma 50b) d'acide de Lewis. L'étude théorique a été menée avec le vinylMgCl et Me_2O comme solvant. Sans acide de Lewis (Schéma 50a), deux états de transition diastéréoisomères **145** et **146**, résultant de la coordination du réactif de Grignard sur la nitrone, seraient possibles. Les calculs ont montré que l'état de transition **145** serait plus favorable que **146** de 2,83 kcal.mol⁻¹, l'encombrement stérique par le groupement en position 3 gênant l'addition du vinyle dans l'état de transition **146**. Le produit 2,3-*trans* serait alors majoritaire.

En présence d'acide de Lewis (Et_2AlCl , Schéma 50b), c'est l'intermédiaire **147** qui serait formé étant donné que l'intermédiaire **148** présente une gêne stérique, la rotation autour de la liaison O-N ne serait pas possible. Lors de l'ajout du magnésien, celui-ci se coordonnerait du même côté que le groupement OR pour donner l'intermédiaire **149**. À ce stade, la rotation pour passer de **149** à **150** serait possible, ce qui donnerait lieu à la formation des deux produit 2,3-*trans* et 2,3-*cis* en proportion variable selon la nature de R (plus R est gros plus l'addition nucléophile se fera à l'opposé de ce dernier).

Suite à cette étude, les auteurs concluent qu'une façon d'obtenir majoritairement le produit *cis* serait de choisir un groupement R moyennement encombré (R= Bn ou Me, afin de ne pas gêner l'approche du nucléophile), un acide de Lewis plus encombré ($i\text{Bu}_2\text{AlCl}$ au lieu

de Et_2AlCl) et de faire la réaction à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ au lieu de $0\text{ }^\circ\text{C}$, afin d'éviter le passage du complexe **149** à **150**).

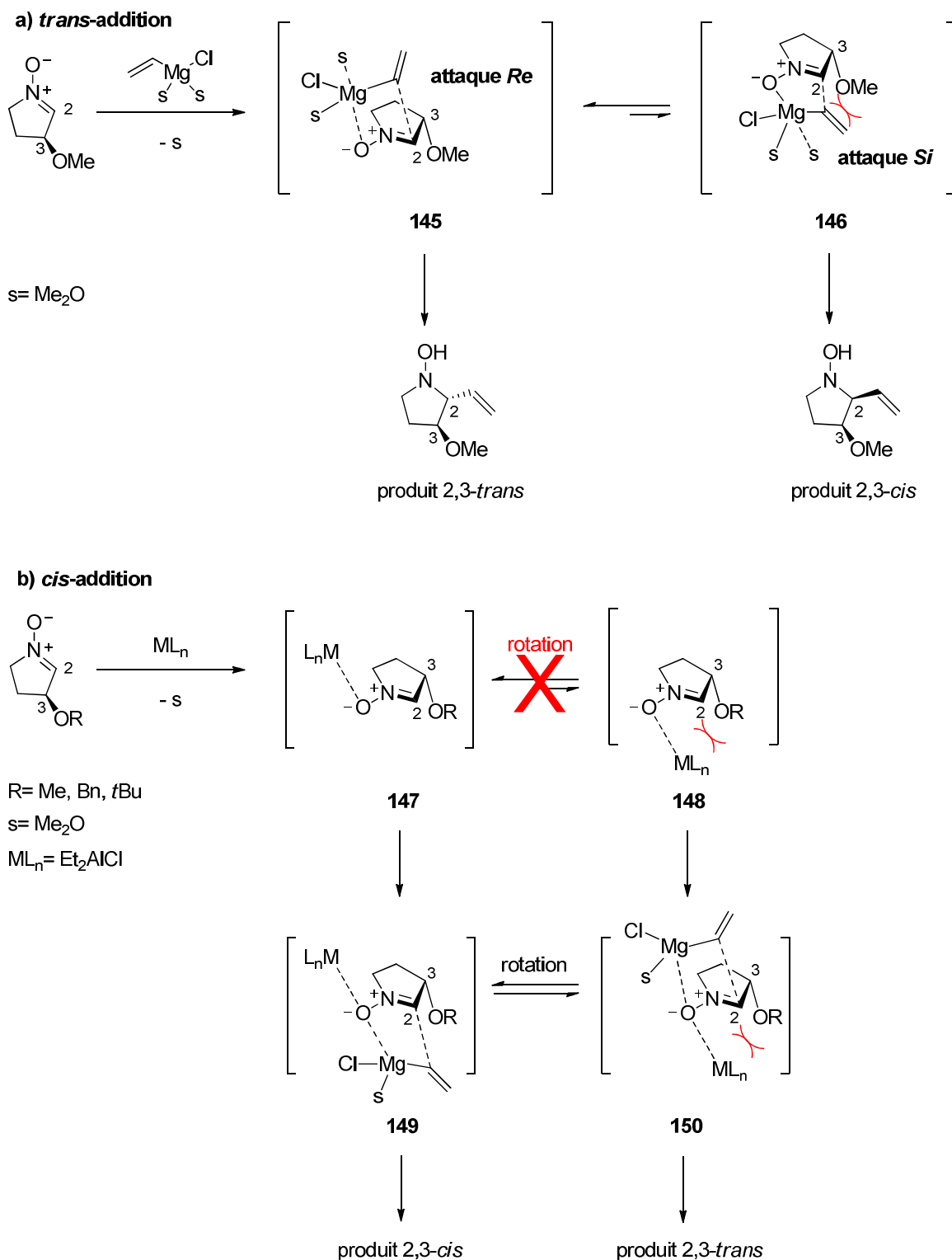


Schéma 50

Afin de vérifier cette hypothèse, le bromure de vinylmagnésium a été additionné sur différentes nitrones cycliques 3-alcoylées ($R = \text{Bn}$ ou Me) à différentes températures,

préalablement précomplexées par du chlorure de diisobutylaluminium (Schéma 51, Tableau 5).

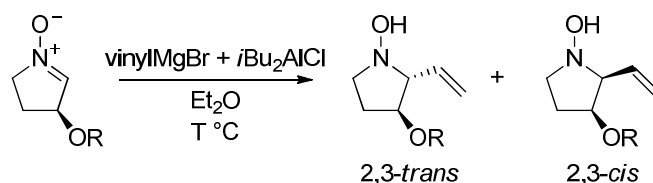


Schéma 51

entrée	R	température	temps	rendement	trans:cis
1	Bn	0 °C	4 h	100%	86:14
2	Bn	-78 °C	40 h	91%	20:80
3	Me	0 °C	4 h	96%	57:43
4	Me	-78 °C	40 h	90%	12:88

Tableau 5

Même en présence de chlorure de diisobutylaluminium, à 0 °C, la sélectivité observée sans additif n'est pas inversée (produits 2,3-*trans* majoritaires, Tableau 5, entrées 1 et 3). Par contre, à -78 °C les hydroxylamines 2,3-*cis* sont formées majoritairement (Tableau 5, entrées 2 et 4) ce qui confirme qu'il est nécessaire de maintenir les milieux réactionnels à basse température (-78 °C) pour empêcher la rotation de **149** à **150** (Schéma 50b).

❖ Rôle du substituant en C-5 des nitrones

L'addition du PhMgBr sur la cétonitroène *bis*-méthylméthoxylée **152** (obtenue par oxydation de l'amine **151**) a conduit à la *N*-hydroxypyrrolidine **153** avec un rendement de 81% et avec une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé 2,5-*cis* (rd= 20:1).¹⁶¹ La formation sélective de **153** résulte d'une approche du nucléophile par la face opposée à celle du substituant en C-5 (Schéma 52).

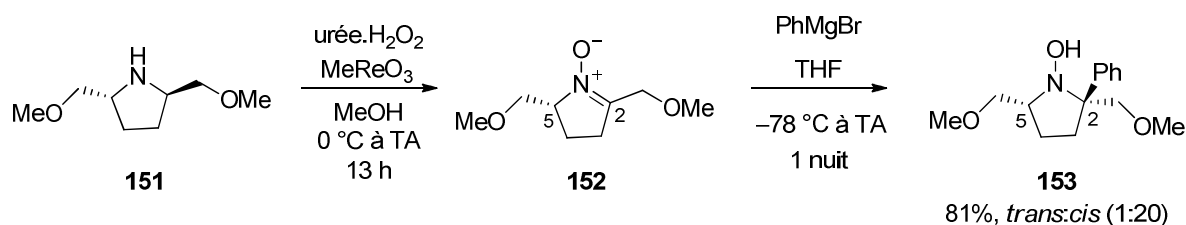


Schéma 52

De façon similaire, l'addition du PhLi sur la nitroène **154** dans le THF a conduit quasi exclusivement à l'hydroxylamine **155** de configuration relative 2,5-*trans*, résultant d'une

¹⁶¹ Shibata, T.; Uemae, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2339–2346.

approche du lithien par la face *Re*, opposée au substituant phényle (plus encombrant) en C-5 (Schéma 53). Mais il est possible d'inverser cette diastéréosélectivité en précomplexant la nitrone **154** avec du Et₂AlCl (Schéma 53, Tableau 6). Dans ce cas, il y aurait chélation de l'acide de Lewis entre l'atome d'oxygène de la nitrone et le substituant CH₂OMe en position 5 de la nitrone, ce qui entraînerait un encombrement de la face *Re*. Le PhLi s'ajouterait alors sur la face *Si* pour conduire au diastéréoisomère 2,5-*cis* (**156**) majoritairement.

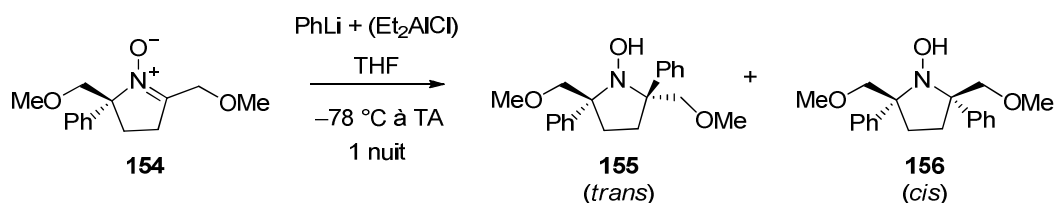


Schéma 53

entrée	Et ₂ AlCl (équiv.)	<i>trans:cis</i>
1	0	> 98:2
2	1	28:72
3	2	10:90
4	4	8:92

Tableau 6

II.3.d. Stéréosélectivité des additions nucléophiles sur les nitrones cycliques à 6 chaînons

Tandis que les additions d'organométalliques sur les nitrones cycliques à 5 chaînons ont été très étudiées et présentent souvent d'excellentes diastéréosélectivités, ces réactions ont été beaucoup moins explorées sur leurs homologues à 6 chaînons. Avant 2010, un seul exemple avait été reporté par l'équipe d'Hamprecht, décrivant l'addition d'un anion lithié dérivé de glycinate d'éthyle formé *in situ*, sur la nitrone **69** (Schéma 54).¹²⁸ Même si deux produits majoritaires **157** et **158** ont été isolés, tous deux résulteraient de la cyclisation de d'hydroxylamines 2,3-*trans* (**159**), et l'addition du dérivé lithié serait donc 2,3-*trans*-sélective, avec une approche par la face la moins encombrée de la nitrone **69**.

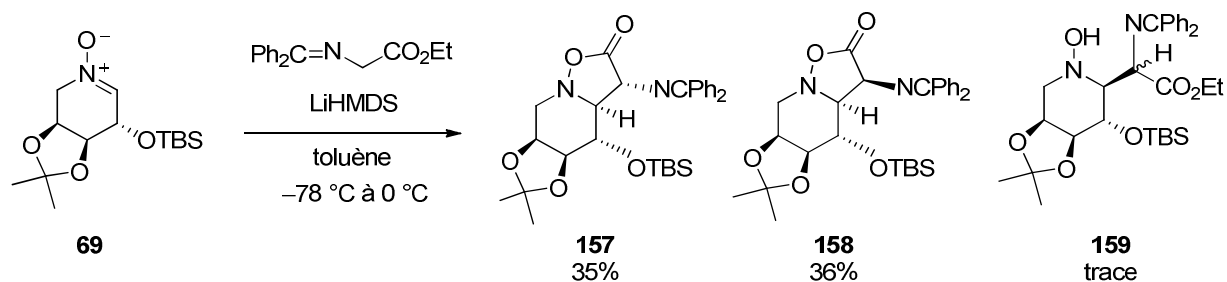


Schéma 54

De même, l'addition de réactifs de Grignard et de réactifs lithiés sur la nitronne **160** à basse température a conduit systématiquement aux produits de configuration relative 2,3-*trans* uniquement (Schéma 55), sauf avec le allylMgBr où le produit *trans* est majoritaire avec un rapport diastéréoisomérique de 86:14 (Tableau 7, entrée 3).¹⁶² Cette étude, réalisée par Barker et Caprio a aussi mis en évidence que les réactifs lithiés s'additionnent généralement aux nitrones avec des rendements plus faibles que les réactifs de Grignard, probablement en raison de leur basicité plus importante.

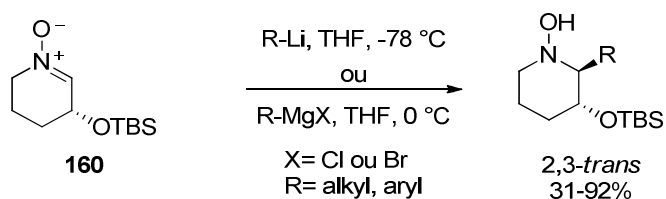


Schéma 55

entrée	RM	rendement
1	MeMgBr	81% ^[a]
2	vinylMgBr	85% ^[a]
3	allylMgBr	70% ^[b]
4	BnMgCl	92% ^[a]
5	MeLi	64% ^[a]
6	<i>n</i> BuLi	50% ^[a]
7	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ Li	69% ^[a]
8	<i>t</i> BuLi	31% ^[a]

[a] uniquement le produit 2,3-*trans* ; [b] 2,3-*trans*:2,3-*cis*= 86:14.

Tableau 7

¹⁶² Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7968–7980.

Récemment, les équipes de Cheng¹⁶³ et Yu¹⁶⁴ ont montré respectivement que les additions d'alkyl- et arylmagnésiens sur des aldonitrones cycliques à 6 chaînons *O*-benzylées en C-2, C-3 et C-4 conduisent majoritairement aux *trans*-*N*-hydroxypipéridines correspondantes, mais avec des sélectivités généralement inférieures à celles observées pour les nitrones à 5 chaînons.

L'équipe de Cheng a travaillé sur l'addition de divers réactif de Grignard (*i*Pr-, Bn-, allyl-, vinylMgBr) sur la nitrone **161**, à différentes températures (Schéma 56, Tableau 8).

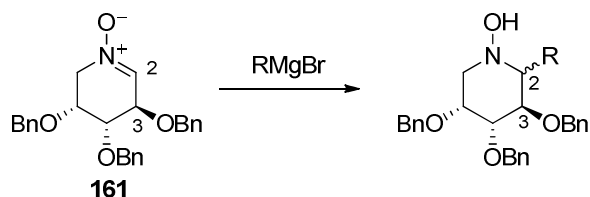


Schéma 56

entrée	R	conditions	rendement	<i>trans:cis</i>
1	<i>i</i> Pr	THF, 0 °C	79%	>95:5
2	Bn	THF, 0 °C	93%	>95:5
3	allyl	THF, 0 °C	81%	77:23
4	vinyl	THF, 0 °C	86%	66:33
5	vinyl	THF, -78 °C	83%	62:38
6	vinyl	THF, Et ₂ AlCl, -78 °C	85%	19:81
7	vinyl	DCM, Et ₂ AlCl, -78 °C	83%	10:90
8	vinyl	DCM, (<i>i</i> Bu) ₂ AlCl, -78 °C	80%	5:95

Tableau 8

Sans précomplexation préalable de la nitrone **161** par un acide de Lewis, l'addition de divers organomagnésiens conduit toujours majoritairement au produit 2,3-*trans*, même si la diastéréosélectivité diminue au fur à mesure que l'encombrement du nucléophile diminue. Dans le cas de R= vinyl, même à basse température (-78 °C) la diastéréosélectivité en faveur du produit *trans* est médiocre (Tableau 8, entrées 4 et 5). Par contre, celle-ci a pu être inversée en précomplexant la nitrone **161** par un acide de Lewis (R₂AlCl, 1,1 équiv.) avant addition du bromure de vinylmagnésium (Tableau 8, entrées 6, 7 et 8). En remplaçant le solvant THF par du dichlorométhane, un très bon rapport diastéréoisomérique a été observé avec le chlorure de diéthylaluminium comme agent précomplexant (*trans:cis*= 10:90, Tableau 8, entrée 7). La

¹⁶³ Chan, T.-H.; Chang, Y.-F.; Hsu, J.-J.; Cheng, W.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5555–5559.

¹⁶⁴ Zhao, H.; Wang, W.-B.; Nakagawa, S.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 1059–1063.

sélectivité a encore été améliorée en remplaçant cet acide de Lewis par le $(i\text{Bu})_2\text{AlCl}$, plus encombré (*trans:cis* = 5:95, Tableau 8, entrée 8).

Le mécanisme proposé par Cheng en l'absence d'acide de Lewis est que le nucléophile approche par la face la moins encombrée de la nitrone (voir sa représentation en conformation demi-chaise, Schéma 57) pour donner le produit majoritaire 2,3-*trans*. Dans le cas où un acide de Lewis est présent, cette diastéréosélectivité serait inversée par sa coordination sur l'atome d'oxygène de la nitrone, qui générerait un état de transition de type chaise dans lequel le nucléophile s'ajouterait selon une approche axiale, pour donner le produit majoritaire 2,3-*cis* (Schéma 57).

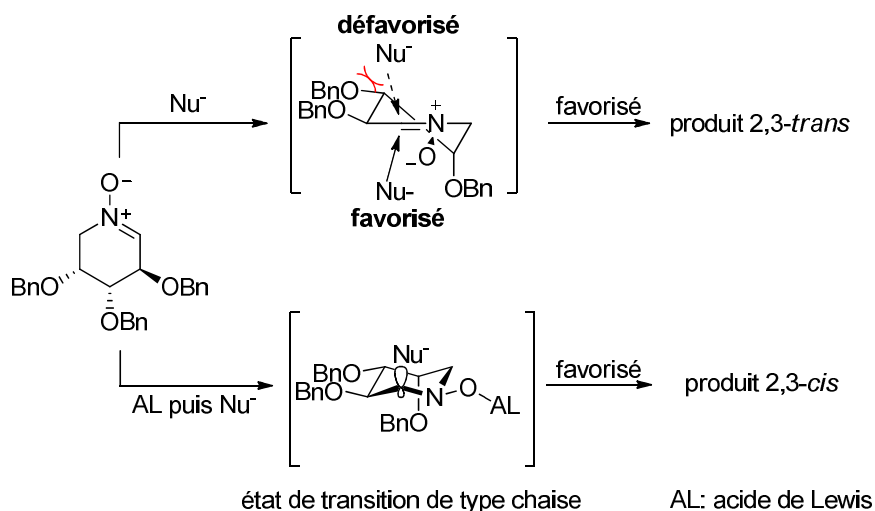


Schéma 57

Des résultats similaires ont été obtenus à partir des nitrones **162**, *ent-77*, *ent-161*, *ent-162*, sauf dans le cas de la nitrone **163** pour laquelle la précomplexation par un acide de Lewis n'a pas permis d'inverser la diastéréosélectivité *trans* de l'addition de bromure de vinylmagnésium (Figure 29).

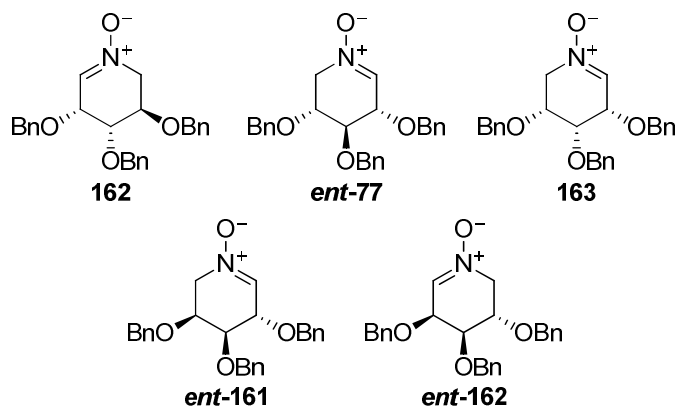


Figure 29

II.3.e. Cas des imines cycliques à 6 chaînons

Même si ces rappels bibliographiques portent sur la réactivité des nitrones, il nous paraît intéressant ici de rapporter les résultats publiés par le groupe de Davis en 2003,¹⁶⁵ concernant l'étude de la régiosélectivité d'oxydation de *N*-chloropipéridines en imines, et de la diastéréosélectivité de l'addition d'organomagnésiens sur ces imines cycliques à 6 chaînons (Schéma 58).

Lors de l'addition de divers nucléophiles (LiAlH₄, MeMgBr, BnMgCl) sur l'imine **164**, cette équipe a observé que selon la taille du nucléophile, une *trans*-addition ou une *cis*-addition pouvaient être majoritaire. Pour expliquer cela, deux modes d'approche du nucléophile sur la représentation demi-chaise de **164** (forme avec tous les substituants en position équatoriale) sont proposées (mode a et mode b, Schéma 58). Le mode a correspondrait à une approche du nucléophile par la face la moins encombrée (afin d'éviter une contrainte 1,3-diaxiale), avec passage par une conformation bateau-croisé (²S_N) qui conduirait au produit d'addition *trans* (contrôle stérique). Le mode b correspondrait à l'approche du nucléophile par la face la plus encombrée, avec développement d'une conformation chaise (⁴C₁) pour conduire au produit d'addition *cis* (contrôle stéréoélectronique et minimisation de tension de cycle).

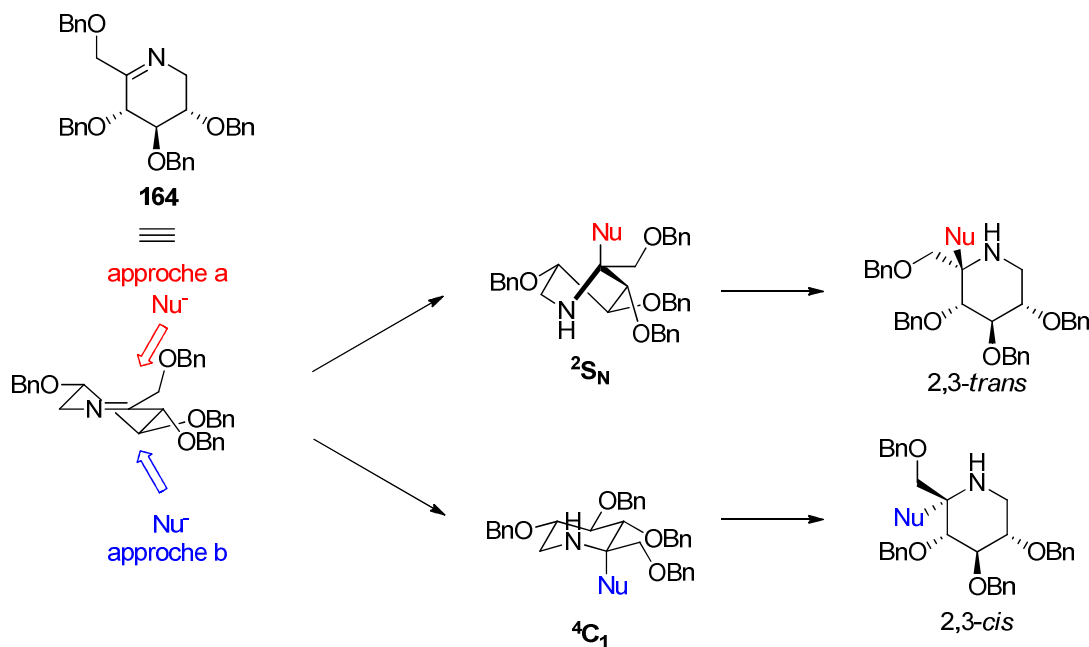


Schéma 58

¹⁶⁵ Maughan, M. A. T.; Davies, I. G.; Claridge, T. D. W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788–3792.

En effet lors de l'addition d'un nucléophile de petite taille sur la cétimine **164** tel qu'un hydrure (réaction avec LiAlH_4 , Tableau 8, entrée 1), ce dernier approche par le côté le plus encombré (mode b) afin d'éviter la formation d'un intermédiaire de conformation bateau-croisé, qui est énergétiquement défavorable. Le produit d'addition *cis* (isomère 2,3-*trans* dans ce cas où $\text{Nu} = \text{H}$) a ainsi été obtenu comme unique produit avec un bon rendement de 87%. Au contraire lorsqu'un nucléophile plus gros a été additionné (réaction avec BnMgCl , Tableau 9, entrée 3), l'approche a eu lieu uniquement par la face la moins encombrée (mode a). Lorsqu'un nucléophile de taille intermédiaire a été employé (réaction avec MeMgBr , Tableau 9, entrée 2), un mélange de deux pipéridines diastéréoisomères a été isolé (*trans:cis* = 1:8) résultant probablement d'une compétition entre les approches selon les modes a et b (ce dernier conduisant au produit majoritaire provenant d'une *cis*-addition par développement d'une conformation chaise ${}^4\text{C}_1$).

On peut noter que les deux exemples d'addition d'organomagnésien sur la cétimine **164** (seuls exemples de la littérature) sont peu efficaces puisque les pipéridines correspondant à l'addition d'un groupe méthyle et d'un groupe benzyle ont été isolées avec de faibles rendements de 17% et 19% respectivement.

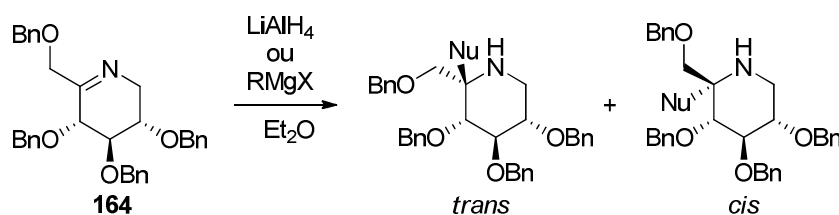


Schéma 59

entrée	nucléophile	<i>trans:cis</i>	rendement
1	LiAlH_4	0:1	87%
2	MeMgBr	1:8	17%
3	BnMgCl	1:0	19%

Tableau 9

III. RÉSUMÉ

Nous avons montré dans ce chapitre que les nitrones cycliques polyalcoylées sont des intermédiaires de choix pour la synthèse d'minosucres mono- ou bicycliques. Cependant, la plupart des études rapportant l'emploi de nitrones pour la synthèse stéréosélective de molécules fonctionnelles ont porté sur des aldonitrones. De plus, les réactions de nitrones cycliques à 5 chaînons ont été beaucoup plus étudiées que celles sur les nitrones à 6 chaînons.

Tandis que les aldonitrones à 6 chaînons se sont souvent avérées peu faciles à manipuler en raison de leur instabilité,^{116,125,126} peu de synthèses de cétonitrones à 6 chaînons ont encore été décrites.¹⁶⁶ Par ailleurs, très peu d'exemples d'additions de réactifs de Grignard ou de réactifs lithiés sur des cétonitrones cycliques alcoylées sont répertoriés dans la littérature.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons nos travaux sur la synthèse et l'utilisation de cétonitrones cycliques à 6 chaînons à partir de sucres et sur leur transformation en iminosucres inédits, de la famille des indolizidines (et des pipéridines) comportant un centre quaternaire en alpha de leur atome d'azote. Les principales étapes de notre approche synthétique sont :

- l'introduction d'un groupe vinyle en alpha de l'azote des nitrones, si possible de façon diastéréosélective ;

- la transformation des pipéridines alpha vinylées en produits susceptibles de cycliser en indolizidines par réaction de métathèse d'oléfines ;

- la fonctionnalisation de la double liaison C=C (créée au cours de la réaction de métathèse) pour accéder à une diversité d'iminosucres dont l'activité inhibitrice de glycosidases serait évaluée.

¹⁶⁶ Avant le travail de notre équipe dans ce domaine (voir référence 172) une seule cétonitronne cyclique à 6 chaînons avait été obtenue en mélange avec une aldonitronne, voir référence 117.

CHAPITRE III : Synthèse et utilisation de cétonitrones cycliques à six chaînons dérivées de sucres pour la synthèse d'iminosucres.

I. OBJECTIFS DE CE TRAVAIL

L'objectif de cette thèse était d'étudier la synthèse d'iminosucres inédits, à partir de cétonitrones cycliques dérivées de sucres (conférant aux cibles la configuration d'au moins trois centres stéréogènes). L'approche rétrosynthétique envisagée comportait comme étape clé une réaction de métathèse cyclisante, réalisée à partir de pipéridines *N*-allyl-C2-vinylées comportant un centre quaternaire en alpha de l'azote (Schéma 60). Notre objectif était de préparer les différents stéréoisomères de ces pipéridines de façon diastéréosélective, afin d'accéder à plusieurs familles stéréochimiques d'indolizidines. Les précurseurs envisagés pour préparer ces pipéridines étaient les deux cétonitrones **165** et **42**, préparées respectivement à partir du D-fructose et du L-sorbose, deux sucres abondants et « renouvelables ». Par ailleurs si nous définissions des conditions d'addition nucléophile diastéréocontrôlée sur ces nitrones, nous pourrions envisager non seulement la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées substituées en position 8a, mais également la synthèse de pipéridines *gem*-disubstituées en position 2.

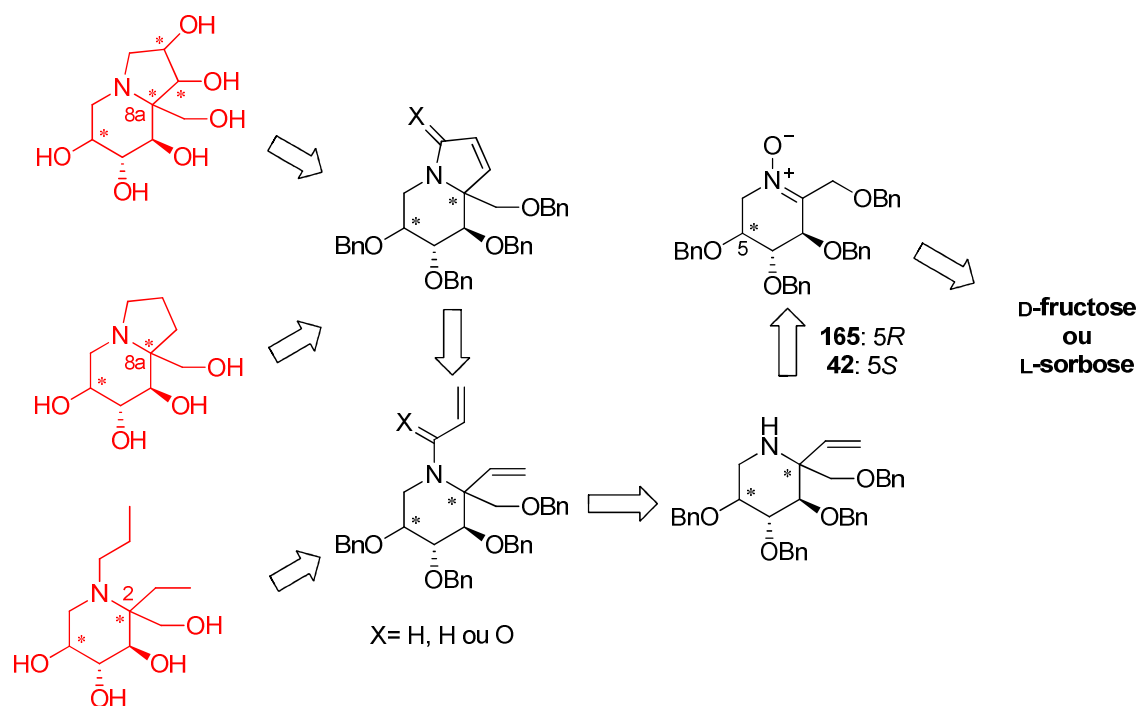


Schéma 60

Des iminosucres de la famille des pipéridines α,α -gem-disubstituées ont déjà été préparés (Figure 30),^{165,167} mais la synthèse diastéréosélective de pipéridines substituées par deux groupes différents en alpha de l'atome d'azote n'a à notre connaissance été étudiée que par le groupe de Davis (voir paragraphe II.3.e, Chapitre II).¹⁶⁵

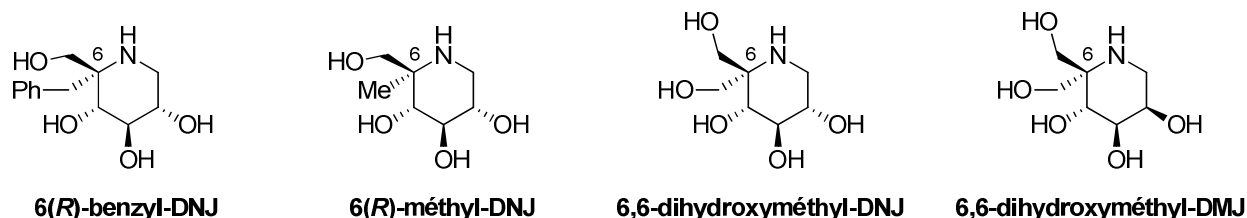


Figure 30

À notre connaissance, il n'existe pas d'iminosucre naturel comportant un ou plusieurs centres carbonés quaternaires, mais de tels iminosucres ont été synthétisés pour évaluer l'impact de la substitution supplémentaire sur leur activité inhibitrice de glycosidases (Figure 30).^{167,168,169,170} Il a été proposé que l'introduction d'un groupe alkyle (souvent méthyle) sur un des carbones des iminosucres permettrait d'améliorer leur biodisponibilité par une lipophilie plus importante, et une meilleure résistance à la métabolisation *in vivo* (cf. Chapitre I).¹² Souvent, l'effet de la substitution s'est révélé peu influant sur la puissance des iminosucres comme inhibiteurs de glycosidases, mais une meilleure sélectivité vis-à-vis de glycosidases spécifiques a été observée.¹⁶⁹ L'origine de cette sélectivité a été attribuée à une plus grande rigidité (flexibilité conformationnelle moindre) de ces iminosucres par rapport à leurs analogues ne comportant pas de carbone quaternaire.¹⁶⁹ Ainsi, la synthèse et l'évaluation de l'activité inhibitrice de glycosidases d'indolizidines substituées en position 8a (soit en jonction de cycle) nous paraissait être un objectif important, étant supposé que cette substitution aurait des effets sur la conformation des produits et sur leur rigidité. De plus, la présence d'un groupement hydroxyle sur le substituant en jonction de cycle pourrait jouer un rôle particulier dans la reconnaissance des molécules que nous souhaitons synthétiser, celui-ci pouvant participer à leur caractère glycomimétique (cf. Chapitre 4).

¹⁶⁷ 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*, 7873–8782.

¹⁶⁸ Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Pal, S.; Khan, M. I.; Shabab, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4756–4761.

¹⁶⁹ Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C.; Hartley, O.; Winchester, B. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 245–268.

Deux synthèses d'indolizidines polyhydroxylées substituées en position 8a, avaient été décrites avant notre travail, par les équipes de Langlois¹⁷⁰ et de Santos.¹⁷¹ En 2006, l'équipe de Langlois a préparé les premières indolizidines substituées en position 8a (**172** et **173**) à partir du dérivé pyrrolique **166**, qui a été *C*-allylé de façon diastéréosélective pour obtenir le composé **167** avec un bon rendement de 70% (Schéma 61). Après ouverture de l'oxazolidine et protection de l'alcool primaire, le composé **168** a été isolé avec un très bon rendement de 91% sur ces deux étapes. Une *N*-allylation suivie d'une réaction de métathèse cyclisante a permis la formation du bicyclique indolizidine **169** (83%), qui a été dihydroxylé pour donner un mélange de **170** et **171** dans un rapport 1:7. Chacun de ces deux diols a ensuite été protégé sous forme d'acétonide, la fonction lactame a été réduite pour conduire respectivement aux indolizidines **172** et **173** après déprotection. Cette synthèse a été réalisée dans l'objectif de mettre en application une méthodologie de synthèse développée par ce laboratoire plutôt que pour donner accès à une série d'iminosucres. Aussi, la méthode est difficilement applicable à la synthèse de différents analogues et la voie de synthèse souffre de peu de flexibilité. Les produits **172** et **173** ont été testés comme inhibiteurs de glycosidases et se sont avérés moyennement actifs (IC₅₀= env. 600 μM sur α-glucosidases).

¹⁷⁰ Langlois, N.; Le Nguyen, B. K.; Retailleau, P.; Tarnus, C.; Salomon, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 53–60.

¹⁷¹ Duran-Lara, E. F.; Shankaraiah, N.; Geraldo, D.; Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 813–819.

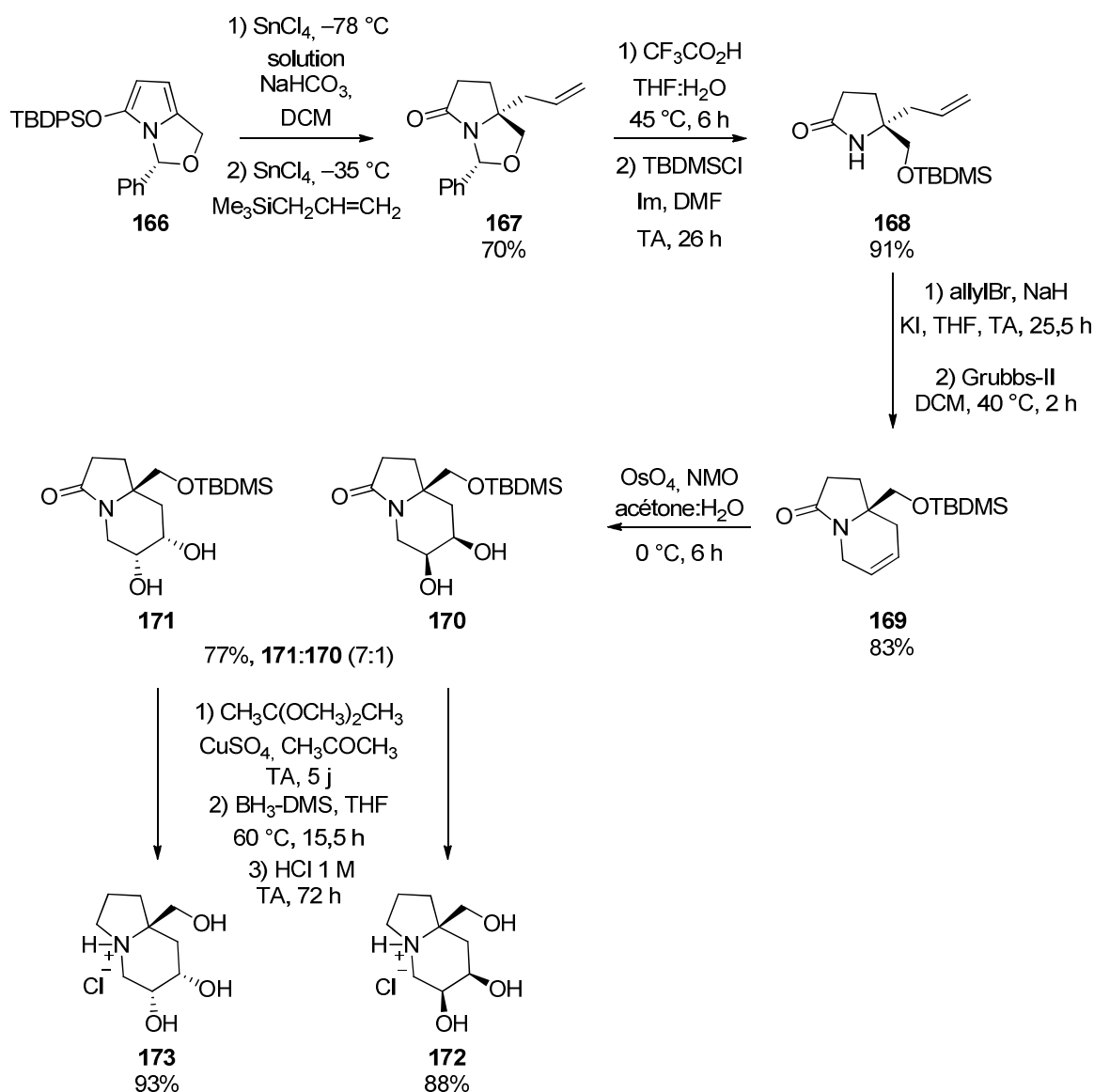


Schéma 61

L'équipe de Santos a, quant à elle, rapporté la synthèse des indolizidines **179**, **180** à partir d'un dérivé de la proline (**174**) (Schéma 62). La pyrrolidine **175** a été obtenue en quatre étapes à partir de **174**, avec notamment l'utilisation d'un réarrangement de Stevens [2,3]-sigmatropique pour permettre la formation du centre quaternaire en position C-2 de la pyrrolidines **175**. Cette dernière a ensuite été *N*-allylée puis engagée dans une réaction de métathèse cyclisante pour donner le bicyclic **176**. Une réaction de dihydroxylation en présence de tétraoxyde d'osmium suivie de l'hydrolyse de l'ester a permis l'accès aux indolizidines trihydroxylées **179**, **180**.

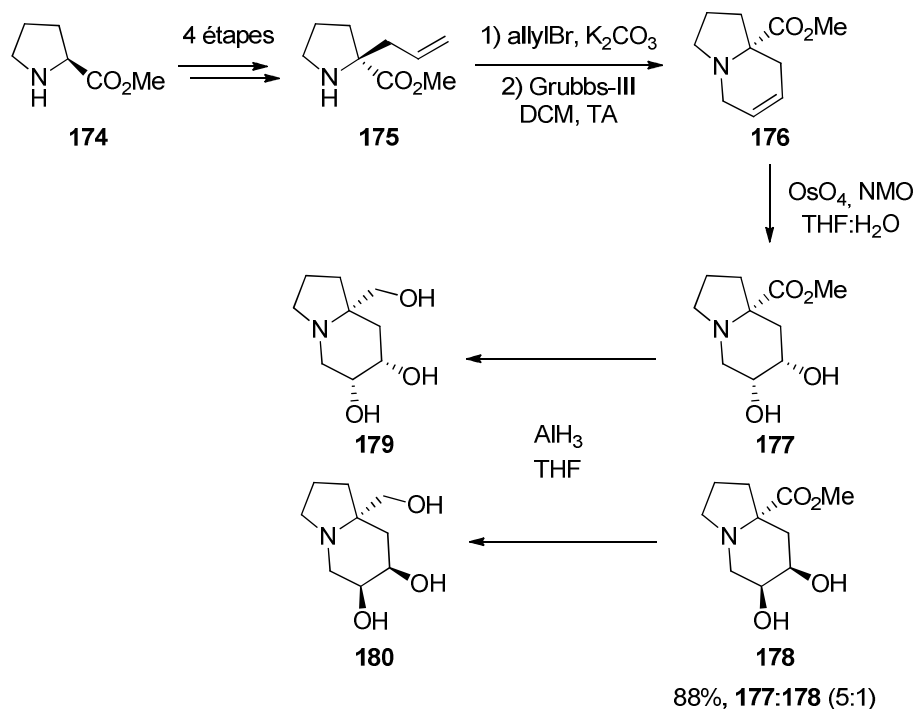


Schéma 62

La méthodologie que nous souhaitons développer pour l'accès à de nouvelles indolizidines permettrait l'accès à un plus grand nombre d'analogues (Figure 31), et le cycle à 5 chaînons pourrait être diversement fonctionnalisé à partir de l'alcène résultant de l'étape de métathèse cyclisante (Schéma 60).

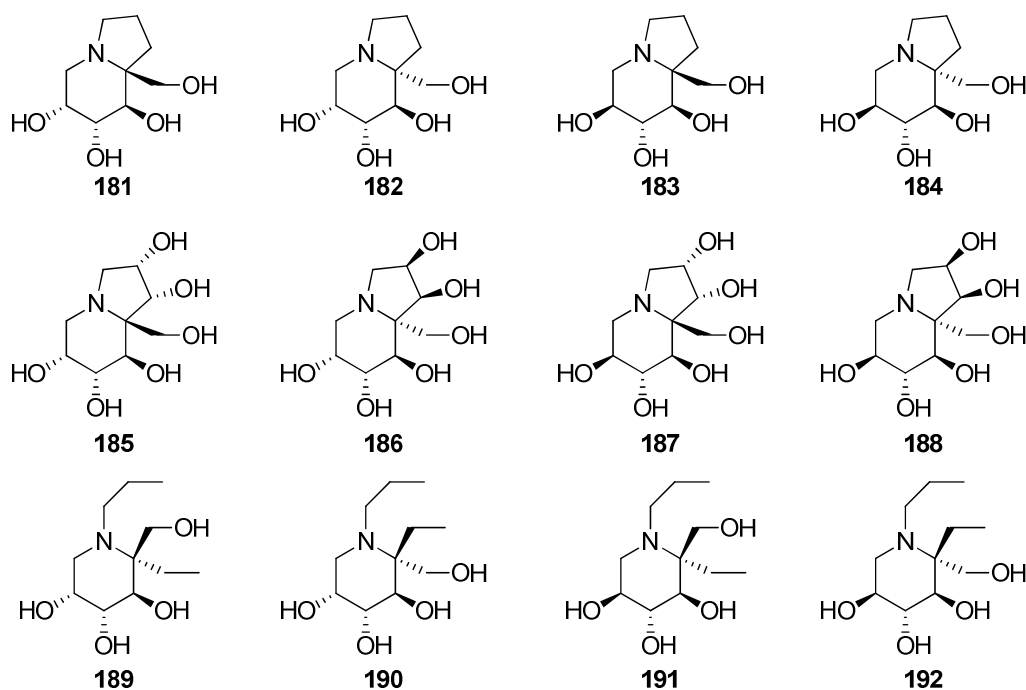


Figure 31

Notre étude a porté d'une part sur la préparation de nitrones cycliques à 6 chaînons (à partir du D-fructose et du L-sorbose) comme intermédiaires clé pour ces synthèses, mais aussi et surtout sur l'étude de leur vinylation (si possible de façon diastéréosélective), afin notamment de préparer des précurseurs de métathèse cyclisante, qui devaient nous donner accès au squelette des indolizidines. L'ensemble des travaux de synthèse réalisés pour préparer ces nouveaux iminosucres est présenté dans ce chapitre.

II. RAPPEL SUR LA SYNTHÈSE DE CÉTONITRONES CYCLIQUES À 6 CHAÎNONS

En 2009, notre laboratoire a présenté la première voie de synthèse de cétonitrones cycliques à 6 chaînons à partir du D-fructose¹⁷² ou du L-sorbose¹⁷³ (Schéma 63). L'étape clé pour la formation de ces nitrones est une réaction de cyclisation par *N*-alkylation d'oxime. Cette approche, nous l'avons vu précédemment, a été souvent employée pour la préparation d'aldonitrones polyalcoylées, mais à notre connaissance elle n'avait pas été appliquée à la synthèse de cétonitrones. Un des intérêts de ces synthèses est que le D-fructose et le L-sorbose sont deux produits de départ peu onéreux car abondants dans la Nature.¹⁷⁴ Ils ont été considérés comme des matières premières renouvelables dans des programmes de valorisation de la biomasse. Les dérivés 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl β -D-fructopyranose (**193**) et 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl β -L-sorbopyranose (**194**) sont facilement obtenus à partir de ces sucres en 3 étapes, comme décrit par le groupe de Chittenden¹⁷⁵ et Helleur¹⁷⁶ respectivement.

La *tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamine¹⁷⁷ (TBDPSONH₂) réagit sur la position anomérique des cétooses cycliques **193** et **194** en présence d'une quantité catalytique de PPTS, dans le toluène et dans un réacteur muni d'un appareil de Dean-Stark pour éliminer l'eau formée sous forme d'azéotrope, pour former les oximes protégées correspondantes, **195** et **196**. La formation de ces cétoximes a requis des temps de réaction plus longs que la formation d'aldoximes à partir d'aldoses protégés (12 h à 46 h) ainsi que l'emploi d'un plus grand excès de TBDPSONH₂ (3 équiv. au lieu de 1,5 équiv.) pour l'obtention de bons rendements. Cependant l'excès d'hydroxylamine silylée a pu être récupéré lors de la purification des oximes par chromatographie. Les oximes **195** et **196**, obtenues sous forme de mélange d'isomères *E* et *Z*, ont ensuite été mésoylées au niveau de leur hydroxyle primaire (en C-6)

¹⁷² Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1766–1769.

¹⁷³ Racine, E., thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, **2009**.

¹⁷⁴ Lichtenthaler, F. W.; Mondel, S. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1853–2866.

¹⁷⁵ (a) Raaijmakers, H. W. C.; Arnouts, E. G.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *257*, 293–297. (b) Sung'hwa, F.; Strik, A.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 846–854.

¹⁷⁶ Helleur, R.; Rao, V. S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 83–90.

¹⁷⁷ Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466–3474.

pour donner les oximes **197** et **198** avec de bons rendements, toujours sous forme de deux isomères ($E/Z = 60:40$). La dernière étape pour l'obtention des cétonitrones **165** et **42** est une cyclisation par *N*-alkylation de la fonction oxime, avec substitution nucléophile du mésylate en C-6. Celle-ci a été effectuée en présence de TBAF supporté sur silice, dans le THF. L'ion fluorure, en s'associant au silicium du groupe TBDPS, déprotège l'oxime et provoque la cyclisation par attaque de l'atome d'azote sur le carbone portant le groupement OMs. Malheureusement lors de cette dernière étape uniquement les isomères *E* cyclisent, et les oximes *Z* désilylées **199** (37%) et **200** (32%) ont été isolées, en plus des nitrones désirées **165** (55%) et **42** (58%). Ainsi l'efficacité globale de ces synthèses est limitée par la non-cyclisation des oximes *Z* et l'importante perte de matière qui en découle, lors de la dernière étape.

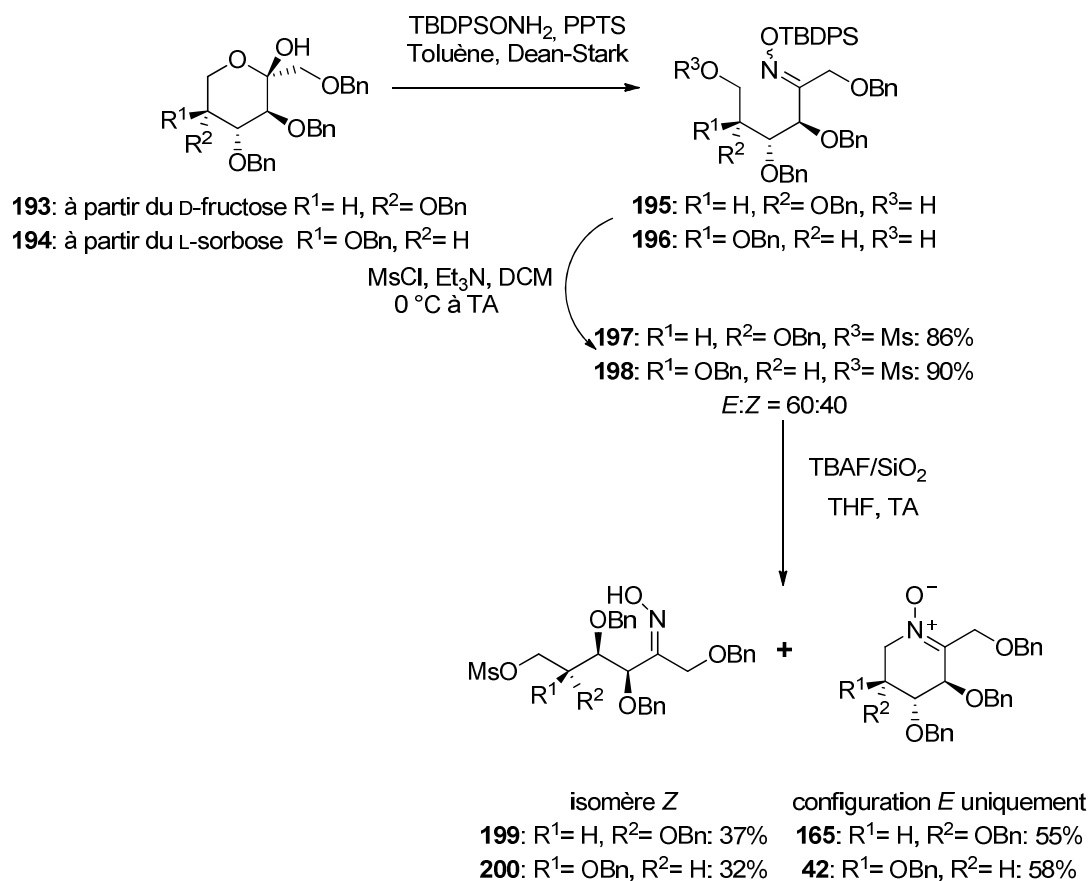


Schéma 63

Ces nitrones avaient été initialement préparées pour étudier leurs couplages réducteurs induits par SmI_2 avec des dérivés d'acrylates d'alkyle, dans l'objectif de préparer des indolizidines (Schéma 64). Malheureusement, ces couplages n'ont pas pu être réalisés et seule une réaction concurrente d'élimination du groupement *O*-benzyle en alpha du carbone sp^2 a été observée.¹⁴³ Malgré tout, les nitrones **165** et **42** semblaient être des intermédiaires

intéressants pour la synthèse d'iminosucres comportant un centre quaternaire en alpha de l'azote, et notre équipe s'est engagée dans l'approche qui est décrite dans cette thèse.

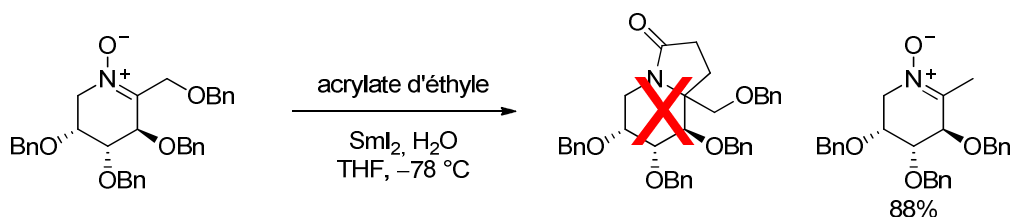


Schéma 64

III. AMÉLIORATION DE LA SYNTHÈSE DES CÉTONITRONES 165 ET 42

Lorsque nous avons entamé ce travail, nous avons besoin d'une voie de synthèse plus efficace des nitrones **165** et **42**. Dans un premier temps, nous avons gardé la voie précédemment décrite, et nous avons essayé de recycler les oximes **Z-199** et **Z-200** en les isomérisant. Ces essais n'ayant pas permis d'amélioration notable du rendement global de préparation des nitrones **165** et **42**, d'autres voies de synthèse de ces nitrones ont ensuite été explorées et seront décrites dans ce paragraphe.

III.1. Essais d'isomérisation des oximes *Z* en oximes *E*

L'oxime **Z-199** récupérée en fin de réaction de cyclisation de l'oxime silylée **197**, après isomérisation en oxime *E*, aurait pu cycliser spontanément en nitronne **165**, ce qui aurait permis d'améliorer le rendement de la dernière étape de sa synthèse (Schéma 65).

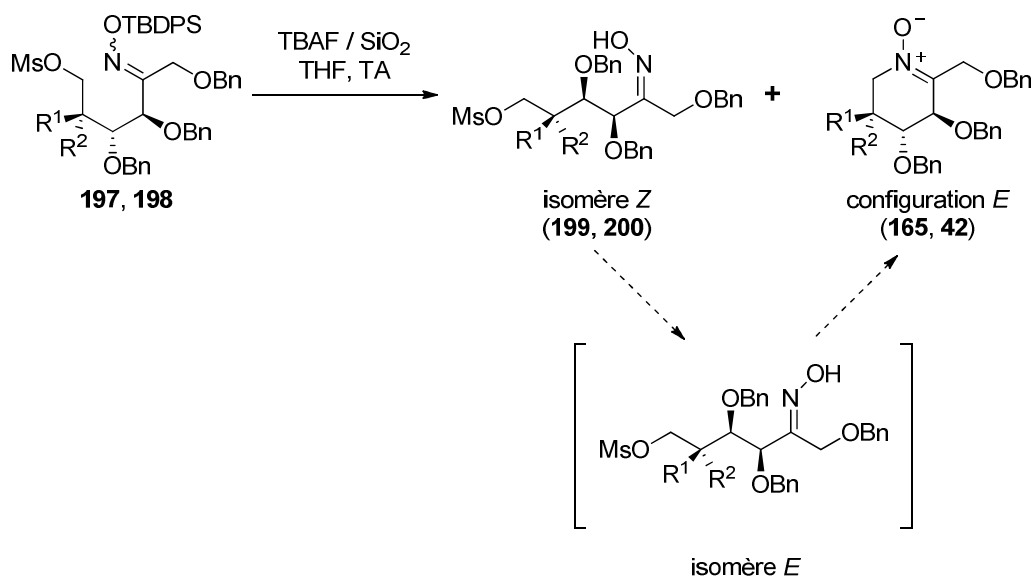


Schéma 65

Il existe, dans la littérature, différentes méthodes employées pour isomériser des oximes, mais peu de ces méthodes semblent générales. Avant le début de ce travail, des essais

préliminaires avaient été effectués, sans grand succès (Tableau 10). Le chauffage de l'oxime **Z-199** à 45 °C dans un mélange EtOH:H₂O (1:1)¹⁷⁸ n'a pas permis l'isomérisation, et un mélange complexe de produits a été formé (Tableau 10, entrée 1). L'utilisation du trichlorure d'aluminium dans le DCM,¹⁷⁹ a également conduit à la dégradation du produit de départ, même à basse température (Tableau 10, entrée 2). L'emploi d'une quantité catalytique d'acide camphresulfonique (ACS, 0,2 équiv.) dans un mélange THF:H₂O à 65 °C¹⁸⁰ pendant 24 h a permis d'isoler un mélange de nitrone **165:Z-199** dans un rapport 2:1 respectivement (Tableau 10, entrée 3). La proportion de nitrone **165** dans le mélange n'a pas pu être améliorée en traitant l'oxime **Z-199**, par 1 équivalent de ACS, et en chauffant à 110 °C dans le DCM sous micro-ondes (Tableau 10, entrée 4). L'isomérisation par irradiation photochimique¹⁸¹ a également été testée mais elle n'a conduit qu'à la dégradation du produit de départ, dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile (Tableau 10, entrées 5 et 6). Des essais d'isomérisation par addition/élimination ont ensuite été tentés : le traitement de **Z-199** par une quantité catalytique de cyanure de potassium dans le THF a laissé l'oxime **Z** inchangée (Tableau 10, entrée 7), tandis que son traitement par une quantité catalytique de diiode dans le DCM n'a conduit qu'à sa dégradation (Tableau 10, entrée 8).

entrée	inducteur d'isomérisation	solvant	température	temps	résultat
1	-	EtOH:H ₂ O (1:1)	45 °C	24 h	mélange complexe
2	AlCl ₃ (0,2 équiv.)	DCM	-40 °C à TA	12 h	dégradation
3	ACS (0,2 équiv.)	THF:H ₂ O (4:1)	65 °C	48 h	165:Z-199 (2:1)
4	ACS (1 équiv.)	DCM	110 °C sous micro-ondes	1 h	165:Z-199 (1:2)
5	hν	DCM	TA	15 h	dégradation
6	hν	CH ₃ CN	TA	15 h	dégradation
7	KCN _{cat.}	THF	TA	24 h	Z-199
8	I _{2 cat.}	DCM	TA	6 j	dégradation

Tableau 10

¹⁷⁸ Wan, X.; Doridot, G.; Joullié, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 977–980.

¹⁷⁹ Chaminade, X.; Chiba, S.; Narasaka, K.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2384–2387.

¹⁸⁰ Nsikabaka, S.; Harb, W.; Ruiz-López, M. F. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2006**, *764*, 161–166.

¹⁸¹ Padwa, A.; Albrecht, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4849–4857.

Lorsque nous avons repris cette étude de l'isomérisation des oximes *Z* en oximes *E*, nous nous sommes d'abord concentrés sur des méthodes d'isomérisation en milieu acide, la catalyse par l'acide camphresulfonique semblant la plus prometteuse.

III.1.a. Conditions acides

L'isomérisation d'oximes en conditions acides implique la protonation ou coordination d'un acide (A) à l'atome d'azote de l'oxime, permettant une rotation autour de la liaison C-N. Après déprotonation ou décoordination de l'acide, l'oxime isomérisée peut être formée (Schéma 66).¹⁸²

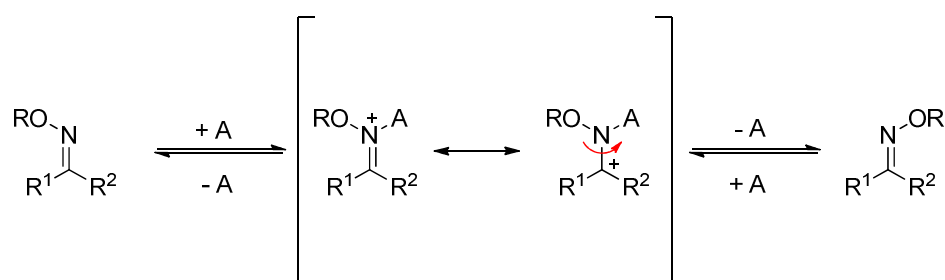


Schéma 66

L'isomérisation a été étudiée sur l'oxime **Z-199**, dérivée du D-fructose (Schéma 67, Tableau 11). Une isomérisation par chauffage en présence d'acide camphresulfonique dans un mélange THF:H₂O (4:1) (comme précédemment décrite, voir Tableau 10) n'a conduit qu'à la dégradation totale du produit de départ après 5 jours d'agitation (le suivi par CCM n'a pas montré la formation de la nitrone **165** au cours de la réaction) (Tableau 11, entrée 1). L'oxime **Z-199** a ensuite été traitée par HCl (anhydre, généré *in situ* par réaction du chlorure d'acétyle avec l'isopropanol) dans l'isopropanol, entre 65 et 85 °C, selon des conditions qui avaient permis aux groupes de Zhang et Wu d'isomériser une arylcétoxime *Z* en *E* de façon très efficace.¹⁸³ Cependant, dans notre cas, après 5 jours de réaction, la dégradation du produit de départ a encore été observée (pas de formation de la nitrone **165** d'après le suivi de réaction par CCM) (Tableau 11, entrée 2). Des essais d'isomérisation de l'oxime **Z-199** ont également été réalisés en présence de triflate d'aluminium (AlOTf)₃. Pour cela nous avons repris des conditions décrites par Dunach, qui avaient permis une cycloisomérisation d'oximes insaturées non activées.¹⁷⁹ L'oxime **Z-199** a été traitée par Al(OTf)₃ (0,5 équiv.) au reflux du nitrométhane : la dégradation totale de celle-ci a été observée après 2,5 h (Tableau 11, entrée 3). Nous avons réemployé ces conditions mais en opérant à température ambiante pour éviter

¹⁸² Mécanisme inspiré de la référence 180

¹⁸³ Zhang, H.; Yan, J.; Bednarz, M. S.; Hernandez, G.; Lu, Y.; Courtney, L. F.; Chen, J.; Hu, W.; Liu, R.; Yang, X.; Wu, W. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4041–4046.

la dégradation. Après 67 h d'agitation à température ambiante dans le nitrométhane, le mélange réactionnel a été chromatographié sur gel de silice et la nitrone **165** a pu être isolée avec un faible rendement de 38% (une partie de l'oxime **Z-199** et des produits de dégradation ont également été récupérés) (Tableau 11, entrée 4). Dans le DCE comme solvant (autre solvant utilisé par Dunach), à température ambiante, la nitrone **165** a été obtenue avec un faible rendement de 20% (Tableau 11, entrée 5). Un chauffage du milieu réactionnel pourrait permettre d'isoler la nitrone **165** avec un rendement plus important, mais celle-ci semble être fragile à température élevée (dégradation fréquente). L'utilisation de chauffage par micro-ondes pourrait permettre un effet micro-ondes (accélération de la vitesse réactionnelle) et une durée de chauffage moins longue. Cependant, lorsque nous avons chauffé le milieu réactionnel (oxime **Z-199** et 1 équiv. $\text{Al}(\text{OTf})_3$) par l'énergie micro-ondes (120 °C) sur un temps très courts (5 min par cycle de chauffage) dans le CH_3NO_2 , le rendement insuffisant de 38% en nitrone **165** isolée n'a pu être amélioré (uniquement de la dégradation de produit départ, Tableau 11, entrée 6).

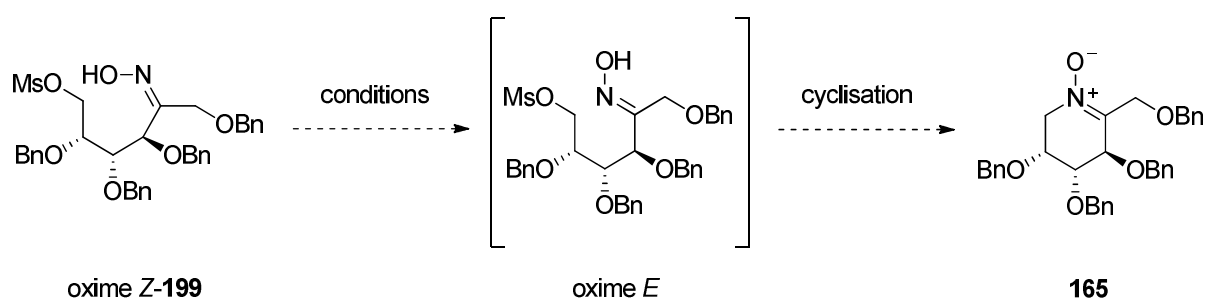


Schéma 67

entrée	acide (équiv.)	solvant	température	temps	résultat	conditions inspirées de ...
1	ACS (0,2)	THF/H ₂ O	65 °C	5 j	dégradation	180
2	HCl (1,3)	<i>i</i> PrOH	65 à 85 °C	5 j	dégradation	183
3	$\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0,5)	CH_3NO_2	100 °C	2,5 h	dégradation	179
4	$\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0,5)	CH_3NO_2	TA	67 h	165 (38%) ^[a]	179
5	$\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0,5)	DCE	TA	67 h	165 (20%) ^[a]	179
6	$\text{Al}(\text{OTf})_3$ (1)	CH_3NO_2	120 °C sous micro-ondes	5 min	dégradation	179

[a] rendement en nitrone **165** isolée

Tableau 11

III.1.b. Conditions basiques

L'isomérisation des oximes **Z-199** et **Z-200** peut aussi être envisagée dans des conditions basiques, en présence d'hydroxylamine. Le mécanisme de l'isomérisation pourrait alors impliquer d'abord la substitution du groupe partant (GP) en C-6 par l'hydroxylamine, puis cyclisation par addition nucléophile sur la fonction oxime, suivie d'une élimination d'hydroxylamine formant la nitrone (Schéma 68).

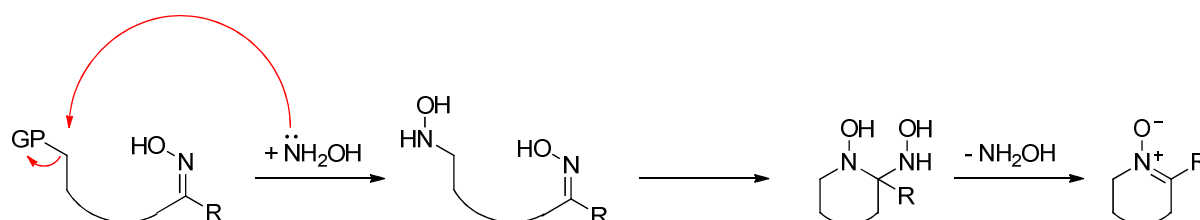


Schéma 68

La formation d'un intermédiaire de type *bis*-hydroxyhémiacétal a été mise en évidence par l'équipe de Vasella.¹²⁵ Cette équipe, pour former la nitrone **63**, a d'abord déprotégé l'oxime silylée **61** par le fluorure de triéthylammonium, puis a traité l'oxime ainsi déprotégée par l'hydroxylamine, en conditions basiques (Schéma 23). L'hydroxylamine **62** a été isolée puis, en présence de gel de silice, a été transformée en nitrone **63** avec un rendement correct (62% pour 2 étapes).

Aussi, toujours dans le but de la transformer en nitrone **165**, l'oxime **Z-199** a été traitée par un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence (ou non) de base (Schéma 69, Tableau 12). Quelles que soient les conditions utilisées, en présence de NaHCO₃, de Et₃N, ou en l'absence de base, la nitrone **165** n'a jamais été isolée, uniquement du produit de départ **Z-199** ou sa dégradation ont été observés (Tableau 12, entrées 1, 2 et 3). Comme dans le cas des conditions acides, nous avons employé l'énergie micro-ondes pour chauffer le milieu réactionnel sur des temps courts. L'oxime a ainsi été mise en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et de Et₃N. Un premier chauffage à 90 °C sous énergie micro-ondes sur une durée de 1 h a permis une formation partielle de nitrone **165** (analyse du mélange réactionnel par CCM). Cependant, lors d'un deuxième chauffage dans les mêmes conditions, celle-ci a été dégradée (plus détectée en CCM) (Tableau 12, entrée 4).

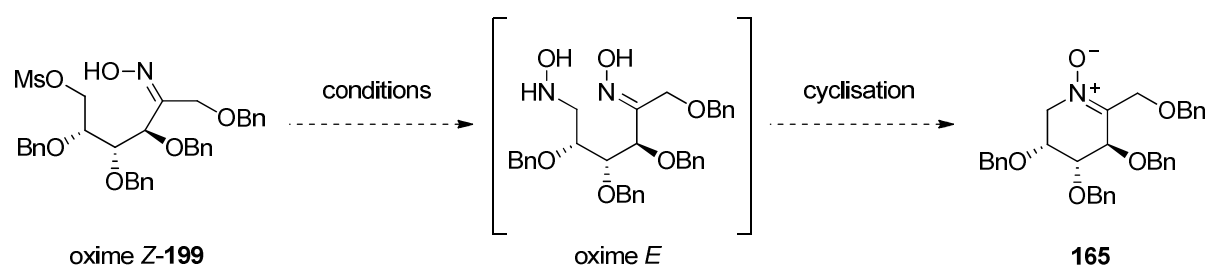


Schéma 69

entrée	NH ₂ OH.HCl	base	solvant	température	temps	résultat
1	8 équiv.	-	MeOH:H ₂ O (4:1)	65 à 85 °C	66 h	dégradation
2	8 équiv.	NaHCO ₃ (8 équiv.)	MeOH:H ₂ O (4:1)	65 à 85 °C	66 h	dégradation
3	1,4 équiv.	Et ₃ N (1,4 équiv.)	THF	65 à 85 °C	66 h	dégradation
4	1,4 équiv.	Et ₃ N (1,4 équiv.)	THF	90 °C sous micro-ondes	2* 1 h	dégradation

Tableau 12

Les différentes tentatives d'isomérisation de l'oxime **Z-199** n'ayant donné aucun résultat satisfaisant, nous n'avons pas essayé d'isomériser l'oxime **Z-200** dérivée du L-sorbose. Nous avons préféré nous orienter vers d'autres voies de synthèse pour les nitrones **165** et **42**.

III.2. Autres voies de synthèse pour les nitrones 165 et 42

III.2.a. Via une oxime O-méthylée

En 2010, l'équipe de Yu publiait une voie générale de synthèse de nitrones dérivées de sucres grâce à laquelle ils préparaient 8 aldonitrones cycliques différentes, à 5 et à 6 chaînons.^{123b} Les aldoses de structures type **201** et **205** ont, dans un premier temps, été ouverts par le chlorhydrate de *O*-méthyl-hydroxylamine (NH₂OMe.HCl) dans la pyridine, pour être convertis en oximes. La fonction alcool primaire ainsi libérée a ensuite été métylée. Après hydrolyse des oximes de type **202** et **206** en aldéhydes **203** et **207** respectivement, le traitement de ces aldéhydes par un excès d'hydroxylamine a permis d'obtenir directement les nitrones de type **204** et **208**. Les rendements globaux de synthèse des nitrones sont bons, variant de 10 à 42% pour 4 étapes à partir des aldoses (Schéma 70). Un avantage de cette voie est qu'elle évite l'emploi de TBDPSONH₂, hydroxylamine non commerciale qui revient assez cher à préparer (chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle : 124 euros pour 50 g chez Sigma-

Aldrich ; chlorhydrate d'hydroxylamine : 185 euros pour 25 g chez Sigma-Aldrich).¹⁷⁷ Cette approche est également plus économique en atomes.

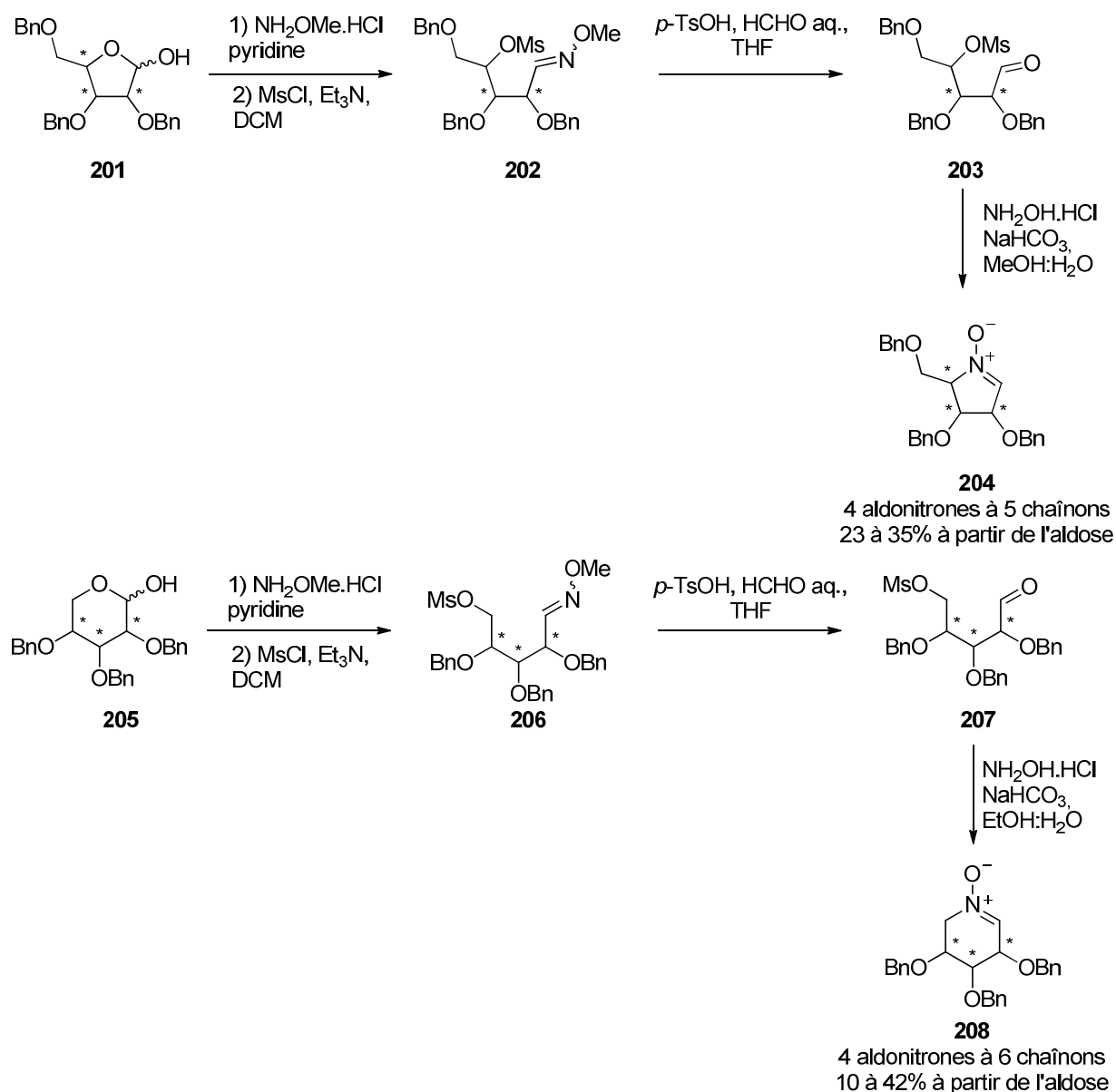


Schéma 70

En nous inspirant des travaux de Yu, nous avons cherché à préparer la nitrone **42** via l'oxime mésylée intermédiaire **209**, qui pouvait en théorie être obtenue en deux étapes à partir du L-sorbose tétrabenzylé **194** (Schéma 71).

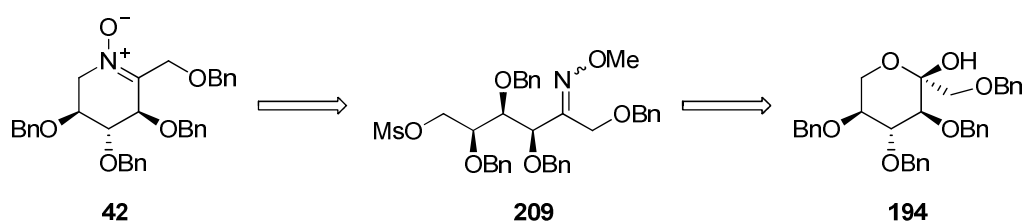


Schéma 71

Dans un premier temps, le cétose **194** a été traité par 3 équivalents de $\text{NH}_2\text{OMe.HCl}$ et autant de pyridine, dans le dichlorométhane à reflux. La réaction a été suivie par CCM, et après pratiquement 2 jours de chauffage à $40\text{ }^\circ\text{C}$ l'oxime attendue **210** s'était formée (Schéma 72), mais la conversion du produit de départ n'était que de 40% (Tableau 13, entrée 1). Lorsque la pyridine a été remplacée par de la Et_3N , aucune conversion de **194** en **210** n'a été observée (Tableau 13, entrée 2). Finalement la pyridine a été gardée comme base mais les quantités de réactifs ont été augmentées et le mélange réactionnel a été chauffé au reflux du toluène (Tableau 13, entrée 3) puis au reflux du DCE (Tableau 13, entrée 4). Bien que le toluène ait permis une amélioration de la conversion (80%), c'est dans le DCE que le meilleur résultat a été obtenu, avec une conversion totale de **194** en **210**. Le composé **210** a finalement été obtenu de façon quantitative, sous forme d'un mélange de deux isomères (*Z* et *E*) dans un rapport 57:43 (déterminé par intégration des signaux à $\delta = 3,79\text{ ppm}$ et $\delta = 3,82\text{ ppm}$ sur le spectre RMN- ^1H du produit brut). Ce mélange brut d'isomères a été employé dans l'étape suivante sans purification.

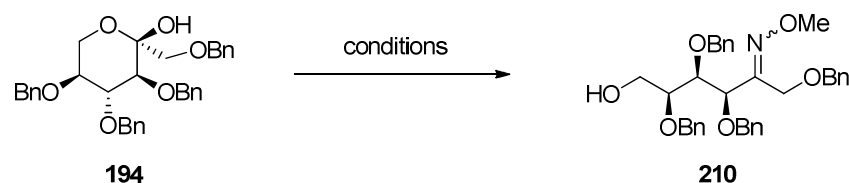


Schéma 72

entrée	$\text{NH}_2\text{OMe.HCl}$ (équiv.)	base (équiv.)	solvant	température, temps	résultat
1	3	pyridine (3)	DCM	reflux, 44 h	194 + 210 (40%) ^[a]
2	3	Et_3N (3)	DCM	reflux, 44 h	194
3	10	pyridine (20)	toluène	reflux, 27 h	194 + 210 (80%) ^[a]
4	10	pyridine (20)	DCE	reflux, 27 h	210 (100%) ^[a]

[a] conversion du composé **194** en **210**.

Tableau 13

Ensuite, les oximes **210** ont été mésylées pour former **209** (également sous forme de 2 isomères) avec un bon rendement de 80% (Schéma 73).

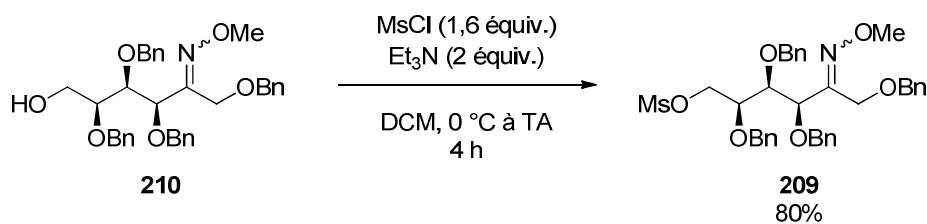


Schéma 73

Comme dans les travaux de Yu, nous avons ensuite réalisé un test d'hydrolyse de l'oxime **209** en présence d'excès d'acide *p*-toluène sulfonique dans un mélange THF:formaldéhyde (50:1), en variant la température par un chauffage progressif allant de la température ambiante (après 41 h, l'analyse CCM du mélange réactionnel montrait la présence majeure de produit de départ) jusqu'à 70 °C (30 h). Malheureusement, dans ces conditions un mélange complexe de produits non identifiés a été obtenu alors que Yu rapportait une réaction efficace dans les mêmes conditions (Schéma 74).

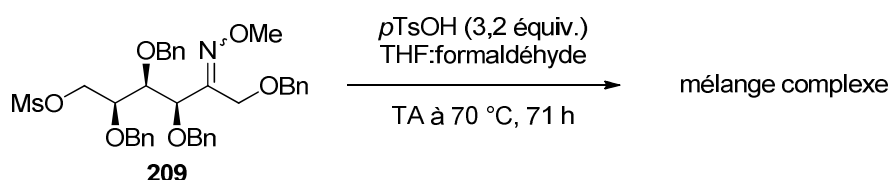


Schéma 74

Nous avons alors tenté une cyclisation directe de l'oxime **209** en nitrone **42**, en traitant **209** par un excès d'hydroxylamine (conditions de Vasella) pour obtenir de façon intermédiaire le composé **211** (Schéma 75). Mais à notre surprise, la substitution nucléophile du mésylate primaire par l'hydroxylamine s'est révélée non triviale (Schéma 75, Tableau 14). Cette réaction étant une substitution nucléophile S_N2 , l'utilisation de solvants polaires a été préférée. La première tentative a été menée dans le THF et la base utilisée était de la Et_3N (Tableau 14, entrée 1). Malgré le chauffage du mélange réactionnel jusqu'à 50 °C pendant 19 h, le produit de départ a été récupéré intact. Le même résultat a été obtenu dans le cas où la Et_3N a été remplacée par de la pyridine (Tableau 14, entrée 2) ou encore par l'utilisation d'éthylène diamine dans le DCM (Tableau 14, entrée 3).

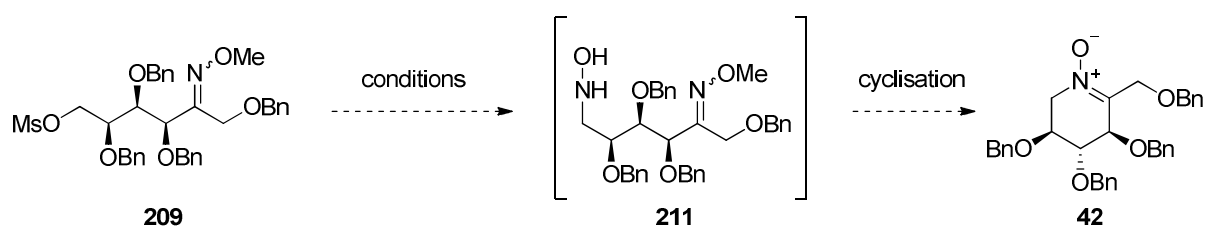


Schéma 75

présence de NaH, pour accéder au composé **213** qui, après déprotection (en conditions acides), aurait pu cycliser pour former la nitrone **42** (Schéma 77, Tableau 15).¹⁸⁴

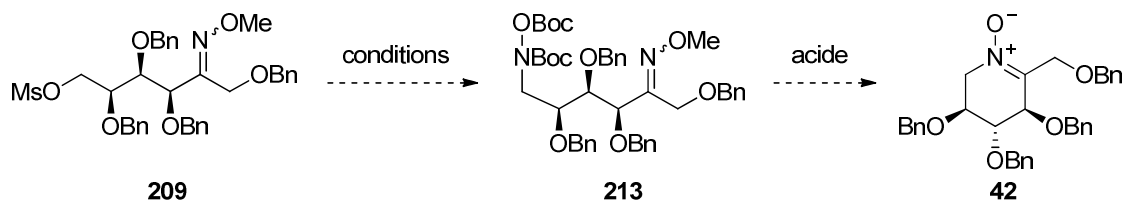


Schéma 77

entrée	NH(OBoc)Boc	base (équiv.)	solvant	température, temps	résultat
1	7,7 équiv.	NaH (7,7)	DMF	TA, 90 h	209
2	7,7 équiv.	NaH (7,7)	DMF	40 à 70 °C, 45 h	dégradation

Tableau 15

La réaction a été réalisée dans le DMF, en présence d'un excès de NaH et de NH(OBoc)Boc qui a été synthétisée au préalable.¹⁸⁵ À température ambiante, le produit **209** a été récupéré intact après 90 h de temps réactionnel (Tableau 15, entrée 1). L'utilisation des mêmes conditions à une température comprise entre 40 et 70 °C n'a entraîné que de la dégradation du produit de départ (Tableau 15, entrée 2).

Nous avons également souhaité modifier la nature du groupe partant, par transformation de l'hydroxyle en position C-6 en groupement triflate ou tosylate (Schéma 78). Dans des conditions de triflation (anhydride triflique, pyridine et DCM),¹⁸⁶ l'oxime-alcool de départ (**210**) a conduit à un mélange assez complexe duquel a été isolé le composé cyclique **212** avec un rendement de 49%, sous la forme de deux isomères en quantité quasi équimolaire (pour sa formation, voir Schéma 76). Lorsque l'oxime-alcool **210** a été traitée par du chlorure de tosyloxy (excès) dans la pyridine,¹²⁵ même en présence d'une quantité catalytique de DMAP (8 mol%), le tosylate attendu n'a pas été isolé et le produit de départ (**210**) a été récupéré intact.

¹⁸⁴ Procédé expérimental inspiré de : Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35–41.

¹⁸⁵ Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7043–7044.

¹⁸⁶ Procédé expérimental inspiré de : Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176–5183.

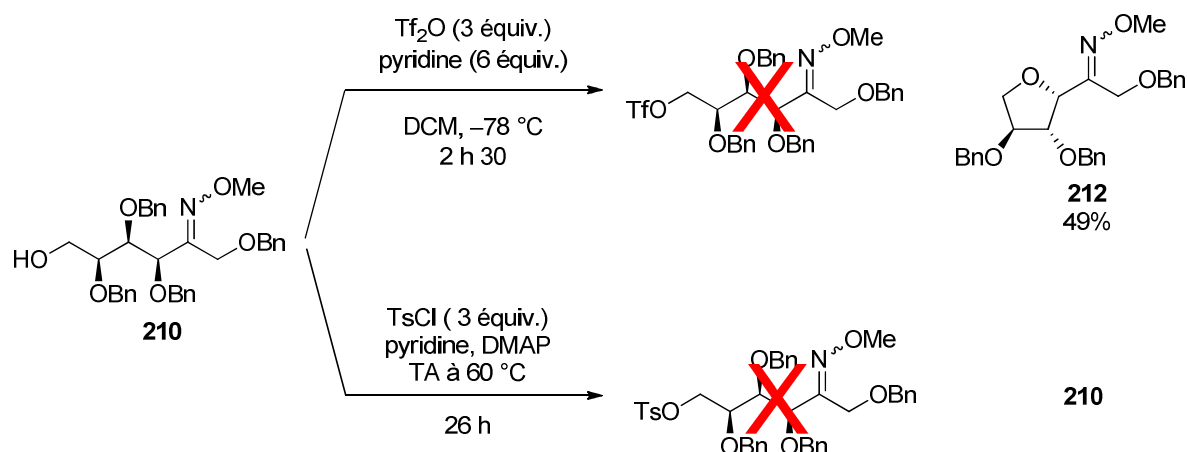


Schéma 78

III.2.b. Via une oxime non protégée

En 2006, Goti a présenté la synthèse de la nitrone **215** en combinant deux étapes en un seul pot à partir du lactol **214**.¹⁸⁷ La première étape permettait la formation d'une oxime résultant de l'ouverture de **214** par NH_2OH . L'alcool primaire ainsi formé en position C-4 pouvait être mésylé et la nitrone **215** se formait spontanément par cyclisation (Schéma 79).

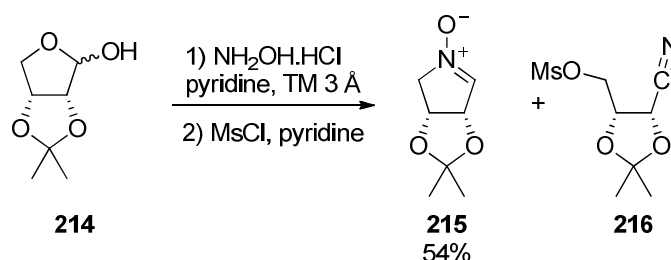


Schéma 79

La nitrone **215** a été isolée avec un rendement modeste de 54%, l'oxime pouvant également être mésylée et conduire au nitrile **216** par élimination. Mais la simplicité de ce protocole nous a incité à tester son application au cétose **194**, d'autant plus que dans notre cas, même si l'oxime libre peut aussi être mésylée le produit de mésylation ne pourra pas être transformé en nitrile, et il pourrait éventuellement être recyclé. Ainsi, le 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl sorbose (**194**) a été traité par le chlorhydrate d'hydroxylamine, et de la pyridine à reflux du DCE dans les conditions précédemment mises au point pour transformer le cétose tétrabenzylé **194** en oxime **210** (Schéma 72). Le produit formé a été isolé dans un premier temps afin de s'assurer qu'il s'agissait bien de l'oxime **106**. Celle-ci a été obtenue, après purification, avec un rendement de 89% (Schéma 80).

¹⁸⁷ Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614–1619.

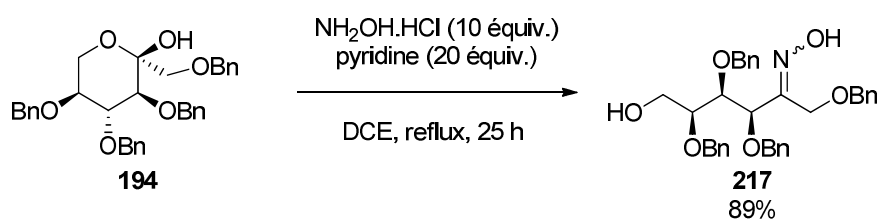


Schéma 80

Dans un deuxième temps, l'oxime **217** a été re préparée et, sans purification intermédiaire, elle a été mise dans des conditions de méthylation (conditions de Goti¹⁸⁷ ou MsCl , Et_3N , DCM), afin de métyler l'hydroxyle primaire en position C-6. Malheureusement quelles que soient les conditions utilisées, un mélange complexe de produits non identifiés a été obtenu. Nous n'avons pas testé d'autres conditions de méthylation car d'autres voies, étudiées en parallèle, semblaient plus prometteuses pour accéder aux nitrones **165** et **42**.

III.2.c. Via une cétone métylée

Une autre voie de synthèse, plus longue que les précédentes, a également été envisagée. Sa dernière étape, la cyclisation en nitrone, aurait lieu sur une cétone métylée **218** plus électrophile au niveau du carbonyle qu'une oxime. Cette méthode nous a encore été inspirée par des travaux de l'équipe de Yu^{123a} qui décrivait en 2006 une synthèse de la nitrone *ent-57* (cf. Schéma 22) comportant une méthylation d'aldose par une réaction de Wittig. Un avantage de cette approche était que les deux premières étapes, permettant de transformer le cétose tétrabenzylé **194** en alcène-alcool **220**, avaient déjà été décrites par l'équipe de Cumpstey en série fructose¹⁸⁸ et sorbose¹⁸⁹ (Schéma 81).

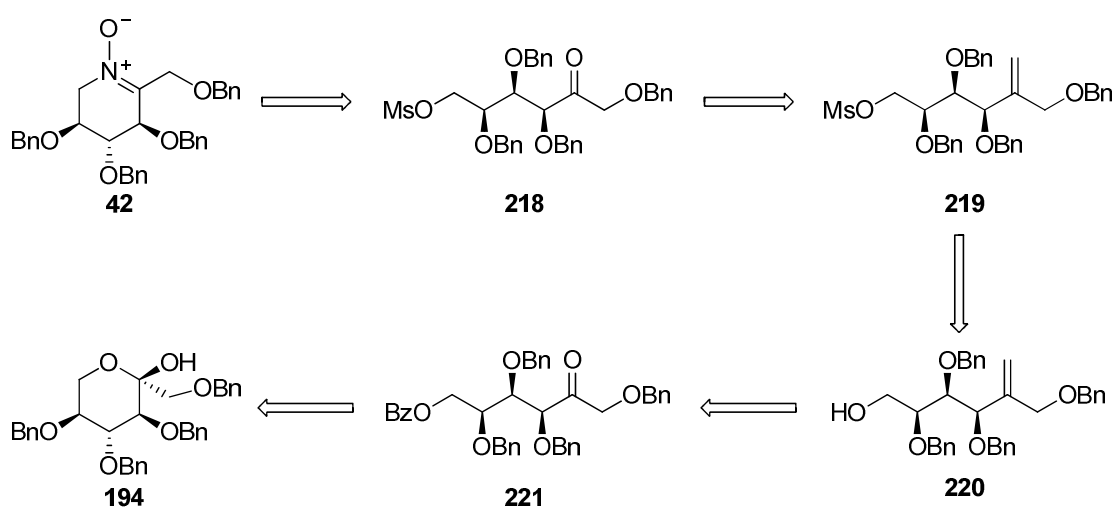
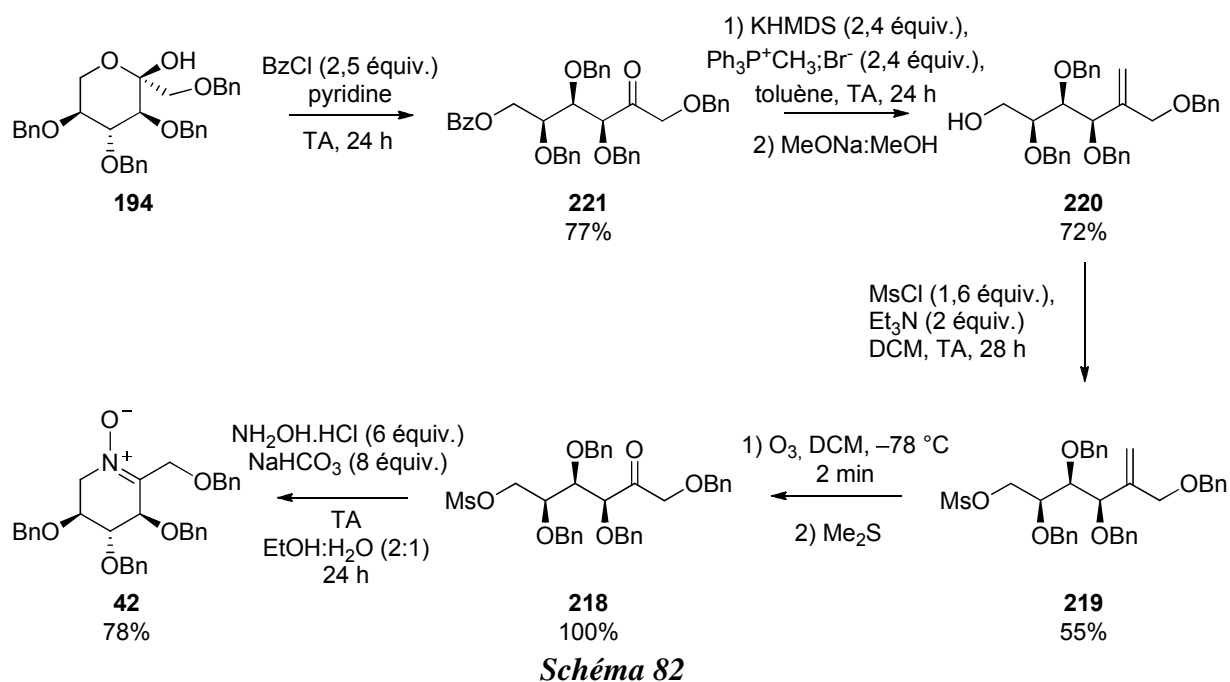


Schéma 81

¹⁸⁸ Ramstadius, C.; Boklund, M.; Cumpstey, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 399–405.

¹⁸⁹ Cumpstey, I.; Gehrke, S.; Erfan, S.; Cribiu, R. *Carbohydr. Res. Synthetic Chemistry* **2008**, 343, 1675–1692.

Ainsi, **194** a été traité par du chlorure de benzoyle dans la pyridine pour donner la cétone benzoylée **221** avec un rendement de 77% (Schéma 82).^{188,189} Une réaction de Wittig en présence de bromure de méthyl triphénylphosphonium et de KHMDS dans le toluène a ensuite permis la méthylation de la cétone **221**, et l'alcène obtenu a été débenzoylé sans purification pour donner le composé **220** avec un rendement de 72% sur les deux étapes. La méthylation de **220** (MsCl, Et₃N dans le DCM), a permis d'obtenir avec 55% de rendement (non optimisé) le composé **219** qui, par ozonolyse a conduit au composé **218** (100% de conversion). La cétone méthylée **218** brute a ensuite été traitée par un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine et de NaHCO₃ à température ambiante, dans un mélange EtOH:H₂O (2:1). La nitrone **42** a ainsi été obtenue avec un rendement de 78% sur la dernière étape. Le nombre d'étapes important fait que cette voie de synthèse offre un rendement global de 24% pour la synthèse de la nitrone **42**, à partir du 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl L-sorbose (**194**). Elle n'est donc pas compétitive par rapport à la voie précédente¹⁷³ dont le rendement global était de 52% à partir du même cétose **194**. La dernière étape reste cependant intéressante car elle évite d'isoler une oxime sous forme de deux isomères et permet d'obtenir la nitrone **42** comme seul produit de la réaction de cyclisation.



III.2.d. Via une bromo-cétone

Une nouvelle approche, impliquant une bromation de la position C-6 concomitante à l'ouverture du cétose **194** permettrait d'obtenir la nitrone **42** en seulement 2 étapes à partir de **194** (Schéma 83).

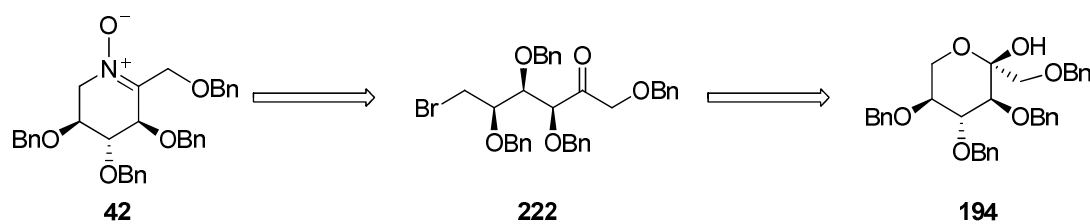


Schéma 83

Elle nous a été inspirée par les travaux de Murphy qui a ainsi ouvert et bromé un dérivé du D-fructofuranose.¹⁹⁰ La bromation de **194** a d'abord été réalisée en présence de 1,3 équivalents de $\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$, de 1,6 équivalents de pyridine à température ambiante dans du DCM (Schéma 84, Tableau 16, entrée 1). Après 24 h, la conversion du produit de départ n'étant pas totale (suivi par CCM), la température a été élevée à 40 °C. Après 3 h à cette température, une autre portion de $\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ et de pyridine a été ajoutée et après 3 h d'agitation, l'analyse du mélange réactionnel par CCM a confirmé la conversion totale du produit de départ. Ce premier essai a permis d'identifier la bromocétone désirée **222** (40%), mais sa formation a été accompagnée de celle d'un autre produit, majoritaire, qui s'est avéré être le produit cyclique **223** (60%). Ce dernier provient d'une cyclisation de **222**, par attaque nucléophile d'un doublet non liant de l'atome d'oxygène en position C-3 sur le carbone bromé en C-6 (cyclisation similaire à la formation de **212**) (Tableau 14, entrée 5). En modifiant les conditions réactionnelles (emploi de 9 équiv. de pyridine et du THF comme solvant, Tableau 16, entrée 2), cette réaction secondaire a pu être évitée et la bromo-cétone **222** a été isolée avec un rendement de 90% après purification.

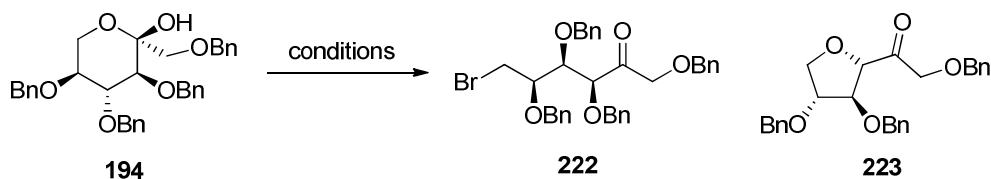


Schéma 84

entrée	conditions	résultat
1	$\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ (2,6 équiv.), pyridine (3,2 équiv.), DCM, TA (24 h) puis reflux (6 h)	222:223 (40:60) ^[a]
2	$\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ (1,3 équiv.), pyridine (9 équiv.), THF, reflux, 3 h	222 (90%) ^[b]

[a] rapport déterminé par RMN-¹H ; [b] rendement en produit isolé

Tableau 16

¹⁹⁰ Chery, F.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6597–6608.

La bromo-cétone **222** a ensuite été traitée par le chlorhydrate d'hydroxylamine pour induire une substitution du bromure et cyclisation en nitrone **42** (Schéma 85). Plusieurs conditions ont été testées et comparées. L'utilisation d'acétate de sodium comme base et de l'isopropanol comme solvant, à température ambiante,¹⁹¹ a conduit à la formation d'un mélange complexe de produits (Tableau 17, entrée 1). L'utilisation de NaHCO₃ dans un mélange EtOH:H₂O (2:1) à température ambiante (conditions utilisées par Yu^{123b}) a permis d'obtenir la nitrone **42** avec un rendement faible de 28% (Tableau 17, entrée 2). Ce sont dans des conditions proches de celles employées par Vasella sur une oxime-tosylate¹²⁵ (mais à température ambiante plutôt qu'au reflux du THF) que la bromo-cétone **222** a été convertie en nitrone **42** avec le meilleur rendement (Tableau 17, entrée 3). Ainsi lorsque **222** a été traitée par un excès (8 équiv.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et de triéthylamine dans le THF pendant trois jours à température ambiante la nitrone **42** a été obtenue avec un rendement satisfaisant de 81%.

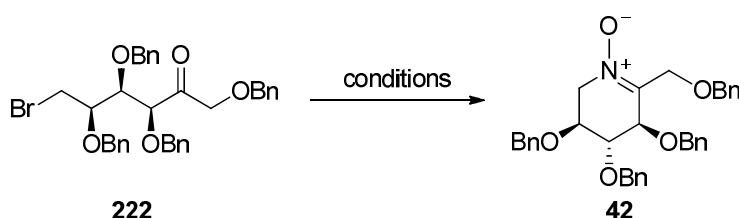


Schéma 85

entrée	conditions	résultat
1	NH ₂ OH.HCl (8 équiv.), AcONa (8 équiv.), <i>i</i> PrOH, TA, 24 h	mélange complexe
2	NH ₂ OH.HCl (8 équiv.), NaHCO ₃ (8 équiv.), EtOH:H ₂ O (2:1), TA, 24 h	42 (28%) ^[a]
3	NH ₂ OH.HCl (8 équiv.), Et ₃ N (8 équiv.), THF, TA, 3 j	42 (81%) ^[a]

[a] rendement en produit isolé

Tableau 17

Cette voie de synthèse de la nitrone **42** étant la plus efficace de celles testées à ce jour, elle a également été appliquée au 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl D-fructose **193**, pour préparer la nitrone **165**. La réaction de bromation du composé **193** a bien fonctionné avec un rendement

¹⁹¹ Protocole expérimental inspiré de : Kim, J. Y.; Koo, H.-M.; Kim, D. S. H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2405–2408.

de 87% pour la formation de la bromo-cétone **224**. La nitrone **165** a pu être obtenue après cyclisation de **224** avec un bon rendement de 87% (Schéma 86).

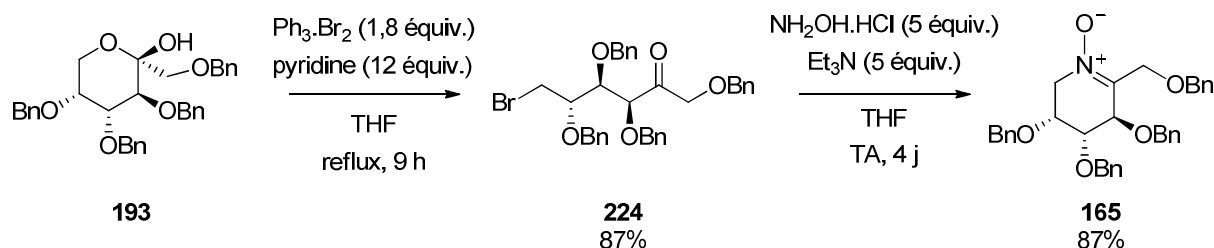


Schéma 86

III.3. Conclusion

Les synthèses d'iminosucres que nous souhaitons développer nécessitent une méthodologie rapide et efficace pour la formation des nitrones **165** et **42**, qui sont des intermédiaires importants de ces synthèses. Notre équipe avait précédemment proposé la synthèse des nitrones **165** et **42** à partir du 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl D-fructose **193** et 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl L-sorbose **194** en 3 étapes avec des rendements globaux de 47% et 52% respectivement. L'approche que nous avons développée est plus intéressante puisque les nitrones **165** et **42** sont obtenues en seulement deux étapes à partir de **193** et de **194** respectivement, avec des rendements globaux de 76% et 73%. L'efficacité de cette synthèse réside dans une ouverture des cétones **193** et **194** en présence de $\text{PPh}_3\cdot\text{Br}_2$, de pyridine dans le THF, suivie par une cyclisation intramoléculaire des bromo-cétones (**224** et **222**) en nitrones (**165** et **42**) en présence de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, de Et_3N dans le THF.

L'optimisation de la synthèse des nitrones **165** et **42** ayant été présentée, nous exposerons dans le paragraphe suivant l'étude de leur vinylation diastéréosélective.

IV. RÉACTIVITÉ DES CÉTONITRONES **165** ET **42** VIS-À-VIS D'ORGANOMÉTALLIQUES ; SYNTHÈSE DIASTEREOSELECTIVE DE PIPÉRIDINES VINyliques QUATERNAIRES EN ALPHA DE LEUR ATOME D'AZOTE

Nous avons vu dans le chapitre II que de nombreuses études avaient porté sur les additions nucléophiles d'organométalliques sur des aldonitrones cycliques polyalcoylées, et qu'elles présentaient souvent de bonnes diastéréosélectivités. Au contraire, peu d'études ont été publiées sur ces additions dans le cas de substrats de type cétonitrones cycliques. À notre connaissance, il n'existe à l'heure actuelle aucun exemple publié d'addition d'organométalliques sur des cétonitrones cycliques polyalcoylées à 6 chaînons. La transformation la plus proche que nous avons trouvée est l'addition d'organomagnésiens sur

la cétimine **164**, décrite par le groupe de Davis, et dont les rendements sont très variables selon la nature de l'organométallique employé.¹⁶⁵ Sur les cétonitrones à 5 chaînons, les travaux des groupes Goti / Merino,¹⁵³ et de Kamath¹⁹² sont encourageants (Schéma 87). En effet, d'excellentes stéréosélectivités ont été observées, respectivement lors de l'addition d'un groupement allyle sur la nitrone **225** (par le biais du bromure d'allylmagnésium : rendement quantitatif, $ds > 98\%$) et lors de l'addition d'un groupement hétéoaryle sur la nitrone **226** (par le biais d'un hétéoaryllithien : rendement de 84%, produit *trans* uniquement). Cependant, la récente publication de Morozov, montre que lorsqu'une cétonitronne cyclique (**227**) est très encombrée, elle peut se révéler non réactive vis-à-vis d'organométalliques même peu encombrés, tels que le bromure d'éthylmagnésium ou le butyllithium (Schéma 87).¹⁹³

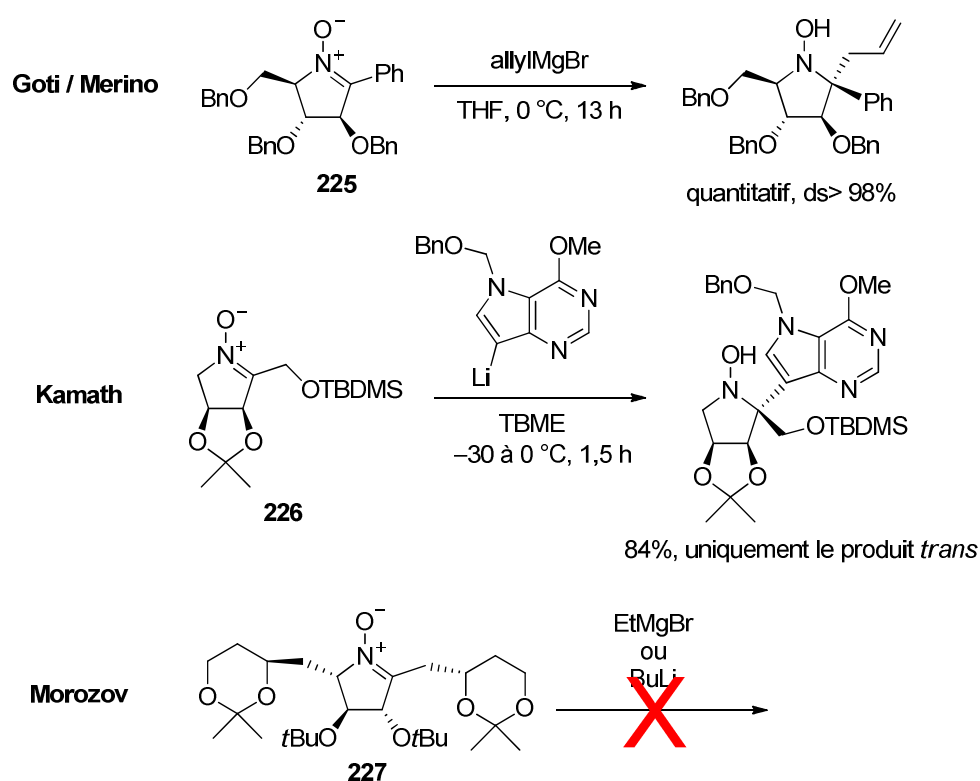


Schéma 87

Pour la synthèse d'indolizidines substituées en position 8a et de pipéridines comportant un centre quaternaire stéréogène en alpha de l'atome d'azote selon l'approche présentée Schéma 60, nous devons avant tout mettre au point l'addition diastéréosélective d'un groupement vinyle sur les nitrones **165** et **42**. Dans un premier temps, l'étude a été menée sur la nitronne **165** (dérivée du D-fructose) pour trouver des conditions optimales de

¹⁹² Kamath, V. P.; Xue, J.; Juarez-Brambila, J. J.; Morris, C. B.; Ganorkar, R.; Morris Jr., P. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2624–2626.

¹⁹³ Morozov, D. A.; Kirilyuk, I. A.; Komarov, D. A.; Goti, A.; Bagryanskaya, I. Y.; Kuratieva, N. V.; Grigor'ev, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10688–10698.

réaction avec le bromure de vinylmagnésium (rendement, sélectivité, facilité de mise en œuvre) puis ces conditions ont été aussi appliquées pour l'addition d'un groupe vinyle à la nitrone **42** (dérivée du L-sorbose). Il était très important non seulement d'optimiser le rapport diastéréoisomérique de l'addition conduisant majoritairement à des piperidines *gem*-disubstituées de configuration 2,3-*trans*, mais également de parvenir à inverser cette diastéréosélectivité pour accéder efficacement à des piperidines *gem*-disubstituées de configuration opposée 2,3-*cis*. Si ces dernières étaient obtenues majoritairement sous certaines conditions, deux fois plus d'iminosucres cibles pourraient être préparés et évalués sur des glycosidases

IV.1. Addition nucléophile d'un groupe vinyle sur la nitrone 165

Compte tenu des bons résultats obtenus par les équipes de Trombini¹⁶⁰ et Goti¹⁴⁷ en vinylation diastéréosélective d'aldonitrones cycliques à 5 chaînons, la vinylation de la nitrone **165** par le bromure de vinylmagnésium a tout d'abord été testée dans leurs conditions, soit dans le THF, à -78 °C (Schéma 88). La concentration du milieu réactionnel en nitrone était de 0,1 M après ajout de 1,2 équivalents de bromure de vinylmagnésium (en solution 0,6-0,7 M dans le THF). La réaction a été suivie par CCM, et la nitrone de départ n'étant pas totalement transformée après 15 min à -78 °C une quantité supplémentaire d'organométallique (0,8 équiv.) a été ajoutée pour la consommer entièrement. Cette réaction a produit deux hydroxylamines diastéréoisomères, l'hydroxylamine 2,3-*trans* (**228**) et l'hydroxylamine 2,3-*cis* (**229**). Le produit 2,3-*trans* correspond à une addition du nucléophile sur la face *Re* de la nitrone, approche opposée au groupement benzyloxy en position C-3. Le produit 2,3-*cis* correspond à l'addition du nucléophile sur la face *Si* de la nitrone, approche du même côté que le groupement benzyloxy en position C-3. À ce stade, les deux composés n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et le rapport entre les deux diastéréoisomères n'a pas pu être déterminé, leurs signaux en RMN du ¹H étant superposés. Le mélange brut des deux hydroxylamines **228** et **229** ainsi obtenues a alors été engagé dans une réaction de réduction au zinc dans un mélange EtOH:AcOH (4:1) à 80 °C sous ultrasons (U.S.),¹¹⁰ pendant 1,5 h. Un mélange des deux piperidines **230** et **231** a alors été obtenu (87%, Schéma 88). Sur ce mélange brut, leur rapport diastéréoisomérique (**230:231**= 65:35) a pu être déterminé par RMN, en intégrant les signaux correspondant au proton H-8 de chaque diastéréoisomères (H-8 de **230**: δ = 5,16 et 5,33 ppm, H-8 de **231**: δ = 5,26 et 5,51 ppm). De plus, ces deux diastéréoisomères **230** et **231** se sont avérés séparables par chromatographie sur gel de silice, ce qui nous a permis d'une part de confirmer la structure de chacun d'eux (configuration du

nouveau centre stéréogène en C-2) par une analyse NOESY, de les caractériser, et de déterminer le rendement de leur formation, sur deux étapes (addition + réduction) à partir de la nitroène **165**.

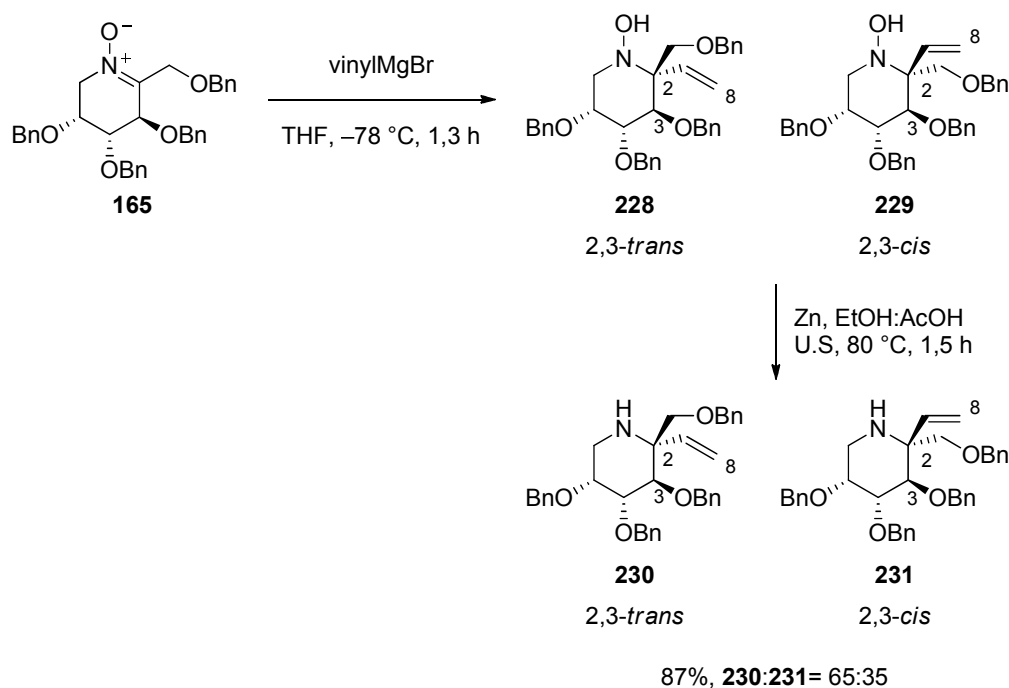


Schéma 88

La configuration absolue, du centre en C-2, des pipéridines **230** et **231** a été déterminée par une étude NOESY. Les flèches en bleu représentent les corrélations observées (Figure 32). Ainsi, la pipéridine majoritairement obtenue **230** est de configuration absolue *2S* (produit 2,3-*trans*) tandis que la pipéridine minoritaire **231** est de configuration absolue *2R* (produit 2,3-*cis*).

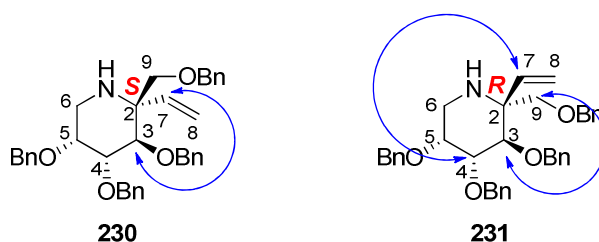


Figure 32

Le rendement et la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile observés lors de cet essai préliminaire nous paraissant améliorables, nous nous sommes alors engagés dans l'optimisation des conditions de cette réaction, en considérant notamment les effets de changement de solvant, de l'introduction d'additifs (notamment des acides de Lewis) et de l'ordre d'introduction des réactifs.

IV.1.a. *Effets du solvant*

Les solvants les plus classiquement employés pour l'addition d'organomagnésiens à des électrophiles sont les solvants étherés (THF, éther), qui stabilisent ces réactifs par coordination. Il n'existe que peu d'exemples dans lesquels l'emploi de solvants non coordinants a permis d'améliorer la diastéréosélectivité d'additions d'organomagnésiens sur des nitrones.^{149,163} Après avoir testé la vinylation de la nitronne **165** par le bromure de vinylmagnésium dans le THF ($\mu = 1,75$ D) (Schéma 89, Tableau 18, entrée 1) nous avons réalisé un essai dans le toluène, un solvant apolaire non coordinant ($\mu = 0,43$ D) et dans le dichlorométhane (polarité intermédiaire, $\mu = 1,55$ D, non coordinant). Dans le toluène ($[165] = 0,1$ M), les hydroxylamines **228** et **229** ont été formées à une vitesse comparable à celle dans le THF, à -78 °C (Tableau 18, entrée 2). Le rendement en pipéridines isolées après deux étapes et chromatographie est acceptable (72%), mais la diastéréosélectivité de l'addition est quasi nulle (**230:231** = 55:45). Le dichlorométhane est un solvant assez peu utilisé dans les réactions impliquant des organolithiens ou organomagnésiens. Cependant dans certains cas ce solvant a permis d'obtenir de légère amélioration de la sélectivité.¹⁹⁴ Dans notre cas, c'est le solvant qui a donné le meilleur résultat: la réaction est plus rapide en présence de seulement 1,7 équivalents de magnésien, et elle présente une meilleure diastéréosélectivité en faveur de l'hydroxylamine **228** (**230:231** = 85:15 après réduction) ainsi qu'un bon rendement de 84% (pour deux étapes, Tableau 18, entrée 3).

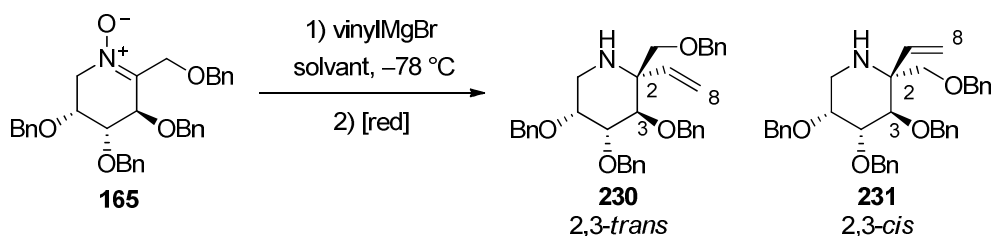


Schéma 89

entrée	solvant	vinylMgBr ^[a]	temps	rdt ^[b]	rd (230:231) ^[c]
1	THF	2 équiv.	1,3 h	87%	65:35
2	toluène	2 équiv.	1,3 h	72%	55:45
3	DCM	1,7 équiv.	0,5 h	84%	85:15

[a] Solution 0,6-0,7 M dans le THF ; [b] rendement sur 2 étapes ; [c] rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN-¹H.

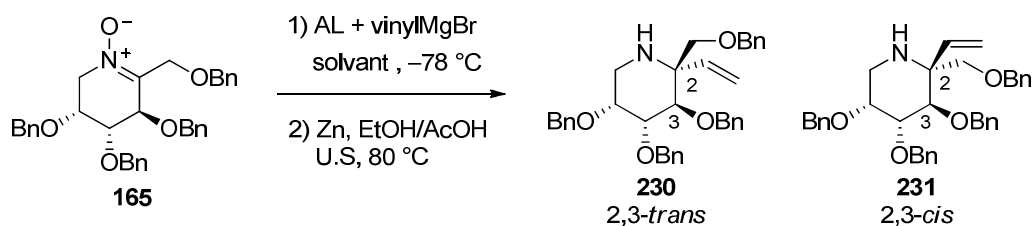
Tableau 18

¹⁹⁴ Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475–3483.

Nous pouvons donc mettre en évidence un effet de solvant puisque la sélectivité est fortement influencée par la nature de ce dernier. Cependant il nous paraît difficile d'apporter une explication rationnelle à cette observation. Par la suite, les essais d'optimisation ont été effectués essentiellement dans le dichlorométhane.

IV.1.b. Effets des additifs

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre II, les réactions d'addition nucléophile sur les aldonitrones cycliques sont sensibles à la présence dans le milieu réactionnel de certains additifs, notamment des acides de Lewis. Ceux-ci ont permis de moduler, voire même d'inverser la diastéréosélectivité de ces réactions.^{145b,149,158,160,163} En particulier, l'introduction de chlorure de diéthylaluminium (Et_2AlCl) dans les milieux réactionnels a permis aux groupes de Cheng¹⁶³ et Yamamoto¹⁶¹ d'inverser la diastéréosélectivité de l'addition d'un groupe vinyle (vinylMgBr) et phényle (PhLi) sur les nitrones **161** et **154** respectivement (Schémas 56 et 53). Nous avons adapté leurs conditions pour la vinylation de la nitrone **165** (Schéma 90). Ainsi la nitrone **165** en solution dans le dichlorométhane (solution 0,1 M) a été précomplexée par le Et_2AlCl (1,2 équiv.) à température ambiante pendant 15 minutes, puis le vinylMgBr (1,2 équiv.) a été additionné à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La réaction a nécessité 1,4 équivalents de vinylMgBr de plus pour que la nitrone soit consommée entièrement. Après réduction du mélange d'hydroxylamines ainsi obtenues puis purification, les amines **230** et **231** ont été isolées avec un rendement similaire à celui obtenu sans acide de Lewis (87%, Tableau 19, entrée 1), mais la diastéréosélectivité de cette réaction s'est révélée diminuée et l'amine 2,3-*trans* (**230**) était toujours majoritaire (**230:231**= 70:30, Tableau 19, entrée 2). Un autre dérivé de l'aluminium, le triméthylaluminium (Me_3Al , 1,2 équiv.), a aussi été employé comme additif avec le même objectif que dans le cas précédent. De façon surprenante, une légère amélioration de la sélectivité en faveur du composé **230** (**230:231**= 90:10) a été observée, et l'addition a eu lieu avec un bon rendement de 85% (Tableau 19, entrée 3). Dans ce cas, la précomplexation avait dû être effectuée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pour éviter la méthylation de la nitrone par réaction avec Me_3Al . Le fait que le produit d'addition *cis* ne soit pas favorisé dans ce cas pourrait être expliqué par une non complexation de Me_3Al avec la nitrone, à basse température.



entrée	vinylMgBr ^[a]	solvant	acide de Lewis (AL)	temps	rdt ^[i]	rd (230:231) ^[h]
1	1,7 équiv.	DCM	-	0,5 h	84%	85:15
2	2,6 équiv.	DCM	Et ₂ AlCl ^{[b],[e]} (1,2 équiv.)	0,7 h	87%	70:30
3	2,3 équiv.	DCM	Me ₃ Al ^{[c],[g]} (1,2 équiv.)	0,7 h	85%	90:10
4	1,2 équiv.	DCM	TMSOTf ^[g] (1,1 équiv.)	0,2 h	72%	35:65
5	8,4 équiv.	DCM	Sc(OTf) ₃ ^[e] (1,2 équiv.)	1,7 h	58%	70:30
6	3,8 équiv.	DCM	ZnCl ₂ ^{[d],[e]} (1,2 équiv.)	1 h	86%	10:90
7	6,2 équiv.	toluène	ZnCl ₂ ^{[d],[e]} (1,2 équiv.)	1,7 h	95%	20:80
8	3,6 équiv.	DCM	ZnCl ₂ ^{[d],[f]} (1,2 équiv.)	1,7 h	50%	30:70

[a] 0,6-0,7 M dans le THF ; [b] 1 M dans l'heptane ; [c] 2 M dans le toluène ; [d] 1 M dans le THF ; [e] l'acide de Lewis est précomplexé à la nitron à température ambiante pendant 15 min, puis le vinylMgBr est additionné ; [f] la nitron est additionnée sur un mélange de vinylMgBr/ZnCl₂ (1/1) ; [g] la précomplexation de l'acide de Lewis est effectuée à -78 °C ; [h] rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN-¹H ; [i] rendement sur 2 étapes.

Tableau 19

Le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf, 1,1 équiv.) a ensuite été considéré comme additif de type acide de Lewis (Tableau 19, entrée 4). À notre connaissance, cet additif n'a pas été précédemment employé dans les additions d'organométalliques sur des nitrones cycliques alcoylées. Cependant, il a été utilisé sur des aldonitrones acycliques pour permettre une modulation de la diastéréosélectivité lors d'addition d'organomagnésiens¹⁹⁵ ou pour activer ces dernières lors d'addition d'organozinciques (composés moins réactifs).^{146a} Dans notre cas,

¹⁹⁵ (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459–462. (b) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3311–3314.

il a été mélangé à la nitrone **165** dans le DCM à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15 min), puis le bromure de vinylmagnésium a été additionné à cette solution à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ également. La vinylation s'est avérée très rapide dans ces conditions (le TMSOTf exalte l'électrophilie de la nitrone) et n'a nécessité l'ajout que de 1,2 équivalents de vinylMgBr pour être complète (rendement de 72% après réduction et purification). Cette fois, le composé **231** de configuration 2,3-*cis* a été majoritaire (**230:231**= 35:65).

Le triflate de scandium ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) a aussi été employé comme acide de Lewis pour moduler la diastéréosélectivité de la vinylation de la nitrone **165**. Lorsque cette nitrone en solution dans le dichlorométhane a été précomplexée (15 min) à température ambiante par du triflate de scandium (1,2 équiv., solide séché sous vide à $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur 2 h), un très gros excès (8,4 équiv.) de bromure de vinylmagnésium a dû être introduit dans le milieu réactionnel pour la convertir (incomplètement) en hydroxylamines **228** et **229** (Tableau 19, entrée 5). Après réduction et purification du mélange réactionnel obtenu, les amines **230** et **231** ont été isolées avec un faible rendement (58%), et avec une sélectivité médiocre (**230:231**= 70:30).¹⁹⁶

Par la suite, nous avons supposé que l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate aurait un effet différent sur le contrôle de la sélectivité de la réaction étant donné que celui-ci peut se coordonner à deux endroits différents de la nitrone (groupes oxygénés sur la molécule). Une modulation, voire une inversion de la diastéréosélectivité pourrait s'en suivre lors de la vinylation de la nitrone par du bromure de vinylmagnésium. Ainsi, des sels de zinc de type ZnX_2 (X= halogènes ou OTf) ont été considérés comme additifs.¹⁹⁷ La précomplexation de la nitrone **165** en solution dans le DCM par 1,2 équivalents de ZnCl_2 anhydre (solution 1 M dans le THF) à température ambiante (15 min) suivie de l'addition de vinylMgBr à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a permis, après réduction par le zinc et purification sur colonne de silice, d'obtenir les pipéridines **230** et **231** avec un très bon rendement (86%), mais surtout avec une diastéréosélectivité inversée, désormais en faveur du composé **231** (**230:231**= 10:90) (Tableau 19, entrée 6). Nous avons ensuite reproduit cet essai en remplaçant le dichlorométhane par le toluène, qui était le solvant dans lequel la plus forte proportion d'isomère *cis* (**231**) était obtenue en l'absence d'additif lors des essais préliminaires. Cependant, dans le toluène, un

¹⁹⁶ Cette réaction en présence de triflate de scandium n'a été réalisée qu'une fois, et nous ne pouvons pas exclure, malgré les précautions de séchage, que cet additif n'ait pas été contaminé par des traces d'eau, qui seraient responsables de la dégradation du magnésien.

¹⁹⁷ (a) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1725–1729. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459–462. (c) Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1807–1816. (d) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3311–3314. (e) Marca, E.; Delso, I.; Tejero, T.; Vázquez, J. T.; Dorta, R. L.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7152–7155.

excès de vinylMgBr (solution 0,6 M dans le THF, 6,2 équiv. au total) a dû être additionné à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (en plusieurs fois) à la nitrone, pour la convertir en hydroxylamines (Tableau 19, entrée 7). Après réduction et chromatographie, les pipéridines **230** et **231** ont été isolées avec un excellent rendement (95%), mais avec une diastéréosélectivité légèrement diminuée (**230:231**= 20:80). Ce résultat est difficile à interpréter, mais on peut penser que le THF, introduit en quantité non négligeable dans le milieu réactionnel (solutions de ZnCl_2 et vinylMgBr dans le THF), joue certainement un rôle d'autant plus important que ces solutions sont introduites en grande quantité (excès de magnésien). Le dichlorure de zinc n'étant pas soluble dans le toluène, il paraît difficile de s'affranchir du THF dans ce type de conditions.

Nous avons noté que d'une façon générale, lorsqu'un acide de Lewis métallique était présent dans le milieu réactionnel, il était toujours nécessaire d'employer un excès de magnésien. Ainsi, dans les conditions conduisant majoritairement aux produits de configuration 2,3-*cis* (addition du magnésien en présence de ZnCl_2), la réaction a été effectuée une vingtaine de fois, sur des échelles variant de 0,04 à 0,84 mmoles de nitrone de départ, et invariablement des excès de réactif magnésien (> 3 équiv.) ont été nécessaires pour convertir complètement la nitrone **165** en hydroxylamines **228** et **229**. Nous avons alors envisagé que ces acides de Lewis n'agissent pas que par précomplexation de la nitrone, mais qu'ils réagissent eux-mêmes avec le bromure de vinylmagnésium par transmétallation, pour former de nouvelles espèces organométalliques dont l'addition sur les nitrones pourrait être différente de l'addition du bromure de vinylmagnésium en l'absence d'additif. Ainsi, une réaction entre le magnésien et ZnCl_2 , pourrait former des espèces organozinciques, qui seraient probablement moins réactives que le magnésien d'origine. Ceci pourrait partiellement expliquer la nécessité d'employer un excès de réactif magnésien si des espèces de type « zincate » se formaient. Elles pourraient être les espèces réactives dans ce cas, et leur formation pourrait être responsable de l'impressionnante inversion de diastéréosélectivité observée. Pour évaluer la validité de cette hypothèse, un essai d'introduction inversée des réactifs a été réalisé (Tableau 19, entrée 8) : du vinylMgBr (1,2 équiv.) et du ZnCl_2 (1,2 équiv.) ont été prémélangés sur une durée de 30 min à température ambiante, et à leur solution dans le THF préalablement refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a été additionnée une solution de nitrone **165** dans le dichlorométhane. Dans ces conditions, la nitrone n'a tout d'abord pas été convertie en hydroxylamines (d'après l'analyse du milieu réactionnel par CCM). Lors de l'ajout d'une autre portion de vinylMgBr (1,2 équiv.), la formation des hydroxylamines **228** et **229** a commencé, mais il a fallu encore introduire dans le milieu réactionnel du vinylMgBr (1,2

équiv.) pour arriver à consommer toute la nitrone de départ. Au total, 3,6 équivalents de magnésien ont été nécessaires pour une conversion totale de la nitrone **165** en hydroxylamines vinylées (**228** et **229**). Après réduction par le zinc du mélange brut d'hydroxylamines et purification par chromatographie, les pipéridines **230** et **231** ont été isolées avec un rendement modeste de 50% et une faible sélectivité, toujours en faveur de l'isomère 2,3-*cis* (**230:231**= 30:70).

Afin de définir si une transmétallation entre le réactif de Grignard et le $ZnCl_2$ avait lieu lorsque cet additif était employé, trois solutions de $vinylMgBr:ZnCl_2$ en différentes proportions (1:1, 2:1, 3:1) ont été préparées par agitation pendant 15 h à température ambiante. Notre hypothèse était que, si une transmetallation avait lieu, bien que différentes espèces organométalliques existent possiblement en équilibre dans ces trois solutions, la première (conditions A) serait enrichie en chlorure de vinylzinc (**232**), la deuxième (conditions B) pourrait être enrichie en divinylzinc (**233**) et la troisième (conditions C) pourrait être enrichie en bromure de trivinylzincate de magnésium (**234**) (Schéma 91). Ces trois espèces peuvent avoir une réactivité différente vis-à-vis d'électrophiles, et en particulier vis à vis de la nitrone **165**. Les trois solutions ont été indépendamment portées à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et une solution de nitrone **165** dans le DCM a été additionnée à chacune d'elles (1,5 équiv. de $ZnCl_2$ par rapport à la nitrone, $[165]= 0,06\text{ M}$). Le suivi de ces réactions (réalisées en parallèle) par CCM a montré qu'aucune réaction n'avait lieu à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, même après 2 h (Tableau 20). Nous avons laissé remonter la température du milieu réactionnel à température ambiante, et nous avons observé, dans les conditions B et C, qu'après 45 min à cette température les hydroxylamines **228** et **229** s'étaient formées (de façon incomplète) mais que la composition du mélange réactionnel n'évoluait plus après 1 h 45. Au contraire, dans les conditions A, aucune réaction n'avait lieu. Après 2 h à température ambiante, les trois milieux réactionnels ont été traités. De l'essai dans lequel une quantité équimolaire de $vinylMgBr$ et de $ZnCl_2$ avait été introduite (conditions A), seule la nitrone **165** de départ a été identifiée par RMN après traitement du milieu réactionnel (Tableau 20, entrée 1). L'absence de produits de vinylation à l'issue de cet essai pourrait être expliquée par la transformation du $vinylMgBr$ en chlorure de vinylzinc, espèce peu réactive vis-à-vis de **165**, même à température ambiante.^{146a}

Les produits des deux autres réactions (conditions B et C, entrées 2 et 3 du Tableau 20) ont été engagés dans l'étape de réduction au zinc dans un mélange EtOH:AcOH pour donner un mélange d'amines **230** et **231**. Les taux de conversion et la diastéréosélectivité de la réaction dans ces deux conditions sont similaires (**230:231**= 30:70). L'hydroxylamine **231**

est majoritaire, comme dans tous les cas où ZnCl_2 a été introduit dans le mélange réactionnel, mais inférieure à celle (**230:231**= 10:90) observée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ lorsque le vinylMgBr et ZnCl_2 ne sont pas préalablement mis en contact (précomplexation de la nitrone par ZnCl_2 puis addition du magnésien, cf Tableau 19, entrée 6). Par ailleurs, nous pouvons remarquer que l'issue des réactions réalisées dans les conditions B et C est tout à fait comparable au résultat obtenu lorsque la nitrone **165** avait été additionnée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à un mélange de $\text{vinylMgBr}:\text{ZnCl}_2$ (1:1, 1,2 équiv.) puis que deux fois 1,2 équivalents de magnésien avaient été additionnés, toujours à basse température, pour transformer complètement la nitrone **165** en hydroxylamine **228** et **229** (Tableau 19, entrée 8).

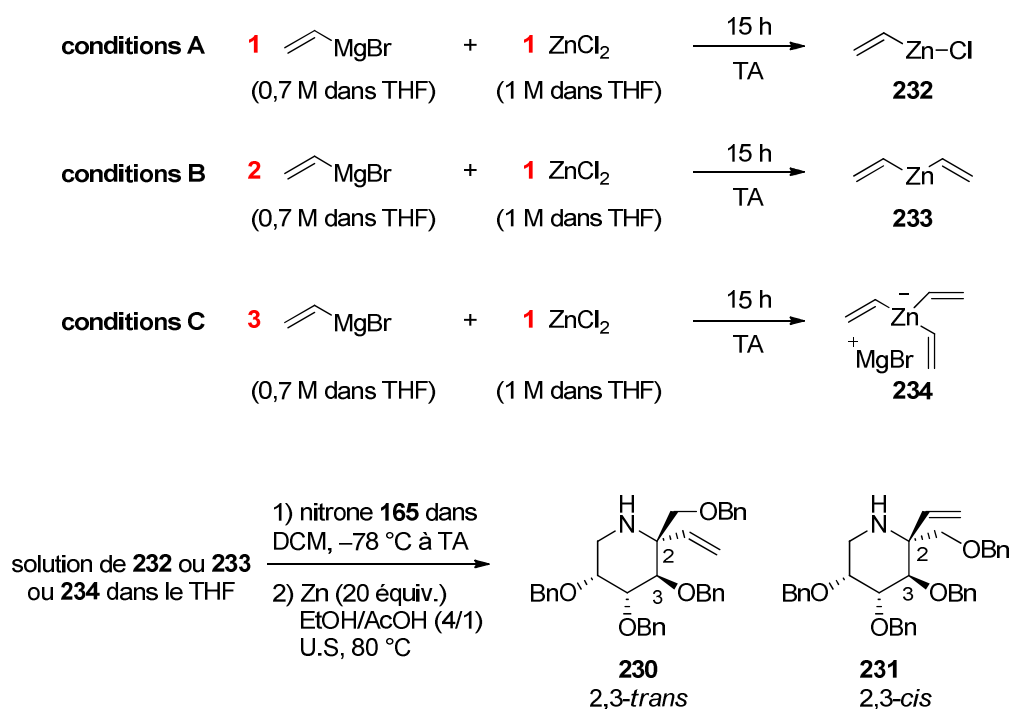


Schéma 91

entrée	conditions (env. 1,5 équiv. / nitrone 165)	réaction à -78 °C	réaction à TA	conversion ^[b]	rd (230:231) ^[a]
1	A	165	165	0%	-
2	B	165	165 et 228, 229	48%	30:70
3	C	165	165 et 228, 229	44%	30:70

[a] rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN-¹H ; [b] conversion de **165** en **230, 231**, déterminé sur RMN-¹H du brut réactionnel.

Tableau 20

D'autres acides de Lewis bidentates ont été utilisés afin d'évaluer si l'effet particulier du ZnCl₂ sur la diastéréosélectivité de la vinylation de la nitrone **165** pouvait être associé à sa capacité à former des chélates entre l'oxygène de la fonction nitrone et des groupements *O*-benzyles, ou entre plusieurs groupes *O*-benzyles, qui induiraient des changements de conformation de la nitrone de départ. Ainsi MgBr₂ (solution 0,4 M dans le THF, préparé selon la méthode proposée par de Reinach-Hirtzbach et Durst¹⁹⁸) puis Zn(OTf)₂ (solide séché sous vide à 200 °C pendant 2 h) ont été respectivement employés pour précomplexer la nitrone **165** en solution dans du DCM. Le vinylMgBr (1,2 équiv., solution dans le THF) a ensuite été additionné à chacune de ces solutions, à -78 °C (Schéma 92). Dans le cas où MgBr₂ a été employé comme additif (Tableau 21, entrée 1), un résultat similaire à celui obtenu sans acide de Lewis (cf. Tableau 18, entrée 3) est obtenu, mis à part qu'un excès de bromure de vinylmagnésium est nécessaire pour convertir toute la nitrone de départ (3,1 au lieu de 1,7 équiv.). Après réduction du produit brut ainsi obtenu par du zinc en milieu acide et chromatographie, les pipéridines **230** et **231** ont été isolées avec un bon rendement de 84% et une sélectivité en faveur du produit de configuration 2,3-*trans* **230** (**230:231**= 80:20).

Dans le cas de la précomplexation de la nitrone **165** par Zn(OTf)₂, suivie de l'ajout de vinylmagnésien (2,4 équiv. au total) à -78 °C, après les deux étapes (addition nucléophile, réduction par le zinc) les deux pipéridines attendues ont été isolées avec un bon rendement également (85%), mais cette fois le diastéréoisomère 2,3-*cis* **231** était majoritaire (**230:231**= 15:85). Ainsi, le triflate de zinc agirait de la même façon que le dichlorure de zinc lorsqu'il est

¹⁹⁸ de Reinach-Hirtzbach, F.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3677–3680.

introduit comme additif dans le milieu réactionnel, avant l'addition du bromure de vinylmagnésium.

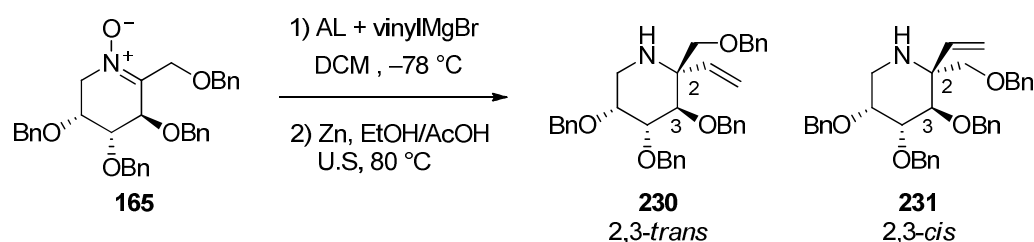


Schéma 92

entrée	vinylMgBr ^[a]	acide de Lewis (AL)	temps	rdt	rd (230:231) ^[d]
1	3,1 équiv.	MgBr ₂ ^{[b],[c]} (1,5 équiv.)	0,7 h	84%	80:20
2	2,4 équiv.	Zn(OTf) ₂ ^[b] (1,2 équiv.)	0,4 h	85%	15:85

[a] Solution 0,5-0,6 M dans le THF ; [b] l'acide de Lewis est précomplexé à la nitrone puis le vinylMgBr est additionné ; [c] Solution 0,4 M dans le THF ; [d] rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN-¹H.

Tableau 21

En conclusion de ce paragraphe, il apparaît que les sels de zinc aient la propriété d'induire une diastéréosélectivité spécifique, en faveur de la *cis*-vinylation de la nitrone **165**, qui ne peut pas être induite par d'autres acides de Lewis métalliques testés tels que MgBr₂, Et₂AlCl, AlMe₃ ou Sc(OTf)₃. Une transmétallation entre le dichlorure de zinc et le bromure de vinylmagnésium a été envisagée étant donné qu'un excès de réactif magnésien est nécessaire, cependant nous ne pouvons pas conclure sur l'espèce responsable de l'addition d'un groupe vinyle sur la nitrone **165**. Sachant que le TMSOTf, un acide de Lewis ne pouvant pas agir par transmétallation provoque aussi une inversion de stéréosélectivité conduisant majoritairement au produit de *cis*-vinylation, il est possible que la différence de stéréosélectivité observée soit liée à la capacité de l'additif à se lier plus ou moins fortement à l'oxygène de la nitrone, pour conférer un caractère « pseudo-carbocationique » à l'état de transition de l'addition nucléophile. Ainsi, nos résultats pourraient être interprétés selon les hypothèses concordantes de Cheng (Schéma 57, Chapitre II) et de Davis (Schéma 58, Chapitre II) qui proposent que le résultat stéréochimique des additions nucléophiles sur des nitrones cycliques à 6 chaînons (ou imines) dépend à la fois de facteurs stériques au niveau d'une représentation de l'état de transition proche du produit de départ (attaque sur une conformation demi-chaise avec un maximum de substituants en position pseudo-équatoriale)

et de facteurs électroniques au niveau d'une représentation de l'état de transition proche des produits (attaque axiale du nucléophile développant une conformation chaise, plutôt que bateau-croisé).

Quoiqu'il en soit, nous avons à notre disposition deux jeux de conditions qui permettent de contrôler la diastéréosélectivité de l'introduction d'un groupe vinyle sur la nitroène **165** en faveur de l'une ou l'autre des deux hydroxylamines **228** ou **229**. L'ajout de vinylMgBr (1,7 équiv.) à une solution de nitroène **165** dans le DCM à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nous a permis d'obtenir la pipéridine **230** majoritairement après réduction des hydroxylamines intermédiaires (rendement global: 84%, **230:231**= 85:15). Au contraire la précomplexation de la nitroène **165** avec 1,2 équivalents de ZnCl_2 puis l'ajout du vinylMgBr (3,8 équiv.) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nous a permis d'inverser la diastéréosélectivité de l'addition, tout en gardant un bon rendement global (86%, **230:231**= 10:90).

IV.1.c. Application à la nitroène 42

Les conditions optimales définies pour la vinylation de la nitroène **165** ont été appliquées à la nitroène **42**. La seule différence entre ces deux nitrones étant la configuration du carbone en position C-5 qui est assez éloigné du centre réactionnel, nous nous attendions à ce que les résultats obtenus en série D-fructose soient transposables en série L-sorbose. Ainsi, nous devons obtenir à partir de la nitroène **42**, dans un premier temps les hydroxylamines diastéréoisomères **235** et **236** par addition de bromure de vinylmagnésium, puis les pipéridines **237** et **238**, après réduction par du zinc en milieu acide (Schéma 93).

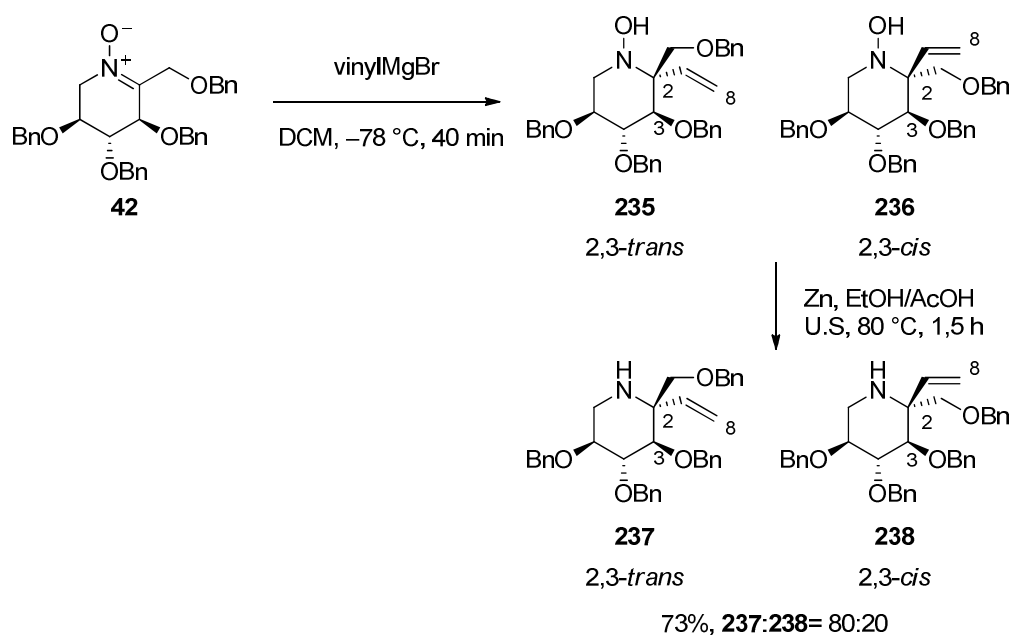


Schéma 93

Lorsque 1,2 équivalents de vinylMgBr a été additionné à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à une solution de nitrone **42** dans le DCM (0,1 M), deux hydroxylamines très difficiles à séparer par chromatographie (et non quantifiables par RMN- ^1H) ont été isolées, après 40 minutes de temps réactionnel (Schéma 94 et Tableau 22, entrée 1). Comme précédemment, la réduction de ces hydroxylamines **235** et **236** en pipéridines correspondantes a permis de quantifier la diastéréosélectivité de l'addition du groupe vinyle sur la nitrone **42** (**237**:**238**= 80:20) par intégration des signaux caractéristiques de leurs protons H-8 en RMN du ^1H (H-8 de **237**: δ = 5,17 et 5,35 ppm, H-8 de **238**: δ = 5,33 et 5,49 ppm). Après purification par chromatographie, les pipéridines **237** et **238** ont été séparées et isolées avec un bon rendement global (73% pour les deux étapes).

Lorsque la nitrone **42**, en solution dans le dichlorométhane (0,1 M) a été précomplexée par 1,2 équivalents de ZnCl_2 (à température ambiante pendant 15 min) avant addition du bromure de vinylmagnésium, une inversion de diastéréosélectivité (**237**:**238**= 10:90) a été observée et les pipéridines **237** et **238** ont été isolées avec un excellent rendement de 97% (Schéma 94, Tableau 22, entrée 2). Dans ce cas, une inversion de l'ordre d'introduction des réactifs (nitrone **42** additionnée sur un mélange de vinylMgBr: ZnCl_2 (1:1) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) a permis, après réduction par le zinc, d'isoler quasi exclusivement la pipéridine 2,3-*cis* **238** (**237**:**238**= >2:98) avec un bon rendement de 86% (Schéma 94, Tableau 22, entrée 3).

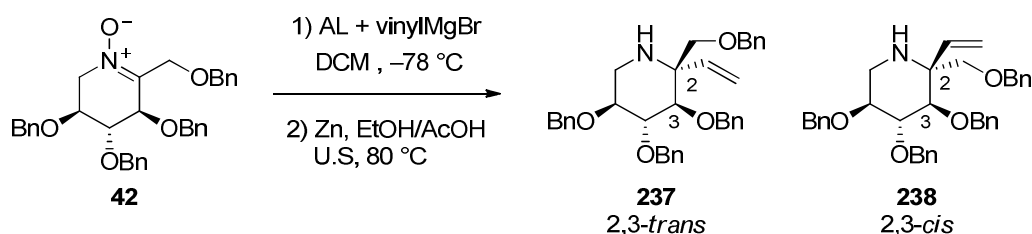


Schéma 94

entrée	vinylMgBr ^[a]	acide de Lewis (AL)	temps	rdt ^[f]	rd (237 : 238) ^[e]
1	1,2 équiv.	-	40 min	73%	80:20
2	4,8 équiv	ZnCl_2 ^{[b],[c]} (1,2 équiv.)	3,5 h	97%	10:90
3	3,6 équiv.	ZnCl_2 ^{[b],[d]} (1,2 équiv.)	2,5 h	86%	> 2:98

[a] Solution 0,6-0,7 M dans le THF ; [b] 1 M dans le THF ; [c] l'acide de Lewis est précomplexé à la nitrone pendant 15 min à température ambiante, puis le vinylMgBr est additionné ; [d] la nitrone est additionnée sur un mélange de vinylMgBr/ ZnCl_2 (1/1) ; [e] rapport diastéromérique déterminé par RMN- ^1H ; [f] rendement sur 2 étapes.

Tableau 22

La configuration absolue du centre en C-2 des pipéridines **237** et **238** a été déterminée par une étude NOESY. Les flèches en bleu représentent les corrélations observées (Figure 33).

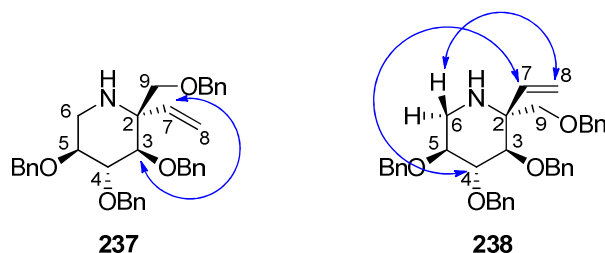


Figure 33

IV.1.d. Conclusion

Nous venons de montrer que l'addition d'un groupe vinyle aux nitrones **165** ou **42** par action du bromure de vinylmagnésium conduit diastéréosélectivement aux hydroxylamines correspondantes **228** et **229** ou **235** et **236**, de configurations relatives 2,3-*trans* ou 2,3-*cis*, selon les conditions employées. Dans le dichlorométhane et en l'absence d'additif, les produits 2,3-*trans* (configuration 2*S*), provenant d'une introduction du nucléophile sur la face *Re* de la nitrone, sont très majoritairement obtenus. En présence de sels de zinc (ZnCl₂, Zn(OTf)₂) mais aussi de TMSOTf, ce sont les produits 2,3-*cis* (configuration 2*R*), qui sont très majoritairement obtenus.

V. SYNTHÈSE D'INDOLIZIDINES À PARTIR DE *N*-ALLYL-2-VINYLPIPÉRIDINES

V.1. Rappels sur la métathèse d'oléfines

Ces quinze dernières années, la réaction de métathèse des oléfines est devenue un outil très puissant dans différents domaines de la chimie, que ce soit en chimie des polymères et des matériaux, en chimie de base, ou en chimie fine pour la synthèse de molécules très complexes.¹⁹⁹ Son mécanisme, établi par Chauvin et Hérisson, fait intervenir une réaction de cycloaddition [2+2] entre un alkylidène métallique **239** et une oléfine **240** pour former un intermédiaire métallocyclobutane **241**. Après cycloréversion de **241**, un autre alkylidène métallique **242** et une nouvelle oléfine **243** sont obtenus (Schéma 95).²⁰⁰

¹⁹⁹ Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 397–421

²⁰⁰ Hérisson, P. J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161–176.

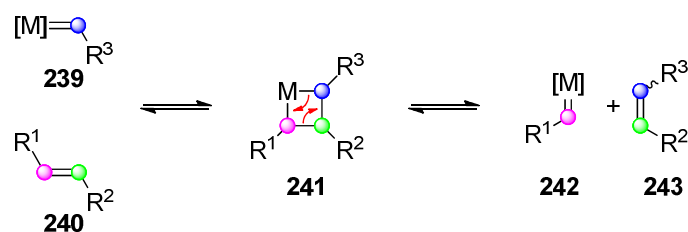


Schéma 95

L'utilisation de doubles liaisons terminales ou faiblement substituées rend cette réaction sélective, car une partie des produits formés sont volatils (éthylène, propène, butène). De plus, l'utilisation d'alcènes monosubstitués ou fortement dissymétriques (substituants *gem*) permet d'éviter les mélanges d'isomères conduisant souvent au composé thermodynamique *E*, le plus stable.

À la fin des années 1970, l'équipe de Schrock a été la première à décrire une réaction de métathèse avec un carbène alkylidène-tantalium isolé (Figure 34).²⁰¹ Un grand nombre de catalyseurs homogènes et hétérogènes à base de molybdène et de tungstène ont ensuite été préparés, dont le plus connu est le catalyseur commercial dit « de Schrock » (**244**, Figure 34). En 1992, l'équipe de Grubbs a synthétisé le premier catalyseur de métathèse à base de ruthénium, commercialisé en 1995 (**245**, Figure 34). Ce dernier, beaucoup plus stable à l'air et à haute température que tous les catalyseurs précédemment décrits, a aussi l'avantage d'être compatible avec différents groupements fonctionnels.²⁰² Une modification d'un des ligands phosphine par un ligand de type NHC a permis d'obtenir un catalyseur de deuxième génération (**246**, Figure 34), encore plus stable aux diverses conditions réactionnelles (stabilité thermique, moins sensible à l'air et à l'eau, bonne tolérance des groupements fonctionnels), mais aussi beaucoup plus actif en réaction de métathèse. Par la suite, de nombreux groupes se sont intéressés au développement de nouveaux catalyseurs: le groupe de Hoveyda a, par exemple, échangé un ligand phosphine par une liaison dative entre un atome d'oxygène porté par l'alkylidène et le centre métallique (**247** et **248**, Figure 34).^{203,204} L'utilisation de ces catalyseurs par d'autres équipes a ensuite été fonction de leur disponibilité et de la facilité de leur manipulation / stabilité.^{199,205} Si l'on regarde sur le catalogue du fournisseur Sigma-Aldrich, les quatre catalyseurs de ruthénium (Grubbs I, Grubbs II et

²⁰¹ Fellmann, J. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3359–3370.

²⁰² Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.

²⁰³ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.

²⁰⁴ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.

²⁰⁵ Pour des revues sur la synthèse et l'utilisation d'autres catalyseurs de métathèse, voir : (a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. (b) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806–818. (c) Blechert, S.; Deshmukh, P. H. *Dalton Trans.* **2007**, 2479–2491.

Hoveyda-Grubbs I, Hoveyda-Grubbs II) sont commercialement disponibles, mais peuvent représenter un coût élevé. L'utilisation du catalyseur de Grubbs I (115 euros le gramme) reste avantageuse par rapport à celle des catalyseurs de Grubbs II et Hoveyda-Grubbs I/II (282, 283 et 267 euros les 500 mg, respectivement).

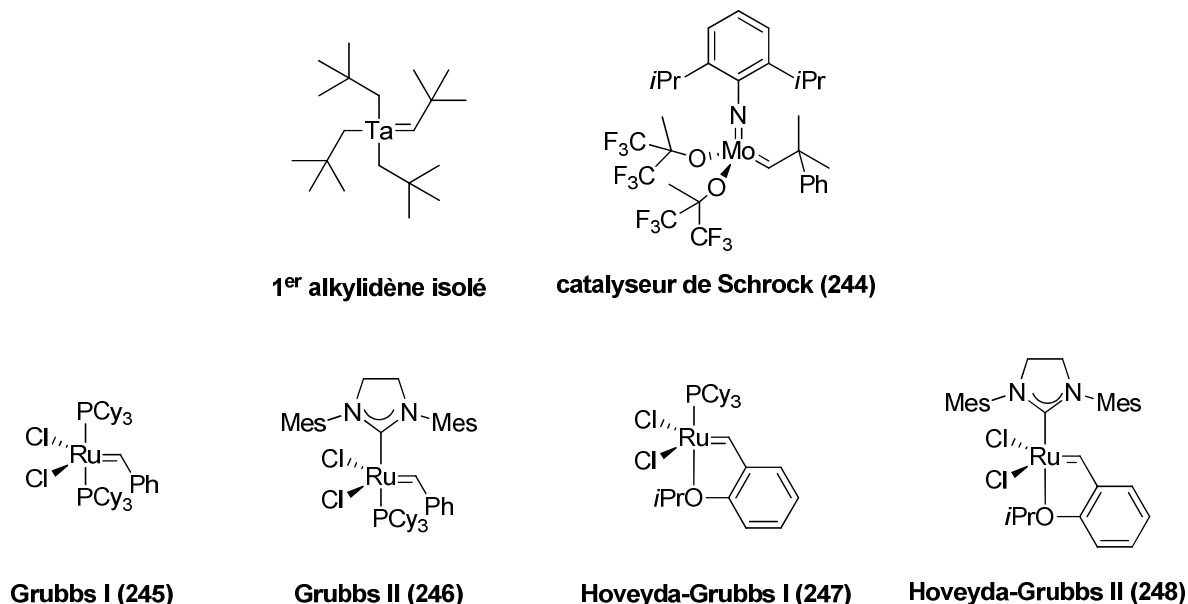


Figure 34

Les années de travail nécessaires à la compréhension mécanistique de la réaction de métathèse et au développement de catalyseurs de plus en plus efficaces ont été récompensées par l'attribution à Chauvin, Grubbs et Schrock du Prix Nobel de chimie en 2005.

V.2. La métathèse cyclisante pour la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées

La réaction de métathèse cyclisante fait partie des méthodes les plus efficaces pour la formation de bicycles de type indolizidine. Elle permet, en une seule étape, la construction de l'hétérocycle avec formation d'une double liaison qui pourra ultérieurement être fonctionnalisée. Nous ne ferons pas ici d'énumération exhaustive des synthèses d'indolizidines polyhydroxylées impliquant une étape de métathèse cyclisante, des revues existant sur ce sujet.¹⁰¹ Cependant, quelques résultats qui ont attiré notre attention seront présentés rapidement ci-dessous.

Le squelette indolizidine peut être construit par métathèse cyclisante de différentes manières. Une cyclisation par métathèse de *N*-allyl-2-vinylpipéridines conduit à ce squelette

par formation du cycle à 5 chaînons de l'indolizidine (Schéma 96).²⁰⁶ C'est l'approche que nous avons choisie pour accéder à nos cibles synthétiques. Par ailleurs la construction du squelette indolizidine par formation du cycle à 6 chaînons est aussi possible en partant d'un substrat de type *N*-allyl-2-allylpyrrolidine²⁰⁷ ou *N*-homoallyl-2-vinylpyrrolidine²⁰⁸ (Schéma 96).

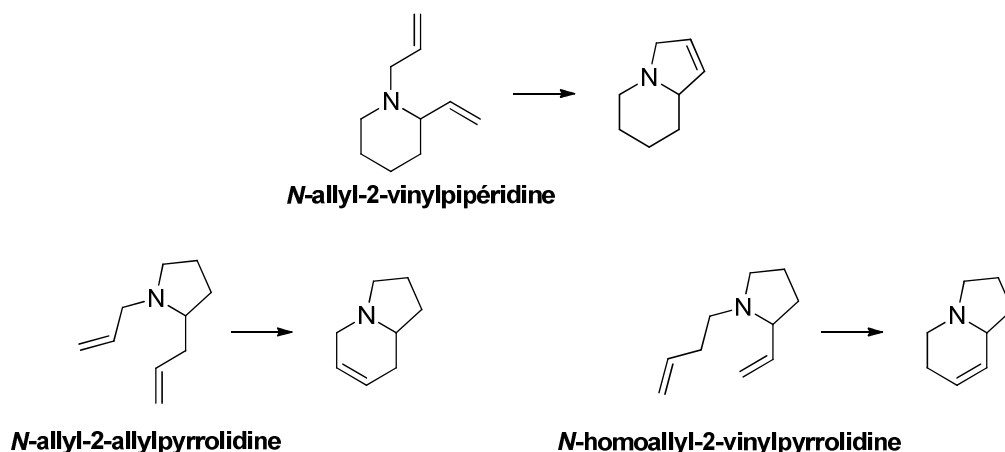


Schéma 96

Dans certains cas, la cyclisation par métathèse s'est avérée difficile à partir de substrats comportant un atome d'azote basique.²⁰⁹ Il a été proposé que le doublet d'un tel azote coordine le métal du catalyseur de métathèse et le désactive. Pour éviter ce problème, il est recommandé de rendre ce doublet moins disponible en le protégeant sous forme d'amide,²¹⁰ de carbamate²¹¹ ou de sulfonamide,²¹² ou de réaliser l'étape de métathèse en présence d'acide protique pour former un sel d'ammonium (acide camphresulfonique,^{206c,213}

²⁰⁶ (a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, 371–388. (b) Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097–7099. (c) Lesma, G.; Colombo, A.; Landoni, N.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1948–1954. (d) Déchamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *ARKIVOC* **2007**, 5, 38–45. (e) Davis, F. A.; Hui Qiu, M. S.; Chai, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5067–5073. (f) Wang, N.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2639–2649.

²⁰⁷ (a) Chandra, K. L.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630–4633. (b) Nath, M.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 317–320. (c) Lamberto, M.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6364–6367. (d) Cecon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031.

²⁰⁸ Kim, I. S.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4101–4104.

²⁰⁹ (a) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013–3015. (b) Yang, Q.; Xiao, W. - J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871–874. (c) Muroli, D.; Mucedda, M.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2373–2376.

²¹⁰ Lim, S. H.; Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056–9062.

²¹¹ (a) Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, I.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 817–819. (b) Banfi, L.; Guanti, G.; Paravidino, M.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1729–1737. (c) De Matteis, V.; van Delft, F. L.; Jakobi, H.; Lindell, S.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7527–7532.

²¹² Balan, D.; Adolffson, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089–3092.

²¹³ Déchamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9082–9091.

acide chlorhydrique,^{206a,206c}) ou d'acide de Lewis comme le tétraisopropoxyde de titane (Ti(OiPr)₄).^{209b}

Les réactions de métathèse cyclisante sont en général assez peu sensibles à l'encombrement stérique, et des substrats comportant un centre quaternaire en alpha de l'atome d'azote ont pu être transformés en indolizidines, soit par formation du cycle pipéridinique,^{171,207b,214} soit par formation du cycle pyrrolidinique,²¹⁵ avec de bons rendements (Schéma 97).

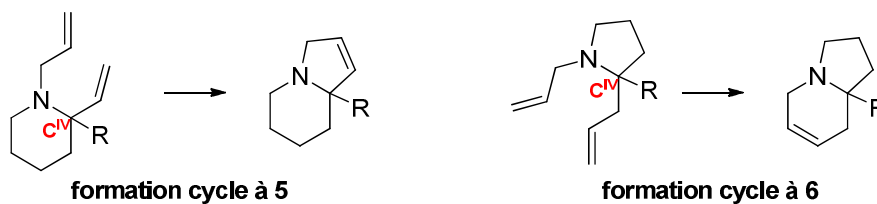


Schéma 97

L'encombrement stérique dans les substrats peut même être favorable à une cyclisation efficace car il permet une diminution de la flexibilité du substrat, et le fait que le doublet non liant de l'atome d'azote soit difficilement accessible (azote en position néopentylique) permet de limiter les problèmes liés à l'empoisonnement du catalyseur de métathèse. La rigidité des substrats dépend de la taille des groupements protecteurs des fonctions hydroxyles, de la présence d'une fonction amide ou d'un centre quaternaire.^{199,216}

L'étude de cette étape clé dans notre stratégie pour la synthèse de nouvelles indolizidines polyhydroxylées substituées en position 8a sera présentée dans les paragraphes suivants.

V.3. Synthèse de pipéridines précurseurs pour la réaction de métathèse cyclisante

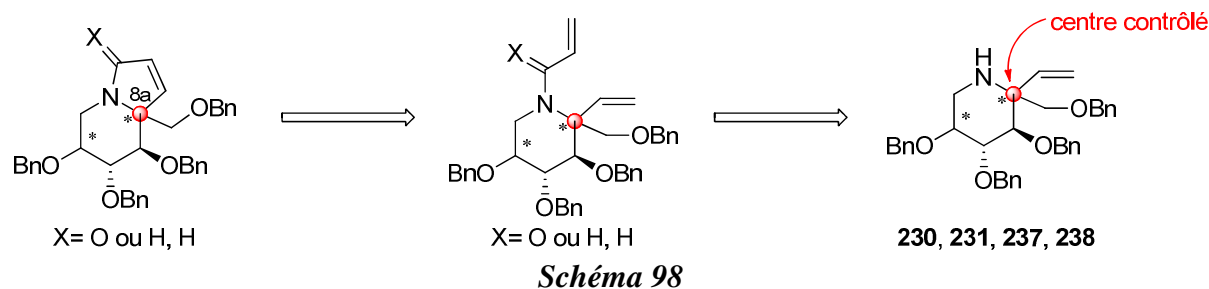
Les pipéridines vinyliques **230**, **231**, **237**, **238** étant accessibles avec de bons rendements et un bon contrôle de leur configuration, leur transformation en précurseurs

²¹⁴ (a) Zou, J.; Cho, D. W.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5955–5961. (b) Dura, D. R.; Modolo, I.; Paquette, L. A. *Heterocycles* **2007**, *74*, 145–148. (c) Ben-Othman, R.; Othman, M.; Ciamala, K.; Knorr, M.; Strohmman, C.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4846–4854. (d) Schuch, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 753–764.

²¹⁵ (a) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013–3015. (b) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4834–4837. (c) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 455–465.

²¹⁶ Pour une autre revue sur les éléments pouvant affecter l'efficacité de la réaction de métathèse, voir : Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829–1846.

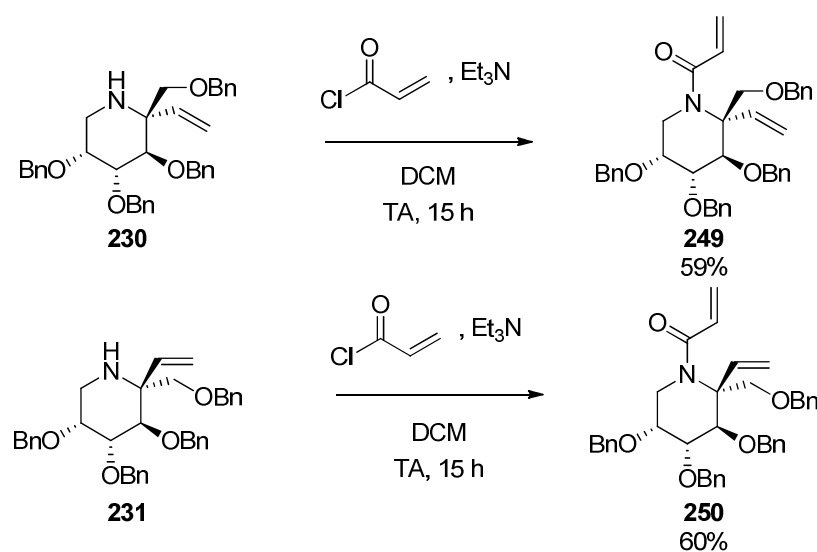
d'indolizidines polyhydroxylées par réaction de métathèse cyclisante nécessitait d'introduire sur leur atome d'azote une chaîne carbonée de type alcényle (Schéma 98).



Le squelette indolizidine pouvait a priori être obtenu à partir de pipéridines *N*-acryloylées (X= O) ou bien à partir de pipéridines *N*-allylées (X= H, H). Le terme exact pour définir le bicyclic formé est : 6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)méthyl)-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine. Cependant par souci de concision nous emploierons dans le reste de ce document le terme « indolizidine 1,2-insaturée » pour le désigner.

V.3.a. Formation de pipéridines *N*-acryloylées et premiers essais de métathèse cyclisante

Nous avons d'abord fait le choix de préparer des dérivés *N*-acryloylés des pipéridines **230-231**, dont l'azote n'est pas basique, à partir desquels nous avons réalisé les premiers essais de métathèse cyclisante. La *N*-acylation des pipéridines **230** et **231** a été effectuée par Amélia Thomasset (ancienne stagiaire du laboratoire), en présence du chlorure d'acryloyle et de Et₃N dans le DCM.²¹⁷ Les pipéridines *N*-acryloylées **249** et **250** ont ainsi été isolées avec des rendements non optimisés de 59% et 60% respectivement (Schéma 99).



²¹⁷ Thomasset, A. *Rapport de Stage de Master 2*, Université Joseph Fourier, Grenoble, **2010**.

Les premiers essais de cyclisation par métathèse ont été effectués sur la pipéridine **249** (Schéma 100, Tableau 23). La quantité de catalyseur utilisée n'est pas indiquée étant donné que les essais ont été réalisés sur de petites échelles et il était donc difficile de le peser. Le catalyseur de Grubbs II, qui semblait plus efficace que le catalyseur de Grubbs I pour la cyclisation de substrats comportant une fonction amide²¹⁰ a été sélectionné en priorité; il a été employé dans différents solvants et à différentes températures. Dans le dichlorométhane à reflux, le produit de départ **249** a été récupéré inchangé après 24 h d'agitation (Tableau 23, entrée 1). En remplaçant le DCM par du toluène, le produit de métathèse souhaité n'a pas été isolé non plus (présence de produit de départ et d'un mélange complexe) (Tableau 23, entrée 2). Dans le *tert*-butylméthyléther (TBME),²¹⁸ la réaction de métathèse n'a également pas eu lieu (Tableau 23, entrée 3). Le substrat **249** a aussi été traité par le catalyseur de Grubbs II en présence de tétraisopropoxyde de titane (Ti(O*i*Pr)₄),^{209c} en quantité catalytique puis stœchiométrique, mais la cyclisation souhaitée n'a pas été observée (Tableau 23, entrées 4 et 5). Un catalyseur de Grubbs II modifié (remplacement des groupes mésityles par des *o*-tolyles) et le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II (dans le toluène et le TBME à reflux) ont alors été testés, sans succès (Tableau 23, entrées 6, 7 et 8). L'échec de la cyclisation de **249** en indolizidine **251** ne semble pas dû à la désactivation des catalyseurs par la fonction amide (l'utilisation de Ti(O*i*Pr)₄ n'ayant pas permis sa formation). Il peut par contre être associé à l'encombrement stérique au voisinage des deux alcènes (qui rendrait difficile la coordination du ruthénium), et/ou à une trop grande rigidité conformationnelle de la 2-vinyl-pipéridine *N*-acryloylée, qui serait défavorable à la cyclisation.²¹⁶

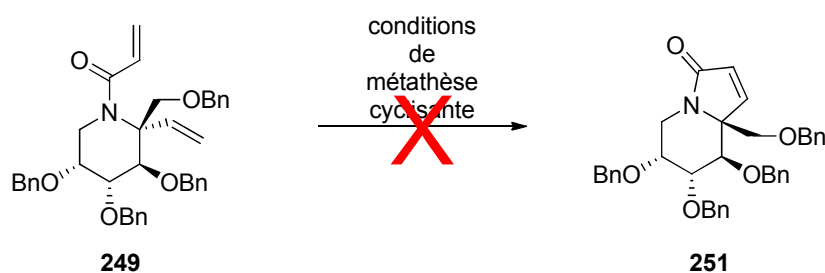


Schéma 100

²¹⁸ Mode opératoire inspiré de : Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W.-H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987.

entrée	catalyseur	solvant	température (temps)	résultat
1	Grubbs II	DCM	reflux (24 h)	249
2	Grubbs II	toluène	reflux (24 h)	249 + MC
3	Grubbs II	MTBE	reflux (24 h)	249
4	Grubbs II + Ti(OiPr) ₄	DCM	TA (15 h) puis reflux (3 h)	249
5	Grubbs II + Ti(OiPr) ₄	TBME	TA (4 h) puis reflux (1 h) puis TA (15 h)	249
6	Grubbs II modifié	toluène	TA (15 h) puis reflux (3 h)	249
7	Hoveyda-Grubbs II	toluène	TA (2 h) puis reflux (15 h)	249
8	Hoveyda-Grubbs II	TBME	TA (2 h) puis reflux (1 h) puis TA (15 h)	249

Tableau 23

Vu les résultats décevants des essais de cyclisation de la pipéridine *N*-acryloylée **249**, la réaction de métathèse n'a pas été essayée sur la pipéridine **250** ; nous nous sommes plutôt orientés vers la synthèse de pipéridines *N*-allylées, pour étudier leur cyclisation.

V.3.b. *N*-Allylation des 2-vinylpipéridines α, α -disubstituées

Les quatre pipéridines *gem*-disubstituées en C-2 (**230**, **231**, **237**, **238**) ont été *N*-allylées dans des conditions classiques (Schéma 101).²¹⁹ Elles ont été traitées par du bromure d'allyle, en présence de carbonate de potassium et d'une quantité catalytique d'iodure de potassium, à reflux de l'acétonitrile. Les *N*-allyl-2-vinylpipéridines **252-255** ont ainsi été obtenues avec de bons rendements (81%-91%) en quelques heures.

²¹⁹ Protocole expérimental inspiré de : Iza, A.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E.; Martínez, J. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2238–2244.

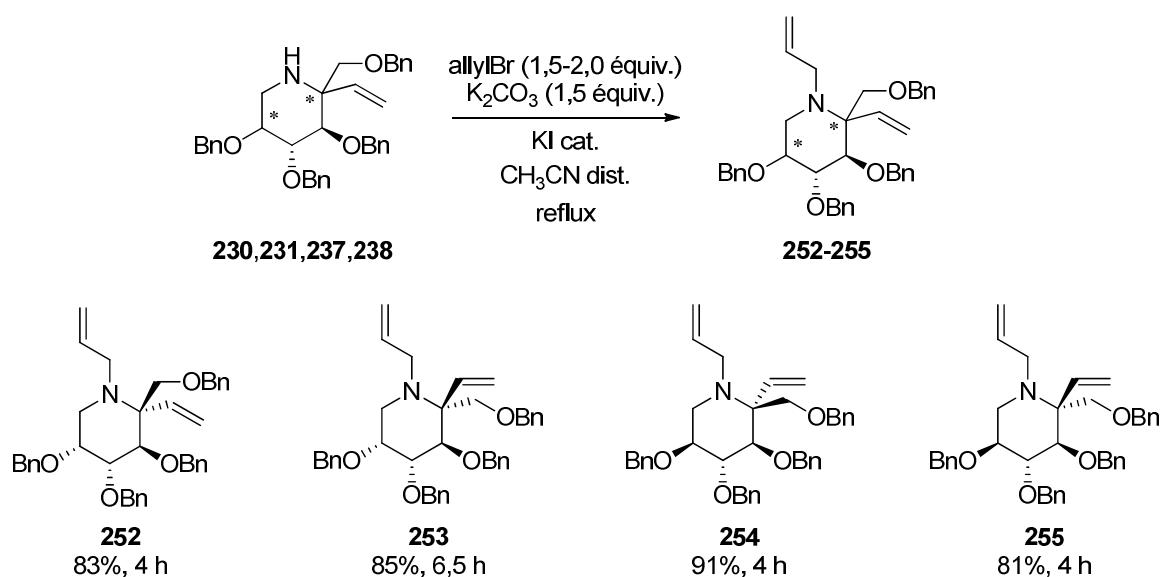


Schéma 101

V.4. Etude de la métathèse cyclisante des *N*-allyl-2-vinyl-pipéridines 252-255

V.4.a. Mise au point de la méthode

La réaction de métathèse cyclisante a d'abord été testée sur la *N*-allyl-2-vinylpipéridine **252** dans des conditions comparables à celles qui avaient été employées pour cycliser **249**. Dès le premier essai, pour lequel **252** a été traité par le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II dans le toluène à température ambiante, l'analyse du mélange réactionnel par CCM montrait la formation d'un nouveau produit, plus polaire que **252** après 1,5 h de réaction. Bien que la réaction soit incomplète, le mélange réactionnel a été filtré sur célite, et après chromatographie le nouveau produit polaire a été identifié comme étant l'indolizidine souhaitée **256**. Ce résultat étant très encourageant, nous nous sommes engagés dans l'étude de l'optimisation de cette transformation sur le substrat **252** (Schéma 102, Tableau 24).

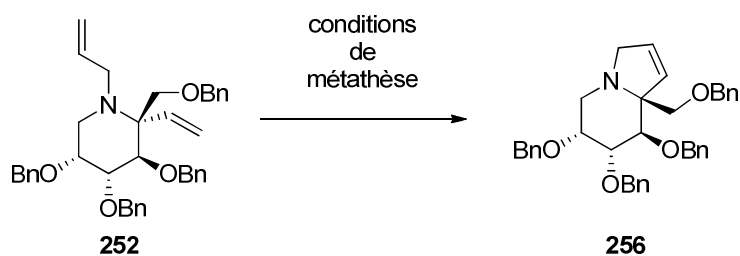


Schéma 102

Lorsque la pipéridine **252** (solution 0,02 M dans le toluène) a été traitée par le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II (5 mol%) à température ambiante, l'indolizidine 1,2-insaturée **256** a été isolée avec un très bon rendement de 84% après 45 h de temps réactionnel,

mais ce rendement s'est, par la suite, révélé peu reproductible (Tableau 24, entrée 1).²²⁰ Ainsi il a été supposé que pour être reproductible, la réaction devait être effectuée avec une plus grande quantité de catalyseur (20 mol%). Malgré cela, après un temps réactionnel similaire (50 h), le produit attendu **256** n'a été isolé qu'avec un rendement de 54% (Tableau 24, entrée 2). Le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II ne semblant pas être adapté à cette transformation, les catalyseurs de Grubbs I et Grubbs II (20 mol%) ont été employés, toujours dans le toluène à température ambiante. Le bicyclic **256** a été isolé avec des rendements de 76% et 87% respectivement, mais toujours avec des temps de réaction assez longs (Tableau 24, entrées 3 et 4). Dans le cas du catalyseur de Grubbs I le produit de départ a été retrouvé en faible quantité (9%).

Le catalyseur de Grubbs II, associé à un meilleur rendement a été choisi pour la suite de l'optimisation. Nous avons essayé de diminuer le temps réactionnel et la charge en catalyseur. En chauffant **252** à 60 °C dans le toluène avec 10 mol% de G-II, le produit de départ a été plus rapidement consommé (9 h) mais le composé **256** a été isolé avec un rendement modeste de 61% (Tableau 24, entrée 5). Sans modification de la charge catalytique, la réaction a été effectuée à reflux de l'éther (35 °C, Tableau 24, entrée 6) puis du DCM (40 °C, Tableau 24, entrée 7). Dans ces dernières conditions la réaction était terminée en 4 h, avec une charge en catalyseur de 10 mol% et un très bon rendement de 90%. Cette charge a ensuite été diminuée jusqu'à 5 mol% (Tableau 24, entrée 8) mais malheureusement la pipéridine **252** n'a pas été totalement convertie en bicyclic **256**. Ce dernier a été isolé avec un rendement de 70% et environ 20% de pipéridine **252** a été récupérée en fin de réaction (arrêt de la réaction à 3 h car plus d'évolution par suivi CCM).

²²⁰ La réaction de métathèse dans ces conditions a été réalisée trois fois. Le bon rendement de 84% obtenu la première fois ne s'est pas révélé reproductible (seconde fois : 58%, troisième fois : 52% avec environ 20% de produit de départ retrouvé après purification du brut réactionnel).

entrée	catalyseur	solvant ^[a]	température, temps	rendement
1	HG-II (5 mol%) ^[b]	toluène	TA, 45 h	84% ^[c]
2	HG-II (20 mol%) ^[b]	toluène	TA, 50 h	54%
3	G-I (20 mol%) ^[b]	toluène	TA, 30 h	76% ^[d]
4	G-II (20 mol%) ^[b]	toluène	TA, 30 h	87%
5	G-II (10 mol%)	toluène	60 °C, 9 h	61%
6	G-II (10 mol%)	éter	reflux, 4 h	74%
7	G-II (10 mol%)	DCM	reflux, 4 h	90%
8	G-II (5 mol%)	DCM	reflux, 3 h	70% ^[e]

[a] les essais ont été effectués à une concentration de 0,02 M de pipéridine **252** dans le solvant choisi ; [b] le catalyseur a été ajouté en quatre fois ; [c] rendement non reproductible ; [d] 9% de pipéridine **252** a été récupérée après chromatographie; [e] environ 20% de pipéridine **252** a été récupérée après chromatographie ; HG-II : Hoveyda-Grubbs II ; G-I : Grubbs I ; G-II : Grubbs II.

Tableau 24

Dans notre cas, l'utilisation d'acide pour neutraliser le doublet de l'azote basique n'a pas été nécessaire, peut-être parce que ce dernier se trouve en position néopentylique, et que l'encombrement empêche la coordination du métal.

V.4.b. Métathèse cyclisante sur les composés 252-255

Après l'optimisation des conditions de métathèse cyclisante sur la *N*-allyl-2-vinyl-pipéridine **252**, ses isomères **253-255** ont été également traités par le catalyseur de Grubbs II (5 ou 10 mol%), dans le dichlorométhane au reflux, pour préparer les produits bicycliques **156-158** (Schéma 91).

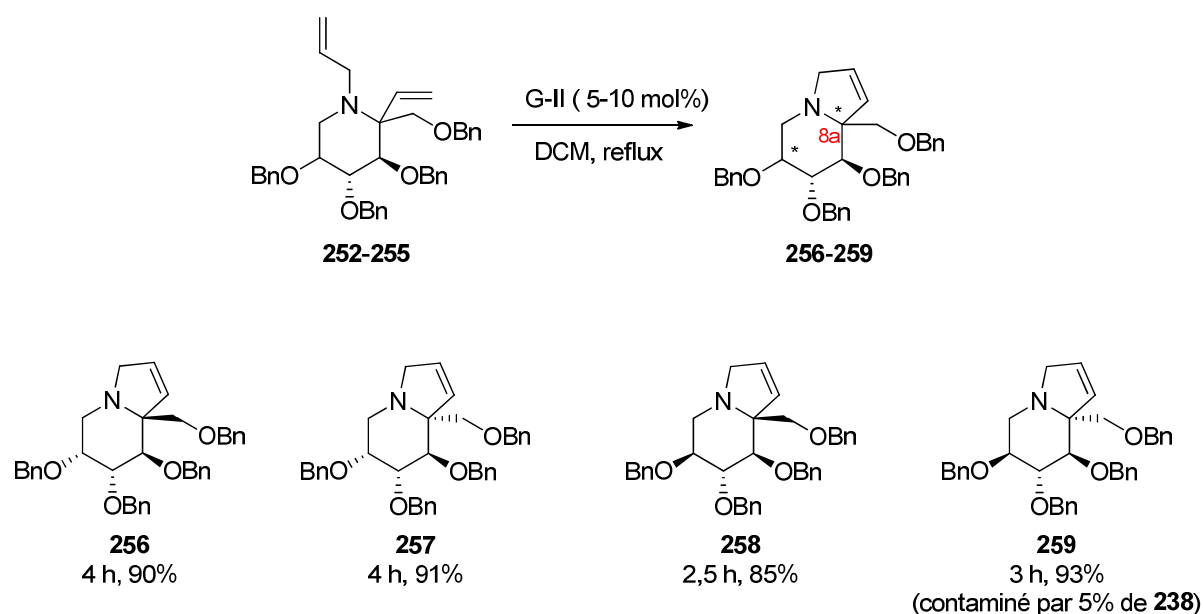


Schéma 103

Les indolizidines **257**, **258**, **259** ont toutes été obtenues avec de bons rendements (91%, 85% et 93% respectivement).

Nous avons remarqué que la qualité du catalyseur de Grubbs II jouait un rôle important ; avec des sources de catalyseurs plus anciennes il a été nécessaire d'introduire plus de 5 mol% de catalyseur pour convertir complètement la *bis*-alcényl pipéridine de départ en indolizidine 1,2-insaturée.

Nous avons aussi observé que dans le cas des pipéridines de configuration relative 2,3-cis (**253** et **255**), les produits de métathèse (**257** et **259**) pouvaient être contaminés par une faible quantité de produits secondaires (**231** et **238**), provenant de la *N*-déallylation des produits de départ.

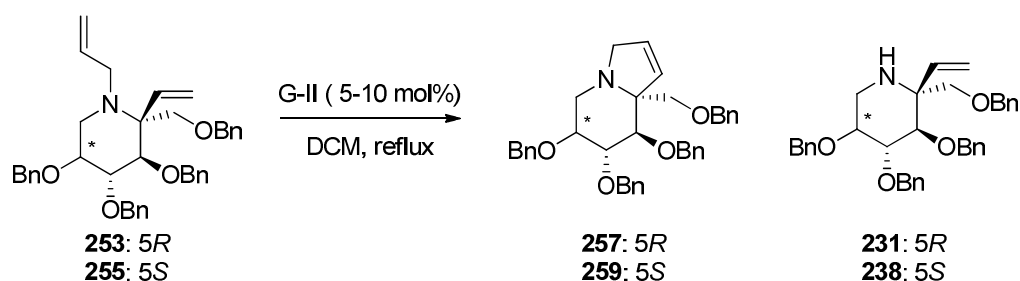


Schéma 104

Ces produits ayant une polarité similaire à celle des indolizidines 1,2-insaturées attendues, il a été difficile de les éliminer par chromatographie sur gel de silice. Dans le cas de la pipéridine **253**, nous avons pu éviter la formation de **231** (catalyseur de meilleure qualité, voir également essais effectués Tableau 26). Par contre dans le cas de **255**, nous n'avons pu descendre en dessous de 5% en contaminant **238**. Cette *N*-déallylation résulterait d'une isomérisation de la double liaison du groupement allyle, dont le mécanisme a été élucidé par Wagener (Schéma 105).²²¹

²²¹ Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2006**, *25*, 6074–6086.

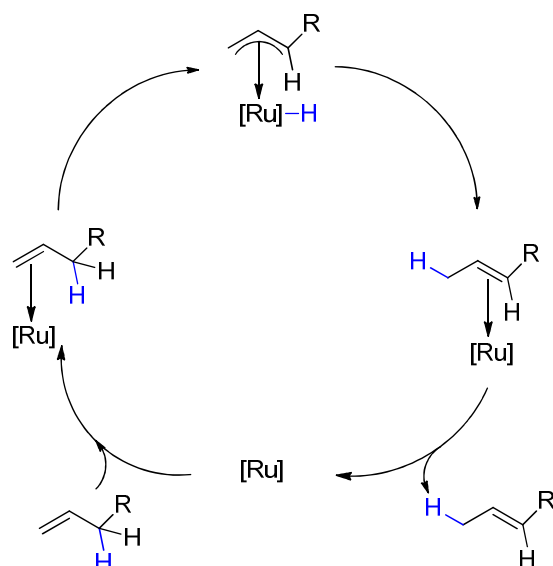


Schéma 105

Ce type de réaction secondaire (isomérisation d'oléfines) peut entrer en compétition avec les réactions de métathèse lorsque ces dernières ne sont pas favorisées ou lentes.^{199,222} Cette isomérisation a même été exploitée pour la déprotection d'amines protégées par un groupement *N*-allyle par l'emploi de catalyseurs de métathèse (conditions : 5 mol% de G-I ou G-II, 0,03 M en substrat, toluène, reflux).²²³ Il a été montré que l'importance de la réaction secondaire d'isomérisation d'alcènes catalysée par les catalyseurs de métathèse étaient solvant-dépendante,²²⁴ et qu'elle pouvait être favorisée par la présence dans les solvants de traces d'acides. Le groupe de Taylor a ainsi réussi à supprimer cette réaction secondaire en remplaçant le dichlorométhane par l'éther comme solvant (Schéma 106, Tableau 25).²²⁵

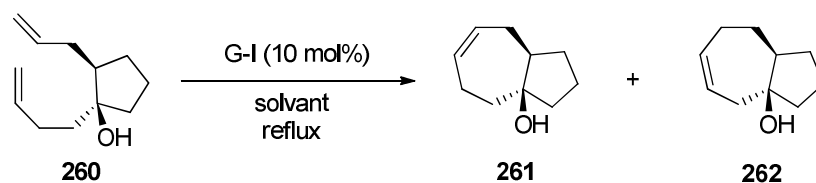


Schéma 106

²²² Pour des revues sur le comportement non-métathétique des catalyseurs de métathèse, voir : (a) Kotha, S.; Misra, S.; Sreevani, G.; Babu, B. V. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2776–2795. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817–3858.

²²³ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3781–3784. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793–5799. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8693–8695. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Luna, A. *Synthesis* **2005**, 668–672. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874–2879.

²²⁴ Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *643–644*, 247–252.

²²⁵ Edwards, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267–4270.

entrée	solvant	temps	rendement
1	DCM	12 h	95% (261:262 = 1,6:1)
2	éther	6 h	98% (uniquement 261)

Tableau 25

D'autres auteurs ont supposé que le phénomène d'isomérisation était dû à la formation dans les milieux réactionnels d'une espèce de type hydrure de ruthénium ([Ru]-H). Dans certains cas, il a été possible de neutraliser cette espèce [Ru]-H par l'emploi d'additifs dans les réactions de métathèse, tels que l'oxyde de tricyclohexylphosphine (O=PCy₃),²²⁴ la 1,4-benzoquinone,^{226,227} l'acide phénylphosphorique.²²⁸

Lorsque nous avons rencontré ces problèmes d'isomérisation, nous avons essayé de modifier les conditions réactionnelles, pour éviter l'isomérisation conduisant à la formation de la pipéridine **231**. La réaction de métathèse effectuée en présence de 5 mol% de catalyseur de G-II pendant 2 h à reflux du DCM avait permis d'obtenir l'indolizidine 1,2-insaturée **257** avec un rendement de 75% et une contamination de 3% en pipéridine **231** (Tableau 26, entrée 1). Des conditions proches de celles utilisées par Taylor ont été appliquées à **253** : cette dernière a été mise en présence de 10 mol% de G-II pendant 2 h à reflux de l'éther.²²⁵ Le rendement a été meilleur (90%) que dans le DCM, mais le bicycle isolé a été contaminé par 6% de **231** (Tableau 26, entrée 2). L'isomérisation de **253** ne serait donc certainement pas due à la présence résiduelle d'acide dans le DCM, mais serait peut-être associée à la présence de [Ru]-H dérivé du catalyseur de G-II utilisé. La pipéridine **253** a été mise en réaction de métathèse en présence de 10 mol% de G-II, 10 mol% de O=PCy₃ pendant 2 h à reflux de l'éther (Tableau 26, entrée 3), selon les conditions préconisées par Nolan et Prunet.²²⁴ Dans ce cas, le composé **257** a été obtenu avec un rendement de 92%, mais toujours contaminé par 6% de pipéridine **231**. Finalement nous nous sommes rendus compte que l'isomérisation pouvait être évitée en utilisant un pot neuf de catalyseur de G-II (5 mol%, Tableau 26, entrée 4) avec un reflux du DCM pendant 4 h. Le composé **257** a ainsi été obtenu avec un rendement de 91% sans trace de produit **231** (par analyse en RMN-¹H). Le même problème d'isomérisation avait été observé lorsque la pipéridine **255** était mise en réaction avec 5 mol% de catalyseur de G-II à reflux du DCM pendant 4 h. L'indolizidine 1,2-insaturée **259** avait été obtenue avec un rendement de 80%, contaminée par 7% de pipéridine **238** (Tableau 26, entrée 5). Comme pour **253**, nous espérons que l'utilisation d'un lot récent de catalyseur de G-II permettrait d'éviter

²²⁶ Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.

²²⁷ De Bo, G.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859–1869.

²²⁸ Gimeno, N.; Formentín, P.; Steinke, J. H. G.; Vilar, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 918–924.

l'isomérisation, mais dans ce cas la pipéridine **238** est restée un contaminant (5%) du produit de métathèse **259**, obtenu avec un rendement de 93% (Tableau 26, entrée 6).

entrée	pipéridine	G-II (mol%)	additif	T °C (temps)	solvant	rdt produit attendu	contamination du produit attendu
1	253	5 ^[a]	-	reflux (2 h)	DCM	257 (75%)	231 (3%) ^[c]
2	253	10 ^[a]	-	reflux (2 h)	éter	257 (90%)	231 (6%) ^[c]
3	253	10 ^[a]	O=PCy ₃ ^[d]	reflux (2 h)	éter	257 (92%)	231 (6%) ^[c]
4	253	5 ^[b]	-	reflux (4 h)	DCM	257 (91%)	231 (0%) ^[c]
5	255	5 ^[a]	-	reflux (2 h)	DCM	259 (80%)	238 (7%) ^[c]
6	255	5 ^[b]	-	reflux (3 h)	DCM	259 (93%)	238 (5%) ^[c]

[a] pot ancien ; [b] pot neuf ; [c] déterminé par RMN-¹H ; [d] 10 mol%.

Tableau 26

V.4.c. Instabilité des produits de métathèse

Les produits de métathèse **256-259** se sont révélés peu stables et difficiles à stocker, ceux-ci évoluant en quelques jours vers des mélanges complexes de produits, même à -18 °C. Les produits de décomposition que nous avons identifiés sont des lactames et des produits d'isomérisation par migration de la double liaison en alpha de l'atome d'azote (Figure 35). Les produits représentés en rouge sont ceux que nous avons pu caractériser après purification sur gel de silice des bicycles issus de l'étape de métathèse cyclisante (**256-259**) dégradés. Les composés représentés en noir n'ont pas été isolés suffisamment purs pour être caractérisés. Les produits **263**, **264**, **266** ont été identifiés par spectrométrie de masse et analyse en RMN, avec notamment le déplacement chimique du carbone en C-3 ayant pour valeur δ 171,1 ppm, δ 170,7 ppm et δ 171,5 ppm respectivement. Les produits **267** et **268** ont été identifiés par analyse en RMN avec notamment le déplacement chimique des protons H-2 et H-3, sous la forme de deux doublets, avec des déplacements chimiques de δ 6,20 ppm, δ 6,54 ppm et δ 6,13 ppm, δ 6,47 ppm respectivement. Le composé **268** a également été identifié par spectrométrie de masse.

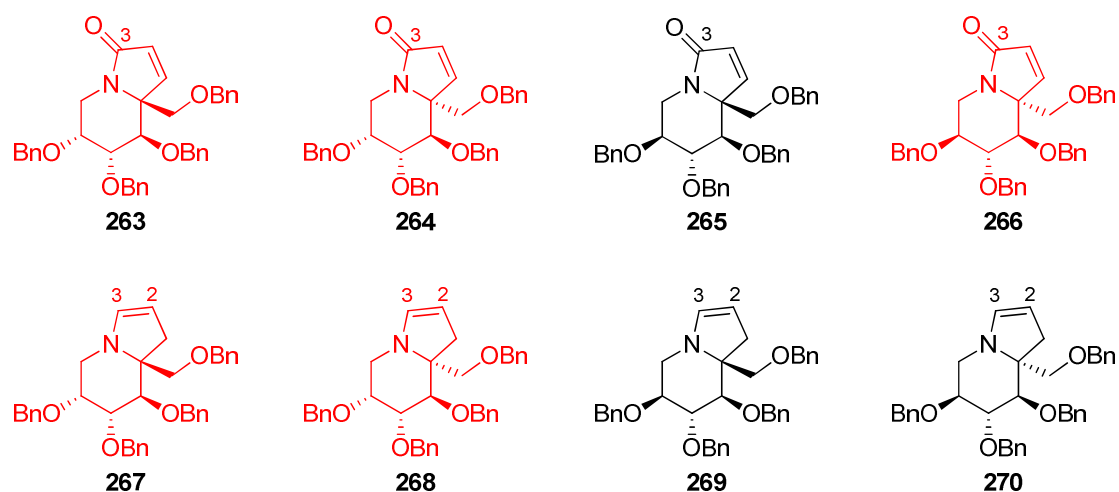


Figure 35

Les lactames pourraient être formés par autoxydation des indolizidines 1,2-insaturées lorsque celles-ci sont mal conservées (mauvais balayage sous argon). Nous avons également observé leur formation lorsque nous avons commencé à travailler sur la réaction de cyclisation par métathèse de la pipéridine **252**. Dans le Schéma 107, Tableau 27 sont représentées les conditions dans lesquelles nous avons observé la formation de ce produit secondaire (**263**).

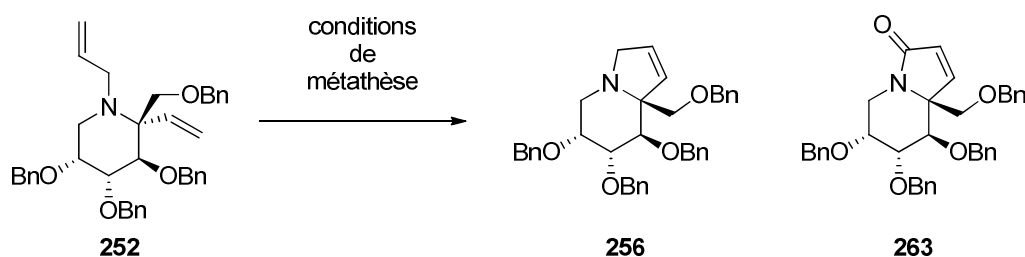


Schéma 107

entrée	substrat	catalyseur	solvant	T °C (temps)	résultat
1	252 (0,07 M)	HG-II (5 mol%)	toluène	TA (5 h)	252 (50%) ^[a] , 256 (15%) ^[a] , 263 (30%) ^[a]
2	252 (0,02 M)	G-II (20 mol%)	DCM	TA (48 h)	256 (47%) ^[a] , 263 (6%) ^[b]
3	252 (0,02 M)	G-II (20 mol%)	toluène	TA (40 h)	256 (77%) ^[a] , 263 (7%) ^[b]
4	252 (0,02 M)	G-II (10 mol%)	AcOEt	TA (4 h) puis 40 °C (1 h)	256 (61%) ^[a] , 263 (10%) ^[b]

[a] rendement isolé ; [b] contamination de **256** par **263**.

Tableau 27

Il est difficile de trouver une explication rationnelle à la formation de **263** dans les conditions de métathèse. Cependant le groupe de van Otterlo avait déjà observé une oxydation semblable lors de réactions de métathèse pour la formation d'indénol, l'indénone pouvant être

le produit unique de la réaction sous certaines conditions (G-II (5-10 mol %), toluène à 80 °C-110 °C, 2 h à 48 h).²²⁹

Les énamines, quant à elles, pourraient être formées en présence de traces d'acide (présentes dans les solvants d'analyse tels que CDCl₃). En effet, la formation d'énamines a pu être limitée lorsque les produits ont été analysés dans du chloroforme deutéré conservé sur K₂CO₃ et filtré sur alumine basique avant utilisation.

Afin d'éviter la dégradation des indolizidines 1,2-insaturées **256-259** préparées par métathèse cyclisante et de perdre des produits précieux à ce stade de la synthèse, nous avons par la suite engagé ces produits rapidement dans des réactions de transformation conduisant à des composés plus stables, et notamment dans des hydrogénations les transformant en 6,7,8-tri-*O*-benzyl-8a-benzyloxyméthyl-indolizidines.

V.4.d. Hydrogénation ménagée des produits de métathèse

L'hydrogénation des produits de métathèse **256-259** en leurs dérivés **271-274** a été réalisée sous 1 atmosphère d'hydrogène, dans le méthanol à température ambiante pendant 15 h, en présence de palladium sur charbon (Schéma 108). Dans ces conditions, les groupes benzyloxy n'ont pas été hydrogénéolysés.

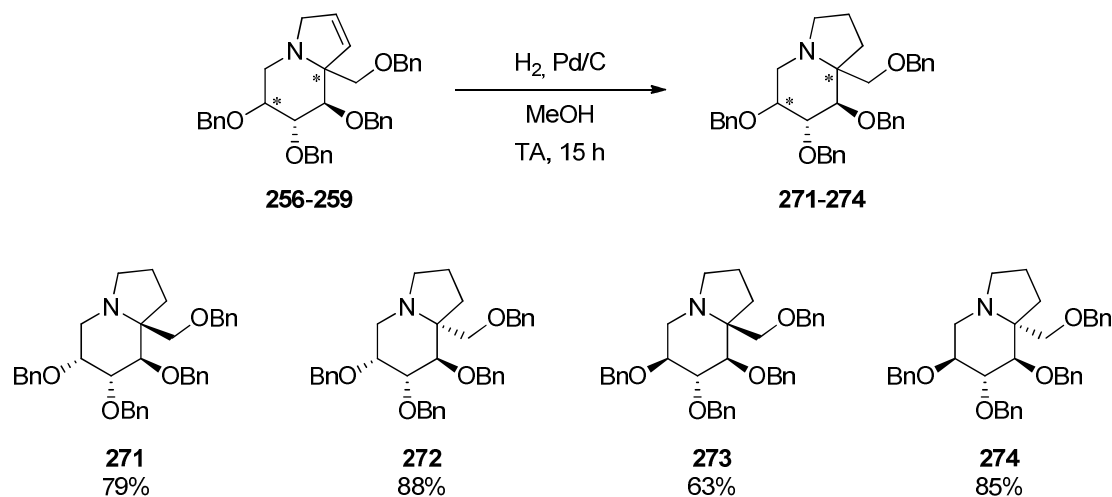


Schéma 108

Les indolizidines **271-274** ont été isolées avec de bons rendements, elles ont pu être caractérisées sans précautions particulières, et stockées à 5 °C sous argon pendant plusieurs semaines, sans dégradation notable.

²²⁹ Coyanis, E. M.; Panayides, J.-L.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5222–5239.

Différents catalyseurs de ruthénium ont été utilisés pour réaliser la réaction de métathèse cyclisante d'alcènes à 5, 6 ou 7 chaînons (Grubbs-I et -II, Hoveyda-Grubbs-I et -II), dans des solvants chlorés (DCE ou DCM) à température ambiante. Du méthanol a ensuite été ajouté, avant introduction dans le milieu réactionnel du réducteur permettant l'hydrogénation de la double liaison C=C formée.

Ces conditions ont été testées sur la pipéridine **252**, en employant les conditions de métathèse optimales développées au cours de notre travail (2* 5 mol% de G-II, DCM, reflux) pour la première étape. Une fois que la réaction a été estimée complète (suivi par CCM, environ 5 h), la solution a été refroidie à température ambiante (sous atmosphère d'azote) puis le méthanol et le Bu₄NBH₄ (2 équiv.) sont introduits.²³² Après 1,5 h le produit hydrogéné **271** avait été partiellement formé (d'après l'analyse du mélange réactionnel par CCM, **271** plus polaire que le produit de métathèse **256**) mais la conversion n'était pas totale. L'ajout de 2 fois 2 équivalents de Bu₄NBH₄ a été nécessaire pour convertir complètement **256** en **271** (sur une durée de 17 h). Après purification par chromatographie, l'indolizidine souhaitée (**271**) a été obtenue avec un rendement de 71% sur 2 étapes (réaction de métathèse et hydrogénation, Schéma 111). Ce rendement est identique à celui obtenu lorsque la métathèse et l'hydrogénation sont réalisées en deux étapes séparées, avec purification intermédiaire de **256** (71%, Schémas 103 et 108).

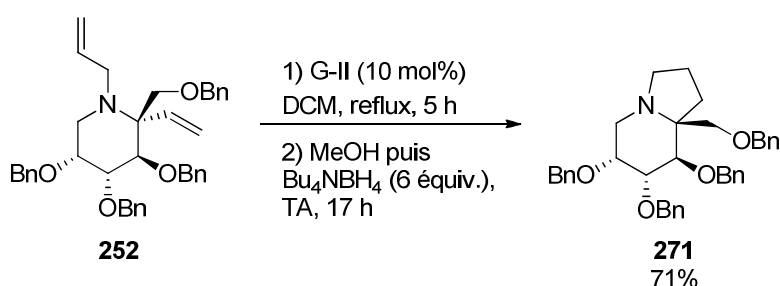


Schéma 111

Suite à ce résultat encourageant, la méthode de cyclisation / hydrogénation de Peese a aussi été appliquée aux *N*-allyl-2-vinylpipéridines issues du L-sorbose, **254** et **255** (Schéma 112, Tableau 28). À partir de **254**, l'indolizidine **273** a aussi été isolée avec un bon rendement de 76% (Tableau 28, entrée 2) dans les mêmes conditions que celles précédemment employées (5 mol% G-II, DCM, reflux, 3 h ; puis MeOH, 8 équiv. de Bu₄NBH₄, 17,5 h). On note cependant qu'un large excès d'hydrure a encore été nécessaire pour assurer une hydrogénation complète de l'intermédiaire **258**.

²³² Nous avons fait le choix de ce réducteur pour sa meilleure solubilité dans le milieu réactionnel que NaBH₄, permettant des réductions plus rapides.

Dans le cas de la transformation de **255** en **274** (Tableau 28, entrée 3), la réaction de métathèse s'est bien déroulée (5 mol% G-II, DCM, reflux, 2 h), cependant lorsque les conditions d'hydrogénation ont été appliquées (MeOH, Bu₄NBH₄ (10 équiv. au total, 43 h)) la conversion n'a pas été complète. L'analyse par RMN-¹H du produit brut isolé a confirmé l'obtention d'un mélange de **259** et **274** dans une proportion de 20:80, accompagnés de produits de dégradation (Tableau 28, entrée 3). La même réaction a été reproduite en remplaçant le Bu₄NBH₄ par du NaBH₄ (9 équiv.), mais après 41 h de réaction, un mélange de produits **259** et **274** (40:60) a encore été obtenu (Tableau 28, entrée 4).

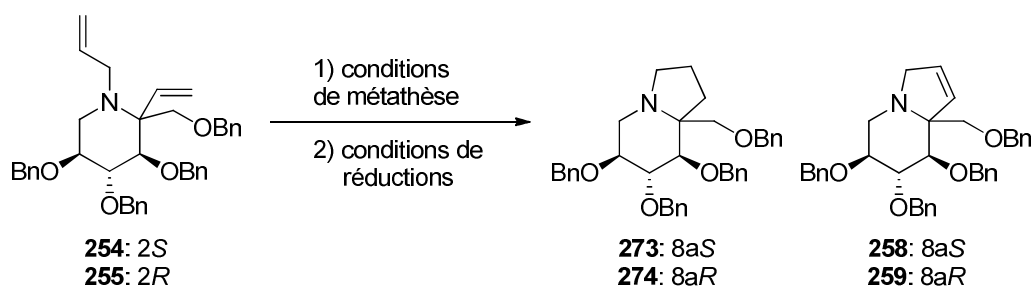


Schéma 112

entrée	pipéridine	conditions de métathèse	conditions de réduction	résultat
1	252	G-II (10 mol%), DCM, reflux, 5 h	MeOH, Bu ₄ NBH ₄ (6 équiv.), 17 h	271 (71%) ^[a]
2	254	G-II (5 mol%), DCM, reflux, 3 h	MeOH, Bu ₄ NBH ₄ (8 équiv.), 17,5 h	273 (76%) ^[a]
3	255	G-II (5 mol%), DCM, reflux, 2 h	MeOH, Bu ₄ NBH ₄ (10 équiv.), 43 h	259:274 (20:80) ^[b]
4	255	G-II (5 mol%), DCM, reflux, 2 h	MeOH, NaBH ₄ (9 équiv.), 41 h	259:274 (40:60) ^[b]

[a] rendement sur 2 étapes, après purification sur gel de silice ; [b] conversion d'après la RMN-¹H du produit brut.

Tableau 28

Les résultats rassemblés dans le Tableau 28 semblent indiquer que l'hydrogénation est sensible à l'encombrement stérique au voisinage de la double liaison C=C créée lors de la réaction de métathèse. En effet, l'hydrogénation de **259** (formée à partir de **255**) de configuration 8aR est plus difficile que celle de **256** et de **258**, de configuration 8aS. La configuration en position 8a des indolizidines 1,2 insaturées a très certainement des conséquences importantes sur la conformation de ces bicycles, et sur l'accessibilité de leur double liaison aux catalyseurs d'hydrogénation. Cette différence de réactivité entre les bicycles **256** et **257** d'une part et **258** et **259** d'autre part n'avait pas été remarquée lorsque

l'hydrogénation était conduite dans des conditions classiques, en présence de Pd sur charbon, dans le méthanol à température ambiante (cf paragraphe V.4.d).

L'enchaînement de l'étape de métathèse et d'hydrogénation « en un seul pot » a permis d'isoler les indolizidines saturées **271** et **273** de configuration 8a*S* avec de bons rendements (respectivement 71 et 76%), en économisant une étape de traitement et de purification intermédiaire. Il faut tout de même noter que cette transformation, dans les conditions décrites récemment par Peese, a nécessité l'emploi d'un excès de Bu₄NBH₄ (6-10 équiv. au total), et n'a pas pu être appliquée à une préparation directe et efficace de **274** à partir de **255**, de configuration 2*R*. Les conditions précédemment décrites par Grubbs n'ont pas permis la réduction de l'indolizidine insaturée **256** en **271**, mais un seul essai a été effectué dans le dichlorométhane, qui n'a pas permis un chauffage à 70 °C pour l'étape de réduction. Cette méthode devrait être ressayée sur les *N*-allyl-2-vinylpipéridines **252-255**, en employant le dichloroéthane comme solvant, pour se placer exactement dans les conditions décrites par Grubbs.

V.5. Hydrogénolyse des éthers benzyliques

Les indolizidines **256-259**, dont la synthèse est présentée dans le paragraphe précédent, peuvent être transformées directement en iminosucres par hydrogénolyse de leurs éthers benzyliques en hydroxyles. Cette transformation classique peut être effectuée sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'une quantité catalytique de métaux de transition (palladium en général). Différentes sources de palladium (Pd/C^{206e,233}, PdCl₂/C^{234,235}, Pd(OH)₂/C^{125,236}) ont été employées pour l'hydrogénolyse d'éthers benzyliques présents sur des squelettes indolizidine. Là encore, la présence d'un acide (ex: HCl) dans le milieu réactionnel est souvent nécessaire pour protonner l'atome d'azote et éviter que celui-ci n'empoisonne le catalyseur (sauf lorsque que l'atome d'azote est lié à un groupement électroattracteur²³⁶). Le dihydrogène peut être introduit sous forme gazeuse (bouteilles commerciales) ou généré *in situ* à partir d'acide formique.²³³

Les indolizidines 1,2-insaturées **256-259**, devraient pouvoir être transformées directement en indolizidines saturées polyhydroxylées, par hydrogénation de la double liaison 1,2 concomittante à la débenzylation. Dans un premier temps, nous avons choisi l'indolizidine 1,2-insaturée **256** comme substrat modèle pour mettre au point les conditions

²³³ Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761–1767.

²³⁴ Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725–2732.

²³⁵ Davis, A. S.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3139–3143.

²³⁶ Gupta, P.; Pal, A. P. J.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1166–1175.

d'hydrogénation et d'hydrogénolyse (Schéma 113, Tableau 29). Dans les conditions utilisées par Mootoo pour *O*-débenzyler un précurseur de la castanospermine (HCO_2H , 4,8 équiv. de Pd/C, MeOH)²³³, le produit d'hydrogénation **271** a été formé majoritairement après 18 h à température ambiante. Son analyse par RMN-¹H (produit brut) a cependant montré qu'il était contaminé par plusieurs produits non identifiés (Tableau 29, entrée 1).

Lorsque la même indolizidine insaturée **256** a été placée sous 1 atmosphère de H₂, en solution dans le MeOH, en présence de 3 équiv. de HCl (solution dans l'éther, MeOH) et de Pd/C (0,9 équiv.) (conditions proches de celles employées par Vasella pour débenzyler une indolizidine tribenzylée)¹²⁵, un résultat similaire a été obtenu (Tableau 29, entrée 2). Même sous pression d'hydrogène (5 bars) aucune débenzylation n'a été observée dans ces conditions (Tableau 29, entrée 3). Ce n'est qu'en utilisant l'hydroxyde de palladium (Pd(OH)₂/C, 1,5 équiv.) comme catalyseur, sous 5 bars de H₂ et en présence de HCl (2 équiv., solution dans l'éther) dans le MeOH que le produit désiré **181** a été isolé, après une nuit de réaction à température ambiante (Tableau 29, entrée 4). L'indolizidine tétrahydroxylée **181** a été purifiée par chromatographie sur résine acide (DOWEX 50W-X8), pour être isolée avec un excellent rendement de 99%.

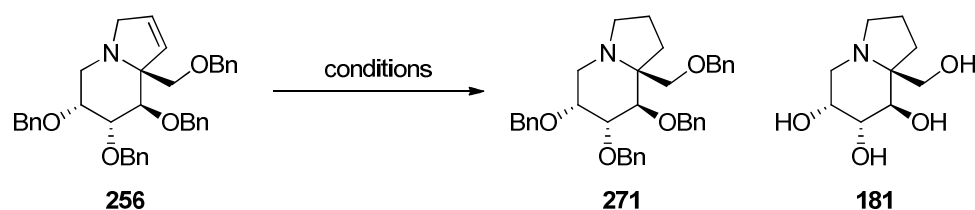


Schéma 113

entrée	conditions	résultat
1	HCOOH (75 équiv.), Pd/C (4,8 équiv.), MeOH, TA, 18 h	271 + dégradation
2	H ₂ (1 atm.), Pd/C (0,9 équiv.), HCl (3 équiv.), MeOH, TA, 16 h 30	271 + dégradation
3	H ₂ (5 bars), Pd/C (0,9 équiv.), HCl (3 équiv.), MeOH, TA, 48 h	271 + dégradation
4	H ₂ (5 bars), Pd(OH) ₂ /C (1,5 équiv.), HCl (2 équiv.), MeOH, TA, 1 nuit	181 (99%) ^[a]

[a] rendement en produit isolé.

Tableau 29

Dans les mêmes conditions (Tableau 29, entrée 4) les indolizidines 1,2-insaturées **257-259** ont également été transformées en indolizidines tétrahydroxylées diastéréoisomères **182-184** avec de très bons rendements (80%-89%, Schéma 116).

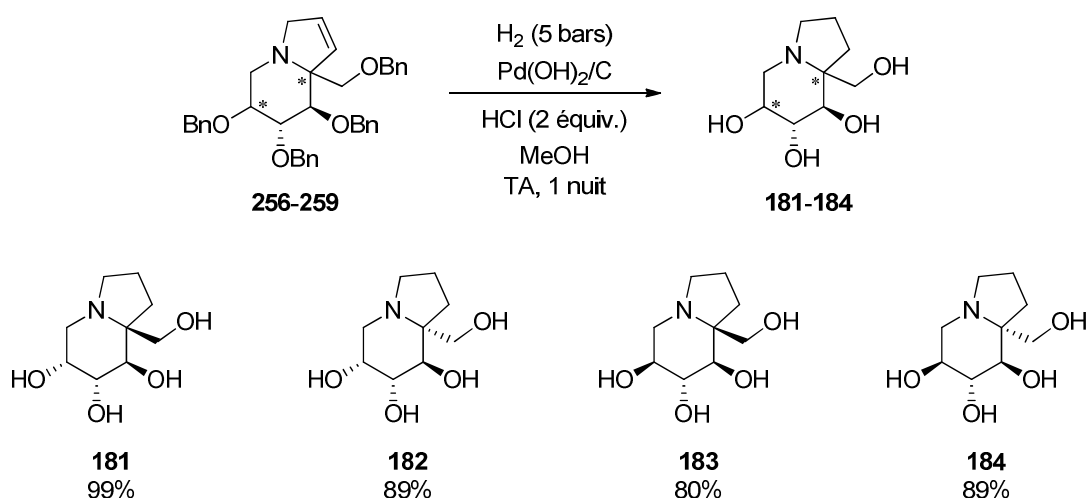


Schéma 114

Nous avons ainsi trouvé des conditions pour accéder aux premières cibles visées. Leur activité en tant qu'inhibiteurs de glycosidases sera présentée dans le chapitre IV.

V.6. Conclusion

En utilisant 5-10 mol% de catalyseur de G-II, à reflux du DCM, les pipéridines **252-255** ont pu être transformées, avec de bons rendements, en bicycles **256-259**. L'utilisation d'un catalyseur de bonne qualité est indispensable pour éviter la réaction parasite d'isomérisation du groupe *N*-allyle (sauf dans le cas de la formation de **259**). Les produits ainsi obtenus sont peu stables, et doivent être stockés sous atmosphère inerte et sans traces d'acides pour éviter leur dégradation. Une hydrogénation de la double liaison du cycle à 5 chaînons de l'indolizidine (H₂, Pd/C cat., MeOH) a permis l'obtention des indolizidines saturées **271-274**, beaucoup plus stables que leurs précurseurs **256-259**. En remplaçant le catalyseur par du Pd(OH)₂/C et en utilisant un excès de HCl comme additif, l'hydrogénation de la double liaison 1,2 a été effectuée en même temps que l'hydrogénéolyse des éthers benzyliques des bicycles **256-259**, et les iminosucres **181-184** ont pu être isolés directement, avec de très bons rendements (80-99%).

L'obtention des indolizidines insaturées **256-259** a marqué le franchissement d'une étape clé dans notre stratégie de synthèse d'indolizidines substituées en position 8a, suite à laquelle nous avons pu obtenir les premières indolizidines polyhydroxylées cibles. La présence d'une double liaison « fonctionnalisable » dans les bicycles **256-259** permettait également d'envisager la synthèse d'autres indolizidines hautement fonctionnalisées à partir de ces intermédiaires avancés. Parmi les transformations envisageables, nous nous sommes

particulièrement intéressés à la dihydroxylation de leur double liaison pour accéder à de nouvelles structures potentiellement glycomimétiques.

VI. DIHYDROXYLATION DES INDOLIZIDINES 1,2-INSATURÉES 256-259

Les quatre indolizidines **181-184** précédemment synthétisées devaient déjà posséder des propriétés glycomimétiques grâce à leur structure cyclique tétrahydroxylée. Cependant, notre voie de synthèse de ces composés, impliquant les intermédiaires **256-259**, permet d'envisager la synthèse d'autres indolizidines, différentes de **181-184** au niveau de leur cycle à 5 chaînons.

La dihydroxylation stéréosélective des indolizidines insaturées **256-259** pourrait permettre de synthétiser des indolizidines substituées en position 8a, hexahydroxylées. À notre connaissance, aucune indolizidine portant un aussi haut degré de fonctionalisation n'a encore été synthétisée. Les molécules **256-259** étant relativement rigides, nous espérons pouvoir observer une bonne sélectivité faciale, avec une diastéréosélection qui pourrait être induite par la nature des substrats.

VI.1. Dihydroxylation en conditions "classiques"

La méthode la plus classique pour transformer un alcène en diol, est la dihydroxylation dite « de Sharpless », basée sur l'utilisation de dérivés de l'osmium au degré d'oxydation VIII.²³⁷ Lorsqu'une énantiosélectivité n'est pas recherchée parce que le substrat lui-même peut induire une sélectivité faciale, les conditions habituelles pour réaliser ce type de transformation consistent à traiter un alcène en solution dans un solvant protique (souvent du *t*BuOH ou un mélange acétone:eau) par une quantité catalytique (0,1-1 mol %) de tétraoxyde d'osmium (OsO₄), en présence d'une quantité stœchiométrique de co-oxydant (souvent un oxyde d'amine tertiaire ou un peroxyde). Le rôle de ce dernier est de régénérer de l'osmium (VIII) à partir d'osmium (VI) (provenant de la réaction d'OsO₄ avec l'alcène) et de permettre l'emploi de quantités catalytiques de OsO₄, qui est un réactif très toxique et onéreux. Le mécanisme proposé Schéma 115 est communément admis pour cette transformation.

²³⁷ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

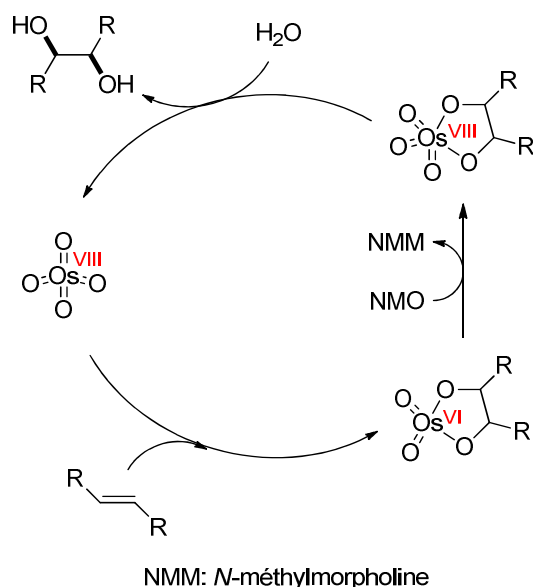


Schéma 115

Notre étude de la dihydroxylation des indolizines 1,2-insaturées a été réalisée sur l'intermédiaire **259**. Tout d'abord, cet intermédiaire **259** a été mis en présence d'une quantité catalytique de OsO₄ (0,6 équiv.), de la NMO (2 équiv.) dans un mélange acétone:H₂O (Schéma 116, Tableau 30, entrée 1).²³⁸ Les réactifs ont été introduits à 0 °C (1 h), puis le mélange réactionnel a été agité pendant 1 nuit à température ambiante (13 h). Dans ces conditions, le diol **275** a été isolé avec un rendement de 20% après purification, sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Aucun autre diol (diastéréoisomère) n'a été identifié parmi les composés qui étaient présents dans le produit brut. Par contre, des produits secondaires, en quantités non négligeable, ont été isolés après chromatographie, tels que le lactame **266** (14%) qui résulte de l'oxydation en alpha de l'atome d'azote de l'indolizidine 1,2-insaturée **259** ou encore le produit **270** (18%) qui résulte de l'isomérisation de la double liaison de **259**. Nous avons déjà noté la formation de ces deux composés par dégradation de **259** lors du stockage (cf. paragraphe V.4.c). Dans le but de limiter leur formation, un autre essai de dihydroxylation a été réalisé dans des conditions similaires, mais en maintenant la température à 0 °C, pendant 30 h (suivi par CCM de la conversion du produit de départ). Malheureusement, malgré une consommation totale du produit de départ **259**, le produit désiré **275** n'a pas été détecté par analyse en RMN du produit brut isolé. Seuls les produits **266** et **270** ont été identifiés dans le mélange assez complexe obtenu, dans une proportion 1,3:1 (Tableau 30, entrée 2).

²³⁸ Protocole expérimental inspiré de : Wang, N.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2639–2649.

En présence de $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0,5 équiv.), de NMO (1,6 équiv.) dans un mélange acétone:H₂O (température de 0 °C à température ambiante)²³⁹ le produit de départ **259** a été très peu consommé, et seule une trace de diol **275** a pu être décelée par analyse du produit brut en RMN (Tableau 30, entrée 3). De même, lorsque les réactifs de dihydroxylation asymétrique AD mix- α et AD mix- β ont été employés en présence de méthylsulfonamide dans un mélange *t*BuOH:H₂O²⁴⁰ aucun produit de dihydroxylation n'a été détecté, l'indolizidine 1,2-insaturée **259** a été entièrement récupérée et de manière surprenante les produits secondaires observés précédemment (**266** et **270**) n'ont pas été identifiés (Tableau 30, entrées 4 et 5).

Finalement, des conditions de dihydroxylation dites « flash » ont également été testées.²⁴¹ Dans ce cas, l'oxydant est le tétraoxyde de ruthénium (RuO₄), généré *in situ* par oxydation de Ru(III) (RuCl₃·xH₂O, introduit en quantité catalytique) par le periodate de sodium (NaIO₄, réactif peu cher et non toxique), dans un mélange CH₃CN:H₂O. Après 5 h d'agitation du milieu réactionnel à 0 °C, une quantité importante de produit de départ **259** était toujours présente, et le seul autre produit identifiable a été le produit d'isomérisation **270** (**259:270**= 7:3, Tableau 30, entrée 6).

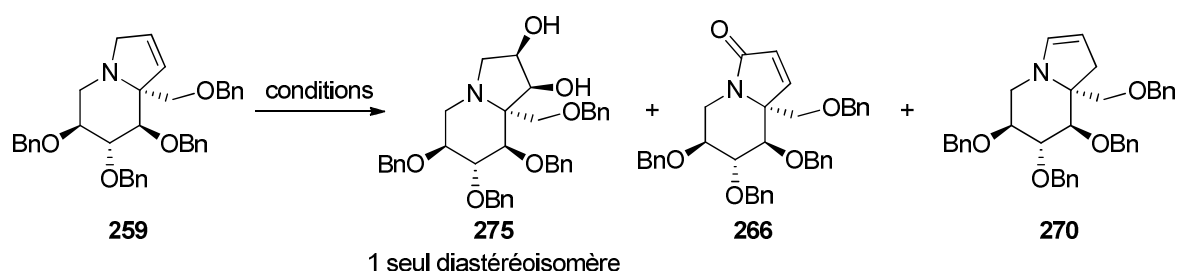


Schéma 116

²³⁹ Protocole expérimental inspiré de : Lennartz, M.; Steckhan, E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 675–680.

²⁴⁰ Protocole expérimental inspiré de : Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4325–4329.

²⁴¹ Protocole expérimental inspiré de : Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4081–4084.

entrée	conditions	résultat
1	OsO ₄ (0,6 équiv.), NMO (2 équiv.), acétone:H ₂ O, 0 °C (1 h) puis TA (13 h)	275 (20%) ^[a] , 266 (14%) ^[a] , 270 (18%) ^[a]
2	OsO ₄ (0,6 équiv.), NMO (1,8 équiv.), acétone:H ₂ O, 0 °C, 30 h	266:270 (1,3:1) ^[b]
3	K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O (0,5 équiv.), NMO (1,6 équiv.), acétone:H ₂ O, 0 °C à TA (45 h)	259, 275 (trace)
4	AD mix- α , CH ₃ SO ₂ NH ₂ (1,9 équiv.), <i>t</i> BuOH:H ₂ O, 0 °C à TA (24 h) puis 50 °C (1 h)	259
5	AD mix- β , CH ₃ SO ₂ NH ₂ (2 équiv.), <i>t</i> BuOH:H ₂ O, 0 °C à TA (18,5 h) à 40 °C (6,5 h)	259
6	NaIO ₄ (1,5 équiv.), RuCl ₃ .xH ₂ O (0,3 équiv.), CH ₃ CN:H ₂ O, 0 °C, 5 h	259:270 (7:3) ^[b]

[a] rendement isolé ; [b] rapport déterminé par analyse en RMN-¹H du produit brut

Tableau 30

Ainsi, bien que des exemples de dihydroxylation de doubles liaisons incluses dans un cycle pyrroline²⁴² (voire indolizine^{162,206b,206c,238,240,243}) existent dans la littérature, la dihydroxylation des indolizidines 1,2-insaturées **256-259** semble être plus difficile que ce que nous pensions initialement. Les difficultés rencontrées peuvent être liées à l'encombrement associé à la présence du centre quaternaire en jonction de cycle, qui gênerait la dihydroxylation. De plus, les indolizidines insaturées de départ **256-259** sont instables, et semblent particulièrement sensibles à une dégradation en conditions oxydantes, ce qui ne facilite pas l'obtention des diols attendus.

VI.2. Origine des produits secondaires et essais d'optimisation

L'oxydation d'amines tertiaires en amides ou lactames a déjà été rapportée en présence de réactifs comme RuO₄²⁴⁴, MnO₂²⁴⁵, KMnO₄²⁴⁶, Hg(OAc)₂²⁴⁷, Cu(batho)₂²⁴⁸ et plus récemment par Liotta²⁴⁹ et coll., en présence de OsO₄. D'après le mécanisme d'oxydation proposé par cette équipe, la transformation de **259** en **266** ferait intervenir la formation d'un

²⁴² (a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 719–722. (b) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084–10085. (c) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.

²⁴³ (a) de Vicente, J.; Arrayás, R. G.; Cañada, J.; Carretero, J. C. *Synlett* **2000**, *1*, 53–56. (b) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774–7780. (c) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6273–6276. (d) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J. -F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742.

²⁴⁴ Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5515–5521.

²⁴⁵ Henbest, H. B.; Thomas, A. *J. Chem. Soc. Resumed* **1957**, 3032–3039.

²⁴⁶ Forrest, J.; Tucker, S. H.; Whalley, M. *J. Chem. Soc. Resumed* **1951**, 303–305.

²⁴⁷ Leonard, N. J.; Morrow, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 371–375.

²⁴⁸ Wang, F.; Sayre, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 248–255.

²⁴⁹ Sletten, E. M.; Liotta, L. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1335–1343.

complexe **276** formé par coordination du OsO_4 sur l'amine tertiaire **259** (Schéma 117). Ensuite il y aurait formation d'un iminium (**277**) qui pourrait subir une attaque nucléophile d'une molécule d'eau pour former **278**. Une seconde coordination de OsO_4 sur **278** serait possible pour engendrer la formation de l'iminium **279** qui après prototypie donnerait le composé **266**.

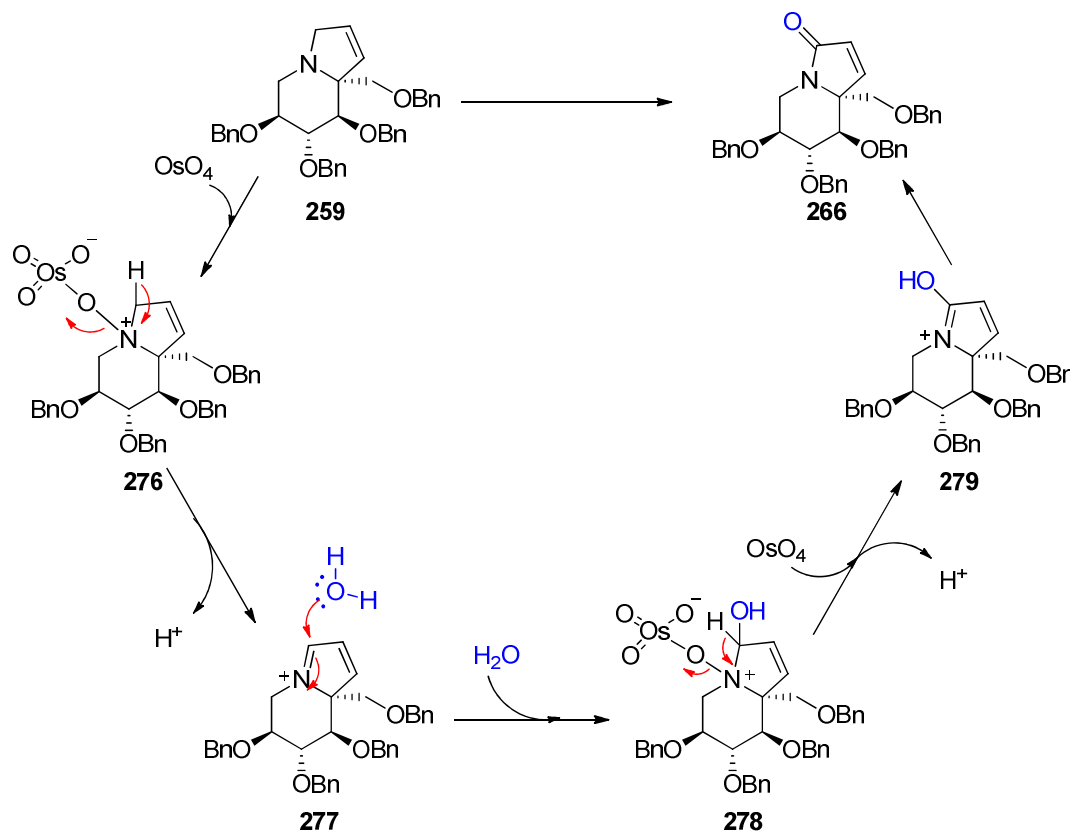


Schéma 117

Si ce mécanisme est responsable de la formation du lactame **266** lors des essais de dihydroxylation de **259**, une quaternarisation de l'amine tertiaire, par ajout d'un acide, devrait empêcher la formation du complexe **276** et donc inhiber la formation de **266**.

Afin de tester cette hypothèse, des essais de dihydroxylation de **259** ont été réalisés en présence de différents acides (Schéma 118, Tableau 31). Le composé **259** en solution dans le solvant de réaction, a été d'abord mis en contact de l'acide à température ambiante pendant 15 min puis les oxydants ont été introduits. Le premier essai effectué, la dihydroxylation par le système OsO_4 cat. / NMO après précomplexation de **259** avec $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ a permis d'isoler le composé **275** (24%, légèrement supérieur à celui obtenu sans acide) et le composé **270** avec un rendement de 27% (Tableau 31, entrée 1). Même si ce rendement n'est pas encore satisfaisant, il était encourageant de constater que le lactame **266** n'était plus formé dans ces

nouvelles conditions. Par contre, ces dernières n'ont pas permis d'éviter l'isomérisation de **259** en **270**. Un résultat similaire a été obtenu lorsque **259** a été traité par HCl (1,1 équiv.) avant d'introduire les réactifs d'oxydation (Tableau 31, entrée 2) : le diol souhaité **275** a été isolé avec un rendement légèrement meilleur (37%) et moins de produit d'isomérisation **270** a été récupéré (15%). Par contre, lorsque l'acide citrique²⁵⁵ a été employé comme additif dans les conditions de dihydroxylation, le produit de départ **259** n'a pas du tout réagi : il n'a été ni oxydé en diol **275**, ni transformé en produits non désirés **266** et **270**, même après un long temps réactionnel.

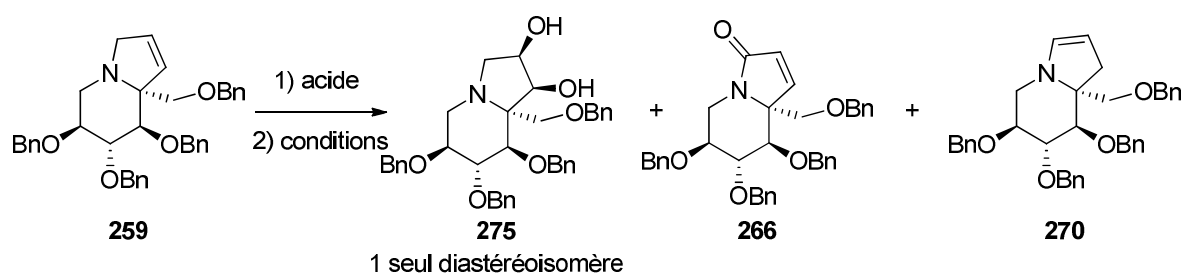


Schéma 118

entrée	acide (équiv.)	conditions	résultat
1	Ti(OiPr) ₄ (1,4)	OsO ₄ (0,6 équiv.), NMO (2 équiv.), acétone:H ₂ O, TA (19,5 h)	275 (27%) ^[b] , 270 (24%) ^[b]
2	HCl (1,1) ^[a]	OsO ₄ (0,6 équiv.), NMO (2,3 équiv.), acétone:H ₂ O, TA (13,5 h)	275 (38%) ^[b] , 270 (15%) ^[b]
3	acide citrique (1,1)	OsO ₄ (0,1 équiv.), NMO (1,1 équiv.), <i>i</i> BuOH:H ₂ O, TA (19 h) puis 50 °C (1 h) puis TA (103 h) puis 50 °C (17 h)	259

[a] une solution de HCl 2 M dans l'éther est ajoutée sur l'indolizidine **259**, le mélange est agité 10 min à température ambiante puis l'éther est évaporé avant utilisation des conditions de dihydroxylation ; [b] rendement après purification sur gel de silice.

Tableau 31

VI.3. Tentative de métathèse cyclisante et dihydroxylation “en un seul pot”

En 2006, les groupes de Blécher et Snapper ont indépendamment publié des conditions pour enchaîner métathèse cyclisante et dihydroxylation de l'alcène formé, sans l'isoler, en employant des oxydants autres que OsO₄.²⁵⁰ Cette approche nous paraissait très intéressante pour contourner les problèmes associés à l'instabilité des intermédiaires **256-259**, et nous avons soumis la *N*-allyl-2-vinyl-pipéridine **252** aux conditions proposées par Blécher.^{250a} Celle-ci a été dans un premier temps traitée par le catalyseur de G-II (10 mol%)

²⁵⁰ (a) Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900–1903. (b) Scholte, A. A.; AN, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4759–4762.

dans le DCM au reflux pendant 3,5 h (conditions optimales précédemment développées), puis lorsque **252** a été totalement convertie en **256** (suivi par CCM) le DCM a été évaporé sous un flux d'argon et remplacé par un mélange de solvants, CH₃CN:AcOEt:H₂O (3:3:1). À cette solution a été ajoutée une quantité catalytique de chlorure d'ytterbium hexahydraté (YbCl₃.6H₂O, 0,3 équiv.) et le mélange a été refroidi à 0 °C. Pour terminer, l'oxydant (NaIO₄, 1,7 équiv.) a été additionné à cette température, le mélange réactionnel a été maintenu à 0 °C pendant 2 h 30, puis à température ambiante pendant 2 h, aucune évolution n'étant observée par CCM (Schéma 119). L'analyse en RMN-¹H du produit brut isolé n'a pas permis d'identifier le diol attendu dans le mélange complexe de produits formés, qui n'ont pu être identifiés.

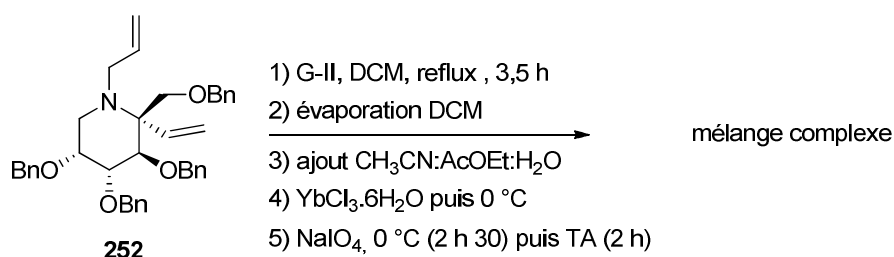


Schéma 119

Des conditions employant du chlorure de cérium (CeCl₃) à la place YbCl₃.6H₂O (conditions employées par Snapper)^{250b} ont également été utilisées pour transformer la pipéridine **252**. La réaction de métathèse (5 mol% de G-II, DCM, reflux) a bien fonctionné et semble totale après 4 h 40 d'agitation. Après évaporation du DCM (flux d'argon), ajout de CH₃CN:AcOEt:H₂O (3:3:1), de CeCl₃ (0,3 équiv.) et agitation à 0 °C, l'oxydant NaIO₄ (1,2 équiv.) a été introduit dans le milieu réactionnel. Après 8 h de réaction entre 0 °C et la température ambiante, le produit brut formé a été analysé par RMN-¹H. Les produits principaux qui ont pu être identifiés sont les composés **256** et son isomère **267** présents dans un rapport 40:60 (Schéma 120). L'isomérisation du produit **256** en énamine **267** a été observée pour la première fois lors de cet essai, le composé **267** a pu être caractérisé par RMN-¹H et ¹³C après purification par chromatographie.

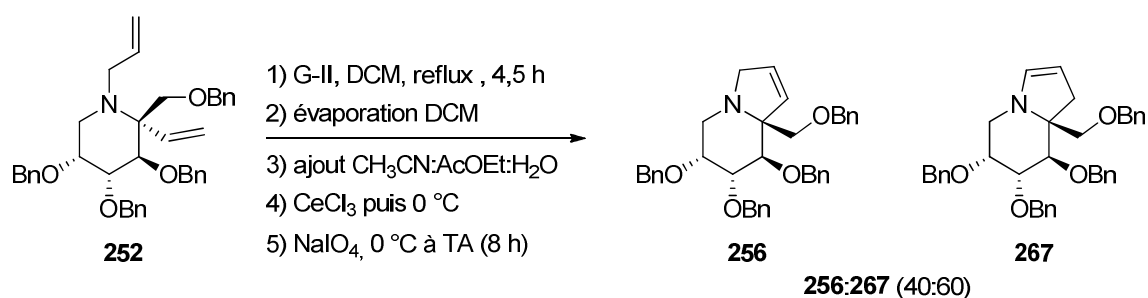


Schéma 120

Les conditions de dihydroxylations précédemment utilisées (conditions classiques ou conditions en un seul pot) ne nous ont pas permis d'isoler les produits dihydroxylés souhaités avec de bons rendements et de nombreuses difficultés ont été rencontrées. Il a été compliqué de suivre les réactions par CCM (problème lors de la révélation des plaques lors de l'utilisation de OsO₄). Des pertes importantes de masse ont été observées lors des purifications, ceci pouvant expliquer les faibles rendements observés. Nous avons alors émis l'hypothèse que les mauvais rendements et les problèmes de purification proviendraient d'une possible grande stabilité du complexe OsO₄-**259**. D'une part celle-ci limiterait le turn-over de la réaction d'oxydation, et d'autre part elle rendrait l'isolement des diols attendus difficile, si l'eau présente dans le milieu réactionnel ou ajoutée lors de la neutralisation de OsO₄ (solution saturée de NaHSO₃) ne suffit pas à hydrolyser ces complexes. Afin d'évaluer la validité de cette hypothèse, nous avons cherché à isoler le complexe osmique, puis à définir des conditions d'hydrolyse pour récupérer le produit dihydroxylé souhaité.

VI.4. Isolement et hydrolyse de complexes osmiques

En 2013, Jarosz et coll. ont rapporté la synthèse de l'azaspiro[4.5]décane **283** à partir du diène **280**.²⁵¹ Une réaction de métathèse cyclisante a permis l'obtention du composé spiro **281** avec un bon rendement de 87%. La dihydroxylation de **281** en présence d'une quantité catalytique de OsO₄ dans les conditions classiques s'avérant très peu efficace, les auteurs ont employé, pour réaliser cette dihydroxylation, une variante des conditions proposées en 1997 par Donohoe.²⁵² Ainsi, une solution d'alcène **281** et de TMEDA (1,9 équiv.) dans le DCM, après avoir été refroidie à -78 °C, a été traitée par une quantité stœchiométrique de OsO₄ (solution 0,1 M dans le *t*BuOH, 1,1 équiv.). Après 15 minutes sous agitation à -78 °C, puis 15 minutes à température ambiante, dans ces conditions anhydres, un complexe TMEDA-osmate-diols **282** a été isolé avec un bon rendement (89%). Ce dernier a été caractérisé après

²⁵¹ Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214–6217.

²⁵² Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027–5030.

purification par chromatographie sur gel de silice. Même s'il est peu courant de voir ce type de complexes isolés, leur stabilité était déjà connue.²⁵³ Le produit **282** a ensuite été transformé en diol **283** (81%) en le traitant par un excès d'éthylène diamine dans le DCM (Schéma 121).

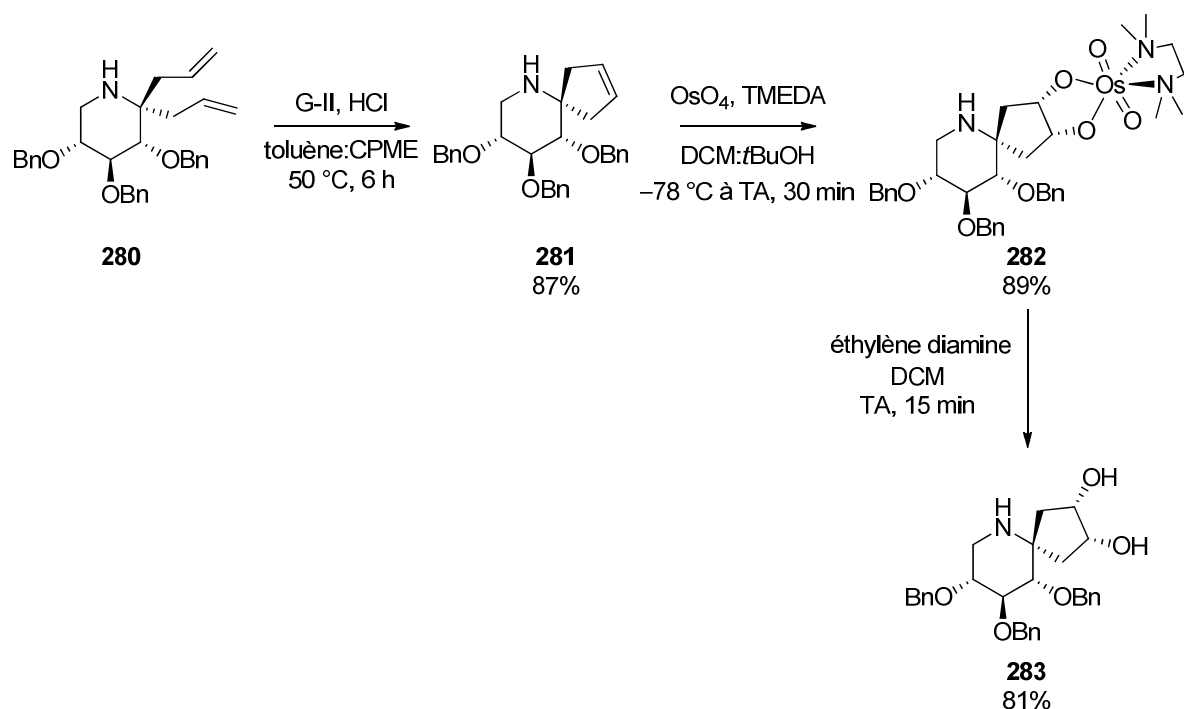


Schéma 121

Nous avons traité le composé **257** dans les conditions décrites par Jarosz (Schéma 122). Dans un premier temps, celui-ci a été partiellement transformé en deux produits plus polaire (analyse du mélange réactionnel par CCM), mais après 1 h 15 à température ambiante, sa conversion restait incomplète. Un nouvel ajout de TMEDA (1,9 équiv.) et de OsO₄ (1,1 équiv.) a permis une conversion totale du produit de départ en 30 minutes. Les solvants ont été évaporés, et l'huile obtenue a été chromatographiée sur gel de silice. Un mélange de deux produits a été isolé (52%), dont l'analyse par spectrométrie de masse nous a confirmé la présence de complexes mixtes d'osmium **284-285** (ESI $m/z = 934 [M+H]^+$, diastéréoisomères possibles). Ce mélange a ensuite été traité par l'éthylène diamine (9 équiv.) dans le DCM, puis hydrolysé en présence d'eau pour donner un mélange de deux produits (non séparables par chromatographie, 73%) dans une proportion 73:27. Le produit majoritaire a été identifié comme étant le produit souhaité **286** d'après l'analyse de ses spectres de RMN-¹H et ¹³C. Le produit minoritaire n'a pu être caractérisé. Une analyse par spectrométrie de masse, du mélange, montre la présence de **286** (APCI $m/z = 596 [M+H]^+$) mais également d'un autre

²⁵³ (a) Rivero, M. R.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992. (b) Lang, Y.; Souza, F. E. S.; Xu, X.; Taylor, N. J.; Assoud, A.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5429.

produit (APCI $m/z = 610 [M+H]^+$). La masse du produit minoritaire pourrait correspondre au lactame **264** (cf. V.4.c), mais la comparaison des spectres RMN- ^1H du mélange obtenu et du lactame **264** montre que ce dernier ne fait pas parti du mélange. Nous supposons que le produit minoritaire pourrait être le composé **287** qui résulterait de l'oxydation du diol minoritaire libéré, en lactame, après hydrolyse du complexe **285**.

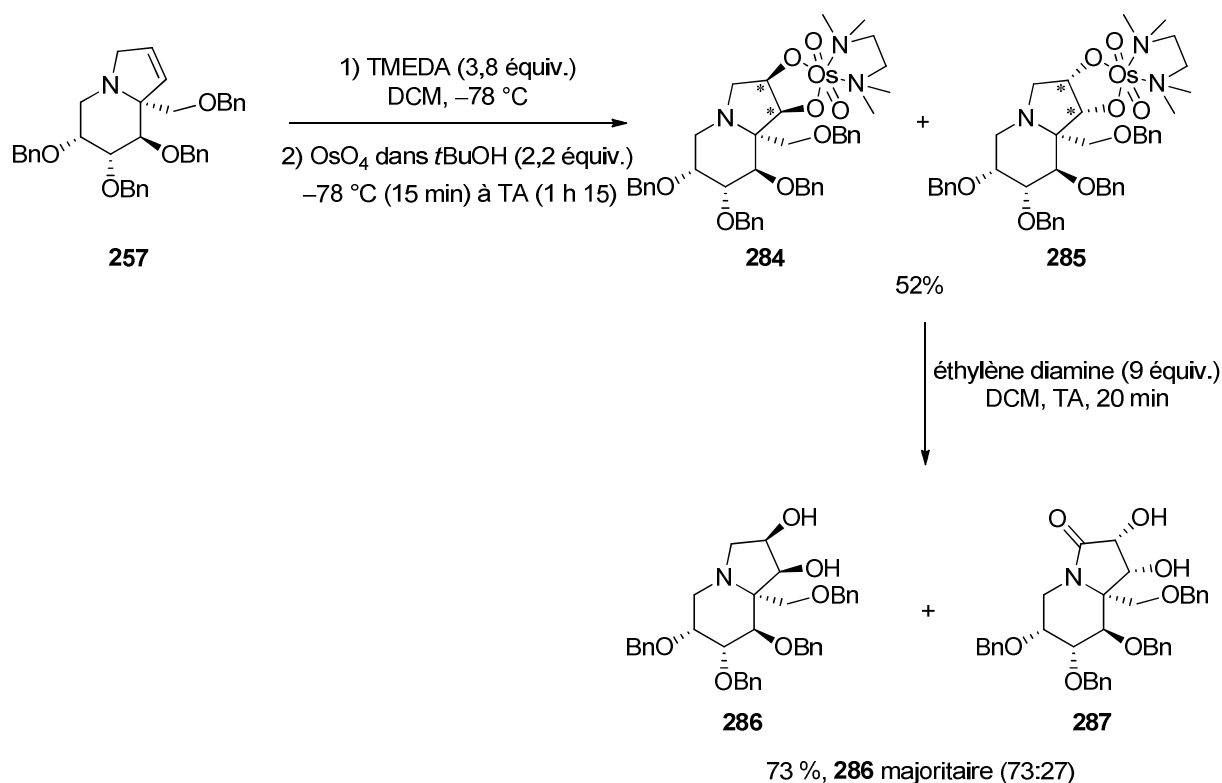


Schéma 122

Par la suite, la formation du complexe osmium à partir de **257** et son hydrolyse ont été effectuées sans purification intermédiaire. Différents essais ont été réalisés, en faisant varier la température de l'osmylation (dans le but de réduire la quantité de produit **287** formé) et le temps de traitement des complexes intermédiaires par l'éthylène diamine, pour augmenter le rendement en diol souhaité **286** (Schéma 123, Tableau 32). Lorsque la solution de OsO_4 dans *t*BuOH a été additionnée lentement (le *t*BuOH a tendance à se solidifier) à une solution de **257** et de TMEDA dans le DCM préalablement portée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis que la température du mélange réactionnel a été augmentée progressivement ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ (15 min) puis $0\text{ }^\circ\text{C}$ (55 min)), une analyse par CCM indiquait que **257** avait été complètement osmylé (plus de produit de départ) après 1 h 10. Après ajout d'éthylène diamine (12 équiv., agitation pendant 15 min), d'eau, extraction et purification par chromatographie sur gel de silice, un mélange des

produits **286** et **287** a été isolé, avec un rendement global de 50% (**286:287** (87:13)) (Tableau 32, entrée 1).

Dans les mêmes conditions d'osmylation de **257** mais avec un temps de décomplexation par l'éthylène diamine de 22 h 30 (au lieu de 15 min), les mêmes produits ont été isolés avec un meilleur rendement de 61%, et un rapport **286:287** de 90:10 (Tableau 32, entrée 2). En réalisant l'osmylation à une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (20 min) puis de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3 h), le composé **257** a été complètement consommé, et après traitement du mélange réactionnel par l'éthylène diamine pendant 15 h à température ambiante le mélange de diols a été isolé avec un rendement global de 50%, et une proportion **286:287** de 91:9 (Tableau 32, entrée 3). Une réaction réalisée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 h 20) puis placée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 min) n'a pas permis d'améliorer le rendement. Une conversion totale du produit de départ est observée après 2 h 20 d'agitation (suivi par CCM), cependant après décomplexation, traitement et purification le diol **286** n'a été isolé qu'avec un rendement approximatif de 34%, contaminé par des traces de **287** (non quantifié).

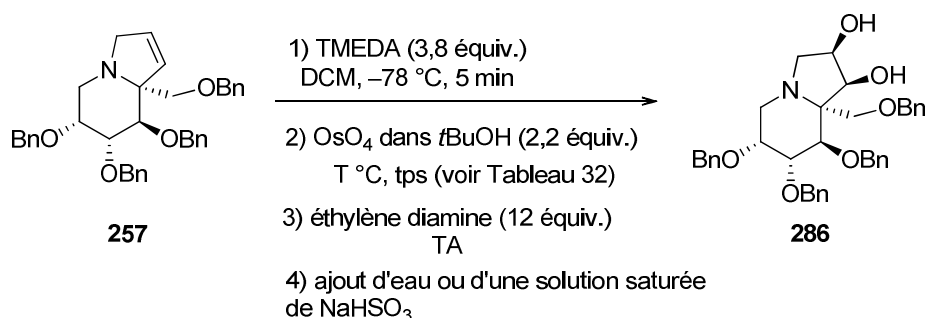


Schéma 123

entrée	température (temps)	temps de contact avec l'éthylène diamine	résultat
1	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15 min) puis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (55 min)	1 h 25 ^[c]	286 (50%) ^[a] , (87:13) ^[b]
2	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (10 min) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h 30)	22 h 30 ^[c]	286 (61%) ^[a] , (90:10) ^[b]
3	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (20 min) puis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3 h)	15 h ^[d]	286 (50%) ^[a] , (91:9) ^[b]
4	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 h 20) puis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 min)	16 h ^[d]	286 (34%) ^{[a],[e]}

[a] rendement isolé de **286** avec le produit minoritaire **287** ; [b] rapport entre **286** et produit minoritaire (**287**) ; [c] ajout d'eau ; [d] ajout d'une solution saturée de NaHSO_3 ; [e] proportion non quantifiée, **287** à l'état de trace.

Tableau 32

Suite à cette rapide optimisation, les conditions que nous avons choisi d'employer pour la dihydroxylation des composés **256**, **258**, **259** sont les suivantes: l'indolizidine 1,2-

insaturée est solubilisée dans le DCM puis est ajoutée la TMEDA (3,9 équiv.). La solution est refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis une solution de OsO_4 dans le $t\text{BuOH}$ (2,2 équiv.) est lentement ajoutée. Après 20 min à cette température, le mélange réactionnel est porté à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agité pendant 3 h. Une fois que la conversion totale du produit de départ est observée par CCM, l'éthylène diamine (12 équiv.) est additionnée, le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante, puis une solution aqueuse saturée de NaHSO_3 est ajoutée, et le mélange est encore agité pendant 16 h (Schéma 124). Dans ces conditions, les composés **288** et **275** ont été obtenus avec un rendement correct de 54% et 62% respectivement, à partir de **256** et **259** (leur analyse par RMN- ^1H montre leur contamination par une impureté, à l'état de trace). Malheureusement lorsque l'intermédiaire **258** a été traité dans ces conditions, le composé **289** n'a pas pu être isolé. Bien que l'osmylation semble avoir lieu (analyse par CCM montrant une conversion totale du produit de départ), la chromatographie du produit brut a toujours conduit à l'isolement d'un mélange complexe de produits non identifiés.

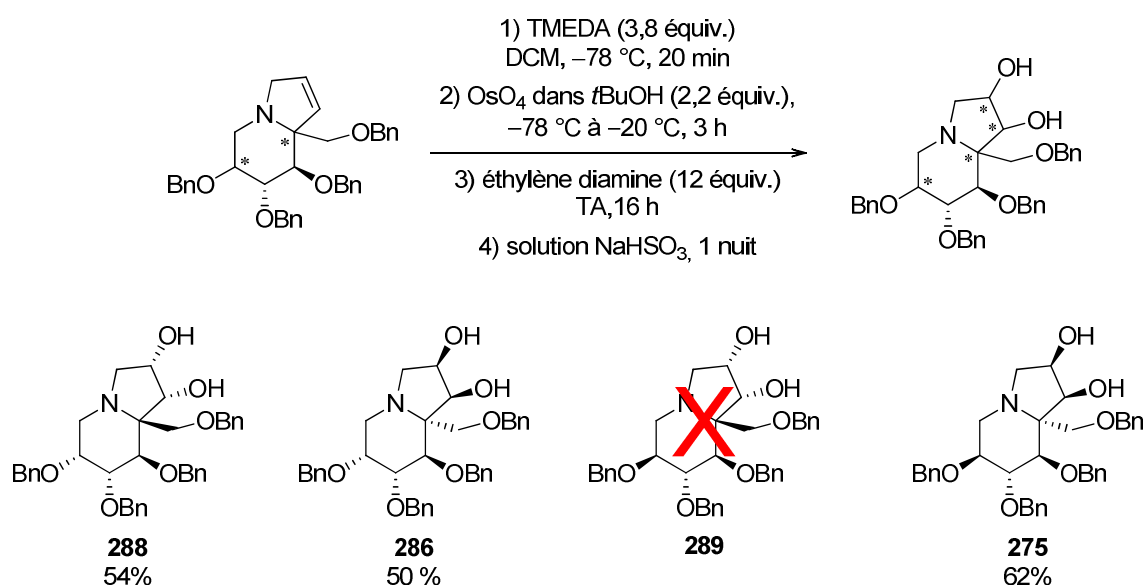


Schéma 124

VI.5. Dihydroxylation du lactame insaturé **266**

Au cours des essais présentés dans le VI.1, ainsi qu'après stockage de l'intermédiaire **259**, le lactame **266** a été formé. En rassemblant différents produits bruts « de récupération » et en les purifiant par chromatographie, nous avons pu obtenir suffisamment de composé **266** pur pour le caractériser et étudier sa dihydroxylation.

Le tétraoxyde d'osmium étant un réactif électrophile, il réagit habituellement mieux avec des oléfines riches en électrons qu'avec des oléfines appauvries, notamment par

conjugaison avec un ester, amide ou lactame. En 2002, Sharpless et coll. ont rapporté que le rendement de la dihydroxylation par le système OsO_4 cat. / NMO d'oléfines appauvries en électrons telles que la *trans*-*N,N*-diméthylcinnamamide était amélioré en présence d'acides (Schéma 125).²⁵⁴ Un acide s'est révélé être plus efficace que les autres: l'acide citrique (50% de rendement sans acide contre 90% avec 1 mol% d'acide citrique).

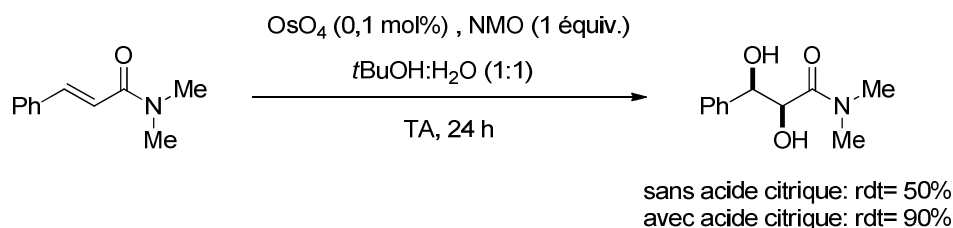


Schéma 125

Les auteurs proposent que l'acide citrique agisse d'une part en neutralisant la 4-méthylmorpholine formée au cours de la réaction (rôle de tampon), et d'autre part comme ligand de l'osmium (Schéma 126). En effet, ces auteurs, en plus du cycle catalytique représenté Schéma 126, proposent un deuxième cycle catalytique alternatif, qui ferait intervenir des espèces « diosmates hydratés » **293** (osmium au degré d'oxydation VI). Ces diosmates hydratés pourraient être hydrolysés pour conduire au diol attendu et à un mono-osmate au degré d'oxydation VI (**290**), qui reviendrait dans le cycle catalytique (**2971**) après oxydation par la NMO. Mais les diosmates **293**, en milieu basique, pourraient aussi être oxydés en espèces **294** (osmium VIII), qui « sortiraient » du cycle catalytique. L'ajout d'acide pourrait alors limiter la formation de ces espèces inactives et promouvoir une meilleure régénération du système oxydant. Par ailleurs, si l'acide citrique sert de ligand chélatant pour l'osmium, la formation d'espèces **293** serait empêchée, et l'osmium présent resterait sous forme active pour la poursuite des cycles catalytiques.

²⁵⁴ Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421–433.

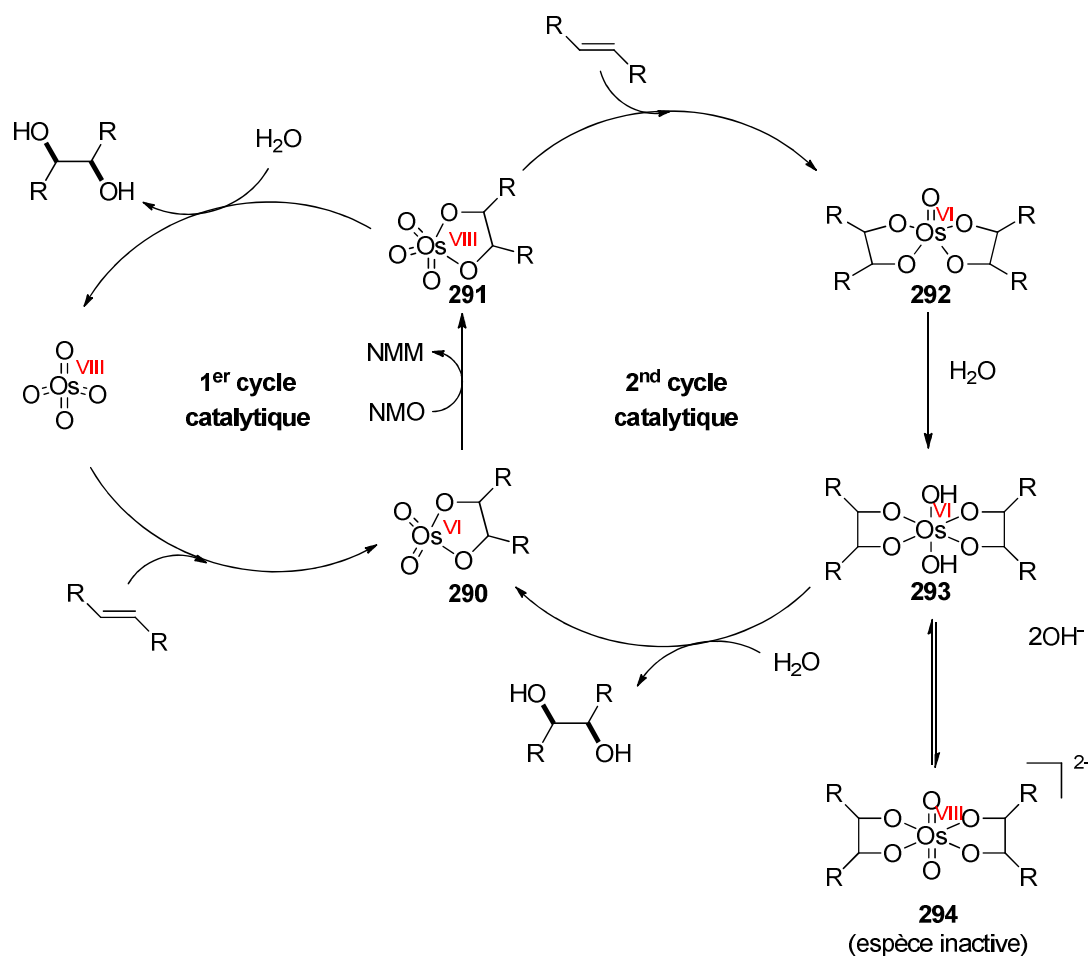


Schéma 126

L'utilisation de l'acide citrique a également été employée lors d'une étape de dihydroxylation de la synthèse de la (-)-unifluorine A.²⁵⁵ Nous avons repris les conditions employées par le groupe de Huang et les avons appliquées au composé **266**. Ce dernier a été mis en réaction avec du OsO₄ (0,7 équiv.) en présence de NMO (2,7 équiv.) et d'acide citrique (1,3 équiv.) dans un mélange *t*BuOH:H₂O. Le suivi de la composition du mélange réactionnel par CCM montrant que **266** ne réagissait pas dans ces conditions à température ambiante, après 18,5 h le mélange réactionnel a été porté à 40 °C pendant 29,5 h. Après traitement et chromatographie, le composé **295** a été isolé comme unique produit, avec un rendement de 46% non optimisé (Schéma 127).

²⁵⁵ Liu, X.-K.; Qiu, S.; Xiang, Y.-G.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4952–4963.

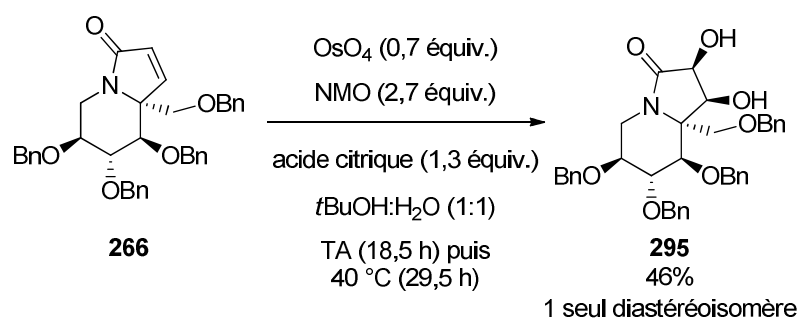


Schéma 127

Lorsque la même réaction a été effectuée en l'absence d'acide citrique (**266** traité par OsO₄ (0,6 équiv.) et NMO (1,9 équiv.) dans un mélange acétone:H₂O au lieu de *t*BuOH:H₂O) le produit **295** n'a jamais été isolé, malgré des durées de réaction relativement longues (0 °C à température ambiante pendant 24,5 h puis 40 °C pendant 1 h).

La dihydroxylation du lactame **266** en présence d'acide citrique et d'une quantité catalytique de OsO₄ avec un rendement non optimisé de 46 % était encourageante, et cette transformation est apparue à ce stade de notre étude comme une alternative intéressante à l'emploi de quantités stœchiométriques de ce réactif, même si elle imposait une étape de réduction de lactame (et probablement la protection préalable des hydroxyles) pour arriver à un produit tel que **275**. Nous avons alors cherché à mettre au point une méthode efficace d'obtention de lactames tels **266** par oxydation des indolizidines insaturées **256-259**.

VI.6. Etude de l'oxydation d'indolizidines 1,2-insaturées en lactames

Les lactames semblant se former sans trop de difficultés à partir des indolizidines 1,2-insaturées (produits observés lors de réactions de dihydroxylation, dégradation des indolizidines 1,2-insaturées), nous avons pensé pouvoir oxyder facilement les indolizidines 1,2-insaturées **256-259**. L'étude a été menée sur le composé **257** pour permettre la formation du lactame **264** (Schéma 128).

L'indolizidine insaturée **257** a tout d'abord été placée dans des conditions utilisées par Nicolaou lors de la synthèse totale du Taxol²⁵⁶ (chlorochromate de pyridinium (PCC, 30 équiv.), acétate de sodium anhydre (NaOAc, 30 équiv.), célite anhydre, benzène au reflux). Dans ces conditions, seule la dégradation du produit de départ a été constatée, après 30 min (Tableau 33, entrée 1). Dans les mêmes conditions mais à température ambiante (Tableau 33, entrée 2), le lactame **264** a pu être identifié par analyse en RMN-¹H du produit brut isolé, mais

²⁵⁶ Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624–633.

seulement à l'état de traces dans un mélange, dont le produit majoritaire a été identifié comme le produit d'isomérisation **268** (non quantifié).

Ensuite, nous avons employé des conditions d'oxydation aérobie, catalysées par le *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), en présence de $\text{Co}(\text{acac})_3$, qui sont des conditions décrites pour l'oxydation en position allylique de différents substrats organiques.²⁵⁷ Ainsi l'indolizidine **257** a été mise en présence de NHPI (0,2 équiv.), de $\text{Co}(\text{acac})_3$ (0,7 équiv.), sous une atmosphère de dioxygène dans l'acétonitrile à température ambiante. Après 5 h, la totalité du produit de départ **257** avait été transformé un mélange de **264** et **268** en proportion 6:10 d'après l'analyse par RMN-¹H du produit brut issu de cette réaction (Tableau 33, entrée 3). La formation de **268** est observée dès le départ (CCM après 1 h de temps réactionnel).

Afin de transformer le composé **257** en **264**, nous avons également essayé des conditions d'oxydation utilisées par Sarpong lors de l'oxydation en position allylique du noyau pyrrolidine d'un tétracyclique intermédiaire de la synthèse de la tétrapetalone A.²⁵⁸ Le composé **257** a été traité par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP), en présence d'acétate de manganèse dihydraté ($\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,1 équiv.), dans l'acétate d'éthyle avec du tamis moléculaire 3 Å. La réaction a été réalisée à température ambiante dans l'obscurité (papier d'aluminium autour du ballon réactionnel). Après 5 h, le produit d'isomérisation **268** a été formé quasi-exclusivement, d'après l'analyse par RMN-¹H du produit brut isolé.

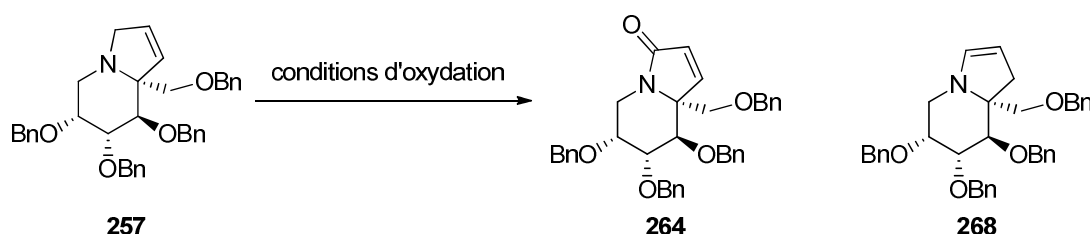


Schéma 128

²⁵⁷ Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934–3935.

²⁵⁸ Marcus, A. P.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4560–4563.

entrée	conditions d'oxydation	résultat
1	PCC (30 équiv.), NaOAc (30 équiv.), celite anhydride (11 fois la masse de 257), benzène, reflux, 30 min	dégradation produit de départ
2	PCC (30 équiv.), NaOAc (30 équiv.), celite anhydride (11 fois la masse de 257), benzène, TA, 30 min	dégradation produit de départ + trace 264 + 268
3	NHPI (0,2 équiv.), Co(acac) ₃ (0,7 équiv.), O ₂ (1 atm.), PhCN, TA, 5 h	264:268 (6:10)
4	TBHP (solution 5 M dans le décane, 5 équiv.), Mn(OAc) ₃ .2H ₂ O, tamis moléculaire 3 Å, AcOEt	trace 264 + 268

Tableau 33

N'arrivant pas à former le composé **264** de manière efficace, nous avons envisagé de transformer **257** en hémiaminal **296** qui aurait pu, après oxydation, donner le composé **264**. L'indolizidine **257** a donc été traitée par du dioxyde de sélénium dans le dioxane à 70 °C (Schéma 129).²⁵⁹ Malheureusement, dans ces conditions aussi, le produit **268** a été formé majoritairement et rapidement (15 min) comme le montre l'analyse par RMN du mélange complexe de produits obtenus dans ces conditions.

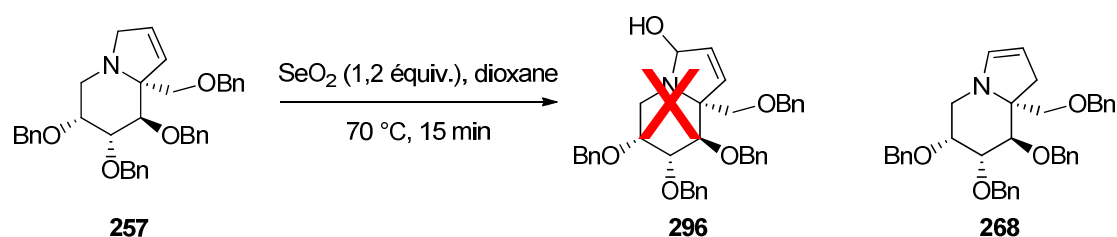


Schéma 129

VI.7. Configuration des diols obtenus

La configuration de tous les diols obtenus par dihydroxylation a été représentée de façon spécifique, sans commentaire sur sa détermination. Même si la stéréospécificité des réactions de dihydroxylation par les oxydes d'osmium ou de ruthénium assure une configuration relative *cis* des fonctions hydroxyles nouvellement introduites en C-1 et C-2, chaque nouveau diol pouvait être obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères, selon sur quelle face de la double liaison C=C (de l'indolizidine 1,2-insaturée) l'oxydant est approché. Sur chaque produit dihydroxylé obtenu, nous avons réalisé une étude NOESY dans l'objectif de déterminer ces configurations. Malheureusement, l'interprétation des cartes 2D NOESY s'est avérée très difficile. Les flèches en bleu (Figure 36) représentent les corrélations que nous avons pu attribuer pour les indolizidines **275** et **395**. Les corrélations entre H-1 et H-6

²⁵⁹ Ces conditions expérimentales ont été reprises du Mémoire, en vue de l'obtention du Mastère en Drug design, de Py, S. soutenu en 1998 à l'Université de Lille II.

d'une part et H-1 et H-8 d'autre part pour le diol **275** sont en faveur d'une dihydroxylation sur la face supérieure de l'indolizidine 1,2-insaturée **259**, conduisant à un produit de configuration 1*S*, 2*R*. De la même façon, la double corrélation observée entre le H-2 du diolactame **295** avec H-8 et un des deux H-9 plaide en faveur d'une dihydroxylation sur la face supérieure du lactame insaturé **266**, également de configuration 8*aR* (comme **275**), conduisant au diol de configuration 1*S*, 2*S* (changement des ordres de priorité dû à la fonction lactame). Ces résultats indiqueraient que l'oxydant (OsO₄) approche par la face opposée à celle du benzyloxyméthyl en position 8*a*. Ce résultat serait conforme aux observations de Mukai et Hanaoka, sur la dihydroxylation d'une indolizidine insaturée **297** majoritairement sur la face opposée au groupement en jonction de cycle (Schéma 130).²⁶⁰

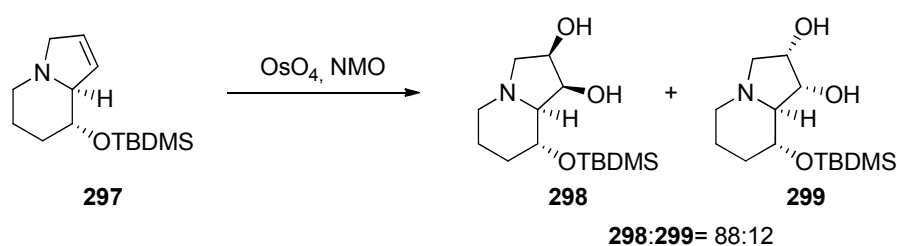


Schéma 130

Une observation similaire a été faite par l'équipe de Othman lors de la dihydroxylation d'une indolizidine insaturée **300**, dont la double liaison était dans le cycle à 6 chaînons (Schéma 131).²⁶¹

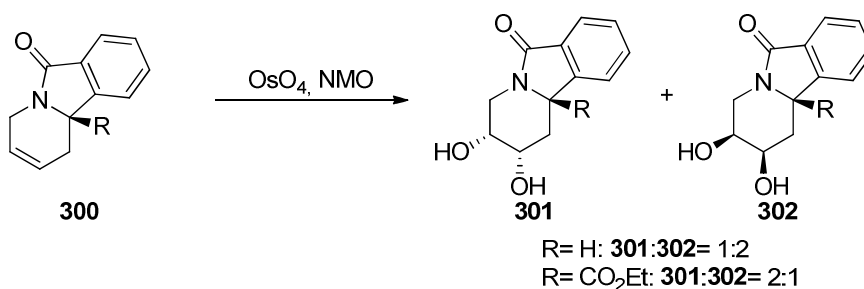


Schéma 131

Dans le cas des diols **288** et **286** nous n'avons pas pu déterminer les configurations des centres C-1 et C-2 grâce à l'étude NOESY. Cependant nous pouvons penser que l'observation faite par Mukai et Hanaoka est applicable à ces deux composés, positionnant les groupements hydroxyles à l'opposé du groupement en jonction de cycle.

²⁶⁰ Sugimoto, Y.-I.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Mukai, C.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281–6287.

²⁶¹ Ben-Othman, R.; Othman, M.; Ciamala, K.; Knorr, M.; Strohmman, C.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4846–4854.

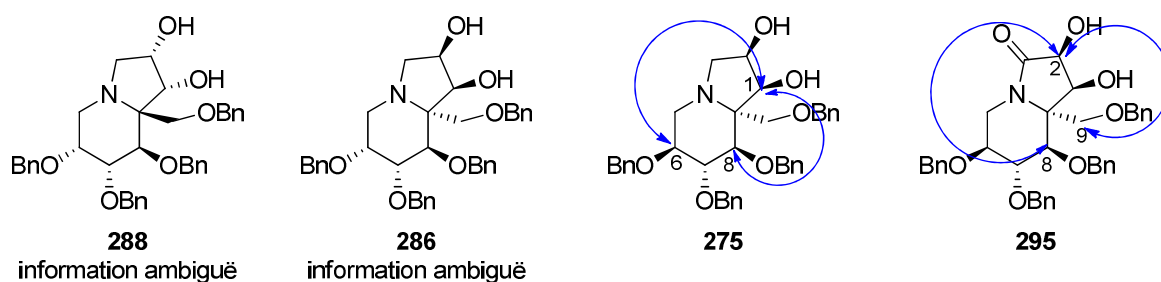


Figure 36

Une manière de connaître la configuration de ces deux centres (C-1 et C-2) serait d'obtenir assez de produits pour essayer de les cristalliser et ainsi obtenir leur structure par diffraction des rayons X.

VI.8. Conclusion sur la dihydroxylation des intermédiaires 256-259

Malgré un premier essai encourageant de dihydroxylation catalytique de l'indolizidine insaturée **259** en **275** (20% de rendement), cette étape s'est révélée difficilement améliorable par la suite. L'indolizidine 1,2-insaturée semble ne pas être stable dans les conditions de dihydroxylation utilisées et généralement des produits secondaires tels que le lactame correspondant ou l'isomère 2,3-insaturé du produit de départ sont formés de façon concurrente. La formation du lactame a pu être évitée lorsque l'indolizidine 1,2-insaturée a été précomplexée par un acide avant l'utilisation de l'osmylation. L'emploi d'acide chlorydrique a donné le meilleur résultat, permettant d'accéder au diol **275** avec un rendement de 38%, bien que la formation de 15% du produit d'isomérisation **270** n'ait pu être évitée. Quelques essais de réaction en un seul pot (réaction de métathèse suivie de la réaction de dihydroxylation) ont été effectués mais ils n'ont pas conduit au produit souhaité. Le faible rendement de la dihydroxylation de **257** (38%) pourrait être attribué au fort encombrement de la double liaison (néopentylique) et/ou à une perte importante de produits lors des purifications sur gel de silice.

Nous avons montré que le complexe indolizidine 1,2-insaturée/OsO₄/TMEDA est stable, et que son hydrolyse est lente. En l'absence de TMEDA, des complexes relativement stables de type indolizidine 1,2-insaturée/OsO₄ pourraient être formés dans le milieu réactionnel et bloquer le cycle catalytique. Ces derniers pourraient être responsables des difficultés rencontrées lors des purifications sur gel de silice.

L'utilisation de conditions employant un excès de OsO₄ (2,2 équiv.) en présence de TMEDA (3,8 équiv.) dans le DCM a été nécessaire pour former de façon efficace un

complexe osmique qui, après ajout d'éthylène diamine (12 équiv.) a été hydrolysé en diols. Les indolizidines dihydroxylés **288**, **286**, **275** ont ainsi pu être isolées avec des rendements allant de 50% à 62% (Figure 37). L'échec de la dihydroxylation du composé **258** en **289** dans des conditions similaires reste inexpliqué.

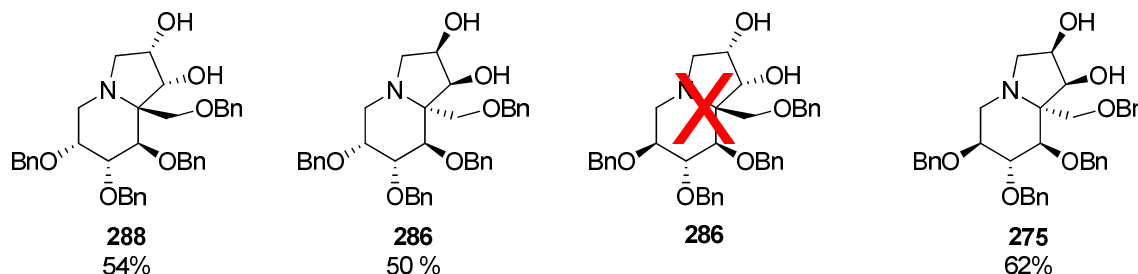


Figure 37

La transformation de ces indolizidines substituées en position 8a en iminosucres hexahydroxylés nécessitait une dernière étape de débenzylation des produits **288**, **286** et **275**, qui est présentée dans le paragraphe suivant.

VI.9. Débenzylation des produits dihydroxylés: obtention d'indolizidines hexahydroxylées substituées en position 8a

Tout d'abord, les conditions d'hydrogénolyse employées pour la transformation des composés **256-259** en indolizidines tétrahydroxylées **181-184** ont été utilisées pour l'hydrogénolyse des éthers benzyliques du composé **286** (Schéma 132). Cependant, dans ces conditions, sous 5 bars de H₂ à température ambiante pendant 6 h, la décomposition du diol **286** était totale.

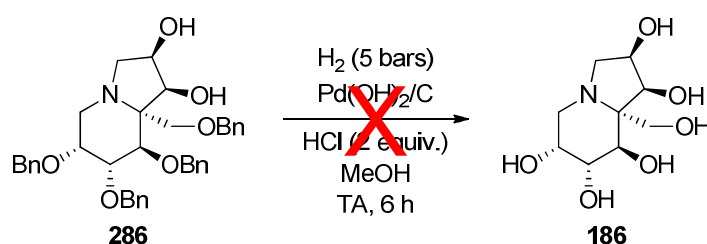


Schéma 132

Sous une atmosphère de H₂, et en présence de 2 équivalents de HCl sec (solution 2 M dans l'éther) et de Pd(OH)₂/C dans le MeOH, un autre produit plus polaire, par CCM, s'était formé après 36,5 h. La conversion n'étant pas totale (présence de groupements benzyles d'après l'analyse par RMN ¹H du produit brut), le mélange obtenu a été remis dans les mêmes conditions sur une durée de 20 h. Le produit **186** a alors été isolé avec un bon rendement de

67% après purification par chromatographie sur résine échangeuse d'ions (DOWEX 50W-X8), sous forme acide (Schéma 133).

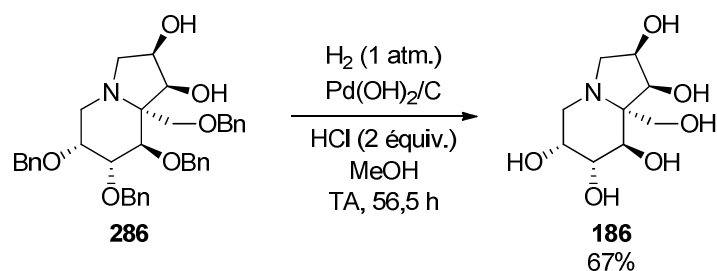


Schéma 133

Dans ces mêmes conditions, les composés **288** et **275** ont été transformés en indolizidines hexahydroxylées **185** et **188** respectivement (Figure 38). Le produit **185** a été obtenu après 26 h d'hydrogénolyse (HCl (2 équiv.), Pd(OH)₂/C dans le MeOH) avec un rendement de 76%. L'hydrogénolyse du composé **275**, quant à lui, a requis l'emploi d'un peu plus de HCl (4 équiv.) et après 47 h de temps réactionnel, l'indolizidine hexahydroxylée **188** a été obtenue avec un rendement de 91%.

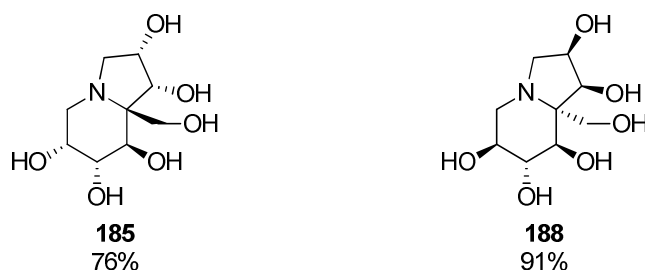


Figure 38

VII. SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-PIPÉRIDINES 2,2-DISUBSTITUÉES TETRAHYDROXYLÉES

Les 2-vinyl-pipéridines *N*-allylées **252-255** préparées comme précurseurs d'indolizidines pouvaient également servir à la synthèse d'iminosucres de type pipéridines polyhydroxylées α,α -disubstituées (Figure 39). La mesure de l'activité inhibitrice de glycosidases de tels composés permettrait de la comparer à celle des indolizidines pour évaluer le rôle éventuel de leur cycle à 5 chaînons dans cette activité. De plus la préparation de divers analogues permettrait d'affiner les connaissances sur les relations structure-activité de cette famille de composés. Dans un premier temps nous avons préparé les pipéridines **189-192** (Figure 39) dont la synthèse à partir de **252-255** paraissait la plus rapide et la plus aisée.

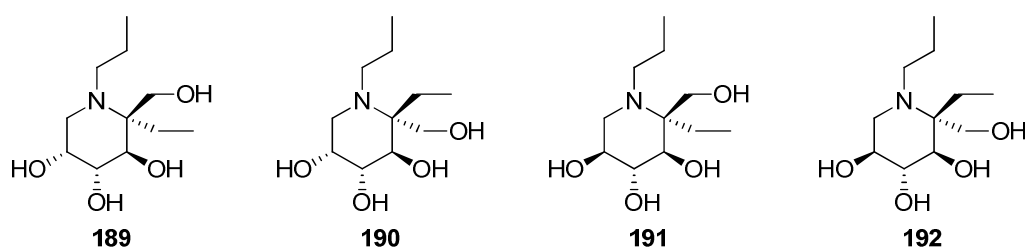


Figure 39

Nous avons initialement pensé que les conditions précédemment employées pour l'hydrogénolyse des composés **256-259** (5 bars de H₂, HCl, Pd(OH)₂/C, MeOH) permettraient la réduction simultanée des deux alcènes, ainsi que l'hydrogénolyse des éthers benzyliques de **252-255**. Cependant, lorsque la *N*-allyl-2-vinylpiperidine **255** a été traitée dans ces conditions, un mélange des produits **192** et **303** a été isolé, dans un rapport 1:1 et avec un rendement modeste de 57% (Schéma 134).

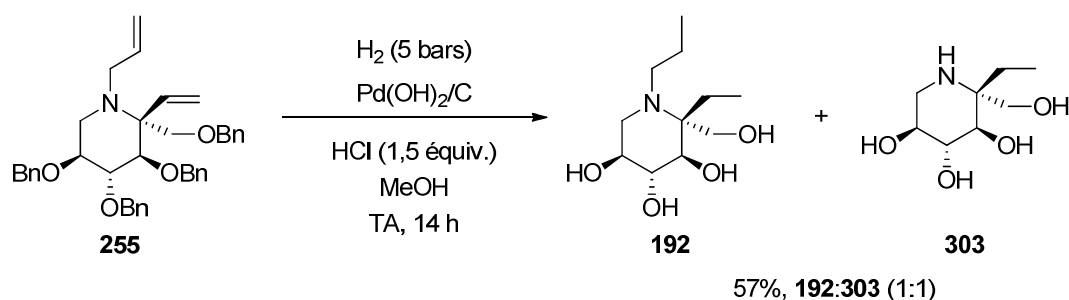


Schéma 134

Malheureusement, les produits **192** et **303** étant très polaires, leur purification ne peut pas être effectuée par chromatographie sur gel de silice, et ils n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur résine échangeuse d'ions non plus. La formation du produit **303** provient d'une *N*-déallylation en présence de palladium (formation d'un complexe π -allyle). Celui-ci, en se coordonnant sur la double liaison du groupe *N*-allyle de **255** provoquerait une isomérisation de la double liaison pour former une énamine, qui serait en équilibre avec sa forme iminium et qui, après hydrolyse, conduirait au composé **303**.²⁶²

En 2004, Nicotra et coll. ont rapporté la synthèse quantitative de la *N*-propylpiperidine **305** à partir de la *N*-allylpiperidine **304** sous 1 atmosphère d'hydrogène dans le méthanol, catalysée par du nickel de Raney (Schéma 135).²⁶³ Dans leur cas, la réaction secondaire de *N*-déallylation de **304** n'a pas été observée.

²⁶² Ces deux publications mettent en avant la formation d'un complexe π -allyle pour expliquer la réaction de *N*-déallylation : (a) Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109–6113. (b) Ohmura, N.; Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5042–5045.

²⁶³ La Ferla, B.; Bugada, P.; Cipolla, L.; Peri, F.; Nicotra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2451–2470.

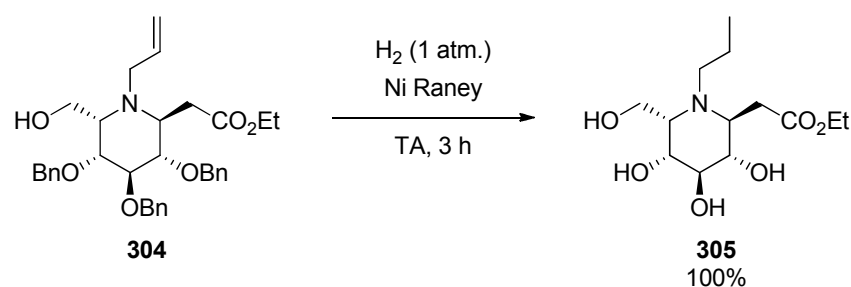


Schéma 135

Lorsque notre pipéridine **255** a été placée dans ces conditions, elle a encore été convertie en un mélange de deux produits, mais cette fois les groupements benzyles n'ont pas été hydrogénolysés. Les produits **306** et **307** ont été identifiés par RMN-¹H du produit brut isolé, et ont été formés dans une proportion de 67:33.

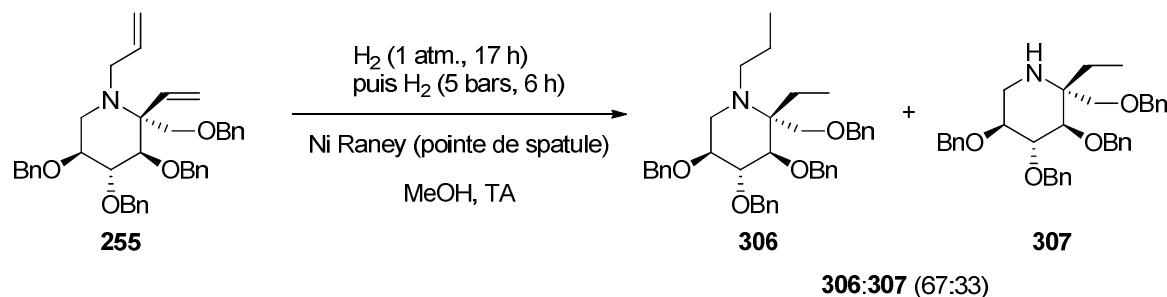


Schéma 136

Ce mélange a alors été engagé dans une réaction de *N*-alkylation réductrice pour transformer le composé **307** en **306**. Le mélange a été solubilisé dans du MeOH puis du propionaldéhyde (2 équiv.) et NaBH₃CN (2,6 équiv.) ont été additionnés. Après 10 h d'agitation à température ambiante, la réaction a été arrêtée (pas d'évolution par CCM) alors que la transformation restait partielle. Après purification par chromatographie, un mélange de **306** (42%) et **307** (15%) a encore été recueilli.

L'emploi de réducteurs métalliques causant la *N*-déallylation de **255**, nous avons alors envisagé une méthode de réduction « sans métal », par le diimide (Schéma 137). Ainsi, la pipéridine **255** a été traitée par un excès d'hydrazine monohydratée et du chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle dans l'acétonitrile (génération de diimide *in situ*).²⁶⁴ Le suivi de l'avancement de la réaction par CCM n'a pas été possible en raison de la polarité très proche entre **255** et ses produits de réduction. Après 28 h de réaction la réduction n'était pas complète. Un mélange de **306** et **308** (en proportion 70:30) a été isolé avec un rendement global de 94% après purification (Schéma 137). L'hydrogénolyse du mélange **306** et **308** a

²⁶⁴ Protocole expérimental inspiré de : Marsh, B. J.; Carbery, D. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3186–3188.

ensuite été effectuée (en présence de Pd(OH)₂/C, HCl (4 équiv., solution dans l'éther), dans le MeOH sous une atmosphère de H₂, et a conduit à la *N*-propyl-pipéridine tétrahydroxylée **192** avec un rendement optimisable de 49%.

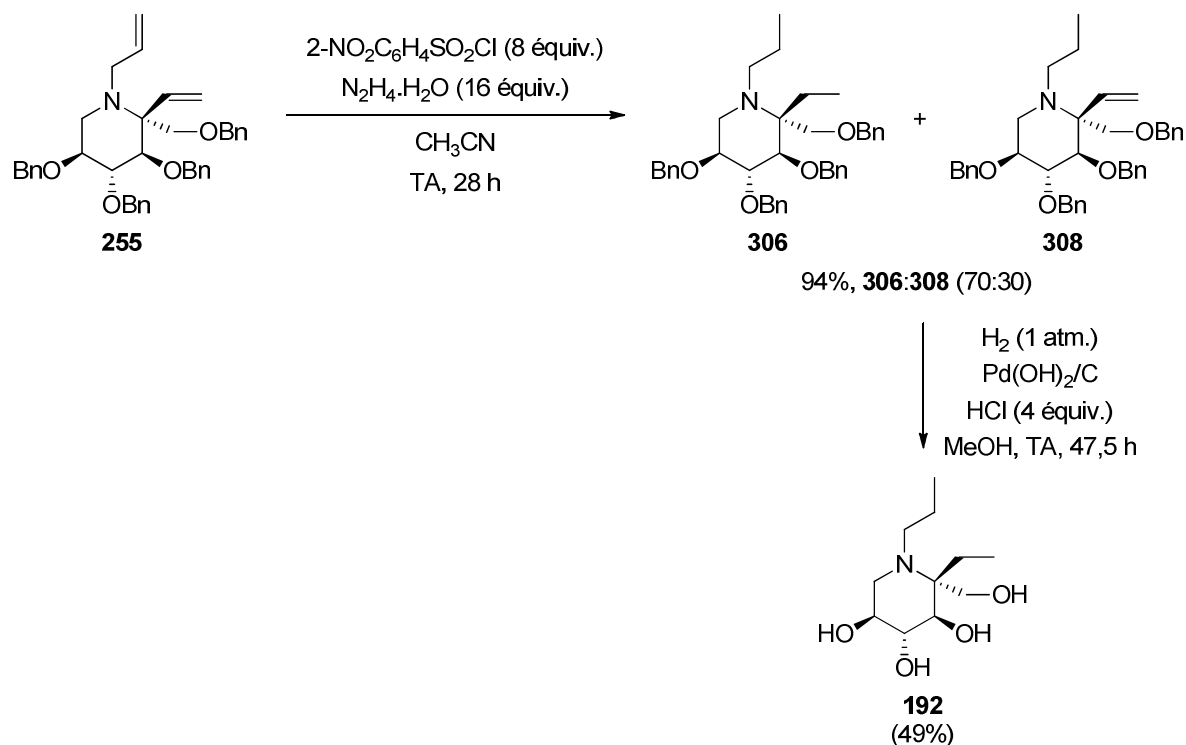


Schéma 137

Ces conditions ayant permis de transformer la *N*-allyl-2-vinylpipéridine **255** en *N*-propyl-pipéridine α,α-disubstituée **192**, elles ont ensuite été appliquées à ses isomères **252**, **253**, **254**. De bons rendements ont été obtenus pour les étapes d'hydrogénation des alcènes par le diimide avec des proportions des deux pipéridines (mono- et di-hydrogénées) qui varient selon le substrat (Schéma 138, conditions A).

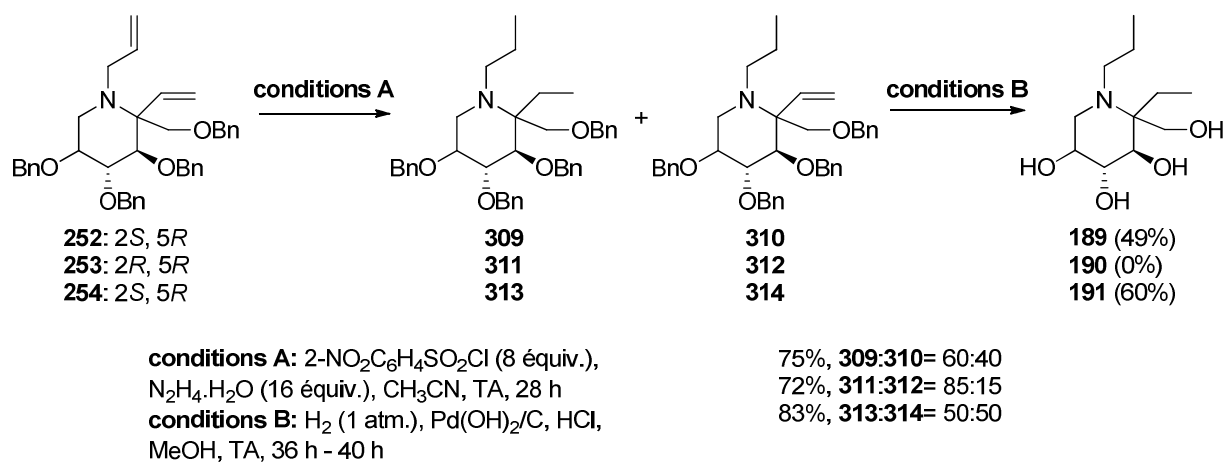


Schéma 138

Lors de la réaction d'hydrogénolyse de ces trois mélanges (**309:310**, **311:312**, **313:314**), les pipéridines tétrahydroxylées **189** et **191** ont été obtenues avec un rendement de 49% et 60% respectivement. Par contre l'hydrogénolyse du mélange **311:312** n'a pas permis d'isoler la pipéridine **190**, l'analyse par CCM du mélange réactionnel montrant la formation de nombreux produits, mais également l'absence de produit polaire pouvant correspondre au produit **190** attendu.

VIII. CONCLUSION SUR LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX IMINOSUCRES POSSÉDANT UN CENTRE QUATERNAIRE EN ALPHA DE LEUR ATOME D'AZOTE

Au cours de cette thèse, nous avons synthétisé 10 nouveaux iminosucres de type pipéridines et indolizidines possédant un centre quaternaire en alpha de leur atome d'azote. Les cétonitrones **165** et **42** étant des intermédiaires importants de ces synthèses, nous avons dans un premier temps amélioré leur synthèse, ceci nous permettant d'accéder à ces dernières avec des rendements globaux de 15% à partir du D-fructose et 49% à partir du L-sorbose respectivement. Ensuite l'étude de leur *C*-vinylation a été effectuée en présence du bromure de vinylmagnésium dans le dichlorométhane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et la diastéréosélectivité a pu être contrôlée suivant l'utilisation ou non de dichlorure de zinc. La réduction des *N*-hydroxylamines formées en présence de zinc et d'un mélange AcOH:EtOH a permis d'obtenir un bon rendement sur deux étapes (73%-86%) et la diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile a pu être déterminée d'après la RMN- ^1H des pipéridines isolées, à l'état brut. À ce stade de la synthèse nous avons en notre possession quatre pipéridines possédant un centre quaternaire en alpha de l'atome d'azote. Après séparation de ces dernières sur gel de silice, elles ont été *N*-allylées dans des conditions classiques. Cela a permis l'accès aux quatre *N*-allyl-2-vinylpipéridines correspondantes avec de bons rendements (83%-91%). Ces dernières sont des intermédiaires avancés pour la synthèse d'iminosucres, et notamment des précurseurs pour leur cyclisation par réaction de métathèse. Les indolizidines 1,2-insaturées **256-259** ont été obtenues avec de bons rendements après une optimisation des conditions de métathèse employant du catalyseur de Grubbs de seconde génération (5-10 mol%) dans le dichlorométhane au reflux sur des temps courts (3 h-4 h).

Nous avons ensuite la possibilité de fonctionnaliser la double liaison C=C formée soit par hydrogénation soit par dihydroxylation, puis de réaliser une réaction d'hydrogénolyse des

groupements *O*-benzyles pour accéder à des indolizidines polyhydroxylées inédites (tétra- et hexahydroxylées).

À partir des *N*-allyl-2-vinylpipéridines précédemment synthétisées nous avons également pu réaliser l'hydrogénation des deux alcènes, suivie par l'hydrogénolyse des groupements *O*-benzyles afin de former des pipéridines tétrahydroxylées inédites.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons les résultats de l'évaluation de l'activité biologique des iminosucres que nous avons synthétisés, en tant qu'inhibiteurs de glycosidases.

CHAPITRE IV Evaluation de l'activité inhibitrice de glycosidases des nouveaux iminosucres synthétisés

I. INTRODUCTION

Notre travail de synthèse a permis la préparation de 10 nouveaux iminosucres de type indolizidine et pipéridine, comportant un centre quaternaire en alpha de l'azote. Dans ce chapitre, nous discuterons de l'évaluation de leurs activités biologiques, et en particulier de leurs activités inhibitrices de glycosidases. Comme indiqué précédemment, les tests d'évaluation de l'inhibition de glycosidases sont assez faciles à mettre en œuvre par rapport à ceux qui permettraient d'évaluer des activités inhibitrices de glycosyltransférases ou des activités en tant que chaperons permettant de restaurer l'activité d'enzymes inactives dans certaines pathologies telles que les maladies lysosomales. Aussi, dans un premier temps, nous ne nous sommes intéressés qu'aux activités inhibitrices de glycosidases de nos produits. Les tests enzymatiques présentés dans le premier paragraphe de ce chapitre ont été réalisés par le Pr. Jean-Bernard BEHR, à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims.

Les iminosucres que nous avons synthétisés se rapprochent plutôt du D-mannose (**181, 182, 185, 186, 189**) ou du D-glucose (**183, 184, 188, 191, 192**) en raison de leur configuration (Figure 40). Afin d'évaluer leur intérêt par rapport à d'autres inhibiteurs déjà connus, et compte tenu des premiers résultats concernant leur activité enzymatique, dans la deuxième partie de ce chapitre nous rappellerons les structures et caractéristiques de différentes molécules répertoriées dans la littérature comme inhibiteurs de mannosidase et glucosidase.

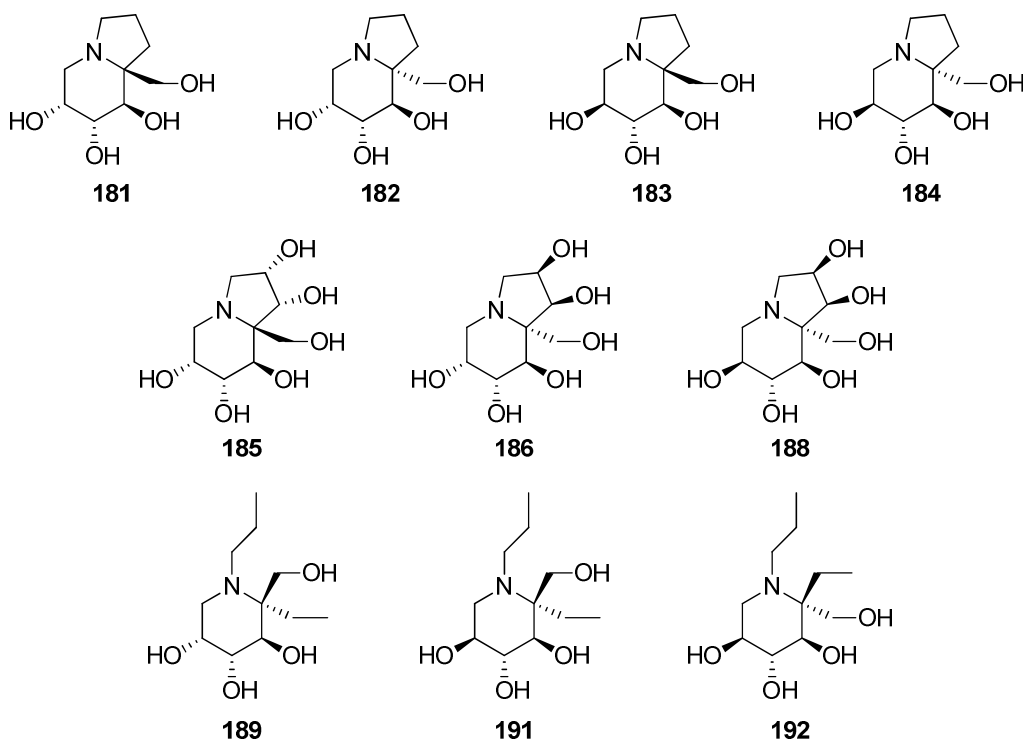


Figure 40

II. INHIBITION DE GLYCOSIDASES PAR LES IMINOSUCRES SYNTHÉTISÉS

II.1. Description des tests enzymatiques

Même si les iminosucres que nous avons synthétisés se rapprochent plutôt du D-mannose ou du D-glucose, nous ne nous sommes pas limités à l'évaluation de leur activité sur mannosidases et glucosidases (α - et β -glycosidases), mais avons également testé l'activité de nos produits vis-à-vis d'une β -galactosidase et d'une α -rhamnosidase commerciales.

L'activité enzymatique a été déterminée à 35 °C dans un milieu tamponné (acétate, pH 5,6) après une incubation de chaque enzyme en présence de 2 mM de substrat (*p*-nitrophényl glycoside) pendant 15 min, et arrêt de la réaction par addition de 0,4 M de carbonate de sodium. Le *p*-nitrophénolate formé a été quantifié à $\lambda = 410$ nm. L'inhibiteur a été préincubé à 35 °C pendant 5 min avec la glycosidase avant l'ajout du substrat. Au moins trois concentrations de chacun des composés ont été testées, et les valeurs des IC₅₀ ont été déterminées à l'aide d'un tracé de Dixon.²⁶⁵ Les constantes d'inhibition K_i (et K_i') ont été

²⁶⁵ Dixon, M. *Biochem. J.* **1953**, 55, 170–171.

déterminées à partir de tracés secondaires de Lineweaver-Burk²⁶⁶ et Dixon respectivement. Tous les essais ont été réalisés deux fois (moins de 10% de variation dans chaque cas).

Les substrats (*p*-nitrophényl glucoside, *p*-nitrophényl galactoside, *p*-nitrophényl mannoside, *p*-nitrophényl rhamnoside) ainsi que les enzymes (α -glucosidase de riz, α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae*, β -glucosidase d'amande, β -galactosidase d'*Aspergillus oryzae*, α -rhamnosidase d'*Aspergillus niger*, α -mannosidase de Jack bean, β -mannosidase de *Helix pomatia*) ont été achetées chez le fournisseur Sigma-Aldrich.

II.1. Résultats pour les composés préparés à partir du D-fructose

L'activité enzymatique des indolizidines **181**, **182**, **185**, **186** et de la pipéridine **189** a été évaluée sur ces glycosidases commerciales, d'origine végétale ou fongique (Tableau 34). Compte tenu de leur configuration, nous nous attendions à ce que ces molécules soient mieux reconnues par les mannosidases (Figure 41).

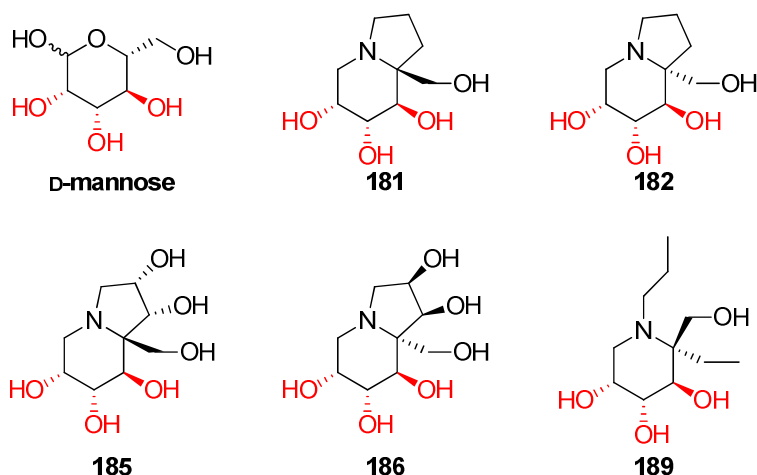


Figure 41

Cependant, aucun de ces composés ne s'est avéré être un bon inhibiteur de mannosidases (α -mannosidase de haricot, β -mannosidase de *Helix pomatia*), leur activité inhibitrice de ces enzymes est très faible à 1 mM, ne dépassant pas 50% d'inhibition. De plus, ces composés ne sont pas reconnus sélectivement, et inhibent légèrement plusieurs enzymes d'activités différentes. De façon surprenante, ils semblent avoir une meilleure affinité pour les α -glucosidases, avec des inhibitions comprises entre 88 et 97% à une concentration de 1 mM. Plus particulièrement, l'indolizidine tétrahydroxylée **181** inhibe l' α -glucosidase de riz avec une IC_{50} = 113 μ M et l' α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* avec une IC_{50} de 134 μ M.

²⁶⁶ Lineweaver, H.; Burk, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 658–666.

La pipéridine **189** inhibe l'activité catalytique de l' α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* à 97% à une concentration de 1 mM, mais cette inhibition chute à 38% à 100 μ M.

	α -glucosidase (riz) ^[a]		α -glucosidase ^[a] (<i>Sacch. cerevisiae</i>)		β -glucosidase ^[a] (amande)	β -galactosidase ^[a] (<i>Aspergillus oryzae</i>)	α -rhamnosidase ^[a] (<i>Aspergillus niger</i>)	α -mannosidase ^[a] (Jack bean)	β -mannosidase ^[a] (<i>Helix pomatia</i>)
	1 mM	100 μ M	1 mM	100 μ M	1 mM	1 mM	1 mM	1 mM	1 mM
181	97%	47% (IC ₅₀ = 113 μ M)	94% (IC ₅₀ = 134 μ M)	-	NI	NI	28%	NI	NI
182	93%	50%	88%	NI	NI	10%	15%	11%	NI
185	92%	26%	42%	-	2%	14%	82%	15%	50%
186	88%	21%	90%	27%	22%	18%	49%	34%	NI
189	13%	-	97%	38%	NI	5%	NI	7%	NI

[a] % d'inhibition à 1 mM ou 100 μ M ; « - »= non déterminé ; NI= pas d'inhibition

Tableau 34

II.2. Résultats pour les composés préparés à partir du L-sorbose

Les indolizidines **183**, **184**, **188** et les pipéridines **191**, **192**, de configuration plus proche de celle du D-glucose (Figure 42), ont également été testées sur les mêmes glycosidases (Tableau 35).

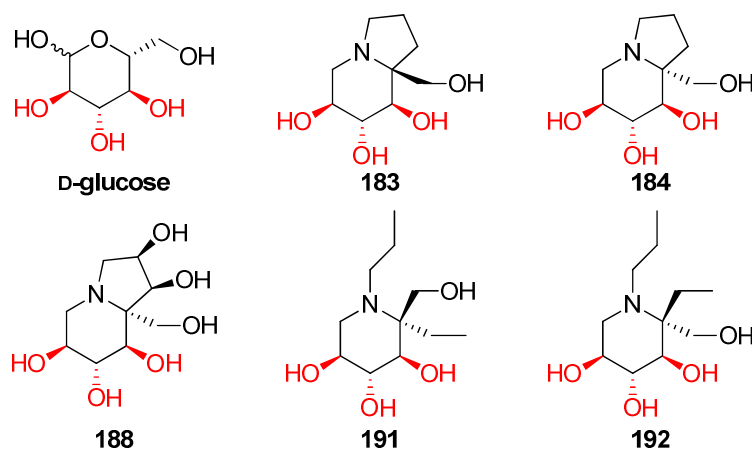


Figure 42

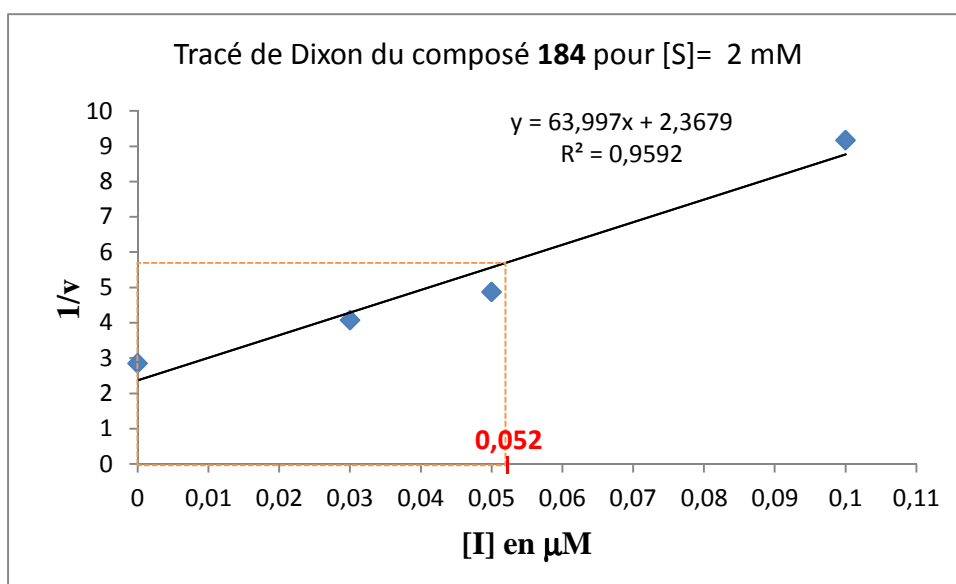
	α -glucosidase (riz) ^[a]		α -glucosidase ^[a] (<i>Sacch. cerevisiae</i>)		β -glucosidase ^[a] (amande)	β -galactosidase ^[a] (<i>Aspergillus oryzae</i>)	α -rhamnosidase ^[a] (<i>Aspergillus niger</i>)	α -mannosidase ^[a] (<i>Jack bean</i>)	β -mannosidase ^[a] (<i>Helix pomatia</i>)
	1 mM	100 μ M	1 mM	100 μ M	1 mM	1 mM	1 mM	1 mM	1 mM
183	99%	97% (IC ₅₀ = 2,2 μ M)	80%	-	89%	10%	53%	NI	NI
184	100%	99% (IC₅₀= 52 nM, K_i= 31 nM, K'_i= 67 nM)	82%	-	NI	NI	24%	NI	NI
188	96%	98% (IC ₅₀ = 1,5 μ M)	71%	-	20%	19%	90%	10%	10%
191	95%	36%	96%	41%	NI	6%	NI	NI	4%
192	99%	99% (IC ₅₀ = 2,3 μ M)	95%	5%	47%	7%	NI	6%	NI

[a] % d'inhibition à 1 mM ou 100 μ M ; « - »= non déterminé ; NI= pas d'inhibition

Tableau 35

II.2.a. Activité inhibitrice des indolizidines polyhydroxylées **183**, **184**, **188**

Les indolizidines **183**, **184**, **188** ont montré de très bonnes inhibitions de l' α -glucosidase de riz à 1 mM (99%, 100% et 96% respectivement) et de bonnes inhibitions de l' α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* (80%, 82% et 71% respectivement, à 1 mM). L'étude a été poursuivie sur l' α -glucosidase de riz pour une concentration en inhibiteur **183**, **184**, **188** de 100 μ M. L'inhibition observée reste toujours très bonne (97%, 99% et 98% respectivement). La concentration inhibitrice médiane (IC_{50}) a été évaluée pour ces trois composés. La concentration inhibitrice médiane mesure l'efficacité d'un composé pour inhiber une fonction biologique (cf. chapitre I, paragraphe II.3.a.). Un tracé de Dixon²⁶⁵ permet d'étudier la variation de la vitesse v en fonction de la concentration en inhibiteur ($1/v = f([I])$) et de déduire la valeur de l' IC_{50} . Ci-dessous est représenté le tracé de Dixon pour le composé **184** avec une concentration en substrat de 2 mM (Graphique 1).

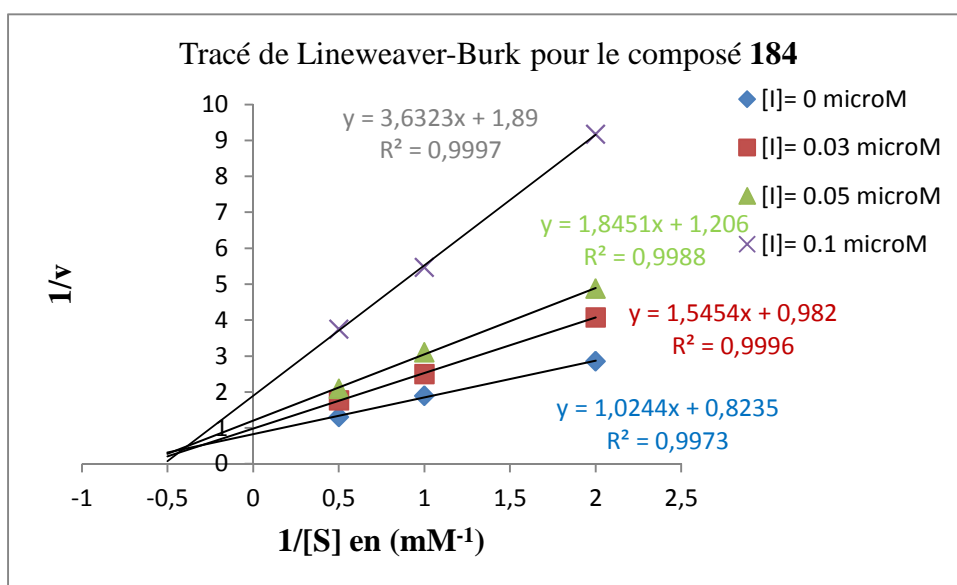


Graphique 1

À partir de la droite tracée ci-dessus, il est facile de déterminer la valeur de l' IC_{50} . Il suffit de se placer à $2 \cdot (1/v_0)$ et de lire la valeur de la concentration en inhibiteur associée. L'indolizidine tétrahydroxylée **184** présente une IC_{50} de 52 nM pour une concentration en substrat de $[S] = 2$ mM. De la même manière, l' IC_{50} des composés **183**, **188** a été déterminée avec des valeurs de 2,2 μ M et 1,5 μ M respectivement. Le composé **184** est le meilleur inhibiteur de l' α -glucosidase de riz, avec une activité inhibitrice 29 à 42 fois supérieure à celle des composés **183** et **188**. De plus, il est à noter que le composé **184** est très sélectif car il inhibe quasi-exclusivement les α -glucosidases. La configuration absolue du centre

quaternaire en position 8a semble jouer un rôle important dans l'activité accrue, mais aussi dans l'excellente sélectivité de **184** (8aR) vis-à-vis des α -glucosidases en comparaison à **183** (8aS), qui inhibe aussi la β -glucosidase d'amandes (89%) et dans une moindre mesure l' α -rhamnosidase d'*Aspergillus niger* (53%).

L'étude a été poursuivie sur l'indolizidine tétrahydroxylée **184**, qui paraissait particulièrement intéressante, afin de déterminer son mode d'inhibition et sa constante d'inhibition K_i . Les tests enzymatiques ont été complétés par deux gammes de concentration en substrat : $[S]= 0,5$ mM et $[S]= 1$ mM. Un tracé de Lineweaver-Burk²⁶⁶ ($1/v = f(1/[S])$) du composé **184** a ainsi été effectué et est représenté Graphique 2.



Graphique 2

Un mode d'inhibition compétitif, comme nous l'avions envisagé, montrerait un point d'intersection des courbes sur l'axe des ordonnées. Or ici, l'intersection se situe à gauche de l'axe ce qui est typique d'une inhibition non compétitive. De plus, cette dernière est mixte : elle correspond à une double action de l'inhibiteur qui se lie à la fois avec l'enzyme libre, et avec l'enzyme liée au substrat. La dénomination « mixte » provient du fait que les deux constantes d'inhibition mises en évidence, K_i et K'_i , possèdent des valeurs différentes ($K_i \neq K'_i$, Schéma 139).

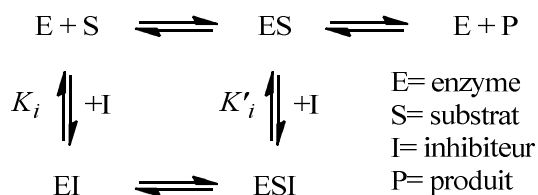
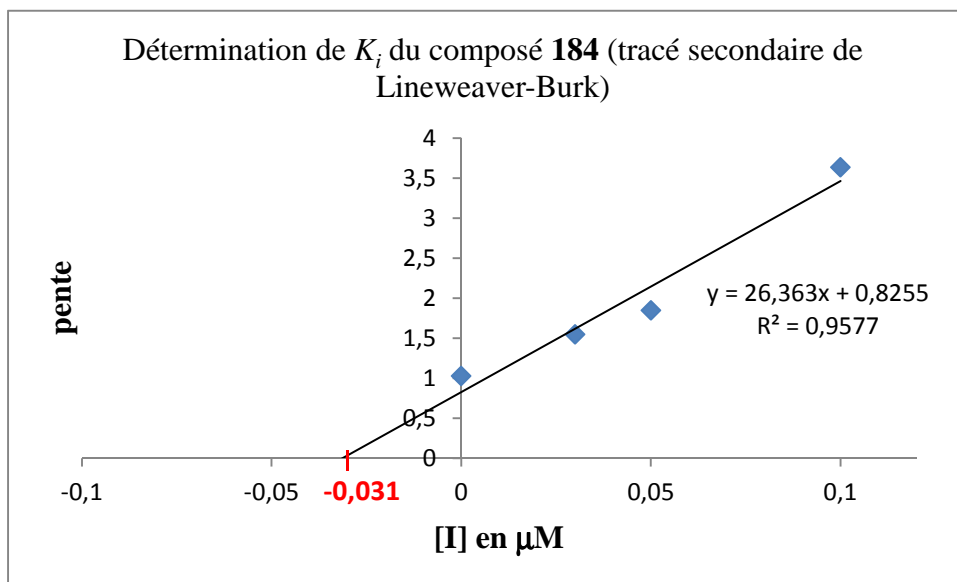


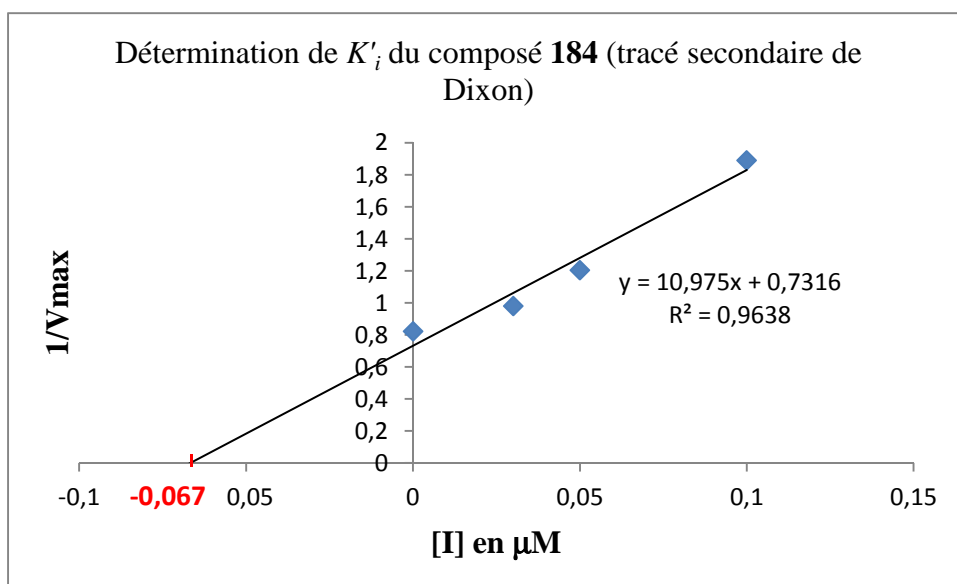
Schéma 139

Un second tracé permet d'accéder aux constantes d'inhibition K_i et K'_i . La constante K_i est déterminée en traçant la pente (obtenue Graphique 2, coefficients directeurs des courbes de tendance) en fonction de la concentration en inhibiteur (pente = f([I]). Cette courbe coupe alors l'axe des abscisses en $-K_i$ (Graphique 3). Le composé **184** possède donc une constante d'inhibition $K_i = 31$ nM.



Graphique 3

La constante K'_i est, quant à elle, obtenue en traçant $1/V_{max}$ (obtenue Graphique 2, intersections des courbes de tendance avec l'axe des ordonnées) en fonction de la concentration en inhibiteur. La courbe coupe ainsi l'axe des abscisses en $-K'_i$ (Graphique 4). Le composé **184** possède donc une constante d'inhibition $K'_i = 67$ nM.



Graphique 4

II.2.b. Activité inhibitrice des pipéridines polyhydroxylées **191**, **192**

Les pipéridines **191**, **192** sont aussi de bons inhibiteurs de l' α -glucosidase de riz (95% et 99% respectivement à 1 mM) et de l' α -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* (96% et 95% respectivement à 1 mM). Tandis qu'à 100 μM le pouvoir inhibiteur de l' α -glucosidase de riz de la pipéridine **191** diminue fortement (36%), celui de **192** reste très bon (99%), avec une $\text{IC}_{50} = 2,3 \mu\text{M}$. Les structures des composés **192** et **184** sont assez proches, et pourtant l'indolizidine **184** est beaucoup plus active (44 fois plus puissante) et plus sélective que la pipéridine **192** (qui inhibe également la β -glucosidase d'amande à 47% à 1 mM). Cette différence peut être associée à une rigidité accrue de l'indolizidine.

III. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'INHIBITION DE MANNOSIDASES ET DE GLUCOSIDASES

Comme indiqué précédemment, les produits synthétisés au cours de cette thèse ayant des configurations proches de celles du D-mannose et du D-glucose, nous nous sommes surtout intéressés à l'inhibition des enzymes de la famille des mannosidases et glucosidases, même si nous avons également testé nos produits sur d'autres enzymes commerciales. Dans le paragraphe suivant, nous tenterons de répertorier les iminosucres qui ont été décrits dans la littérature comme possédant des activités vis-à-vis des mannosidases et glucosidases, avec pour objectif de comparer nos molécules à celles qui étaient déjà connues avant ce travail et

de faire des hypothèses sur les relations structure-activité dans ces familles. Par soucis de comparaison et de simplification, nous avons choisi d'étudier :

- les dérivés de la *manno-NJ* et de la 6-épi-castanospermine pour les comparer à nos molécules de configuration proche du D-mannose (Figure 43).

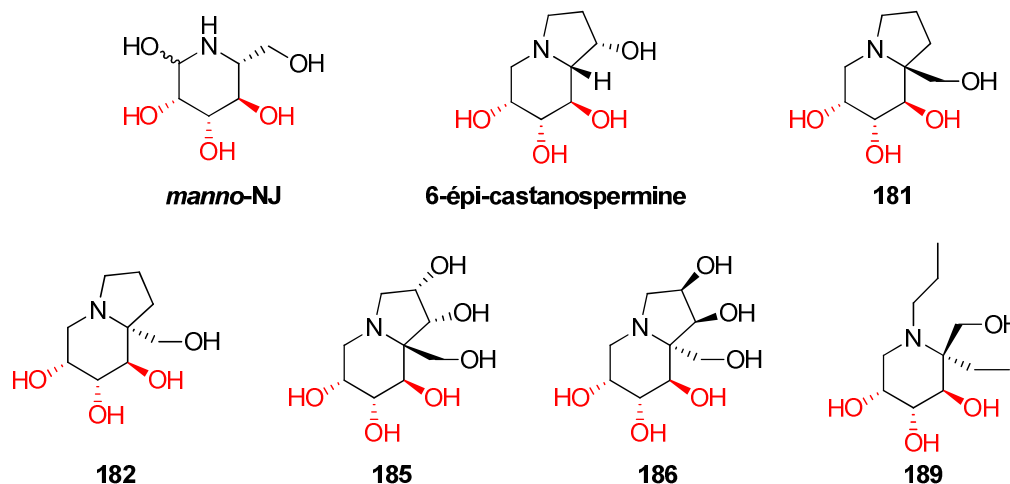


Figure 43

- les dérivés de la NJ et de la castanospermine pour les comparer à nos molécules de configuration proche du D-glucose (Figure 44).

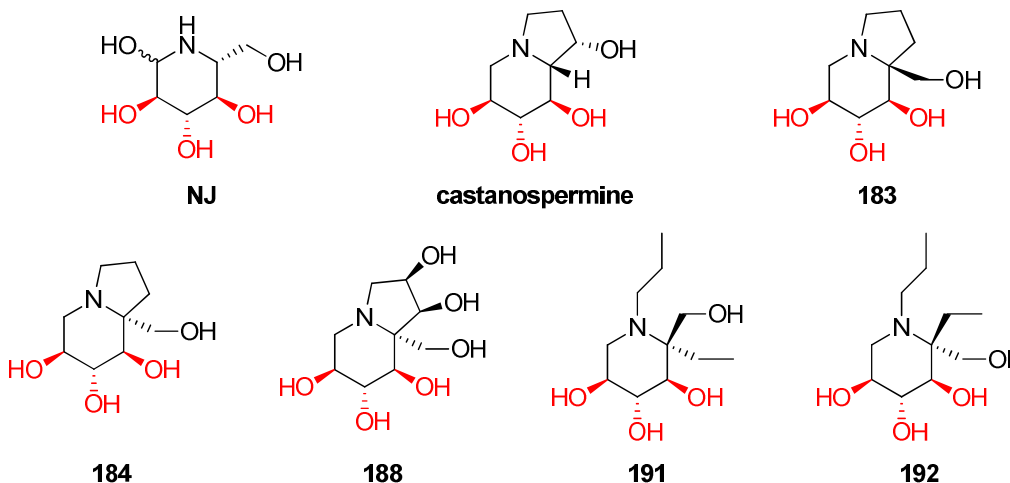


Figure 44

III.1. Inhibiteurs de mannosidases

Il existe moins de données sur l'inhibition de mannosidases que sur l'inhibition de glucosidases. Pourtant une inhibition puissante et sélective d' α -mannosidases présenterait un intérêt thérapeutique pour le traitement de cancers.¹⁸ Les oligosaccharides présents à la surface des cellules cancéreuses sont très distincts de ceux des cellules saines. Ils sont

hautement ramifiés, riches en résidus mannose et proviennent de la maturation (dans l'appareil de Golgi) de glycoprotéines essentielles pour le développement et la prolifération des cellules cancéreuses. L'administration d'inhibiteurs sélectifs d' α -mannosidases II de l'appareil de Golgi pourrait empêcher la maturation de ces glycoprotéines et provoquer une inhibition de croissance des cellules tumorales métastasées et une amélioration de la réponse du système immunitaire.²⁶⁷ Les α -mannosidases sont regroupées en deux classes bien distinctes, les mannosidases I et II.^{32a} Les mannosidases I sont responsable de la coupure des liaisons α -1,2 des résidus mannose et permettent le passage de $\text{Man}_9(\text{GlcNAc})_2$ à $\text{Man}_8(\text{GlcNAc})_2$ (cf. Schéma 1), ce dernier pouvant par la suite migrer dans l'appareil de Golgi où il subira de nouvelles transformations. Cette classe d'enzyme est inhibée par des iminosucres de type pipéridinique comme la DMJ (Figure 45) par exemple. Les mannosidases II ne sont pas sélectives d'une liaison donnée et coupent des liaisons α -1,2, α -1,3 et α -1,6 des résidus mannose. Les mannosidases II regroupent principalement les α -mannosidases II de Golgi et les α -mannosidases des lysosomes. La swainsonine, dont les propriétés inhibitrices de mannosidases sont connues depuis trente ans, reste un inhibiteur de référence pour cette classe d'enzymes ($\text{IC}_{50} = 0,2 \mu\text{M}$ sur l' α -mannosidase II de l'appareil de Golgi et sur les α -mannosidases des lysosomes).⁶⁴ Le 1,4-didéoxy-1,4-imino-D-mannitol (DIM, Figure 45), une pyrrolidine synthétique, est également un bon inhibiteur d' α -mannosidases de haricot, mais elle est moins active que la swainsonine envers les α -mannosidases lysosomales.⁵⁴

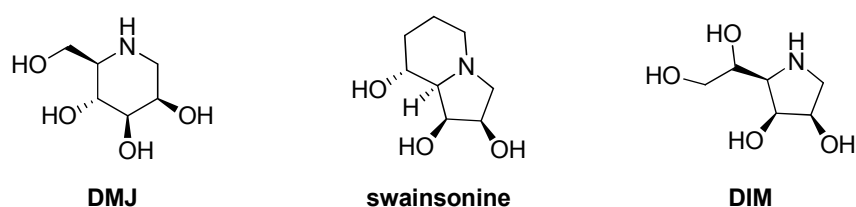


Figure 45

La swainsonine ne peut cependant pas être employée comme traitement, en raison de sa forte toxicité, associée à son puissant pouvoir inhibiteur des α -mannosidases lysosomales (elle induit des effets secondaires se rapprochant des symptômes d' α -mannosidoses humaines).²⁶⁸

Peu d'études ont été répertoriées sur l'inhibition des β -mannosidases. Nous avons juste noté que le DMDP (Figure 46) est un bon inhibiteur de β -mannosidases de testicules de

²⁶⁷ Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215–5222.

²⁶⁸ Chotai, K.; Jennings, C.; Winchester, B.; Dorling, P. *J. Cell Biochem.* **1983**, *21*, 107–117.

rat avec une IC_{50} de $14 \mu\text{M}$,^{41b} et qu'un analogue de la (-)-steviamine (**315**, Figure 46) inhibe également une β -mannosidase de *Helix pomatia* avec une IC_{50} modeste de $45,9 \mu\text{M}$.²⁶⁹

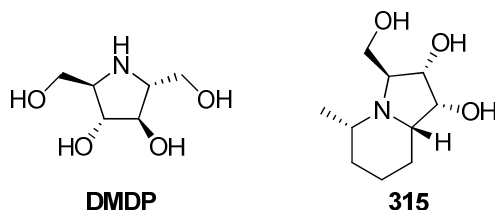


Figure 46

III.1.a. La manno-NJ et ses dérivés

La manno-NJ (Figure 47), épimère en C-3 de la NJ (nomenclature des pipéridines), est un bon inhibiteur de l' α -mannosidase de haricot (90% d'inhibition à 1 mM).²⁷⁰ Son analogue désoxygéné, le 1-déoxy-mannojirimycine (DMJ, Figure 47) est un inhibiteur spécifique d' α -mannosidases I de foie de rat ($IC_{50} = 1 \mu\text{M}$), qui n'inhibe pas les α -mannosidases II de l'appareil de Golgi.⁵⁴ Le dérivé *N*-méthylé de la DMJ (**316**, Figure 47), quant à lui, n'est pas un bon inhibiteur d' α -mannosidases (50% d'inhibition à 1 mM).²⁷¹ À notre connaissance un seul dérivé de la DMJ possédant un centre quaternaire a été préparé avant nos travaux, le 6,6-dihydroxyméthyl-DMJ (**317**, Figure 47), et cette α,α -bis-hydroxyméthylpipéridine n'inhibe pas les α -mannosidases.¹⁶⁷

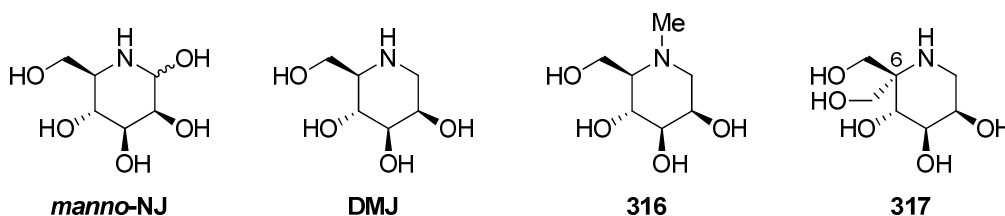


Figure 47

III.1.b. La 6-épi-castanospermine et ses dérivés

La 6-épi-castanospermine (**318**, Figure 48) peut être considérée comme un analogue contraint de la DMJ. Cependant, cette indolizidine n'a que très peu d'effet sur l'activité des α -mannosidases de foie humain (10% et 76% d'inhibition à 1 mM, respectivement).²⁸⁵ De même, la 1,6-diépi-castanospermine (**319**, Figure 48) est un mauvais inhibiteur de ces α -mannosidases (0% et 7% d'inhibition à 1 mM, respectivement)²⁸⁵ et d' α -mannosidases de

²⁶⁹ Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9383–9395.

²⁷⁰ Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiotics* **1996**, 49, 155–161.

²⁷¹ Bosch, J. V.; Tlusty, A.; McDowell, W.; Legler, G.; Schwarz, R. T. *Virology* **1985**, 143, 342–346.

haricot (25% d'inhibition à 0,76 mM).²⁸⁶ Ce même composé est également inefficace envers une β -mannosidase de *Cellulomonas fimi* (30% d'inhibition à 0,76 mM).²⁸⁶

Le retrait de la fonction hydroxyle en C-1 de la 6-épi-castanospermine (cf. 1-déoxy-6-épi-castanospermine **320**, Figure 48) induit une amélioration de l'activité inhibitrice d' α -mannosidases lysosomales de foie humain (97% d'inhibition à 1 mM), avec toujours une très faible inhibition d' α -mannosidases non lysosomales (15% d'inhibition à 1 mM).²⁸⁵

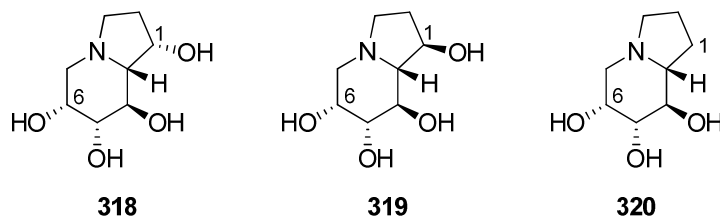


Figure 48

L'inversion de la configuration en jonction de cycle de ces indolizidines (cf. la 1-déoxy-6,8a-diépi-castanospermine, **321**, Figure 49), entraîne une chute de l'inhibition d' α -mannosidases lysosomales et non lysosomales (40% et 0% d'inhibition à 1 mM).²⁸⁵ Il est également indispensable, pour que ces molécules soient inhibitrices d' α -mannosidases, de conserver l'enchaînement des trois centres carbonés C-6, C-7, C-8 de configuration 6*R*, 7*R*, 8*R*. En effet, la suppression de la fonction hydroxyle en C-8 (1,8-didéoxy-6-épi-castanospermine, **322**, Figure 49) ou l'épimérisation de ce centre (1-déoxy-6,8-diépi-castanospermine, **323**, Figure 49) entraîne une perte d'activité inhibitrice d' α -mannosidases lysosomales et non lysosomales (19% et 4% d'inhibition à 1 mM dans le premier cas, 6% et 5% d'inhibition à 1 mM dans le second cas). La présence d'un groupement hydroxyméthyle en C-3 de la 6-épi-castanospermine (3-hydroxyméthyl-6-épi-castanospermine, **324**, Figure 49) entraîne la perte du caractère inhibiteur d' α -mannosidases d'amande et β -mannosidases d'escargot.²⁷² À notre connaissance, aucun dérivé de la 6-épi-castanospermine comportant un centre quaternaire n'a été précédemment testé en tant qu'inhibiteur de mannosidases.

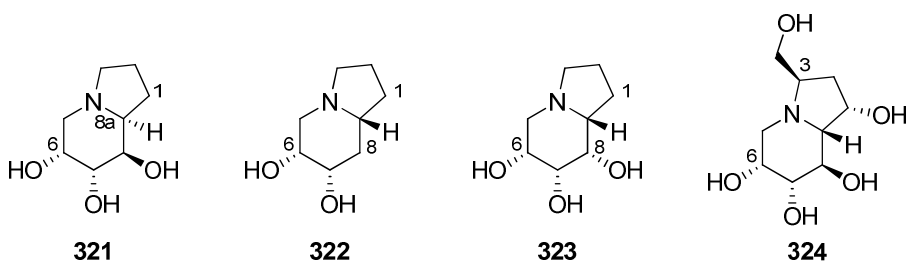


Figure 49

²⁷² Zhou, P.; Salleh, H. M.; Honek, J. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 264–266.

Une mise au point récente présente l'intérêt de développer des inhibiteurs spécifiques de certains types de mannosidases.²⁷³ Notamment on recherche des inhibiteurs sélectifs des α -mannosidases II de l'appareil de Golgi (enzymes essentielles pour la maturation de glycoprotéines impliquées dans le développement de cancers) qui seraient inactifs vis-à-vis des α -mannosidases lysosomales dont l'inhibition entraîne de graves désordres métaboliques (cf. toxicité de la swainsonine sur le bétail).²⁷⁴ Compte tenu de la similitude structurale des sites catalytiques de ces enzymes, une piste intéressante pour développer de tels inhibiteurs sélectifs serait la conception de molécules qui exerceraient leur pouvoir inhibiteur en se fixant à un site autre que le site catalytique (inhibiteurs non compétitifs).^{41a,41b} Comme rapporté par Asano et coll., les iminosucres de configuration inverse (de type pipéridine et pyrrolidine) à celle des composés mimant la configuration D de sucres restent inhibiteur de l'enzyme mais agissent comme des inhibiteurs non compétitifs.

III.2. Inhibiteurs de glucosidases

L'inhibition de glucosidases a été beaucoup plus étudiée que celle des mannosidases, peut-être en raison de son importance dans la prévention et le traitement des diabètes de type II. Il existe une revue assez récente sur la synthèse et l'activité biologique des inhibiteurs d' α -glucosidases naturels,²⁷⁵ auxquels s'ajoutent un grand nombre de molécules synthétiques, en particulier dans la famille des iminosucres.

III.2.a. La NJ et ses dérivés

La NJ (Figure 50) est un inhibiteur compétitif d' α -glucosidases ($IC_{50}= 9 \mu M$) et de β -glucosidases ($IC_{50}= 19 \mu M$) de lysosomes humains.⁴⁹ Son dérivé déhydroxylé en position pseudo-anomérique, la DNJ, inhibe la plupart des glucosidases connues (maltase, isomaltase, enzymes lysosomales, glucosidases II du réticulum endoplasmique...) avec des IC_{50} comprises entre 0,3 et 42 μM , et elle est plus spécifique des α -glucosidases.⁵⁰ L'énantiomère de la DNJ (L-DNJ, Figure 50), quant à lui, est un inhibiteur d' α -glucosidase de riz ($IC_{50}= 4,3 \mu M$) plus faible que la DNJ ($IC_{50}= 0,03 \mu M$), agissant selon un mode d'inhibition non compétitif.^{41a}

²⁷³ Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanerret, L. *Chimia* **2010**, *64*, 634–639.

²⁷⁴ Rose, D. R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2012**, *22*, 558–562.

²⁷⁵ Wardrop, D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431–1468.

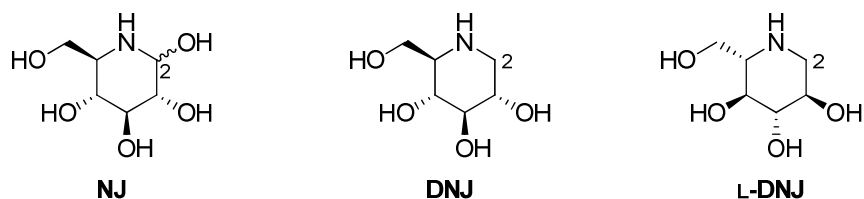


Figure 50

Une épimérisation (DMJ, Figure 51) ou une suppression de la fonction hydroxyle en C-3 (fagomine, Figure 51) de la DNJ a des conséquences importantes sur son activité inhibitrice de glycosidases.⁵⁰ Par exemple, pour une même enzyme (isomaltase d'intestin de rat), la DNJ ($IC_{50} = 0,3 \mu M$) est beaucoup plus puissante que la DMJ (non inhibitrice) ou la fagomine ($IC_{50} = 460 \mu M$).⁵⁰

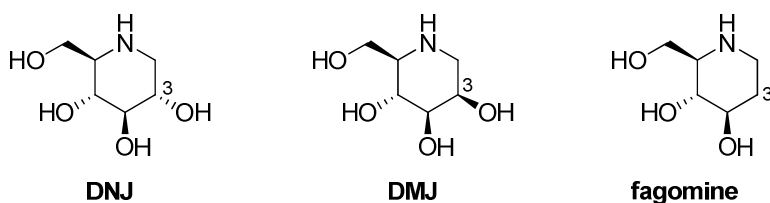


Figure 51

Les dérivés de la DNJ avec un substituant carboné en C-2 (nomenclature des pipéridines) peuvent être de très bons inhibiteurs de glycosidases, et suivant la nature de ce substituant et la configuration en C-2 les α - ou les β -glycosidases peuvent être inhibées sélectivement. Ainsi, l' α -homonojirimycine, possédant un groupement hydroxyméthyle en α -C-2 de la DNJ (α -HNJ, Figure 52), s'est révélée être un très bon inhibiteur d' α -glycosidase de souris (sucrase, $IC_{50} = 81 \text{ nM}$).⁵¹ Tandis que l' α -HNJ présente un profil d'activités proche de celui de la DNJ, son diastéréoisomère, la β -homonojirimycine (β -HNJ, Figure 52) est un moins bon inhibiteur de la maltase intestinale de rat et des α -glycosidases lysosomales de foie de rat (Tableau 36).

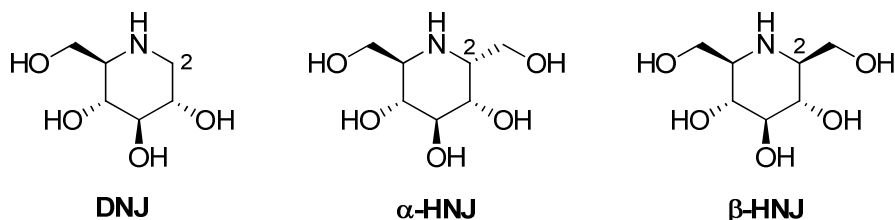


Figure 52

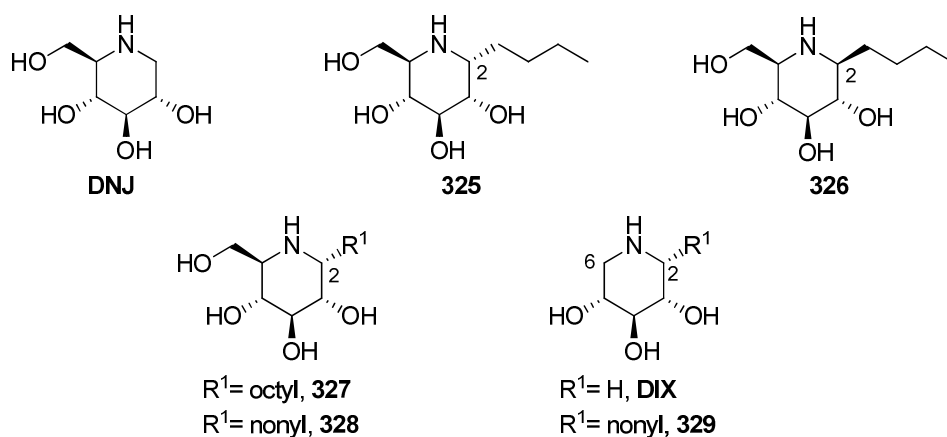
	maltase intestinale de rat	α-glucosidases lysosomales	références
DNJ	0,36 μ M	0,4 μ M	50
α -HNJ	0,34 μ M	0,26 μ M	276
β -HNJ	15 μ M	8,2 μ M	276

Tableau 36

D'autres dérivés de la DNJ, portant une chaîne alkyle (chaîne hydrophobe) en position pseudo anomérique (C-2) se sont également révélés intéressants comme inhibiteurs sélectifs de β -glucosidases.²⁷⁷ Par exemple, l' α -2-C-butyl-DNJ (**325**, Figure 53) inhibe la β -glucocérébrosidase lysosomale (IC_{50} = 100 μ M). Par contre, la β -2-C-butyl-DNJ (**326**, Figure 53), est inactive vis-à-vis de cette enzyme. Une élongation de la chaîne augmente l'activité inhibitrice : ainsi, l' α -2-C-octyl-DNJ (**327**) et l' α -2-C-nonyl-DNJ (**328**) (Figure 53) présentent respectivement des IC_{50} de 0,50 μ M et 0,27 μ M envers la β -glucocérébrosidase lysosomale. L'absence de groupement hydroxyméthyle en C-6 de la DNJ (1,5-didéoxy-1,5-iminoxyitol, DIX, Figure 53), entraîne une amélioration de son pouvoir inhibiteur de la β -glucocérébrosidase lysosomale (IC_{50} = 2,3 μ M) par rapport à celui de la DNJ (IC_{50} = 240 μ M). De plus, la présence d'une longue chaîne en C-2 de DIX (α -2-C-nonyl-DIX, **329**, Figure 53) apporte une forte inhibition sélective de la β -glucocérébrosidase lysosomale (IC_{50} = 6,8 nM) et une bonne inhibition de la β -glucosidase d'amande (IC_{50} = 1,9 μ M) sans provoquer d'inhibition significative d' α -glucosidases (riz, levure, maltase, lysosomale, sucrase, isomaltase, moins de 50% d'inhibition à 1 mM).

²⁷⁶ Asano, N.; Nishida, M.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Shimada, Y.; Itoh, T.; Baba, M.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2565–2571.

²⁷⁷ (a) Yu, L.; Ikeda, K.; Kato, A.; Adachi, I.; Godin, G.; Compain, P.; Martin, O.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7736–7744. (b) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1356–1359.

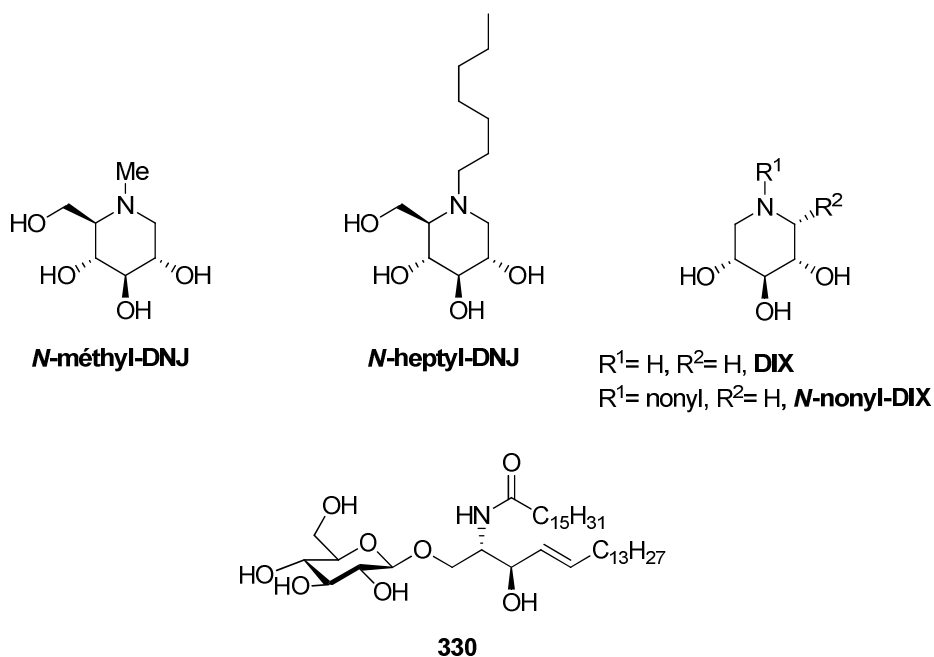
**Figure 53**

Il semble aussi que la présence d'une chaîne hydrophobe sur l'atome d'azote des dérivés de la DNJ leur confère une bonne sélectivité pour l'inhibition de β -glucosidases. Le dérivé *N*-méthylé de la DNJ (*N*-méthyl-DNJ, Figure 54) est un bon inhibiteur d' α -glucosidases I de foie de veau (IC_{50} = 0,3 μ M, K_i = 0,07 μ M) et il est sélectif (IC_{50} de seulement 130 μ M sur α -glucosidase II).²⁷⁸ La *N*-heptyl-DNJ (Figure 54), au contraire, est un inhibiteur sélectif de la β -glucocérébrosidase non-lysosomale (IC_{50} = 0,028 μ M contre une IC_{50} = 1,25 μ M pour l' α -glucosidase lysosomale).²⁷⁹ De même, l'introduction d'une longue chaîne sur l'atome d'azote de DIX (*N*-nonyl-DIX, Figure 54), a permis une amélioration de l'inhibition de la β -glucocérébrosidase (IC_{50} = 1,5 μ M) par rapport à celle de DIX (IC_{50} = 2,3 μ M). Ces activités spécifiques des dérivés hydrophobes de la DNJ et du DIX vis-à-vis de l'inhibition de la β -glucocérébrosidase peuvent être associées à leur capacité à mimer le substrat naturel de cette enzyme, le C6-NBD-glucosylcéramide (**330**, Figure 54), dont la partie acide gras occupe une poche hydrophobe dans le site actif de cette dernière.²⁸⁰

²⁷⁸ (a) Hettkamp, H.; Legler, G.; Bause, E. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *142*, 85–90. (b) Schweden, J.; Borgmann, C.; Legler, G.; Bause, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *248*, 335–340.

²⁷⁹ Overkleeft, H. S.; Renkema, G. H.; Neele, J.; Vianello, P.; Hung, I. O.; Strijland, A.; van der Burg, A. M.; Koomen, A. J.; Pandit, U. K.; Aerts, J. M. F. G. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 26522–26527.

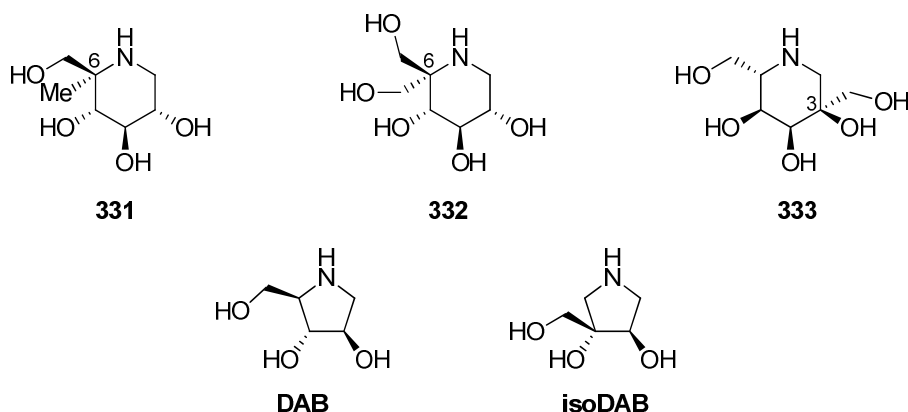
²⁸⁰ Hayashi, Y.; Okino, N.; Kakuta, Y.; Shikanai, T.; Tani, M.; Narimatsu, H.; Ito, M. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 30889–30900.

**Figure 54**

L'introduction de groupes alkyles ou alcoxyles sur le squelette carboné de la DNJ a aussi permis de concevoir des inhibiteurs de glycosidases plus puissants que l'iminosucre parent, comme par exemple l'ajout d'un groupe méthyle en alpha de l'azote. Ainsi, la (6*R*)-méthyl-DNJ (**331**, Figure 55), un dérivé comportant un centre quaternaire en α de l'azote, est un inhibiteur d' α -glucosidases humaines (IC_{50} = 1 μ M) un peu plus puissant que la DNJ (IC_{50} = 1,4 μ M).¹⁶⁵ La 6,6-dihydroxyméthyl-DNJ (**332**, Figure 55) s'est également révélée être un puissant inhibiteur d' α -glucosidases de riz (K_i = 66 nM) et de levure (K_i = 20 μ M), tandis que les K_i de la DNJ vis-à-vis des mêmes enzymes étaient de 66 nM et 22 μ M respectivement.¹⁶⁷ Le groupe de Vankar a récemment publié la synthèse de la pipéridine **333** (Figure 55), présentant un groupe hydroxyméthyle et un centre quaternaire en C-3. Ce dernier est un bon inhibiteur de β -glucosidase d'amande (IC_{50} = 21 μ M), plus puissant que la DNJ (IC_{50} = 80 μ M).²⁸¹ Un effet similaire de la quaternarisation d'un des carbonés de pyrrolidines a également été noté, l'isoDAB étant un inhibiteur d' α -glucosidase de riz (IC_{50} = 41 μ M) beaucoup plus puissant et spécifique que le DAB (IC_{50} = 250 μ M) (Figure 55).²⁸²

²⁸¹ Mallick, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4155–4161.

²⁸² Best, D.; Jenkinson, S. F.; Saville, A. W.; Alonzi, D. S.; Wormwald, M. R.; Butters, T. D.; Norez, C.; Becq, F.; Bleriot, Y.; Adachi, I.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4170–4174.

**Figure 55**

III.2.b. La castanospermine et ses dérivés

La castanospermine est un bon inhibiteur d' α -glucosidases de riz²⁸³ ($K_i = 15$ nM) et, dans une moindre mesure, de β -glucosidases d'amande²⁸³ ($K_i = 1,5$ μ M) et de foie de bovin²⁸⁴ ($K_i = 40$ μ M). Elle est également un puissant inhibiteur d' α -glucosidases ($K_i = 0,1$ μ M) et β -glucosidases ($K_i = 7$ μ M) lysosomales de foie humain.²⁸⁵ Elle est souvent considérée, avec la DNJ, comme référence dans les études d'inhibition de glucosidases.

Le retrait de la fonction hydroxyle en C-1 de la castanospermine (1-déoxycastanospermine, **334**, Figure 56) ou son épimérisation (1-épi-castanospermine, **335**, Figure 56) entraîne une chute de l'activité inhibitrice de glucosidases. Ainsi, la 1-déoxycastanospermine **334** inhibe faiblement les α - et β -glucosidases lysosomales de foie humain (7% et 31% d'inhibition à 1 mM respectivement, à comparer à 100% et 96% d'inhibition pour la castanospermine à concentration identique).²⁸⁵ La 1-épi-castanospermine **335**, quant à elle, n'inhibe que très peu l' α -glucosidase de levure (14% d'inhibition à 0,76 mM)²⁸⁶ et la β -glucosidase d'amande (24% d'inhibition à 0,76 mM).²⁸⁶ De même, une inversion de la configuration du centre carboné en C-6 de la castanospermine (1,6-diépi-castanospermine, **336**, Figure 56) entraîne une faible inhibition d' α -glucosidase de levure (36% d'inhibition à 0,76 mM)²⁸⁶ et de β -glucosidase d'amande (55% d'inhibition à 0,76 mM).²⁸³ Le remplacement de la fonction hydroxyle en C-1 par un groupement hydroxyméthyle (1-déoxy-

²⁸³ Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Pal, S.; Khan, M. I.; Shabab, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4756–4761.

²⁸⁴ Sánchez-Fernández, E. M.; Rísquez-Cuadro, R.; Chasseraud, M.; Ahidouch, A.; Mellet, C. O.; Ouadid-Ahidouch, H.; Fernández, J. M. G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5328–5330.

²⁸⁵ Winchester, B. G.; Cenci di Bello, I.; Richardson, A. C.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Ramsden, N. G.; Fleet, G. *Biochem. J.* **1990**, *269*, 227–231.

²⁸⁶ Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9340–9347.

(1*S*)-hydroxyméthyl-castanospermine, **337**, Figure 56) entraîne une perte totale du pouvoir inhibiteur de glucosidases.²⁸⁷

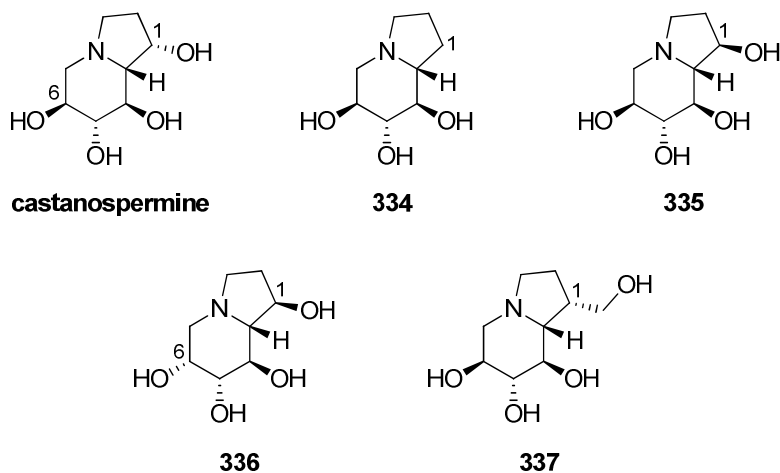


Figure 56

La présence du groupement hydroxyle en C-1 de la castanospermine, ainsi que l'enchaînement des trois fonctions hydroxyles en position C-6, C-7, C-8 dans les configurations 6*S*, 7*R*, 8*R* semblent donc indispensables pour que les molécules de cette famille soient inhibitrices de glucosidases.

Les dérivés 1,2-dihydroxylés (avec des relations *cis* ou *trans*) de la castanospermine ont été préparés, et leur activité inhibitrice vis-à-vis de glucosidases est reportée Figure 57.²⁸⁶ Il s'avère qu'aucune de ces molécules n'est un bon inhibiteur de glucosidases. Ainsi, la présence d'un hydroxyle en position 2 (configuration 2*R* ou 2*S*) semble défavorable à la reconnaissance des indolizidines polyhydroxylées par le site actif des α - et β -glucosidases.

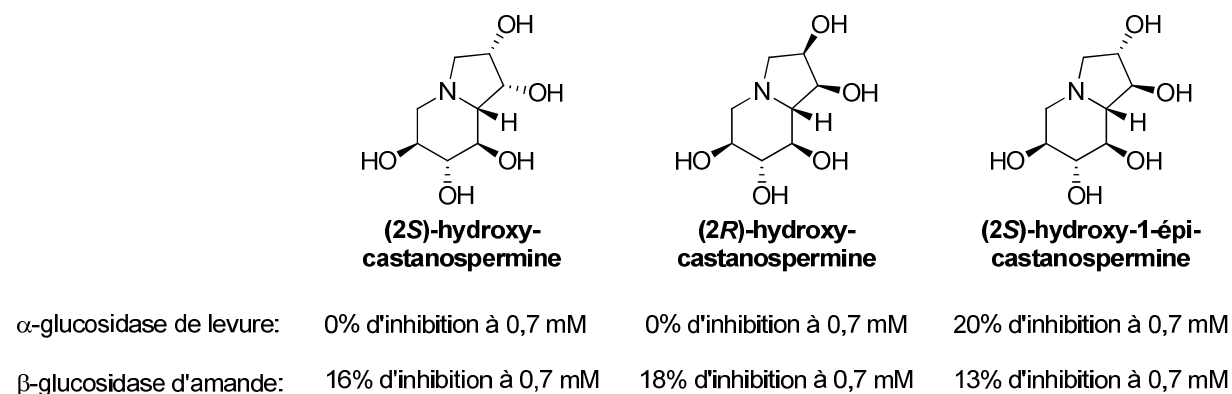


Figure 57

²⁸⁷ Vyavahare, V. P.; Chakraborty, C.; Maity, B.; Chattopadhyay, S.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5519–5523.

Dans la littérature ont été répertoriés des composés possédant un centre quaternaire sur le cycle pipéridinique, sur le cycle pyrrolidinique ou en jonction des deux, certainement pour rigidifier la structure et permettre une meilleure sélectivité lors des tests d'inhibitions. L'introduction d'un méthyle en C-7 de la castanospermine a conduit à un dérivé ((7*R*)-méthyl-castanospermine, **338**, Figure 58) faiblement inhibiteur d' α -glucosidase lysosomale de foie humain (42% d'inhibition à 1 mM). Cependant, de façon intéressante, ce dérivé est un inhibiteur sélectif de cette enzyme, les β -glucosidases lysosomales de foie humain n'étant pas inhibées.²⁸⁸ Son épimère en C-7, la (7*S*)-méthyl-castanospermine (**339**, Figure 58), présente une activité similaire.²⁸⁸

Par ailleurs, la (1*S*)-méthyl-castanospermine (**340**, Figure 58) présente aussi une sélectivité améliorée, par rapport à la castanospermine, vis-à-vis des α -glucosidases lysosomales de foie humain (97% d'inhibition à 1 mM), et inhibe très peu les β -glucosidases (16% d'inhibition à 1 mM).²⁸⁸ La 1-déoxy-(8*S*)-hydroxyméthyl-castanospermine (**341**, Figure 58), analogue quaternarisé en C-8 de la 1-déoxycastanospermine (**334**) a également été préparée et testée sur des glycosidases.²⁸³ Celle-ci n'est pas inhibitrice d' α -glucosidase de levure et elle est très peu inhibitrice de β -glucosidase d'amande ($K_i = 942 \mu\text{M}$),²⁸³ certainement en raison de l'absence de fonction hydroxyle en position C-1 de l'indolizidine.

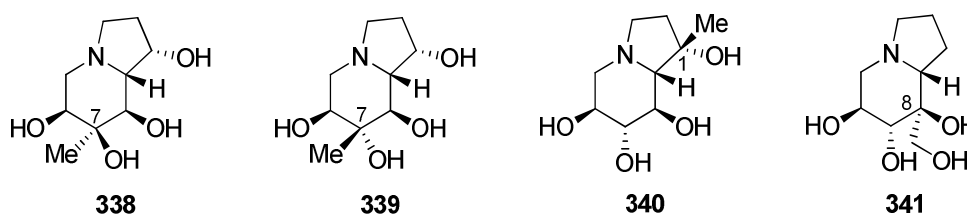


Figure 58

Comme indiqué précédemment, seulement deux exemples d'indolizidines polyhydroxylées possédant un centre quaternaire en jonction des deux cycles (position 8a), la 1,8-déoxy-(8a*R*)-hydroxyméthyl-7-épi-castanospermine (**172**) et la 1,8-déoxy-(8a*S*)-hydroxyméthyl-7-épi-castanospermine (**173**) (Figure 59) ont été préparées et évaluées comme inhibiteurs de glycosidases par le groupe de Langlois.¹⁷⁰ Elles inhibent sélectivement, mais très faiblement, les α -glucosidases ($IC_{50} = 590$ et $570 \mu\text{M}$, respectivement). Ces deux indolizidines, par la configuration de leur centre 8a, sont analogues de sucres de configuration L. Un groupe brésilien a également synthétisé des analogues de configuration D (composés

²⁸⁸ Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C.; Hartley, O.; Winchester, B. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 245–268.

179 et 180, Figure 59), mais malheureusement le pouvoir inhibiteur de glycosidases de ces derniers n'a pas été publié.²⁸⁹

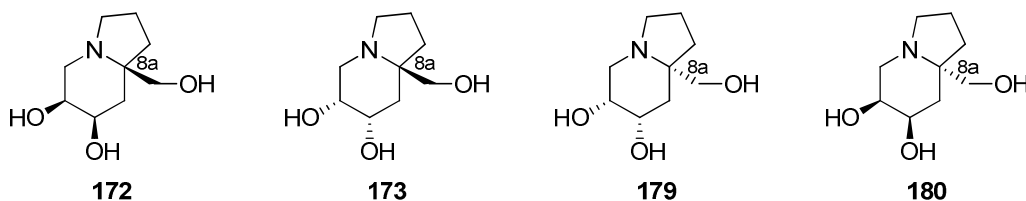


Figure 59

III.3. Récapitulatif sur la relation structure-activité d'inhibiteurs de mannosidases et glucosidases

La Figure 60 résume les principales caractéristiques des inhibiteurs sélectifs d' α -mannosidases, d'après les résultats publiés par différentes équipes. Nous n'avons pas proposé de figure sur la relation structure-activité d'inhibiteur de β -mannosidases étant donné le manque d'informations sur leurs propriétés.

Dans le cas des pipéridines, celles-ci doivent au moins posséder la fonction hydroxyle en C-5 (en bleu foncé) pour être sélectives d' α -mannosidases. La présence d'un centre quaternaire en C-2 (cercle vert) semble défavoriser l'inhibition de mannosidases.

Les indolizidines doivent au moins posséder les fonctions hydroxyles en positions C-6 et C-8 (en bleu foncé) pour être actives et sélectives d' α -mannosidases. Le groupement en position 8a doit être en position β sinon il y a une perte de l'inhibition. La position C-1 de l'indolizidine ne doit pas être hydroxylée (en orange).

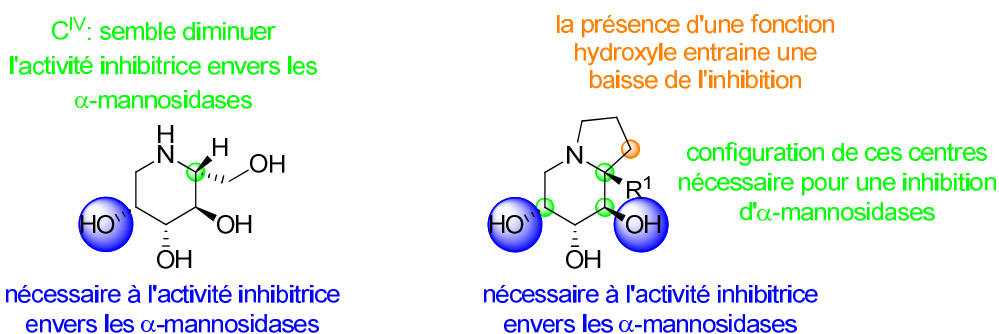


Figure 60

De la même façon, la Figure 61 résume les principales caractéristiques des inhibiteurs sélectifs de glucosidases, d'après les résultats publiés par différentes équipes.

²⁸⁹ Duran-Lara, E. F.; Shankaraiah, N.; Geraldo, D.; Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 813–819.

Dans le cas des pipéridines, celles-ci doivent au moins posséder la fonction hydroxyle en bleu foncé (position 3) pour être actives, et sélectives de glucosidases. L'absence de cet hydroxyle entraîne une perte de l'activité inhibitrice. Une différenciation semble être possible entre la sélectivité d' α - et β -glucosidases suivant la nature des groupements R^1 , R^2 et R^3 . Si R^1 est peu hydrophobe (ex : H ou CH_3), et que R^2 et R^3 sont des groupements polaires (ex : CH_2OH) alors la sélectivité pourra être en faveur des α -glucosidases. De plus il semble que la présence d'un centre carboné quaternaire en alpha de l'atome d'azote renforce cette sélectivité en faveur des α -glucosidases (cercle vert). Si R^1 ou R^2 sont de longues chaînes hydrophobes (ex : *n*-heptyl ou *n*-nonyl respectivement) et que $R^3 = H$ alors la sélectivité de l'inhibition de β -glucosidases sera renforcée (notamment inhibiteurs sélectifs de β -glucocérébrosidases).

Dans le cas des indolizidines, celles-ci doivent au moins posséder des fonctions hydroxyles en positions C-1 et C-6 avec une configuration bien définie (1*S* et 6*S*, en bleu foncé) pour être actives et sélectives de glucosidases. L'absence de ces hydroxyles entraîne une perte de l'activité inhibitrice. De plus, la présence d'une fonction hydroxyle en C-2 (cycle pyrrolidinique) est défavorable à l'inhibition de glucosidases (en orange). La présence de centres quaternaires en position 8a ou en position C-1 apporte une amélioration de la sélectivité vis-à-vis des α -glucosidases (cercle vert).

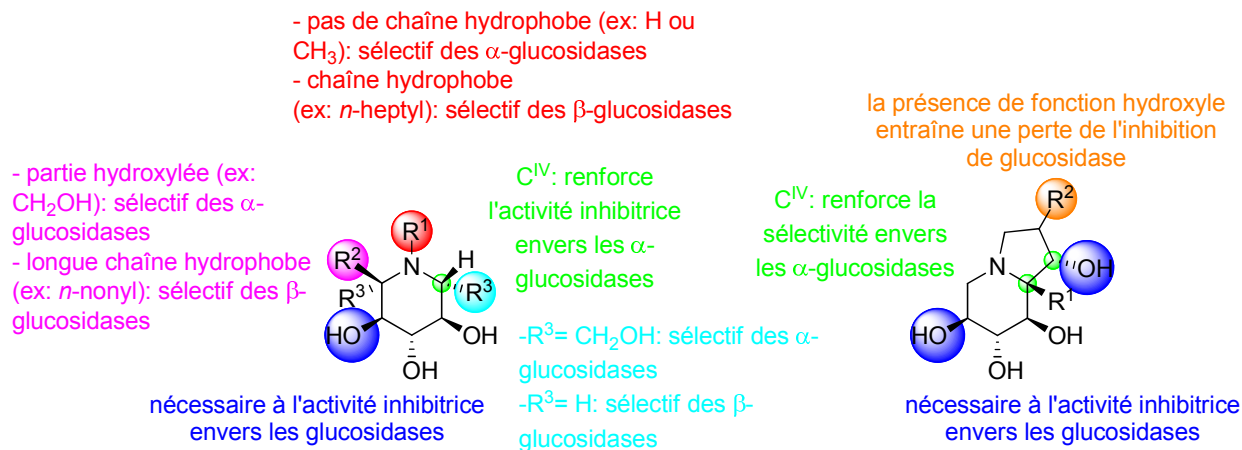


Figure 61

Les figures récapitulatives ci-dessus (Figure 60 et Figure 61) sont cependant à prendre avec précaution puisqu'elles ne permettent pas, par exemple, d'expliquer pourquoi la swainsonine est un puissant inhibiteur d' α -mannosidases.

III.4. Discussion

Parmi les iminosucres qui ont été synthétisés puis testés sur diverses glycosidases, un composé s'est révélé être beaucoup plus efficace que les autres : l'indolizidine tétrahydroxylée **184**. En effet ce composé est très sélectif des α -glucosidases, plus particulièrement de l' α -glucosidase de riz (IC_{50} = 52 nM) et il n'inhibe pas la β -glucosidase d'amande, la β -galactosidase d'*Aspergillus oryzae*, l' α -mannosidase de haricot ou encore la β -mannosidase de *Helix pomatia*. La forte sélectivité observée de **184** peut être attribuée à la conformation rigide du squelette indolizidine substitué en position 8a et également à une forte ressemblance au D-glucose (Figure 62). Une inversion de configuration absolue du centre carboné en position 8a de **184** (**183**), entraîne une diminution de l'inhibition ainsi que la perte de sa sélectivité envers les α -glucosidases (89% d'inhibition à 1 mM de β -glucosidases d'amande). Bien que le composé **192** possède également une forte ressemblance au D-glucose, celui-ci est moins efficace que **184** (conformation moins rigide).

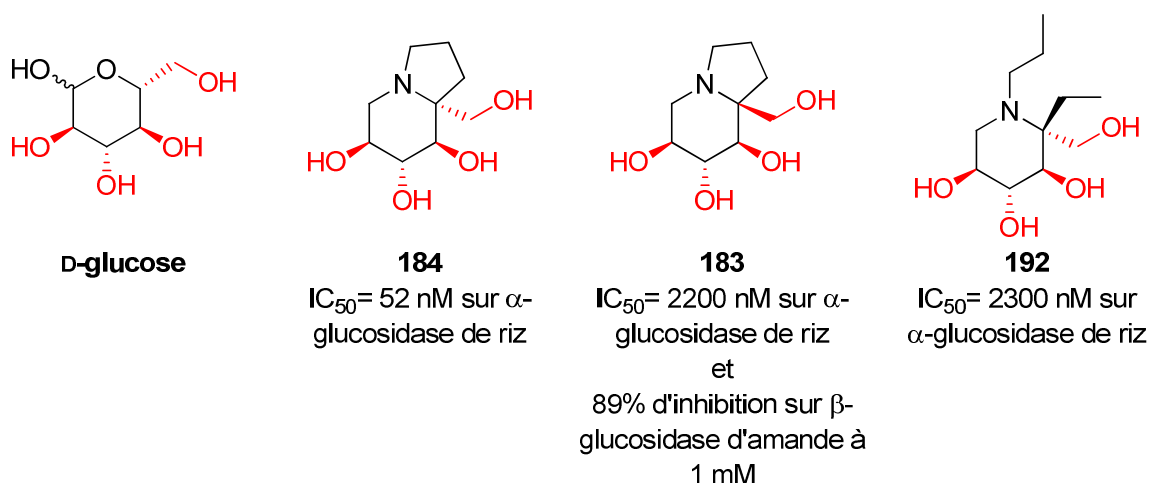


Figure 62

Un tracé de Lineweaver-Burk nous a permis de mettre en évidence un mode d'inhibition de l' α -glucosidase de riz par le composé **184** qui est peu courant. En effet, le composé **184** s'avère être un très fort inhibiteur de cette enzyme mais il est non compétitif du substrat. Ainsi, il se fixe à l'enzyme sur un site autre que son site catalytique, et induit probablement un changement conformationnel qui n'empêche pas le substrat de se lier à l'enzyme, mais qui l'empêche d'être transformé. De plus, **184** est un inhibiteur non compétitif mixte, c'est à dire qu'il se lie à la fois avec l'enzyme libre et avec l'enzyme liée au substrat. Ainsi deux constantes d'inhibition ont été trouvées, K_i = 31 nM (association de **184** à l'enzyme libre) et K'_i = 67 nM (association de **184** au complexe enzyme-substrat).

Lors de l'étude bibliographique (partie III de ce chapitre), il avait été mis en évidence que l'absence de fonction hydroxyle en position 1 du squelette indolizidine (1-déoxycastanospermine) entraînait une perte de l'activité inhibitrice, or cela n'est pas le cas de **184**. On peut penser que le groupement hydroxyméthyle en position 8a, en plus de rigidifier la molécule, serait capable de mimer l'hydroxyle en C-6 du D-glucose, ce qui serait peut-être aussi un rôle de la fonction hydroxyle en C-1 de la castanospermine. L'orientation de ce substituant en position 8a de **184** s'avère cruciale, puisqu'une inversion de la configuration de ce centre (indolizidine **183**) entraîne une forte diminution de l'inhibition et une perte de la sélectivité. Conformément aux données de la littérature, la présence de deux fonctions hydroxyles en C-1 et C-2 de l'indolizidines (**188**) entraîne également une diminution de l'activité. Pour affiner un peu plus ces relations structure activité, il serait intéressant de préparer une indolizidine qui ne comporterait pas d'hydroxyle en C-2 (défavorable à l'activité) mais comporterait un hydroxyle en C-1 pour la comparer à **184**.

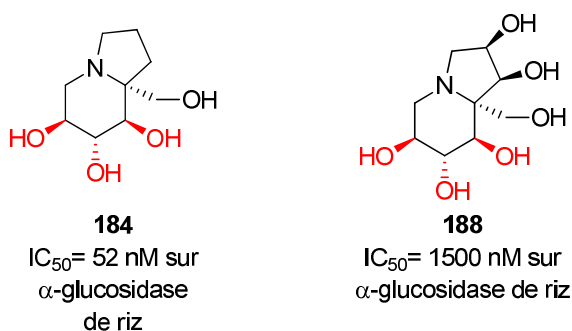


Figure 63

Nous avons vu, pour les pipéridines (partie III.2.a de ce chapitre), que la présence d'une chaîne hydrophobe sur l'atome d'azote ou en position C-1-α entraînait une inhibition sélective de β-glucosidases et que la diminution de la longueur de la chaîne sur l'atome d'azote et la présence d'un groupement hydroxylé en position pseudo-anomérique favorisait une inhibition sélective d'α-glucosidases. Les pipéridines **191** et **192** n'ont pas montré d'activité intéressante comme inhibiteurs d'α- et β-glucosidases. La pipéridine **191** est faiblement inhibitrice d'α-glucosidase de riz et de *Saccharomyces cerevisiae* (36% et 41% d'inhibition à 100 μM, respectivement), et elle n'inhibe pas la β-glucosidase d'amande. Au contraire une inversion de configuration du centre quaternaire (**192**), améliore l'activité envers l'α-glucosidase de riz (IC₅₀ = 2,3 μM) mais la sélectivité de cette inhibition n'est pas bonne, puisque que la β-glucosidase est également inhibée (47% à 1 mM).

Sur la même enzyme (α -glucosidase de riz), la castanospermine est deux fois plus puissante ($K_i = 15$ nM) que le composé **184**. Cependant cette dernière agit selon un mode d'action différent : elle est un inhibiteur compétitif (probablement comme mime de l'état de transition de l'hydrolyse de glycosides) et elle inhibe également des β -glucosidases (amande, foie de bovin, *Thermotoga maritima*). Elle est donc moins sélective que **184**. La DNJ et ses dérivés sont aussi de bons inhibiteurs d' α -glucosidase de riz ($36 < IC_{50} < 32$ nM, $K_i = 66$ nM) mais, tout comme la castanospermine, ces molécules possèdent un mode d'inhibition compétitif et elles sont peu sélectives des α -glucosidases.¹⁶⁷

En ce qui concerne l'inhibition de mannosidases, malgré leur ressemblance structurale avec le D-mannose, aucun des composés synthétisés (**181**, **182**, **185**, **186**, **189**, Figure 64) ne s'est avéré être un bon inhibiteur de l' α -mannosidase de haricot, ni de la β -mannosidase de *Helix pomatia* (50% d'inhibition maximum à 1 mM). De manière surprenante, le composé **181** de configuration D-manno, inhibe plus les α -glucosidases de riz et de *Saccharomyces cerevisiae* ($IC_{50} = 113$ et 134 μ M, respectivement) que les mannosidases testées.

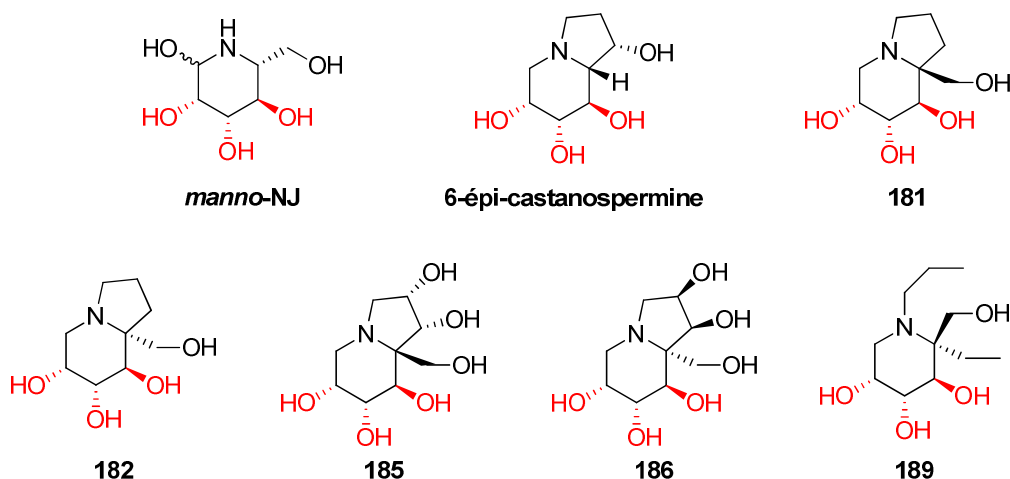


Figure 64

Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'accéder à de nouveaux iminosucres comportant un centre quaternaire en alpha de l'atome d'azote à partir de nitrones dérivées de sucres, et d'évaluer leur activité inhibitrice de glycosidases, pour la comparer à celle d'analogues déjà connus comme inhibiteurs de ces enzymes. Notre hypothèse était qu'une quaternarisation en cette position pourrait conduire non seulement à une inhibition efficace, mais surtout à une sélectivité accrue vis-à-vis d'enzymes spécifiques.

Avant de mettre en œuvre l'approche envisagée pour ces iminosucres, une séquence de C-vinylation, N-allylation et de métathèse cyclisante, la synthèse des nitrones **165** et **42**, a été optimisée. Il a été alors possible de les obtenir en 5 étapes à partir du D-fructose et du L-sorbose avec de bons rendements (15% et 49% respectivement). Par vinylation stéréocontrôlée, ces nitrones ont été ensuite transformées en pipéridines correspondantes **230**, **231**, **237**, **238** de façon efficace (Schéma 140).

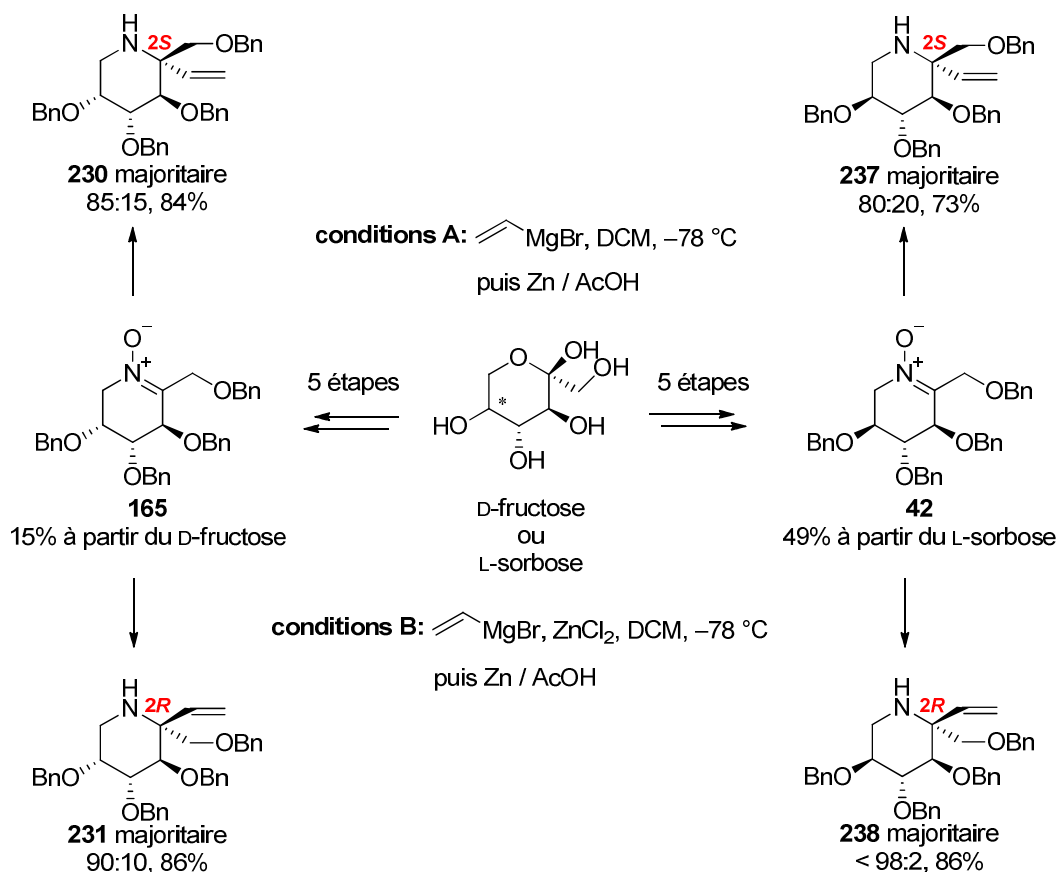


Schéma 140

Les 2*S*-vinyloxy-pipéridines **230** et **237** ont été obtenues majoritairement lorsque le bromure de vinylmagnésium est additionné, seul, à une solution de nitrone **165** et **42**

respectivement, dans le dichlorométhane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. En revanche, lorsque la vinylation a été effectuée en présence de dichlorure de zinc une inversion de la diastéréosélectivité a été observée pour conduire majoritairement aux 2*R*-vinyloxy-pipéridines **231** et **238**.

Après *N*-allylation de ces quatre 2-vinyloxy-pipéridines, les *bis*-alcényloxy-pipéridines **252-255** ont été engagées dans l'étape de métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération au reflux du dichlorométhane. Les indolizidines 1,2-insaturées désirées **256-259** ont été ainsi obtenues avec de très bons rendements (Schéma 141).

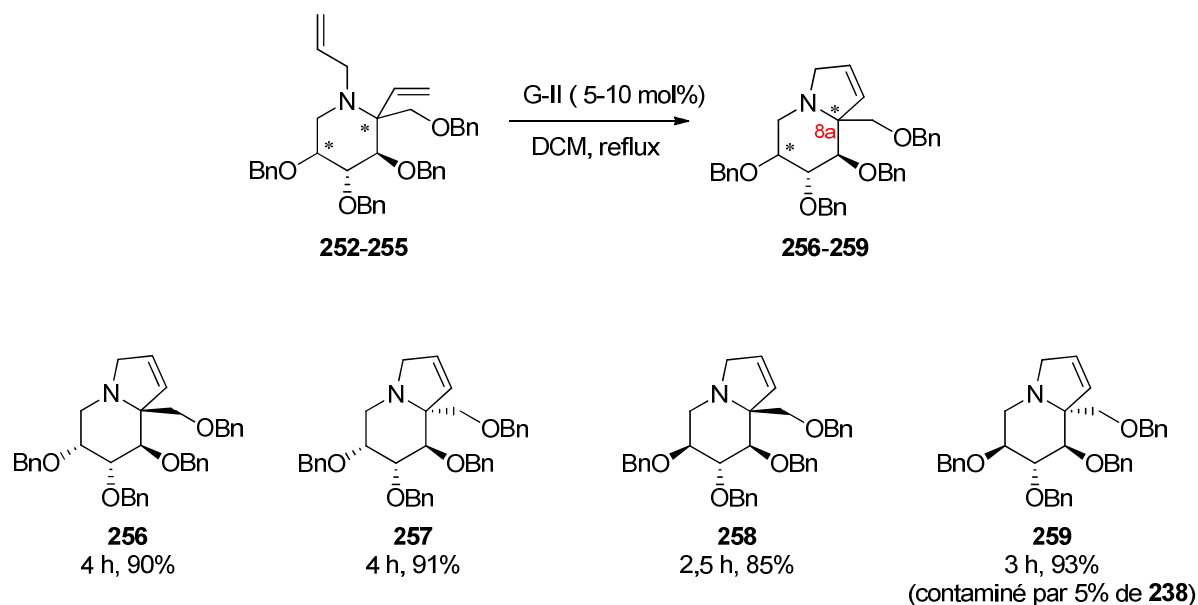


Schéma 141

À partir de ces bicycles insaturés, nous avons pu accéder à des indolizidines tétrahydroxylées inédites **181-184** et hexahydroxylées **185,186,188** substituées en position 8a, après hydrogénation ou dihydroxylation de la double liaison C=C (formée lors de la métathèse cyclisante), et hydrogénéolyse des éthers benzyliques (Schéma 142).

Au cours de ce travail, nous avons également synthétisé de nouvelles pipéridines tétrahydroxylées **189-192** possédant un centre quaternaire en alpha de l'azote, en réalisant une réaction d'hydrogénation des *bis*-alcényloxy-pipéridines **252-255** suivie d'une étape d'hydrogénéolyse des groupements *O*-benzyle (Schéma 142).

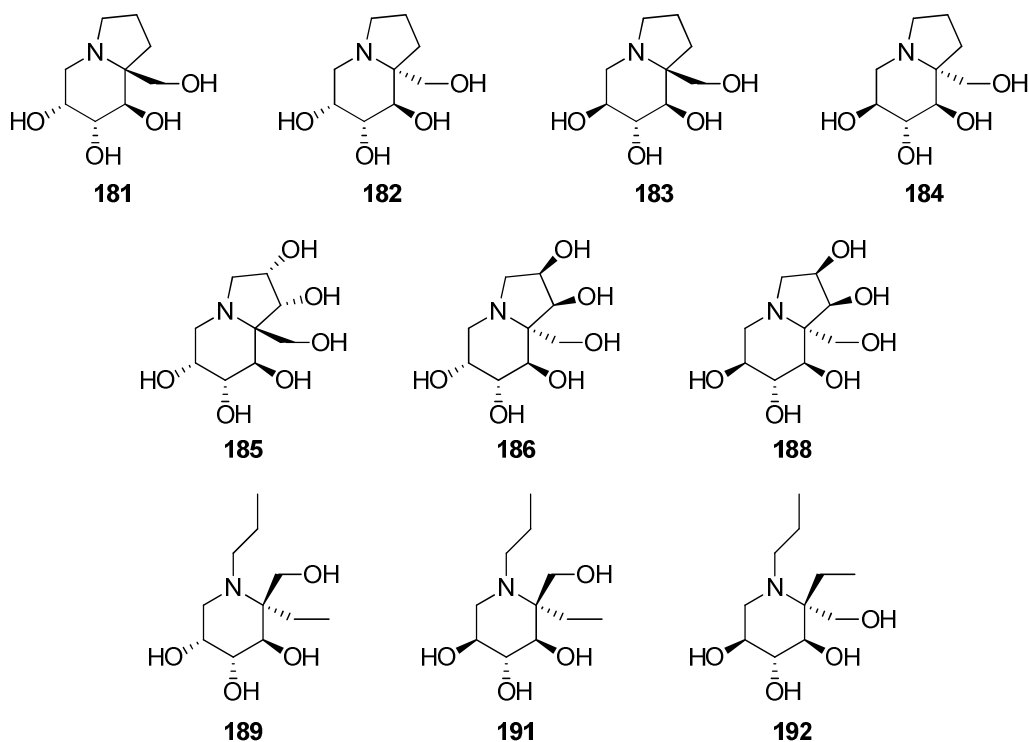


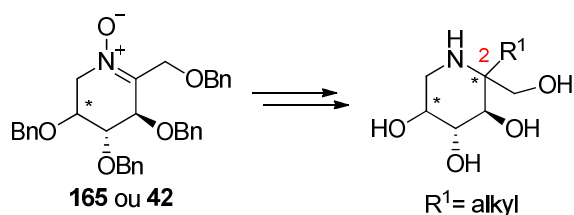
Figure 40

L'activité inhibitrice de ces 10 iminosucres a ensuite été évaluée sur un panel de glycosidases commerciales. Parmi ces composés, un iminosucres s'est révélé plus actif que les autres : l'indolizidine **184**. En effet, cette dernière est un inhibiteur puissant et sélectif d' α -glucosidases avec une IC_{50} de 52 nM et un mode d'inhibition peu courant (inhibition non compétitive mixte) dans le cas de l' α -glucosidase de riz.

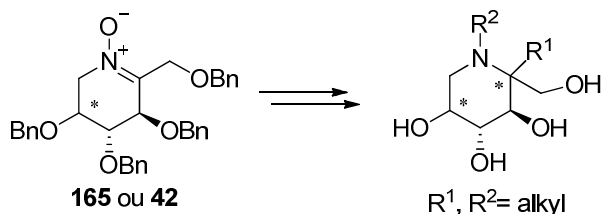
Perspectives

La voie de synthèse que nous avons développée au cours de ce travail de thèse permet également d'envisager la synthèse d'autres iminosucres de type pipéridines ou indolizidines polyhydroxylées.

De nouvelles pipéridines polyhydroxylées pourraient être obtenues en quelques étapes à partir des nitrones **165** et **42** (Schéma 143). En effet des nucléophiles de tailles diverses pourraient être additionnés de manière diastéréosélective sur ces nitrones qui, après réduction de la fonction hydroxylamine et hydrogénolyse des éthers benzyliques, donneraient accès à des pipéridines polyhydroxylées possédant un centre quaternaire en position C-2.

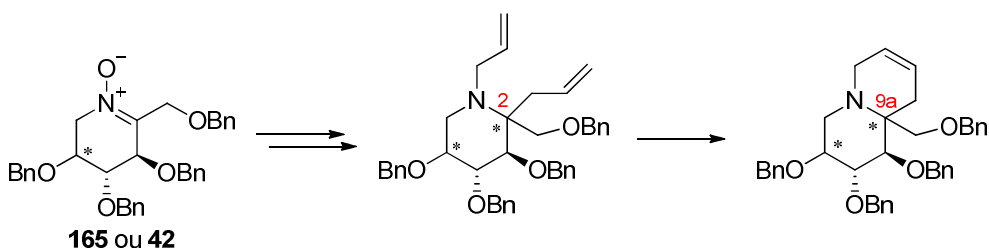
**Schéma 142**

Des pipéridines polyhydroxylées *N*-alkylées pourraient également être aisément synthétisées. Après addition du nucléophile de notre choix sur la nitron (**165** ou **42**) puis réduction de l'hydroxylamine formée, nous pourrions envisager la *N*-alkylation de pipéridines à partir de différents électrophiles. Ainsi une hydrogénéolyse des éthers benzyliques permettrait l'accès à de nouvelles pipéridines polyhydroxylées, alkylées au niveau de l'azote (Schéma 144).

**Schéma 143**

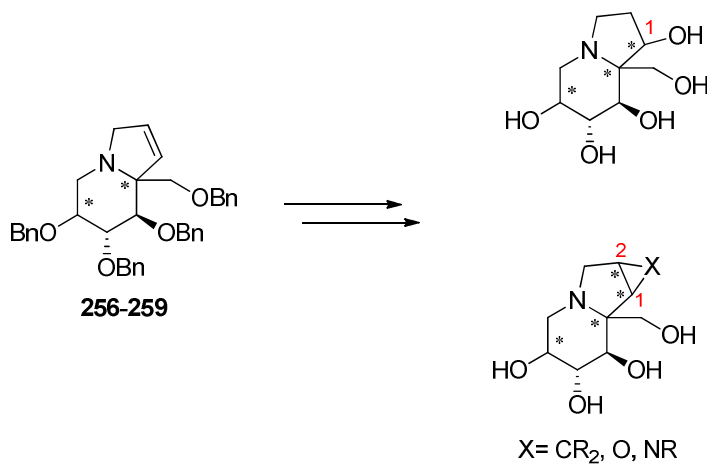
L'évaluation de ces nouvelles molécules en tant qu'inhibiteurs de glycosidases permettrait d'apporter de précieuses informations sur la relation structure activité des molécules d'une même famille. Comme cela a été présenté dans le chapitre IV, l'introduction de longues chaînes hydrophobes sur l'atome d'azote ou en position C-2 de pipéridines de configuration proche du D-glucose pourrait favoriser une inhibition sélective de β -glucosidases.

De plus, en développant l'addition diastéréosélective d'un groupe allyle sur les nitrones **165** et **42**, nous pourrions après réduction de l'hydroxylamine et *N*-allylation de la pipéridine formée, accéder à des *N*-allyl-2-allylpipéridines (Schéma 145). Ces composés seraient des précurseurs de la réaction de métathèse cyclisante, qui conduirait alors à des quinolizidines comportant une double liaison qui pourrait être fonctionnalisée. Nous aurions ainsi la possibilité d'obtenir de nouveaux iminosucres (quinolizidines polyhydroxylées) possédant un centre quaternaire en position 9a, et leur activité inhibitrice de glycosidases pourrait être comparée à celles des molécules que nous avons synthétisées au cours de ce travail de thèse (Schéma 142).

**Schéma 144**

Par ailleurs, à partir des indolizidines 1,2-insaturées **256-259** nous pourrions tirer profit de la présence d'une insaturation sur le cycle à 5 chaînons afin d'introduire un groupement hydroxyle en C-1 ou C-2 par simple hydroboration ou encore pour incorporer d'autres cycles par des réactions de cyclopropanation ($X = C$), époxydation ($X = O$) ou aziridination ($X = N$). Cela permettrait d'accéder à de nouvelles structures encore plus rigides, dont on pourrait déterminer le pouvoir inhibiteur de glycosidases après hydrogénolyse des groupements *O*-benzyle (Schéma 146).

Une ouverture sélective des cycles de type époxyde ou aziridine pourrait également être envisagée pour obtenir des indolizidines monosubstituées sur le cycle pyrrolidinique (en position C-1 ou C-2) dans le but d'étudier l'influence de la monosubstitution (groupement hydroxyle ou amine), du cycle pyrrolidinique, sur l'inhibition de glycosidases.

**Schéma 145**

Partie expérimentale

Reactions are non-aqueous reactions and were performed under a positive pressure of dry argon in oven dried, or flame-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents. The reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminum-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with 1% triphenyl tetrazolium chloride (TTC) in ethanol (red color) or 3% solution of potassium permanganate in 10% aqueous potassium hydroxide (w/v).

Preparation of ZnCl₂ (1M solution): In a beaker was heated solid ZnCl₂ to the flame until the formation of a colorless liquid. The latter is introduced into a dried Schlenk tube under a positive pressure of argon. After cooling of the liquid into solid, dry THF was added, depending on the amount of ZnCl₂ weighted in the tube to have a solution of 1M in THF.

Purification: Product purification by flash column chromatography was performed using Macherey-Nagel Silica Gel 60 (0.04-0.063 mm or 0.015-0.04 mm).

Analysis:

Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter.

Infrared spectra were obtained from neat compounds, on a Nicolet “Magna 550” spectrometer using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module. The data are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹).

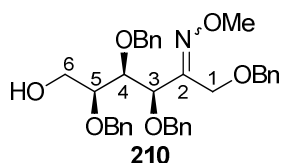
¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were recorded on either a Brücker Advance 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz), Advance 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) or Varian 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz) spectrometers. Chemical shifts for ¹H spectra are values from tetramethylsilane in CDCl₃ (δ 0.00 ppm), toluene-d⁸ (δ 2.08 ppm) or CD₃OD (δ 3.31 ppm). Chemical shifts for ¹³C spectra are values from CDCl₃ (δ 77.16 ppm), toluene-d⁸ (δ 20.43 ppm) or CD₃OD (δ 49.0 ppm). ¹H-NMR spectra are reported as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (br: broad; s: singlet; d: doublet; dd: doublet of doublet; t: triplet; dt: doublet of triplet; q: quadruplet; m: multiplet), coupling constants (Hz) and integration. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HSQC, HMBC and ¹³C mult experiments.

Low resolution mass spectra (MS) were recorded on a Bruker Esquire 3000+ spectrometer. *High resolution mass spectra (HRMS)* were recorded on a Waters Micromass[®] GTC Premier[™] (DCI⁺, CH₄ / NH₃).

Elemental analyses were performed at the Service d'Analyse Elementaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

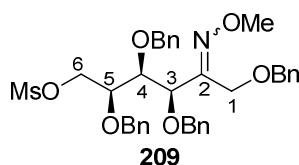
I. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III, PART III

(3*R*,4*S*,5*S*)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-hydroxyhexan-2-one *O*-methyl oxime (**210**)



To a solution of *O*-benzylated sorbose **194** (500 mg, 0.926 mmol), in dry DCE, were added NH₂OMe.HCl (773 mg, 9.260 mmol) and dry pyridine (1.5 mL, 18.520 mmol). The mixture was heated at reflux during 25 h. Then the temperature was allowed to raise to room temperature and water was added. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum to give the oxime **210** (572 mg) as quantitative conversion. The crude product was used in the next step without any purification.

(3*R*,4*S*,5*S*)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-methanesulfonatehexan-2-one *O*-methyl oxime (**209**)



To a solution of oxime **210** (200 mg, 0.351 mmol) in dry DCM (1.8 mL), were added dry Et₃N (0.100 mL, 0.702 mmol) and dry MsCl (0.043 mL, 0.562 mmol) at 0 °C. The temperature was allowed to raise at room temperature. After 4 h, water was added. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude mixture (210 mg) was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to give 80% of compound **209** as a mixture of two isomers (58/42) as yellow oil.

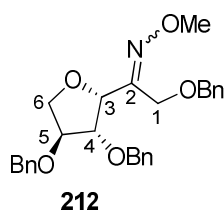
IR ν 3088 (w), 3063 (w), 3030 (m), 2936 (m), 2865 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1358 (s), 1176 (m), 1073 (m), 1045 (m) ;

Characteristics signals of major isomer: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.69 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 3.91 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 3.97 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.42 (s, 2H, $^1\text{CH}_2$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 37.1 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 62.4 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 63.4 ($^1\text{CH}_2$).

Characteristics signals of minor isomer: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.74 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 3.87 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 38.5 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 62.3 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 67.9 ($^1\text{CH}_2$).

MS (ESI) m/z 670 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-(benzyloxy)-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-3-yl)ethanone *O*-methyl oxime (212**)**



To a solution of oxime **209** (39 mg, 0.069 mmol) in dry DCM (0.3 mL) at -78 °C were added dry pyridine (0.017 mL, 0.210 mmol) and Tf_2O (0.023 mL, 0.138 mmol) drop wise. After 1 h 30 of stir, TLC showed no evolution in the conversion of starting material and another portion of dry pyridine (0.017 mL) and Tf_2O (0.023 mL) were added. The mixture was stirred an additional hour until the completion of the reaction and quenched with brine. The aqueous phase was extracted three times with DCM and the organic phases were dried with MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product (55 mg) was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/ AcOEt) to give compound **212a** (7.1 mg, 22%) and **212b** (8.1 mg, 27%) as colorless oil.

Compound **212a**:

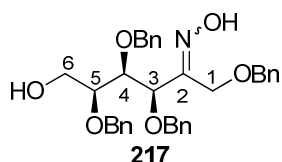
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (dd, $J = 1.5$ and 9.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.83 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 3.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^5CH), 4.01 (dd, $J = 4.0$ and 9.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 4.12 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.21 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^4CH), 4.36-4.43 (m, 4H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.51 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^3CH), 7.15-7.31 (m, 15H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 62.2 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 67.9 ($^1\text{CH}_2$), 71.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.7 ($^6\text{CH}_2$),

72.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 77.9 (^3CH), 82.2 (^5CH), 82.5 (^4CH), 127.5-128.6 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.9, 137.9 and 138.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 156.4 (^2Cq) ; **MS (ESI)** m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compound **212b**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (dd, $J = 2.5$ and 10.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.85 (s, 3H, $^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 4.00-4.03 (m, 1H, ^5CH), 4.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.18-4.23 (m, 2H, ^4CH , $^6\text{CH}_2$), 4.28-4.47 (m, 6H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^3CH), 7.13-7.29 (m, 15H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 62.4 ($^{\text{OMe}}\text{CH}_3$), 64.9 ($^1\text{CH}_2$), 71.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.0 ($^{\text{Bn}}$ or $^6\text{CH}_2$), 72.1 ($^{\text{Bn}}$ or $^6\text{CH}_2$), 73.7 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 79.6 (^3CH), 82.3 (^5CH), 83.4 (^4CH), 127.8-128.8 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.9, 138.0 and 138.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 154.9 (^2Cq) ; **MS (ESI)** m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3R,4S,5S)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-hydroxyhexan-2-one oxime (217)

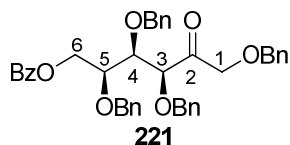


To a solution of 1,3,4,5-tetra-*O*-benzylsorbose **194** (196 mg, 0.363 mmol), in dry DCE, were added $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (253 mg, 3.628 mmol) and dry pyridine (0.590 mL, 7.260 mmol). The mixture was heated at reflux during 25 h. Then the temperature was allowed to raise to room temperature and water was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product (248 mg) was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/ AcOEt) to give compound **217** (179 mg, 89%) as a mixture of two isomers **217a** and **217b** with a ratio 1/1 as yellow oil.

IR ν 3315 (s), 3062 (w), 3030 (w), 2866 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1069 (m), 1026 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.36 (br s, 2H, OH), 3.44 (dd, $J = 5.0$ and 12.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$ of **217a**), 3.52-3.61 (m, 2H, $^6\text{CH}_2$ of **217a**, $^6\text{CH}_2$ of **217b**), 3.62-3.68 (m, 3H, ^5CH of **217b**, $^6\text{CH}_2$ of **217b**), 3.72 (dd, $J = 5.0$ and 10.0 Hz, 1H, ^5CH of **217a**), 4.05 (dd, $J = 4.0$ and 6.5 Hz, 1H, ^4CH of **217b**), 4.07-4.14 (m, 2H, ^4CH of **217a**, $^1\text{CH}_2$ of **217a**), 4.21 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$ of **217a**), 4.28 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$ of **217a**), 4.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.41-4.58 (m, 12H, $^1\text{CH}_2$ of **217a**, ^3CH of **217b**, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.61-4.68 (m, 4H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^3CH of **217a**), 7.18-7.34 (m, 40H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 9.44 (br s, 2H, N-OH) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 61.7 ($^6\text{CH}_2$ of **217b**), 61.8 ($^6\text{CH}_2$ of **217a**), 63.1 ($^1\text{CH}_2$ of **217a**), 68.2 ($^1\text{CH}_2$ of **217b**), 72.1 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.1 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.2 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$),

73.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.6 (^3CH of **217a**), 73.7 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 79.2 (^3CH of **217b**), 79.3 (^4CH of **217a**), 79.4 (^5CH of **217b**), 79.6 (^4CH of **217b**), 79.9 (^5CH of **217a**), 127.7-128.6 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.3, 137.7, 137.8, 137.9, 138.0, 138.2, 138.3 and 138.4 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 156.0 (^2Cq of **217a** or **217b**), 157.3 (^2Cq of **217a** or **217b**) ; **MS (APCI) m/z 556 [M+H] $^+$** .

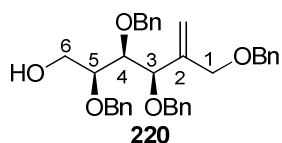
(3S,4R,5S)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-oxohexyl benzoate (221)



To a solution of 1,3,4,5-tetra-O-benzylsorbose 194 (410 mg, 0.760 mmol) in dry pyridine (1.5 mL) was added BzCl (0.220 mL, 1.894 mmol). After 24 h, 1 M HCl solution was added and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The organic phases were washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution then brine, dried with MgSO_4 , and concentrated under vacuum (592 mg). The compound **221** (376 mg, 77%) was obtained as colorless oil that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁸⁹

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.04-4.06 (m, 2H, ^4CH , ^5CH), 4.25 (s, 2H, $^1\text{CH}_2$), 4.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^3CH), 4.38-4.41 (m, 2H, $^6\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.58-4.67 (m, 5H, $^6\text{CH}_2$, 3 * $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.23-8.00 (m, 25H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 64.5 ($^6\text{CH}_2$), 73.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.5 ($^1\text{CH}_2$), 76.5 (^4CH), 79.0 (^5CH), 81.6 (^3CH), 127.9-133.1 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$, $^{\text{Bz}}\text{CH}$), 130.1 ($^{\text{Bz}}\text{Cq}$), 136.9, 137.3, 137.4 and 137.8 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 166.3 ($^{\text{Bz}}\text{C=O Cq}$), 207.4 (^2Cq).

(3R,4S,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)hex-2-en-6-ol (220)

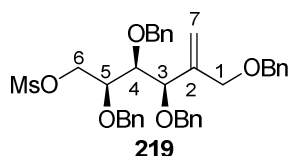


$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3;\text{Br}^-$ (592 mg, 1.656 mmol) was firstly deprotonated by KHMDS (0.5 M in toluene, 1.6 mL, 1.587 mmol) during 1 h at 0 °C. Then a solution of compound **221** (376 mg, 0.690 mmol) in dry toluene (8 mL) was added and the reaction was stirred at room temperature to 24 h. After this time the mixture was filtrated over Celite and rinsed with a solution of toluene/AcOEt (9/1). The solvents were evaporated under vacuum then the crude product was solubilized in MeOH (5 mL) and a sodium methanolate solution was added (100 mg of sodium to 5 mL of MeOH). After purification by column chromatography, the compound **220**

(289 mg, 72%) was obtained as colorless oil in two steps that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁸⁹

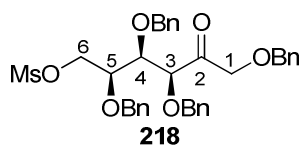
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (m, 1H, ⁶CH₂), 3.61-3.64 (m, 2H, ⁵CH, ⁶CH₂), 3.78 (t, J = 4.5 Hz, 1H, ⁴CH), 4.03 (s, 2H, ¹CH₂), 4.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H, ³CH), 4.45 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.49 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.56 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.70 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 5.33 (s, 1H, ⁷CH₂), 5.43 (s, 1H, ⁷CH₂), 7.21-7.27 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 61.8 (⁶CH₂), 70.6 (¹CH₂), 71.2 (^{Bn}CH₂), 72.8 (^{Bn}CH₂), 72.9 (^{Bn}CH₂), 75.1 (^{Bn}CH₂), 79.3 (⁵CH), 80.7 (⁴CH), 81.0 (³CH), 117.0 (⁷CH₂), 127.8-128.8 (^{Ar}CH), 138.1, 138.4, 138.4 and 138.7 (^{Ar}Cq), 142.7 (²Cq).

(3R,4S,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)hex-2-en-6-yl methanesulfonate (219)



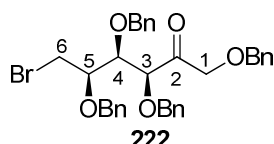
To a solution of compound **220** (170 mg, 0.316 mmol) in dry DCM (5 mL) were added dry Et₃N (0.166 mL, 1.264 mmol) and dry MsCl (0.078 mL, 0.980 mmol). The reaction was stirred during 28 h then a 1 M HCl solution was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM and the organic phases were washed with a saturated sodium hydrogen carbonate solution, with brine and dried with MgSO₄. The crude product (190 mg) was purified by column chromatography (pentane/AcOEt) to give compound **219** (108 mg, 55%) as colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.71 (s, 3H, ^{Ms}CH₃), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H, ⁴CH), 3.80-3.85 (m, 1H, ⁵CH), 3.96 (d, J = 12.5 Hz, 1H, ¹CH₂), 4.05 (d, J = 12.5 Hz, 1H, ¹CH₂), 4.16 (dd, J = 6.5 and 11.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 4.28-4.33 (m, 2H, ³CH, ^{Bn}CH₂), 4.47-4.69 (m, 8H, ⁶CH₂, ^{Bn}CH₂), 5.31 (br s, 1H, ⁷CH₂), 5.43 (br s, 1H, ⁷CH₂), 7.19-7.37 (m, 20H) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 37.0 (^{Ms}CH₃), 46.1 (⁶CH₂), 70.6 (^{Bn}CH₂), 70.7 (^{Bn}CH₂), 72.8 (^{Bn}CH₂), 73.4 (^{Bn}CH₂), 74.7 (¹CH₂), 77.5 (^{3 or 4 or 5}CH), 79.0 (^{3 or 4 or 5}CH), 80.0 (^{3 or 4 or 5}CH), 117.1 (⁷CH₂), 127.5-128.6 (^{Ar}CH), 137.8, 138.0, 138.1 and 138.2 (^{Ar}Cq).

(3*S*,4*R*,5*S*)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-2-oxohexyl methanesulfonate (218)

To a solution of compound **219** (108 mg, 0.175 mmol) in DCM (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added ozone. The mixture was stirred during 2 minutes (monitoring by TLC) then dimethyl sulfide was added to quench the reaction. Then solvents were evaporated to give **218** (116 mg, 100% of conversion) as an oil. Compound **218** was used in the next step without any purification.

IR v 3063 (w), 3030 (w), 2934 (w), 2869 (w), 1731 (m), 1497 (w), 1454 (w), 1355 (m), 1174 (m), 1093 (w), 1027 (w) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** 2.73 (s, 3H, $^{\text{Ms}}\text{CH}_3$), 3.84-3.89 (m, 1H, ^5CH), 3.90-3.93 (m, 1H, ^4CH), 4.09 (br s, 2H, $^1\text{CH}_2$), 4.17 (dd, $J = 6.5$ and 11.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 4.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^3CH), 4.29-4.54 (m, 9H, $^6\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.10-7.14 (m, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.16-7.33 (m, 18H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ** 37.3 ($^{\text{Ms}}\text{CH}_3$), 70.4 ($^6\text{CH}_2$), 73.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.2 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.6 ($^1\text{CH}_2$), 76.6 (^5CH), 78.5 (^4CH), 81.9 (^3CH), 128.1-128.8 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 136.7, 137.1, 137.3 and 137.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 207.5 (^2Cq) ; **MS (ESI) m/z** 641 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

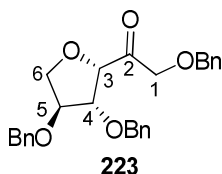
(3*S*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-bromohexan-2-one (222)

To a solution of *O*-benzylated sorbose **194** (1 g, 1.85 mmol) in dry THF (18 mL) were added dry pyridine (0.209 mL, 2.39 mmol) and $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (1.016 g, 2.40 mmol). The mixture was stirred 3 h at reflux until the completion of the reaction (monitoring by TLC) then quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturated solution. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product (1.63 g) was purified by column chromatography of silica gel (pentane/AcOEt) to afford compound **222** (1 g, 90%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.9 (c 0.18, CHCl_3) ; **IR v** 3088 (w), 3063 (w), 3030 (w), 2867 (m), 1731 (s), 1497 (m), 1454 (m), 1209 (w), 1071 (m), 1027 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** 3.29 (dd, $J = 6.0$ and 10.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.52 (dd, $J = 6.0$ and 10.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.89 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, ^5CH), 4.03 (dd, $J = 4.5$ and 6.0 Hz, 1H, ^4CH), 4.13 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.20 (d, $J =$

17.5 Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ^3CH), 4.39 (s, 2H, BnCH_2), 4.42 (d; $J = 11.5$ Hz, 1H, BnCH_2), 4.51-4.60 (m, 4H, BnCH_2), 4.63 (d; $J = 11.5$ Hz, 1H, BnCH_2), 7.18-7.36 (m, 20H, ArCH) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 31.5 ($^6\text{CH}_2$), 73.4 (BnCH_2), 73.6 (BnCH_2), 73.7 (BnCH_2), 74.4 ($^1\text{CH}_2$), 74.7 (BnCH_2), 78.8 (^5CH), 79.6 (^4CH), 81.2 (^3CH), 128.0-128.7 (ArCH), 136.9, 137.4, 137.5 and 137.7 (ArCq), 206.7 (^2Cq) ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{BrNaO}_5$: $m/z = 625.1560$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; Found $m/z = 625.1556$.

1-(benzyloxy)-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-3-yl)ethanone (223)



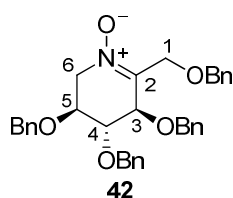
To a solution of *O*-benzylated sorbose **194** (62 mg, 0.115 mmol) in dry DCM (1 mL) were added dry pyridine (0.015 mL, 0.186 mmol) and $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (63 mg, 0.149 mmol). The mixture was stirred 24 h at room temperature. Monitoring by TLC showed again the starting material and so the temperature of the reaction was put at reflux but there is no evolution after 3 h. Then another portion of pyridine (0.015 mL, 0.186 mmol) and $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (63 mg, 0.149 mmol) were added. The mixture was stirred at reflux during 3 h until the completion of the reaction then quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturated solution. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product (568 mg) gives, after NMR analysis, a mixture of compound **223** and **222** in ratio of 60:40 respectively.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 4.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^5CH), 4.16 (d, $J = 4.0$ and 10.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 4.31 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, $^1\text{CH}_2$), 4.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ^4CH), 4.39-4.50 (m, 6H, $^1\text{CH}_2$, BnCH_2), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, BnCH_2), 4.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ^3CH), 7.19-7.37 (m, 15H, ArCH) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 71.5 (BnCH_2), 72.8 ($^6\text{CH}_2$), 73.3 (BnCH_2), 73.3 (BnCH_2), 74.7 ($^1\text{CH}_2$), 81.2 (^5CH), 83.6 (^4CH), 85.5 (^3CH), 127.7-128.7 (ArCH), 137.2, 137.5 and 137.6 (ArCq), 206.4 (^2Cq) ; MS (ESI) m/z 433 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(3*S*,4*S*,5*S*)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-bromohexan-2-one (224)

To a solution of *O*-benzylated fructose **193** (5.4 g, 10,0 mmol) in dry THF (90 mL) were added dry pyridine (1.613 mL, 120.0 mmol) and Ph₃P.Br₂ (7.59 g, 17.9 mmol). The mixture was stirred 9 h at reflux until the completion of the reaction (monitoring by TLC) then quenched with Na₂S₂O₃ saturated solution. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product (9 g) was purified by column chromatography of silica gel (pentane/AcOEt) to afford compound **224** (5.3 g, 87%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -26.7$ (*c* 0.15, CHCl₃) ; **IR** ν 3088 (w), 3063 (w), 3030 (m), 2865 (m), 1729 (s), 1497 (w), 1454 (m), 1092 (m), 1073 (m), 1028 (w) ; **¹H-NMR (300.12 MHz, CDCl₃)** δ 3.68 (dd, *J* = 4.0 and 12.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.75-3.82 (m, 2H, ⁵CH, ⁶CH₂), 4.12-4.17 (m, 1H, ⁴CH), 4.20 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, ¹CH₂), 4.24-4.30 (m, 3H, ¹CH₂, ³CH, ^{Bn}CH₂), 4.38 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 7.16-7.35 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 32.9 (⁶CH₂), 71.4 (^{Bn}CH₂), 73.4 (^{Bn}CH₂), 74.1 (^{Bn}CH₂), 74.3 (¹CH₂), 75.0 (^{Bn}CH₂), 76.8 (⁵CH), 80.0 (⁴CH), 84.3 (³CH), 127.9-128.6 (^{Ar}CH), 136.9, 137.3, 137.4 and 137.5 (^{Ar}Cq), 207.9 (²Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₄H₃₅BrNaO₅: *m/z* = 625.1560 [M+Na]⁺; Found *m/z* = 625.1558.

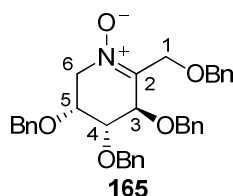
(3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (42)

To a solution of compound **222** (6.97 g, 11.5 mmol), in dry THF (150 mL), were added NH₂OH.HCl (4 g, 57.6 mmol) and dry Et₃N (7.52 mL, 57.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature during 4 d. Then water was added and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude product (6.42 g) was purified by flash column

chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to give compound **42** (5.03 g, 81%) as colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79-3.88 (m, 2H, ⁴CH, ⁵CH), 3.96 (dd, $J = 5.5$ and 15.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 4.00 (dd, $J = 4.5$ and 15.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 4.40-4.67 (m, 10H, ¹CH₂, ³CH, ^{Bn}CH₂), 4.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 7.09-7.13 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.23-7.36 (m, 18H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 60.3 (⁶CH₂), 66.0 (¹CH₂), 73.5 (³CH, ⁴CH), 76.1 (⁴CH), 71.9 (^{Bn}CH₂), 72.9 (^{Bn}CH₂), 73.6 (^{Bn}CH₂), 73.8 (^{Bn}CH₂), 127.9-128.6 (^{Ar}CH), 137.5, 137.7 and 137.8 (^{Ar}Cq), 144.2 (²Cq).

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (165)



To a solution of compound **224** (9.35 g, 15.5 mmol), in dry THF (200 mL), were added NH₂OH.HCl (5.39 g, 77.6 mmol) and dry Et₃N (10.0 mL, 77.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature during 4 d. Then water was added and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude product (9.44 g) was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to give compound **165** (7.24 g, 87%) as colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79-3.81 (m, 1H, ³CH), 3.87-3.97 (m, 1H, ⁶CH₂), 4.05-4.17 (m, 2H, ⁵CH, ⁶CH₂), 4.40-4.72 (m, 11H, ¹CH₂, ⁴CH, ^{Bn}CH₂), 7.09-7.13 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.23-7.36 (m, 18H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 58.4 (⁶CH₂), 66.7 (¹CH₂), 70.9 (⁵CH), 72.2 (³CH), 72.6 (⁴CH), 71.8 (^{Bn}CH₂), 72.8 (^{Bn}CH₂), 73.5 (^{Bn}CH₂), 73.6 (^{Bn}CH₂), 127.9-128.7 (^{Ar}CH), 137.5, 137.6 and 137.9 (^{Ar}Cq), 144.5 (²Cq).

II. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III, PART IV

II.1. **230** as the major product (conditions A)

The nitron **165** (35 mg, 0.065 mmol) was placed in a Schlenk tube to be coevaporated three times with toluene, then it was dissolved in dry DCM (0.5 mL). Vinylmagnesium bromide

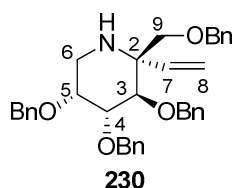
(0.6 M in THF, 0.184 mL, 0.111 mmol) was added at -78 °C until the completion of the reaction (monitoring by TLC). After 0.5 h a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the temperature was allowed to raise to room temperature. The aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield 38 mg of **228** and **229** (85:15 ratio determined from the next step), that were used in the next reaction without purification.

To a solution of hydroxylamines **228** and **229** (38 mg, 0.065 mmol) in a solution of EtOH/acetic acid (4/1, 2 mL/0.5 mL) was added zinc dust (90 mg, 1.377 mmol). The solution was placed in an ultra-sound bath at 80 °C for 1 h 30. The mixture was then quenched with a solution of 10% NaOH and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and then concentrated under reduced pressure to give a crude mixture of amines **230** and **231** (31 mg) which were separated by column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to afford pure amine **230** and **231** (30 mg) in 84 % overall yield as colorless oils.

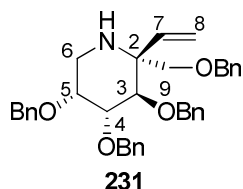
II.2. **231 as the major product (conditions B)**

The nitrone **165** (204 mg, 0.379 mmol) was placed in a Schlenk tube to be coevaporated three times with toluene, then it was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.6 mL). A solution of ZnCl_2 (1 M in THF, 0.450 mL, 0.441 mmol) and vinylmagnesium bromide (0.6 M in THF, 0.450 mL, 1.440 mmol) were successively added at -78 °C until the completion of the reaction (monitoring by TLC). After 1 h, a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the temperature was allowed to raise to room temperature. The aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield 219 mg of **228** and **229** (10:90 ratio determined from the next step), that were used in the next reaction without purification.

To a solution of hydroxylamines **228** and **229** (219 mg, 0.379 mmol) in a solution of EtOH/acetic acid (4/1, 12 mL/3mL) was added zinc dust (495 mg, 7.573 mmol). The solution was placed in an ultra-sound bath at 80 °C for 1 h 30. The mixture was then quenched with a solution of 10% NaOH and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and then concentrated under reduced pressure to give a crude mixture of amines **230** and **231** (250 mg) which were separated by column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to afford pure amine **230** and **231** (178 mg) in 86 % overall yield as colorless oils.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)-2-ethenylpiperidine (230)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38$ (*c* 0.96, CHCl_3) ; **IR** ν 3340 (w), 3062 (m), 3028 (m), 2861 (m), 1496 (m), 1452 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.89 (dd, *J* = 2.0 and 14.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.06 (dd, *J* = 5.0 and 14.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.19 (br s, 1H, NH), 3.57 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.70-3.80 (m, 2H, $^9\text{CH}_2$, ^5CH), 3.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ^3CH), 3.90 (dd, *J* = 3.0 and 8.0 Hz, 1H, ^4CH), 4.46 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.49-4.66 (m, 5H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.16 (dd, *J* = 0.5 and 11.0 Hz, 1H, $^8\text{CH}_2$), 5.33 (dd, *J* = 0.5 and 17.5 Hz, 1H, $^8\text{CH}_2$), 6.04 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H, ^7CH), 7.15-7.43 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 42.5 ($^6\text{CH}_2$), 61.5 (^2Cq), 71.3 ($^9\text{CH}_2$), 72.1 (2^{Bn}CH_2), 73.7 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.2 (^5CH), 75.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 79.3 (^4CH), 81.4 (^3CH), 113.9 ($^8\text{CH}_2$), 127.4-128.5 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.6, 138.8, 138.9 and 139.1 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 140.9 (^7CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: *m/z* = 550.2952 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found *m/z* = 550.2945.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)-2-ethenylpiperidine (231)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33$ (*c* 1.02, CHCl_3) ; **IR** ν 3330 (w), 3087 (m), 3062 (m), 3028 (m), 2925 (m), 2859 (m), 1496 (m), 1453 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.46 (br s, 1H, NH), 2.66 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 2.86 (dd, *J* = 2.5 and 14.5 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.49 (dd, *J* = 3.0 and 10.0 Hz, 1H, ^4CH), 3.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.73 (br s, 1H, ^5CH), 4.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ^3CH), 4.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.48-4.65 (m, 5H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.26 (dd, *J* = 2.0 and 11.0 Hz, 1H, $^8\text{CH}_2$), 5.51 (dd, *J* = 2.0 and 17.5 Hz, 1H, $^8\text{CH}_2$), 6.01 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H, ^7CH), 7.20-7.41 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 42.6 ($^6\text{CH}_2$), 63.7 (^2Cq), 71.5 ($^9\text{CH}_2$), 72.2, 73.2, 74.2 and 75.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 76.0 (^5CH), 77.6 (^3CH), 81.9 (^4CH), 118.0 ($^8\text{CH}_2$), 127.4-128.5 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 134.7 (^7CH), 138.4, 139.0, 139.2 and 139.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: *m/z* = 550.2952 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found *m/z* = 550.2933.

II.3. **237 as the major product (conditions A)**

The nitron **42** (51 mg, 0.095 mmol) was placed in a Schlenk tube to be coevaporated three times with toluene, then it was dissolved in dry DCM (0.5 mL). Vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 0.170 mL, 0.114 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until the completion of the reaction (monitoring by TLC). After 0.7 h a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the temperature was allowed to raise to room temperature. The aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield 50 mg **235** and **236** (80:20 ratio determined from the next step), that were used in the next reaction without purification.

To a solution of hydroxylamines **235** and **236** (50 mg, 0.095 mmol) in a solution of EtOH/acetic acid (4/1, 2 mL/0.5 mL) was added zinc dust (46 mg, 0.704 mmol). The solution was placed in an ultra-sound bath at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h 30. The mixture was then quenched with a solution of 10% NaOH and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and then concentrated under reduced pressure to give a crude mixture of amines **237** and **238** (45 mg) which were separated by column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to afford pure amine **237** and **238** (38 mg) in 73 % overall yield as colorless oils.

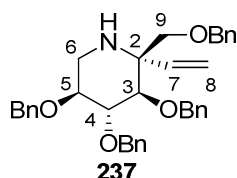
II.4. **238 as the major product (conditions C)**

The nitron **42** (883 mg, 1.638 mmol) was placed in a Schlenk tube 1 to be coevaporated three times with toluene, and then it was dissolved in dry DCM (16.4 mL). Another Schlenk tube 2 was dried in flam then vinylmagnesium bromide (3.1 mL, 1.966 mmol) and ZnCl_2 (1 M in THF, 2 mL, 1.970 mmol) were added to stir to 15 min. Then the Schlenk tube 2 was put at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the solution of nitron was added drop-wise. After 1 h 30, the TLC was showed no reaction and vinylmagnesium bromide was added again (6.2 mL, 3.932 mmol) until the completion of the reaction (monitoring by TLC). After 2 h 30, a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the temperature was allowed to raise to room temperature. The aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield 996 mg of **235** and **236** (1<99 ratio determined from the next step) that were used in the next reaction without purification.

To a solution of hydroxylamines **235** and **236** (996 mg, 1.638 mmol) in a solution of EtOH/acetic acid (4/1, 35.2 mL/8.8mL) was added zinc dust (2.136 g, 32.742 mmol). The solution was placed in an ultra-sound bath at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h 30. The mixture was then

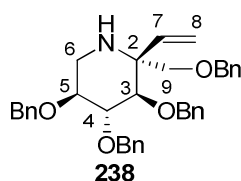
quenched with a solution of 10% NaOH and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and then concentrated under reduced pressure to give a crude mixture of amines **237** and **238** (909 mg) which were separated by column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to afford pure amine **237** and **238** (774 mg) in 86 % overall yield as colorless oils.

(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-ethenylpiperidine (237)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16$ (*c* 1.32, CHCl₃) ; IR ν 3348 (w), 3087 (m), 3063 (m), 3030 (m), 2909 (m), 2864 (m), 1496 (m), 1453 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (br s, 1H, NH), 2.68 (dd, *J* = 10.5 and 11.5 Hz, 1H, 6CH₂), 3.13 (dd, *J* = 5.5 and 11.5 Hz, 1H, 6CH₂), 3.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 3CH), 3.57-3.71 (m, 3H, 4CH, 5CH, 9CH₂), 3.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 9CH₂), 4.48-4.81 (m, 7H, BnCH₂), 4.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, BnCH₂), 5.17 (dd, *J* = 1.0 and 11.0 Hz, 1H, 8CH₂), 5.35 (dd, *J* = 1.0 and 17.5 Hz, 1H, 8CH₂), 6.02 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H, 7CH), 7.20-7.37 (m, 20H, ArCH) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 43.4 (6CH₂), 61.6 (2C_q), 67.1 (9CH₂), 72.7, 73.6, 75.6, 76.0 (^{Bn}CH₂), 80.4 (⁵CH), 84.1 (⁴CH), 85.7 (³CH), 114.8 (⁸CH₂), 127.5-128.4 (^{Ar}CH), 138.3, 138.6, 138.7 and 139.0 (^{Ar}C_q), 142.3 (⁷CH) ; **Anal. Calcd for C₃₆H₃₉NO₄**: C, 78.66; H, 7.16; N, 2.55. Found: C, 78.53; H, 7.20; N, 2.62 ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₆H₄₀NO₄: *m/z* = 550.2952 [M+H]⁺; Found *m/z* = 550.2943.

(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-ethenylpiperidine (238)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9$ (*c* 0.99, CHCl₃) ; IR ν 3336 (w), 3087 (m), 3063 (m), 3029 (m), 2908 (m), 2861 (m), 1605 (w), 1496 (m), 1453 (m) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.80 (br s, 1H, NH), 2.72 (dd, *J* = 11.0 and 13.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 2.98 (dd, *J* = 5.5 and 13.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, ⁵CH), 3.57-3.63 (m, 2H, ⁴CH, ⁹CH₂), 3.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.51-4.94 (m, 6H, ^{Bn}CH₂), 5.33 (dd, *J* = 2.0 and 11.0 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.49 (dd, *J* = 2.0 and 17.5 Hz, 1H,

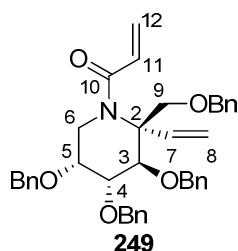
$^8\text{CH}_2$), 6.00 (dd, $J = 11.0$ and 17.5 Hz, 1H, ^7CH), 7.20-7.35 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 43.6 ($^6\text{CH}_2$), 62.9 ($^2\text{C}_q$), 73.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.1 ($^9\text{CH}_2$), 75.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 81.2 (^3CH), 82.2 (^5CH), 84.7 (^4CH), 118.1 ($^8\text{CH}_2$), 127.5-128.5 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 134.9 (^7CH), 138.0, 138.8, 139.1 and 139.3 ($^{\text{Ar}}\text{C}_q$) ; **Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_4$** : C, 78.66; H, 7.16; N, 2.55. Found: C, 78.33; H, 7.51; N, 2.88 ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 550.2952$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 550.2947$.

III. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III, PART V

III.1. *N*-acryloylation of piperidine **230** and **231**

General method: To an ice-cold solution of acryloyl chloride (1.5 equiv.) in dry DCM were added a solution of amine **230,231** in dry DCM and then the triethylamine (1.5 equiv.). The mixture was stirred 15 h at room temperature, and a solution of HCl 1N was added. The aqueous layer was extracted three times with DCM and the organic layers were washed with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate, brine, then dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Upon column chromatography of the residue over silica gel (pentane/AcOEt) compounds **249** and **250** were obtained in 59% and 60% yields, respectively.

1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (**249**)

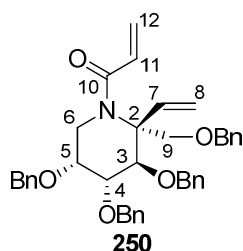


The title compound was prepared according to the above general method for *N*-acryloylation of piperidines, from amine **230** (173 mg, 0.315 mmol) with acryloyl chloride (0.039 mL, 0.473 mmol), triethylamine (0.066 mL, 0.473 mmol) in DCM. The compound **249** was obtained in 59% yield as white oil.

$[\alpha]_D^{20} = +6$ (c 0,96, CHCl_3) ; **IR v** 3087 (w), 3062 (m), 3029 (m), 2919 (m), 2861 (m), 1654 (m), 1612 (m), 1496 (m), 1453 (m), 1412 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** 3.40 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.81 (br s, 1H, ^5CH), 4.03-4.19 (m, 3H, $^6\text{CH}_2$, ^3CH , ^4CH), 4.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.37 (d, $J = 9$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.52 (d, $J =$

12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.58-4.79 (m, 5H, ^{Bn}CH₂), 4.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.05-5.15 (m, 2H, ⁸CH₂), 5.46 (dd, *J* = 2.0 and 10.5 Hz, 1H, ¹¹CH₂), 6.08 (dd, *J* = 11.0 and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH), 6.16 (dd, *J* = 2.0 and 17.0 Hz, 1H, ¹¹CH₂), 6.38-6.60 (m, 1H, ¹⁰CH), 7.14-7.53 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 65.9 (²Cq), 71.7 (⁹CH₂), 72.3 (⁵CH), 72.6, 72.8 and 76.5 (^{Bn}CH₂), 79.2 and 80.0 (³CH and ⁴CH), 111.4 (⁸CH₂), 126.7 (¹¹CH₂), 127.6-128.8 (^{Ar}CH), 131.9 (¹⁰CH), 138.6, 138.7, 138.9 and 139.2 (^{Ar}Cq), 141.7 (⁷CH), 169.4 (^{C=O}Cq).

1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (250)



The title compound was prepared according to the above general method for *N*-acryloylation of piperidines, from amine **231** (60 mg, 0.11 mmol) with acryloyl chloride (0.023 mL, 0.473 mmol), triethylamine (0.066 mL, 0.473 mmol) in DCM. The compound **250** was obtained in 60% as white oil.

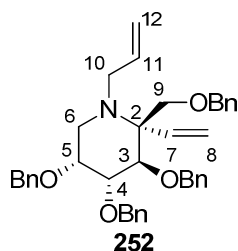
$[\alpha]_D^{20} = +32$ (*c* 1, CHCl₃) ; IR ν 3029 (m), 2921 (m), 2865 (m), 1723 (m), 1659 (s), 1615 (m), 1496 (m), 1452 (m) ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.16 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.54 (dd, *J* = 3.0 and 10.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.77 (br s, 1H, ⁵CH), 3.86-3.94 (m, 2H, ⁹CH₂, ⁶CH₂), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.50 (d, *J* = 10.0, 1H, ³CH), 4.52-4.66 (m, 5H, ^{Bn}CH₂), 4.71 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.79 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.19-5.33 (m, 2H, ⁸CH₂), 5.52 (dd, *J* = 1.5 and 10.5 Hz, 1H, ¹¹CH₂), 5.98 (dd, *J* = 11.0 and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH), 6.10 (dd, *J* = 1.5 and 17 Hz, 1H, ¹¹CH₂), 6.50 (dd, *J* = 10.5 and 17.0 Hz, 1H, ¹⁰CH), 7.14-7.41 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 45.5 (⁶CH₂), 60.4 (²Cq), 68.8 (¹CH₂), 68.9 (^{Bn}CH₂), 71.9 and 72.5 (^{Bn}CH₂), 72.4 (⁵CH), 75.7 (^{Bn}CH₂), 76.8 (³CH), 80.5 (⁴CH), 117.5 (⁸CH₂), 126.1 (¹¹CH₂), 127.2-127.4 (^{Ar}CH), 132.9 (¹⁰CH), 133.7 (⁷CH), 138.5-138.8 (^{Ar}Cq), 170.0 (^{C=O}Cq).

III.2. *N*-allylation of piperidine **230**, **231**, **237** and **238**

General method: To a solution of amine **230**, **231**, **237**, **238** (1 equiv.) in dry CH₃CN was added potassium carbonate (1.5-2.0 equiv.), allyl bromide (1.5 equiv.) and a catalytic amount of potassium iodide. The mixture was stirred during 4 h to 6 h 30 at reflux until the

completion of the reaction (monitoring by TLC). Then a sodium hydrogenocarbonate saturated solution was added, the aqueous layer was extracted three times with DCM, the organic layers were dried over MgSO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) afforded the *N*-allyl piperidines **252**, **253**, **254**, **255** in 81 to 91% yields as yellow oils.

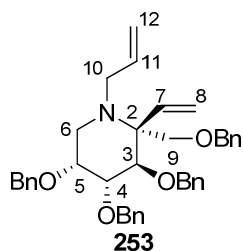
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidine
(252)



The title compound was prepared according to the general method for *N*-allylation of piperidines from amine **230** (1.02 g, 1.822 mmol), in CH_3CN (52.5 mL), with potassium carbonate (517 mg, 3.743 mmol) and allyl bromide (0.315 mL, 3.644 mmol). **252** (893 mg, 83%) was isolated after 4 h at reflux.

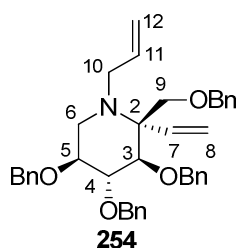
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.3$ (c 0.46, CHCl_3) ; **IR v** 3086 (w), 3062 (m), 3029 (m), 2859 (m), 1496 (m), 1453 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 2.87 (dd, $J = 7.5$ and 15.0 Hz, 1H, $^{10}\text{CH}_2$), 3.07 (dd, $J = 3.0$ and 13.0 Hz, 1H, $^6\text{CH}_2$), 3.54 (br d, $J = 14.5$, 1H, $^{10}\text{CH}_2$), 3.71 (br s, 1H, ^5CH), 3.77 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^3CH), 4.03 (dd, $J = 3.0$ and 10.0 Hz, 1H, ^4CH), 4.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.53- 4.64 (m, 4H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^{12}\text{CH}_2$), 5.15-5.30 (m, 3H, $^8\text{CH}_2$, $^{12}\text{CH}_2$), 5.72- 5.83 (m, 1H, ^{11}CH), 5.88 (dd, $J = 11.0$ and 18.0 Hz, 1H, ^7CH), 7.15-7.34 (m, 18H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.36-7.43 (m, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 47.7 ($^6\text{CH}_2$), 53.5 ($^{10}\text{CH}_2$), 66.0 (^2Cq), 69.9 ($^9\text{CH}_2$), 70.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.5 (^5CH), 73.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 79.5 (^4CH), 81.9 (^3CH), 115.8 and 115.9 ($^8\text{CH}_2$, $^{12}\text{CH}_2$), 127.2-128.3 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.9 (^{11}CH), 138.6, 139.1, 139.2 and 139.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 142.4 (^7CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NO}_4$: $m/z = 590.3265$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 590.3268$.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidine
(253)



The title compound was prepared according to the general method for *N*-allylation of piperidines, from amine **231** (577 mg, 1.050 mmol), in CH₃CN (52.5 mL), with potassium carbonate (231 mg, 1.591 mmol) and allyl bromide (0.140 mL, 1.618 mmol). **253** (526 mg, 85%) was isolated in 6 h 30 at reflux.

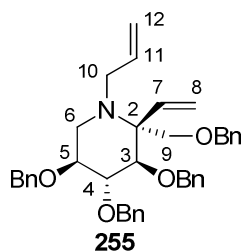
$[\alpha]_D^{20} = -10.8$ (*c* 0.87, CHCl₃) ; **IR ν** 3086 (w), 3062 (m), 3028 (m), 2918 (m), 2857 (m), 1640 (w), 1605 (w), 1496 (m), 1453 (m) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ** 2.61 (dd, *J* = 2.0 and 13.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 2.97 (dd, *J* = 5.5 and 13.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.23 (dd, *J* = 6.0 and 14.5 Hz, 1H, ¹⁰CH₂), 3.34-3.45 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 3.63 (dd, *J* = 3.5 and 8.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.66-3.72 (m, 2H, ⁹CH₂), 3.74-3.79 (m, 1H, ⁵CH), 4.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ³CH), 4.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.43 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.49-4.61 (m, 4H, ^{Bn}CH₂), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.05 (dd, *J* = 1.5 and 10.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.18 (dd, *J* = 1.5 and 17.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.24 (dd, *J* = 1.5 and 11.5 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.36 (dd, *J* = 1.5 and 18.0 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.77-5.88 (m, 1H, ¹¹CH), 5.94 (dd, *J* = 11.5 and 18.0 Hz, ⁷CH), 7.20-7.32 (m, 18H, ^{Ar}CH), 7.34-7.39 (m, 2H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ** 46.2 (⁶CH₂), 53.2 (¹⁰CH₂), 66.1 (²Cq), 69.7 (⁹CH₂), 70.7, 72.0 and 73.2 (^{Bn}CH₂), 73.5 (⁵CH), 75.1 (^{Bn}CH₂), 77.1 (³CH), 79.3 (⁴CH), 116.0 (¹²CH₂), 117.6 (⁸CH₂), 127.4-128.3 (^{Ar}CH), 137.0 (⁷CH), 138.1 (¹¹CH), 138.6, 139.0, 139.1 and 139.3 (^{Ar}Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₉H₄₄NO₄: *m/z* = 590.3265 [M+H]⁺; Found *m/z* = 590.3267.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidine (254)

The title compound was prepared according to the general method for *N*-allylation of piperidines, from amine **237** (241 mg, 0.430 mmol), in CH₃CN (18 mL), with potassium carbonate (125 mg, 0.900 mmol) and allyl bromide (0.060 mL, 0.693 mmol). **254** (230 mg, 91%) was isolated in 4 h at reflux.

$[\alpha]_D^{20} = -31$ (*c* 1.05, CHCl₃) ; **IR** ν 3087 (m), 3063 (m), 3029 (m), 2863 (m), 1640 (w), 1605 (w), 1497 (m), 1453 (m) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 2.73 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 2.88 (dd, *J* = 7.5 and 15.5 Hz, 1H, ¹⁰CH₂), 3.09 (dd, *J* = 5.5 and 11.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ³CH), 3.55-3.66 (m, 2H, ⁵CH, ¹⁰CH₂), 3.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.90 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁴CH), 4.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.53 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.03 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.14 (dd, *J* = 1.0 and 17.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.20-5.30 (m, 2H, ⁸CH₂), 5.65-5.77 (m, 2H, ⁷CH and ¹¹CH), 7.17-7.38 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 49.2 (⁶CH₂), 54.0 (¹⁰CH₂), 66.2 (²C_q), 68.2 (⁹CH₂), 72.8, 73.7, 75.5 and 76.2 (^{Bn}CH₂), 79.7 (⁵CH), 83.9 (⁴CH), 86.1 (³CH), 115.4 (¹²CH₂), 116.8 (⁸CH₂), 127.4-128.5 (^{Ar}CH), 137.9 (¹¹CH), 138.8, 139.0, 139.2 and 139.3 (^{Ar}C_q), 142.2 (⁷CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₉H₄₄NO₄: *m/z* = 590.3265 [M+H⁺]; Found *m/z* = 590.3268.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-vinylpiperidine
(255)



The title compound was prepared according to the general method for *N*-allylation of piperidines, from amine **238** (278 mg, 0.506 mmol), in CH₃CN (25 mL), with potassium carbonate (125 mg, 0.759 mmol) and allyl bromide (0.070 mL, 0.759 mmol). **255** (241 mg, 81%) was isolated in 4 h at reflux.

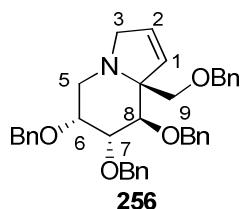
$[\alpha]_D^{20} = +4$ (*c* 0.81, CHCl₃) ; **IR** ν 3087 (w), 3063 (m), 3029 (m), 2905 (m), 2859 (m), 1640 (w), 1605 (w), 1585 (w), 1496 (m), 1453 (m) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 2.50 (dd, *J* = 10.0 and 12.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 2.96 (dd, *J* = 7.5 and 14.0 Hz, 1H, ¹⁰CH₂), 3.04 (dd, *J* = 5.0 and 12.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.39-3.46 (m, 2H, ⁹CH₂, ¹⁰CH₂), 3.61-3.75 (m, 3H, ⁴CH, ⁵CH, ⁹CH₂), 3.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ³CH), 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.46-4.56 (m, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.07 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.12 (dd, *J* = 1.5 and 17.0 Hz, 1H, ¹²CH₂), 5.28 (dd, *J* = 1.5 and 6.5 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.32 (dd, *J* = 1.5 and 13.0 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.77-5.87 (m, 1H, ¹¹CH₂), 5.91 (dd, *J* = 11.5 and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH), 7.16-7.19 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.20-7.33 (m, 18H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 48.9 (⁶CH₂), 52.5 (¹⁰CH₂), 66.0 (²Cq), 69.3 (⁹CH₂), 72.9, 73.3, 75.4 and 75.5 (^{Bn}CH₂), 79.2 (⁵CH), 80.5 (³CH), 84.6 (⁴CH), 116.7 (¹²CH₂), 118.8 (⁸CH₂), 127.3-128.5 (^{Ar}CH), 134.2 (⁷CH), 137.0 (¹¹CH), 138.0, 138.9, 139.3 and 139.4 (^{Ar}Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₉H₄₄NO₄: *m/z* = 590.3265 [M+H⁺]; Found *m/z* = 590.3268.

III.3. Cyclisation of *N*-allylvinylpiperidines by metathesis

General method: To a solution of piperidine **252**, **253**, **254**, **255** (1.0 equiv) in dry and degaze (30 min of argon bubbling) DCM, second generation Grubbs catalyst (0.05-0.1 equiv.) was added and the reaction was heated during 3 h to 4 h at reflux until the completion of the reaction (monitoring by TLC). The reaction mixture was then filtered on a plug of silica gel (washed with Et₂O). The solvents were removed in vacuo. The crude oil was purified by flash

column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt) to give **256**, **257**, **258**, **259** in 89 to 93% yields as colorless oils.

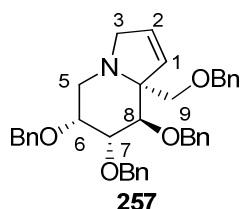
(6R,7R,8R,8aS)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (256)



The title compound was prepared according to the above general method from piperidine **252** (44 mg, 0.075 mmol), in DCM (3.8 mL), and with second generation Grubbs catalyst (6.3 mg in two times, 0.007 mmol). **256** (38 mg, 90%) was isolated in 4 h.

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$ (*c* 1.02, CHCl₃) ; IR ν 3086 (w), 3062 (w), 3029 (m), 2861 (m), 1695 (m), 1496 (m), 1453 (m), 1359 (m), 1092 (s) ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.28 (dd, *J* = 2.0 and 15.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.57 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.83 (br s, 1H, ⁶CH), 3.91 (dt, *J* = 1.5 and 13.0 Hz, 1H, ³CH₂), 3.97-4.05 (m, 3H, ⁷CH, ⁸CH, ⁹CH₂), 4.33 (dt, *J* = 2.0 and 13.5 Hz, 1H, ³CH₂), 4.48-4.63 (m, 5H, ^{Bn}CH₂), 4.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.72 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ²CH), 5.81 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ¹CH), 7.22-7.34 (m, 18H, ^{Ar}CH), 7.36-7.40 (m, 2H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 46.5 (⁵CH₂), 60.8 (³CH₂), 71.7 (^{Bn}CH₂), 72.2 (^{Bn}CH₂), 72.8 (⁹CH₂), 73.3 (^{8a}Cq), 73.6 (^{Bn}CH₂), 75.8 (^{Bn}CH₂), 77.6 (⁶CH), 80.9 (⁷CH), 81.2 (⁸CH), 127.3-128.6 (²CH, ^{Ar}CH), 128.6 (²CH), 133.8 (¹CH), 138.9, 139.1, 139.2 and 139.6 (^{Ar}Cq) ; HRMS (ESI) Calcd for C₃₇H₄₀NO₄: *m/z* = 562.2952 [M+H]⁺; Found *m/z* = 562.2944.

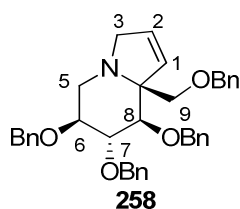
(6R,7R,8R,8aR)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (257)



The title compound was prepared according to the above general method from piperidine **253** (45 mg, 0.076 mmol), in DCM (3.8 mL), and with second generation Grubbs catalyst (3.2 mg, 0.004 mmol). **257** (39 mg, 91%) was isolated in 4 h.

$[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (c 0.80, CHCl_3) ; **IR v** 3085 (w), 3063 (w), 3029(w), 2924 (m), 2863 (m), 2785 (w), 1496 (m), 1453 (m), 1362 (w), 1072 (s) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** 2.90 (dd, $J = 4.5$ and 14.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.28-3.36 (m, 2H, $^5\text{CH}_2$, $^9\text{CH}_2$), 3.74 (br s, 2H, $^3\text{CH}_2$), 3.83-3.86 (m, 1H, ^7CH), 3.91-3.97 (m, 2H, ^6CH , $^9\text{CH}_2$), 4.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ^8CH), 4.35-4.52 (m, 6H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.58 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, ^2CH), 5.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, ^1CH), 7.16-7.20 (m, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.23-7.34 (m, 18H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ** 44.4 ($^5\text{CH}_2$), 60.0 ($^3\text{CH}_2$), 69.4 (^6CH), 70.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.3 (2 $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.6 ($^9\text{CH}_2$), 74.0 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 75.0 (^7CH), 75.9 (^8CH), 127.4-127.8 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 128.0 (^2CH), 128-128.4 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 132.4 (^1CH), 138.9-139.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 562.2952$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 562.2951$.

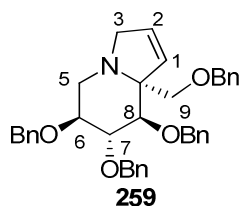
(6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (258)



The title compound was prepared according to the above general method from piperidine **254** (96 mg, 0.163 mmol), in DCM (8.2 mL), and with second generation Grubbs catalyst (7.4 mg, 0.009 mmol). **258** (82 mg, 89%) was isolated in 3 h.

$[\alpha]_D^{20} = +29.3$ (c 0.68, CHCl_3) ; **IR v** 3063 (w), 3029 (w), 2861 (m), 1496 (w), 1453 (m), 1362 (w), 1072 (s) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** 3.10-3.16 (m, 2H, $^5\text{CH}_2$), 3.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, ^8CH), 3.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.66-3.73 (m, 2H, $^3\text{CH}_2$, ^6CH), 3.81-3.87 (m, 2H, $^3\text{CH}_2$, ^7CH), 3.90 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.59 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.85 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.75 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ^2CH), 5.80 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ^1CH), 7.18-7.40 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ** 47.8 ($^5\text{CH}_2$), 58.7 ($^3\text{CH}_2$), 70.7 ($^9\text{CH}_2$), 72.8 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 73.0, 73.6, 75.6 and 75.7 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 77.4 (^6CH), 83.4 (^7CH), 85.2 (^8CH), 127.4-128.5 (^1CH , $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 134.8 (^2CH), 138.8, 138.9, 139.1 and 139.2 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 562.2952$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 562.2947$.

(6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-3,5,7,8,8a-hexahydroindolizine (259)

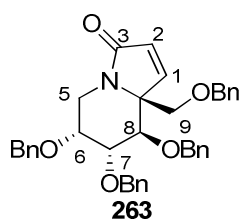


The title compound was prepared according to the above general method from piperidine **255** (74 mg, 0.125 mmol), in DCM (6.3 mL), and with second generation Grubbs catalyst (5.3 mg, 0.006 mmol). **259** (65 mg, 93%) was isolated in 3 h with a contamination of the latter by **238** (5%).

$[\alpha]_D^{20} = +20.7$ (*c* 0.69, CHCl₃) ; **IR** ν 3062 (w), 3029 (w), 2922 (w), 2854 (m), 1698 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1067 (m) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.00 (dd, *J* = 5.0 and 13.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.24 (dd, *J* = 5.0 and 13.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.76 (dd, *J* = 6.5 and 7.5 Hz, 1H, ⁷CH), 3.85 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, ⁶CH), 3.91 (dt, *J* = 2.0 and 15.0 Hz, 1H, ³CH₂), 3.97-4.03 (m, 2H, ³CH₂, ⁸CH), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.64-4.68 (m, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.75 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ¹CH), 5.89 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ²CH), 7.19-7.36 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 49.8 (⁵CH₂), 62.5 (³CH₂), 71.8 (^{Bn}CH₂), 73.3 (^{Bn}CH₂), 73.7 (^{Bn}CH₂), 74.3 (^{Bn}CH₂), 75.3 (^{8a}Cq), 75.5 (⁹CH₂), 78.8 (⁸CH), 83.5 (⁶CH, ⁷CH), 127.4-128.0 and 128.3-128.6 (^{Ar}CH), 129.0 (²CH), 129.9 (¹CH), 138.7, 138.8, 138.9 and 139.0 (^{Ar}Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₇H₄₀NO₄: *m/z* = 562.2952 [M+H]⁺; Found *m/z* = 562.2954.

III.4. By-products obtained after degradation of metathesis products

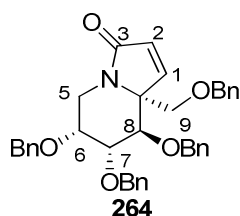
(6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)-6,7,8,8a-tetrahydroindolizin-3-one (263)



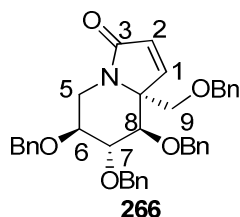
$[\alpha]_D^{20} = +30.6$ (*c* 0.60, CHCl₃) ; **IR** ν 3087 (w), 3062 (w), 3029 (m), 2863 (m), 1693 (s), 1496

(m), 1453 (m), 1096 (s) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.04 (dd, *J* = 1.0 and 14.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.72-3.76 (m, 2H, ⁶CH, ⁸CH), 4.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.18 (dd, *J* = 3.0 and 10.0 Hz, 1H, ⁷CH), 4.40-4.66 (m, 7H, ⁵CH₂, ^{Bn}CH₂), 4.75 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 6.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ²CH), 6.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ¹CH), 7.06-7.49 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 38.7 (⁵CH₂), 70.5 (⁹CH₂), 70.6 (^{Bn}CH₂), 72.4 (^{Bn}CH₂), 72.5 (⁸CH), 73.8 (^{Bn}CH₂), 75.9 (^{Bn}CH₂), 80.0 (⁶CH), 80.6 (⁷CH), 127.1-129.0 (²CH, ^{Ar}CH), 137.8, 138.3, 138.6 and 138.7 (^{Ar}Cq), 148.7 (¹CH), 171.1 (³Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₇H₃₈NO₅: *m/z* = 576.2745 [M+H]⁺; Found *m/z* = 576.2742.

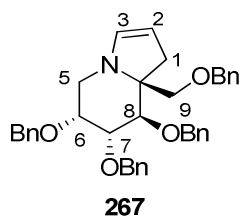
(6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)-6,7,8,8a-tetrahydroindolizin-3-one (264)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.69-3.73 (m, 1H, ⁶CH), 3.80-3.83 (m, 1H, ⁷CH), 4.20 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, ⁸CH), 3.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.35-4.40 (m, 2H, ⁵CH₂, ^{Bn}CH₂), 4.41-4.48 (m, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 6.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ¹CH), 7.07-7.10 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, ²CH), 7.19-7.22 (m, 2H, ^{Ar}CH), 7.27-7.36 (m, 16H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 36.3 (⁵CH₂), 69.6 (^{8a}Cq), 71.2 (⁹CH₂), 71.7 (^{Bn}CH₂), 73.2 (⁶CH), 73.3 (^{Bn}CH₂), 73.4 (^{Bn}CH₂), 73.6 (^{Bn}CH₂), 74.3 (⁸CH), 74.8 (⁷CH₂), 126.6 (¹CH), 127.6-128.6 (^{Ar}CH), 137.6, 138.0, 138.3 and 138.3 (^{Ar}Cq), 150.0 (²CH), 170.7 (³Cq) ; **MS (ESI)** *m/z* 576 [M+H]⁺.

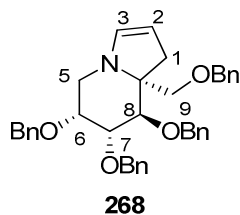
(6R,7R,8S,8aR)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)-6,7,8,8a-tetrahydroindolizin-3-one (266)

IR ν 3086 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2921 (m), 2860 (m), 1689 (s), 1604 (w), 1496 (m), 1453 (m), 1092 (s) ; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 3.13 (dd, $J = 3.0$ and 14.5 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.57-3.79 (m, 2H, ^6CH , ^8CH), 3.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^7CH), 4.33-4.48 (m, 7H, $^5\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 6.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ^1CH), 7.09-7.74 (m, 21H, ^2CH , $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 37.0 ($^5\text{CH}_2$), 53.6 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 69.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 70.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.9 ($^9\text{CH}_2$), 72.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.5 (^6CH), 74.6 (^8CH), 75.9 (^7CH), 126.7 (^1CH), 127.6 (^2CH), 127.8-128.7 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.8, 137.9, 138.1 and 138.3 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 171.5 (^3Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{NO}_5$: $m/z = 576.2745$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 576.2744$.

(6R,7R,8R,8aS)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (267)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06-4.10 (m, 3H, $^1\text{CH}_2$, ^6CH), 4.25-4.32 (m, 4H, $^5\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.30-4.49 (m, 3H, $^5\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.50-4.69 (m, 6H, ^8CH , $^9\text{CH}_2$, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.71 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^7CH), 6.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ^3CH), 6.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ^2CH), 7.11-7.15 (m, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.22-7.40 (m, 18H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)** δ 45.2 ($^1\text{CH}_2$), 64.3 ($^5\text{CH}_2$), 64.8 ($^9\text{CH}_2$), 70.2 (^7CH), 71.2 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.6 (^8CH), 73.7 (^6CH), 110.3 (^3CH), 120.3 (^2CH), 127.5-128.5 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.2, 138.5, 138.6 and 139.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$).

(6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (268)

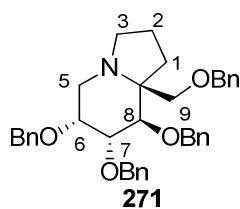


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98-4.03 (m, 3H, ¹CH₂, ⁶CH), 4.25-4.32 (m, 4H, ⁵CH₂, BnCH₂), 4.34-4.41 (m, 3H, ⁵CH₂, BnCH₂), 4.45-4.63 (m, 6H, ⁸CH, ⁹CH₂, BnCH₂), 4.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, ⁷CH), 6.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ³CH), 6.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ²CH), 7.04-7.08 (m, 2H, ArCH), 7.15-7.33 (m, 18H, ArCH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 45.2 (¹CH₂), 64.8 (⁵CH₂), 65.5 (⁹CH₂), 70.3 (⁷CH), 71.2 (BnCH₂), 71.4 (BnCH₂), 71.6 (BnCH₂), 72.5 (BnCH₂), 72.6 (⁸CH), 73.8 (⁶CH), 110.3 (³CH), 120.3 (²CH), 127.1-128.7 (ArCH), 138.2, 138.5, 138.6 and 139.0 (ArCq) ; **MS (Maldi)** *m/z* 562 [M+H]⁺.

III.5. Hydrogenation of 1,2-unsaturated indolizidines

General method: To a solution of 1,2-unsaturated indolizidines **256**, **257**, **258**, **259** in dry methanol was added 10% Pd/C. The mixture was stirred overnight with 1 atmosphere of hydrogen. The catalyst was filtered off through Celite, washed with Et₂O and the filtrate was concentrated in vacuo. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/AcOEt), hydrogenated products **271**, **272**, **273**, **274** were obtained in 63 to 88% yields as colorless oils.

(6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)octahydroindolizine (271)

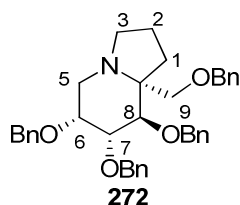


The title compound was prepared according to the above general method from **256** (28 mg, 0.050 mmol), in MeOH (1.4 mL), and with 10 % Pd/C (2.8 mg, 0.026 mmol). **271** (22 mg) was isolated in 79% yield.

[α]_D²⁰ = +44.2 (*c* 0.83, CHCl₃) ; **IR** ν 3088 (w), 3063 (w), 3029 (s), 2862 (s), 1496 (m), 1453 (m), 1092 (s) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.67-1.83 (m, 4H, ¹CH₂, ²CH₂), 3.05-3.14 (m, 2H, ³CH₂, ⁵CH₂), 3.20 (dd, *J* = 2.5 and 15.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.41-3.51 (m, 2H, ³CH₂, ⁹CH₂),

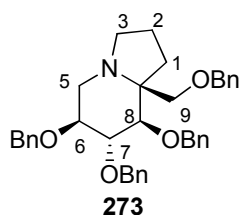
3.79-3.82 (m, 1H, ^6CH), 3.89-3.93 (m, 2H, ^8CH , $^9\text{CH}_2$), 4.09 (dd, $J = 3.0$ and 10.0 Hz, 1H, ^7CH), 4.49 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.57 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.70 (s, 2H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 5.05 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.20-7.41 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 22.9 ($^2\text{CH}_2$), 35.1 ($^1\text{CH}_2$), 46.7 ($^5\text{CH}_2$), 54.2 ($^3\text{CH}_2$), 66.7 (^8aCq), 71.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.2 ($^9\text{CH}_2$), 73.7 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 76.6 (^6CH), 80.4 (^8CH), 80.9 (^7CH), 127.1-128.7 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.9, 139.0, 139.1 and 139.8 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: $m/z = 564.3108$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 564.3107$.

(6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)octahydroindolizine (272)



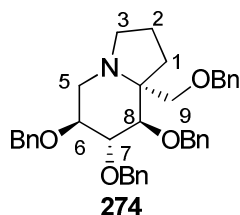
The title compound was prepared according to the above general method from **257** (25 mg, 0.044 mmol), in MeOH (1 mL), and with 10 % Pd/C (3.5 mg, 0.032 mmol). **272** (22 mg) was isolated in 88% yield.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.3$ (c 0.84, CHCl_3) ; **IR v** 3087 (w), 3029 (m), 2930 (m), 2861 (m), 1496 (m), 1453 (s), 1072 (s) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.86 (m, 3H, $^1\text{CH}_2$, $^2\text{CH}_2$), 2.01-2.15 (m, 1H, $^2\text{CH}_2$), 2.85-2.94 (m, 2H, $^3\text{CH}_2$, $^5\text{CH}_2$), 3.07-3.20 (m, 2H, $^3\text{CH}_2$, $^5\text{CH}_2$), 3.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.88 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^7CH), 3.96-4.03 (m, 2H, ^6CH , ^8CH), 4.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.95-4.09 (m, 3H, ^7CH , ^8CH , $^9\text{CH}_2$), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.39-4.49 (m, 3H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.15-7.40 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 22.2 ($^1\text{CH}_2$), 32.3 ($^2\text{CH}_2$), 44.6 ($^5\text{CH}_2$), 52.6 ($^3\text{CH}_2$), 64.7 (^8aCq), 69.5 (^6CH), 70.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.8 ($^9\text{CH}_2$), 73.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.0 (^7CH), 72.2 (^8CH), 127.3-128.6 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.7, 138.8, 138.9 and 139.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: $m/z = 564.3108$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 564.3109$.

(6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)octahydroindolizine (273)

The title compound was prepared according to the above general method from **258** (15 mg, 0.027 mmol), in MeOH (0.7 mL), and with 10 % Pd/C (2.8 mg, 0.026 mmol). **273** (9.4 mg) was isolated in 63% yield.

$[\alpha]_D^{20} = -8.5$ (*c* 0.94, CHCl₃) ; **IR** ν 3087 (w), 3063 (w), 3029 (m), 2862 (s), 1496 (m), 1453 (m), 1069 (s) ; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.53-1.68 (m, 2H, ¹CH₂, ²CH₂), 1.69-1.86 (m, 2H, ²CH₂, ³CH₂), 1.87-1.97 (m, 1H, ¹CH₂), 2.91-3.01 (m, 1H, ³CH₂), 3.02-3.08 (m, 1H, ⁵CH₂), 3.12 (dd, *J* = 6.0 and 13.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁸CH), 3.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.74-3.82 (m, 1H, ⁶CH), 3.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁷CH), 4.55 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 7.21-7.39 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 22.1 (²CH₂), 33.9 (¹CH₂), 47.6 (⁵CH₂), 51.6 (³CH₂), 66.6 (^{8a}Cq), 70.4 (⁹CH₂), 72.9 (^{Bn}CH₂), 73.7 (^{Bn}CH₂), 75.6 (^{Bn}CH₂), 78.4 (⁶CH), 84.0 (⁸CH), 84.8 (⁷CH), 127.4-128.5 (^{Ar}CH), 138.9, 138.9, 139.2 and 139.2 (^{Ar}Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₃₇H₄₂NO₄: *m/z* = 564.3108 [M+H]⁺; Found *m/z* = 564.3105.

(6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-((benzyloxy)methyl)octahydroindolizine (274)

The title compound was prepared according to the above general method from **259** (25 mg, 0.045 mmol), MeOH (1.2 mL), 10 % Pd/C (2.9 mg, 0.027 mmol). **274** (22 mg) was isolated in 85% yields.

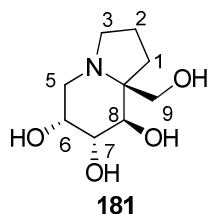
$[\alpha]_D^{20} = +29.7$ (*c* 0.71, CHCl₃) ; **IR** ν 3087 (w), 3063 (w), 3029 (w), 2901 (s), 2862 (s), 1496 (m), 1453 (m), 1069 (s) ; **¹H-NMR (500 MHz, Toluene-*d*₈)** δ 1.56-1.74 (m, 2H, ²CH₂), 1.80-1.88 (m, 1H, ¹CH₂), 2.13-2.23 (m, 1H, ¹CH₂), 2.69-2.77 (m, 1H, ³CH₂), 2.88 (dd, *J* = 9.5 and

11.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.07-3.14 (m, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.21 (dd, $J = 4.0$ and 11.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.88-3.98 (m, 2H, ^6CH , ^7CH), 4.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ^8CH), 4.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.37 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.03-7.31 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Toluene- d_8) δ 23.5 ($^2\text{CH}_2$), 30.2 ($^1\text{CH}_2$), 50.2 ($^5\text{CH}_2$), 56.3 ($^3\text{CH}_2$), 67.4 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 71.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.2 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.3 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.0 ($^9\text{CH}_2$), 78.7 (^8CH), 81.2 (^6CH), 83.0 (^7CH), 125.4-129.2 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 139.2, 139.3, 139.4 and 139.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: $m/z = 564.3108$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 564.3107$.

III.6. Hydrogenolysis of 1,2-unsaturated indolizidines

General method: To a solution of **256**, **257**, **258**, **259** (1 equiv.) in MeOH was added 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ and HCl (2M in ether, 1.5 equiv.). The suspension was stirred overnight under hydrogen (5 bars) then filtered over Celite. The Celite was rinsed with MeOH and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified through a column of DOWEX 50W-X8 ion exchange resin (H^+ form), eluting with water and aqueous ammonia (1 N). Evaporation afforded **181**, **182**, **183**, **184** with 80 to 99% yields.

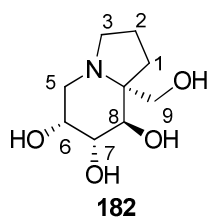
(6*R*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-8*a*-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-6,7,8-triol (**181**)



The title compound was prepared according to the above general method from **256** (37 mg, 0.066 mmol), in MeOH (1 mL), with 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (14 mg, 0.100 mmol) and HCl (2 M in Et_2O , 0.050 mL, 0.099 mmol). **181** (13.3 mg, 99%) was isolated as a beige solid.

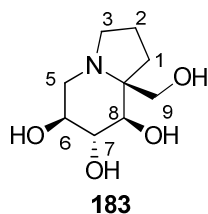
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.9$ (c 1.02, MeOH) ; **IR** ν 3332 (s), 2927 (m), 1646 (w), 1051 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ 1.74-1.82 (m, 1H, $^2\text{CH}_2$), 1.85-1.94 (m, 1H, $^2\text{CH}_2$), 1.97-2.04 (m, 1H, $^1\text{CH}_2$), 2.05-2.12 (m, 1H, $^1\text{CH}_2$), 3.10 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.16 (dd, $J = 2.0$ and 15.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$) 3.14-3.20 (m, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.59-3.75 (m, 4H, $^3\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, $^9\text{CH}_2$), 3.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^8CH), 3.96-3.99 (m, 1H, ^6CH) ; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ 22.6 ($^2\text{CH}_2$), 33.9 ($^1\text{CH}_2$), 49.4 ($^5\text{CH}_2$), 55.1 ($^3\text{CH}_2$), 60.8 ($^9\text{CH}_2$), 68.3 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 71.8 (^6CH), 72.2 (^7CH), 72.5 (^8CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: $m/z = 204.1230$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z =$

204.1232.

(6R, 7R, 8R, 8aR)-8a-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-6,7,8-triol (182)

The title compound was prepared according to the above general method from **257** (23 mg, 0.041 mmol), in MeOH (0.6 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (10 mg, 0.071 mmol) and HCl (2 M in Et₂O, 0.031 mL, 0.061 mmol). **182** (7.4 mg, 89%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3$ (*c* 0.86, MeOH) ; IR ν 3300 (s), 2926 (m), 2855 (m), 1043 (m) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 1.50-1.57 (m, 1H, ¹CH₂), 1.68-1.76 (m, 1H, ²CH₂), 1.91-2.04 (m, 2H, ¹CH₂, ²CH₂), 2.72-2.79 (m, 1H, ⁵CH₂), 2.90-2.98 (m, 2H, ³CH₂, ⁵CH₂), 3.03-3.12 (m, 1H, ³CH₂), 3.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.69 (dd, *J* = 3.0 and 8.0 Hz, 1H, ⁷CH), 3.96-4.01 (m, 1H, ⁶CH), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ⁸CH) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 20.1 (²CH₂), 26.4 (¹CH₂), 53.1 (⁵CH₂), 54.1 (³CH₂), 61.7 (⁹CH₂), 67.2 (⁶CH), 68.9 (⁸CH), 71.6 (⁷CH), 75.1 (^{8a}Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₉H₁₈NO₄: *m/z* = 204.1230 [M+H]⁺; Found *m/z* = 204.1229.

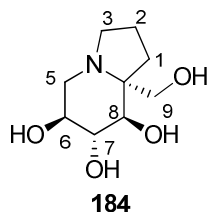
(6S, 7R, 8R, 8aS)-8a-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-6,7,8-triol (183)

The title compound was prepared according to the above general method from **258** (19 mg, 0.033 mmol), in MeOH (0.6 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (8 mg, 0.057 mmol) and HCl (2 M in Et₂O, 0.025 mL, 0.050 mmol). **183** (5.4 mg, 80%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.7$ (*c* 0.66, MeOH) ; IR ν 3362 (s), 2923 (m), 2853 (m), 1035 (m) ; **¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 1.79-1.93 (m, 2H, ²CH₂), 1.95-2.01 (m, 2H, ¹CH₂), 2.76 (dd, *J* = 11.0 and 13.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.02 (dd, *J* = 5.0 and 13.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.06-3.14 (m, 2H, ³CH₂), 3.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁸CH), 3.52 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, ⁷CH), 3.66-3.74 (m, 3H, ⁶CH, ⁹CH₂) ; **¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 20.8 (²CH₂), 31.9 (¹CH₂), 48.5 (⁵CH₂), 51.6 (³CH₂), 59.5

($^9\text{CH}_2$), 67.1 (^{8a}Cq), 67.5 (^6CH), 74.0 (^8CH), 75.8 (^7CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: $m/z = 204.1230$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 204.1228$.

(6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aR*)-8*a*-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-6,7,8-triol (184**)**

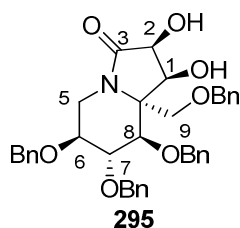


The title compound was prepared according to the above general method from **259** (50 mg, 0.089 mmol), in MeOH (1.4 mL), with 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (17.9 mg, 0.127 mmol) and HCl (2 M in Et_2O , 0.066 mL, 0.133 mmol). **184** (16 mg, 89%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = +27.9$ (c 0.41, MeOH) ; **IR v** 3330 (s), 2924 (m), 1652 (w), 1031 (m) ; **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ** 1.46-1.53 (m, 1H, $^1\text{CH}_2$), 1.67-1.76 (m, 1H, $^2\text{CH}_2$), 1.88-1.96 (m, 1H, $^1\text{CH}_2$), 1.98-2.08 (m, 1H, $^2\text{CH}_2$), 2.46 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 2.80-2.89 (m, 2H, $^3\text{CH}_2$, $^5\text{CH}_2$), 3.09-3.18 (m, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.33-3.41 (m, 2H, ^7CH , $^9\text{CH}_2$), 3.43-3.49 (m, 1H, ^6CH), 3.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.76 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, ^8CH) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ** 21.0 ($^2\text{CH}_2$), 26.1 ($^1\text{CH}_2$), 53.8 ($^3\text{CH}_2$), 55.9 ($^5\text{CH}_2$), 63.6 ($^9\text{CH}_2$), 71.0 (^6CH), 73.0 (^8CH), 73.2 (^{8a}Cq), 76.5 (^7CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: $m/z = 204.1236$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 204.1234$.

III.7. Dihydroxylation of 1,2-unsaturated indolizidines in classical conditions

(1*S*,2*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8*a*-((benzyloxy)methyl)-1,2-dihydroxyhexahydroindolizin-3-one (295**)**



To a solution **266** (8 mg, 0.014 mmoles) in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1) was added NMO (4.5 mg, 0.038 mmoles), citric acid (3.5 mg, 0.018 mmoles) and a solution of 2.5% OsO_4 in $t\text{BuOH}$ (98 mg, 0.010 mmoles). The mixture was stirred at room temperature (18.5 h) to 40 °C (29.5 h). Then $\text{NaHSO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ solid was added, the reaction mixture was filtered and evaporated. The

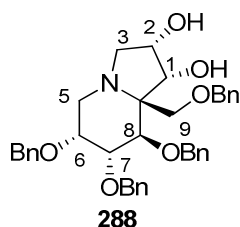
residue was purified by column chromatography (pentane/AcOEt) to afford **295** (3.9 mg, 46%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.4$ (c 0.37, CHCl_3) ; **IR v** 3387 (br), 3085 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2925 (m), 2865 (m), 1682 (s), 1496 (w), 1453 (m), 1071 (s) ; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ** 2.89 (dd, $J = 2.5$ and 14.5 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ^6CH), 3.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ^8CH), 3.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, ^7CH), 3.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 4.22-4.28 (m, 2H, 1 or ^2CH , $^5\text{CH}_2$), 4.35-4.55 (m, 7H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 1 or ^2CH), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.15-7.37 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ** 36.4 ($^5\text{CH}_2$), 66.5 ($^9\text{CH}_2$), 66.8 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 67.6 (1 or ^2CH), 69.6 (1 or ^2CH), 71.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.6 (^6CH), 72.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$, ^8CH), 74.5 (^7CH), 127.8-128.8 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 136.8, 137.4, 137.5 and 138.0 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$), 173.0 (^3Cq) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{NO}_7$: $m/z = 610.2799$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 610.2794$, Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{NNaO}_7$: $m/z = 632.2619$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Found $m/z = 632.2616$.

III.8. Dihydroxylation of 1,2-unsaturated indolizidines in Jarosz's conditions

General method: Compound **256**, **257**, **259** (1 equiv.) were dissolved in dry DCM. Then, TMEDA (3.8 equiv.) was added and the mixture was cooled to -78 °C. Subsequently, OsO_4 was added (2.5 % in $t\text{BuOH}$, 2.2 equiv.), the temperature was allowed to rise until -20 °C and the mixture was stirred 3 h at this temperature. After this time, ethylenediamine (12 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature during 16 h and then quenched by NaHSO_3 saturated solution (overnight). The crude oil was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH) to give **288**, **286**, **275** in 50% to 62% yields as colorless oils.

(1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8*a*-[(benzyloxy)methyl]-octahydroindolizine-1,2-diol (**288**)

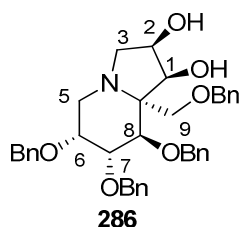


The title compound was prepared according to the above general method from **256** (50 mg, 0.089 mmol), DCM (0.9 mL), TMEDA (0.051 mL, 0.338 mmoles), OsO_4 (2.5% in $t\text{BuOH}$,

1.98 g, 0.196 mmoles) and ethylenediamine (0.071 mL, 1.063 mmoles). **288** (28.5 mg, 54%) was isolated after purification.

$[\alpha]_D^{20} = -46.7$ (c 0.90, CHCl_3) ; **IR v** 3438 (br), 3087 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2924 (m), 2856 (m), 1726 (w), 1660 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1352 (w), 1088 (m), 1027 (w) ; **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Toluene- d_8) δ** 2.56 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 2.81 (dd, $J = 2.5$ and 15.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 2.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.24 (br s, 1H, 1H, ^1OH), 3.36 (td, $J = 3.0$ and 10.0 Hz, 2H, $^3\text{CH}_2$, ^7CH), 3.43 (br s, 1H, ^6CH), 3.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, ^2OH), 3.82 (br s, 1H, ^2CH), 3.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^8CH), 4.01 (m, 2H, ^1CH , $^9\text{CH}_2$), 4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.10-7.22 (m, 13 H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 5H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$), (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; **$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Toluene- d_8) δ** 46.4 ($^5\text{CH}_2$), 58.7 ($^3\text{CH}_2$), 66.1 ($^9\text{CH}_2$), 66.7 ($^{\text{8a}}\text{Cq}$), 71.1 (^2CH), 72.0 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 72.1 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 76.9 (^6CH), 81.3 (^8CH), 81.9 (^7CH), 82.6 (^1CH), 125.4 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 127.6-129.2 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.4, 139.5, 139.6 and 139.8 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_6$: $m/z = 596.3007$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 596.3004$.

(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-octahydroindolizine-1,2-diol (286)

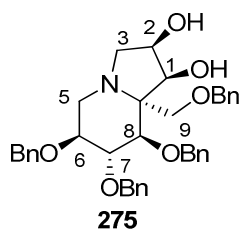


The title compound was prepared according to the above general method from **257** (50 mg, 0.089 mmol), DCM (0.9 mL), TMEDA (0.051 mL, 0.338 mmoles), OsO_4 (2.5% in *t*BuOH, 1.90 g, 0.187 mmoles), ethylenediamine (0.070 mL, 1.048 mmoles). **286** (26.3 mg, 50%) was isolated after purification with trace of impurity (no defined).

IR v 3419 (br), 3063 (w), 3029 (w), 2919 (m), 2850 (m), 1496 (w), 1454 (w), 1091 (m), 1028 (w) ; **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Toluene- d_8) δ** 2.75 (dd, $J = 4.5$ and 13.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 2.87 (dd, $J = 1.5$ and 9.0 Hz, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.19 (dd, $J = 5.0$ and 9.0 Hz, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.28 (dd, $J = 11.0$ and 13.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 3.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ^7CH), 3.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.83-3.85 (m, 1H, ^8CH), 3.86-3.90 (m, 1H, ^6CH), 4.09-4.12 (m, 1H, ^2CH), 4.16 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H,

$^9\text{CH}_2$), 4.18-4.34 (m, 6H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.59-4.63 (m, 2H, ^1CH , $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 7.03-7.17 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Toluene- d_8) δ 44.3 ($^5\text{CH}_2$), 59.3 ($^3\text{CH}_2$), 65.4 (^8aCq), 68.7 ($^9\text{CH}_2$), 70.2 (^2CH), 70.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.1 (^6CH), 73.5 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.9 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 74.8 (^1CH), 76.0 (^8CH), 77.8 (^7CH), 127.6-128.6 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 138.3, 138.6, 139.3 and 139.5 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_6$: $m/z = 596.3007$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 596.3002$.

(1S,2R,6S,7R,8R,8aS)-6,7,8-tris(benzyloxy)-8a-[(benzyloxy)methyl]-octahydroindolizine-1,2-diol (275)



The title compound was prepared according to the above general method from **259** (50 mg, 0.089 mmol), DCM (0.9 mL), TMEDA (0.051 mL, 0.338 mmoles), OsO_4 (2.5% in *t*BuOH, 1.90 g, 0.187 mmoles), ethylenediamine (0.070 mL, 1.048 mmoles). **275** (33.1 mg, 62%) was isolated after purification with trace of impurity (no defined).

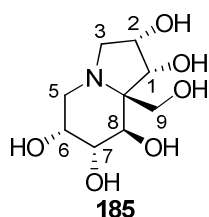
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.3$ (c 0.82, CHCl_3) ; **IR** ν 3404 (br), 3087 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2922 (m), 2857 (m), 1496 (w), 1453 (m), 1364 (w), 1063 (s) ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Toluene- d_8) δ 2.74 (dd, $J = 9.0$ and 11.0 Hz, 1H, $^5\text{CH}_2$), 2.81 (dd, $J = 4.0$ and 10.0 Hz, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.00 (dd, $J = 4.0$ and 11.0 Hz, $^5\text{CH}_2$), 3.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^3\text{CH}_2$), 3.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ^1OH), 3.52-3.57 (m, 2H, ^7CH , $^9\text{CH}_2$), 3.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $^9\text{CH}_2$), 3.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, ^2OH), 3.77-3.83 (m, 2H, ^6CH , ^8CH), 4.01-4.07 (m, 1H, ^2CH), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.41-4.48 (m, 3H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 4.67 (dd, $J = 5.0$ and 8.0 Hz, 1H, ^1CH), 7.02-7.27 (m, 20H, $^{\text{Ar}}\text{CH}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Toluene- d_8) δ 49.5 ($^5\text{CH}_2$), 60.1 ($^3\text{CH}_2$), 67.2 (^8aCq), 71.5 (^2CH), 71.6 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 71.9 ($^9\text{CH}_2$), 72.4 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.1 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 73.8 ($^{\text{Bn}}\text{CH}_2$), 75.1 (^1CH), 79.7 (^7CH), 81.1 (^6CH), 82.2 (^8CH), 125.4-129.2 ($^{\text{Ar}}\text{CH}$), 137.9, 138.6, 139.1 and 139.3 ($^{\text{Ar}}\text{Cq}$) ; **HRMS (ESI)** Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_6$: $m/z = 596.3007$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 596.3002$.

III.9. Hydrogenolysis of 1,2-dihydroxylated indolizidines

General method: To a solution of **288**, **286**, **275** (1 equiv.) in MeOH was added 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ and HCl (2M in ether, 2 equiv.). The suspension was stirred with 1 atmosphere of

hydrogen then filtered over Celite when the reaction is over (monitoring by TLC). The Celite was rinsed with MeOH and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified through a column of DOWEX 50W-X8 ion exchange resin (H⁺ form), eluting with water and aqueous ammonia (1 N). Evaporation afforded **185**, **186**, **188** with 76 to 91% yields.

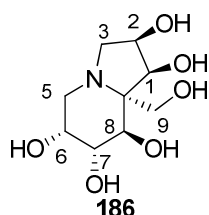
(1R,2S,6R,7R,8R,8aR)-8a-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-1,2,6,7,8-pentaol (185)



The title compound was prepared according to the above general method from **288** (30 mg, 0.050 mmol), in MeOH (0.8 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (8.6 mg, 0.061 mmol), HCl (2 M in Et₂O, 0.050 mL, 0.099 mmol) after 26 h. **185** (9 mg, 76%) was isolated as beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = -46.0$ (*c* 0.15, MeOH) ; **IR** ν 3347 (s), 2922 (w), 2852 (w), 1632 (w), 1427 (w), 1334 (w), 1061 (w) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 2.95-3.06 (m, 3H, ³CH₂, ⁵CH₂), 3.54-3.73 (m, 4H, ⁷CH, ⁸CH, ³CH₂, ⁹CH₂), 3.87-3.94 (m, 2H, ⁶CH, ⁹CH₂), 4.09-4.13 (m, 1H, ²CH), 4.14-4.19 (m, 1H, ¹CH) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 49.9 (⁵CH₂), 57.6 (⁹CH₂), 59.9 (³CH₂), 68.6 (^{8a}Cq), 70.7 (²CH), 72.5 (⁶CH), 73.1 (⁷ or ⁸CH), 73.6 (⁷ or ⁸CH), 81.3 (¹CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₉H₁₈NO₆: *m/z* = 236.1129 [M+H]⁺; Found *m/z* = 236.1126.

(1S,2R,6R,7R,8R,8aS)-8a-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-1,2,6,7,8-pentaol (186)

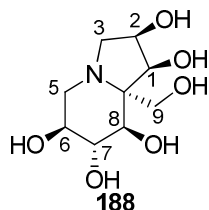


The title compound was prepared according to the above general method from **286** (26.3 mg, 0.044 mmol), MeOH (0.7 mL), 20 % Pd(OH)₂/C (8.2 mg, 0.058 mmol), HCl (2 M in Et₂O, 0.044 mL, 0.088 mmol), after 36.5 h. **186** (9.0 mg, 87%) was isolated as beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = +32.7$ (*c* 0.11, MeOH) ; **IR** ν 3369 (s), 2907 (w), 1644 (w), 1456 (w), 1020 (w) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 2.72 (dd, *J* = 4.5 and 13.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 2.89 (dd, *J* = 2.5 and 10.0 Hz, 1H, ³CH₂), 3.01 (dd, *J* = 10.0 and 13.0 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.33 (dd, *J* = 6.0 and 10.0 Hz,

1H, ³CH₂), 3.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, ⁸CH), 3.84-3.87 (m, 1H, ⁷CH), 4.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.01-4.06 (m, 1H, ⁶CH), 4.18-4.23 (m, 1H, ²CH), 4.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, ¹CH) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 48.3 (⁵CH₂), 60.1 (³CH₂), 60.8 (⁹CH₂), 63.7 (⁶CH), 68.0 (^{8a}Cq), 70.3 (²CH), 71.4 (⁸CH), 73.4 (⁷CH), 74.7 (¹CH) ; HRMS (ESI) Calcd for C₉H₁₈NO₆: *m/z* = 236.1129 [M+H]⁺; Found *m/z* = 236.1126.

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8*a*-(hydroxymethyl)-octahydroindolizine-1,2,6,7,8-pentaol (188)**



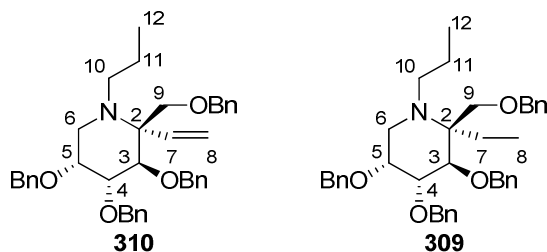
The title compound was prepared according to the above general method from **275** (30.4 mg, 0.055 mmol), MeOH (0.9 mL), 20 % Pd(OH)₂/C (9 mg, 0.064 mmol), HCl (2 M in Et₂O, 0.110 mL, 0.22 mmol). **188** (10.9 mg, 91%) was isolated as beige solid.

[α]_D²⁰ = +28.7 (*c* 0.54, MeOH) ; IR ν 3385 (s), 2927 (w), 2852 (w), 1646 (w), 1436 (w), 1035 (w) ; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.65 (dd, *J* = 6.0 and 12.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.02 (dd, *J* = 2.5 and 11.5 Hz, 1H, ³CH₂), 3.10 (dd, *J* = 3.5 and 12.5 Hz, 1H, ⁵CH₂), 3.21 (dd, *J* = 5.0 and 11.5 Hz, 1H, ³CH₂), 3.59-3.64 (m, 3H, ⁶CH, ⁷CH, ⁸CH), 3.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.20-4.24 (m, 1H, ²CH), 4.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, ¹CH) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 53.9 (⁵CH₂), 60.4 (³CH₂), 61.5 (⁹CH₂), 69.7 (^{8a}Cq), 70.5 (²CH), 73.0 (⁶ or ⁷ or ⁸CH), 73.1 (⁶ or ⁷ or ⁸CH), 74.0 (¹CH), 76.4 (⁶ or ⁷ or ⁸CH) ; HRMS (ESI) Calcd for C₉H₁₈NO₆: *m/z* = 236.1129 [M+H]⁺; Found *m/z* = 236.1126.

III.10. Hydrogenation of *N*-allylvinylpiperidine

General method: To a solution of **252**, **253**, **254**, **255** (1 equiv.) in dry CH₃CN were added 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (8 equiv.). The mixture was cooled to 0 °C and hydrazine monohydrate (16 equiv.) was added drop wise. The temperature was allowed to rise to room temperature and the mixture was stirred 28 h. Then water was added and the aqueous phase was extracted three times with DCM, and the organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude oil was purified by flash column chromatography (pentane/AcOEt) to give a mixture of two compounds resulting of the monohydrogenation of allyl group and the dihydrogenation of allyl and vinyl groups.

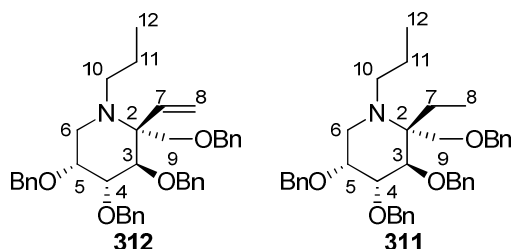
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-1-propyl-2-vinylpiperidine (310) ; (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-ethyl-1-propylpiperidine (309).



The title compounds were prepared according to the above general method from **252** (30 mg, 0.051 mmol), CH₃CN (0.25 mL), 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (86.9 mg, 0.392 mmoles), hydrazine monohydrate (0.038 mL, 0.783 mmol). A crude oil containing (50 mg) **310** and **309** (40/60) was obtained and given after purification a mixture of these two compounds (22.5 mg, 75%) as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.94 (m, 9H, ⁸CH₃ of **309**, ¹²CH₃ of **310**, ¹²CH₃ of **309**), 1.36-1.48 (m, 2H, ¹¹CH₂ of **310**, ¹¹CH₂ of **309**), 1.49-1.59 (m, 4H, ⁷CH₂ of **309**, ¹¹CH₂ of **310**, ¹¹CH₂ of **309**), 2.21-2.34 (m, 2H, ¹⁰CH₂ of **310**, ¹⁰CH₂ of **309**), 2.58-2.72 (m, 2H, ¹⁰CH₂ of **310**, ¹⁰CH₂ of **309**), 2.77 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, ⁶CH₂ of **309**), 2.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, ⁶CH₂ of **310**), 3.04 (dd, $J = 3.5$ and 13.0 Hz, 1H, ⁶CH₂ of **310**), 3.09 (dd, $J = 3.5$ and 13.0 Hz, 1H, ⁶CH₂ of **309**), 3.49 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 3.70-3.74 (m, 2H, ⁵CH of **310**, ⁵CH of **309**), 3.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 3.81 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 3.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, ³CH of **309**), 4.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, ³CH of **310**), 4.06 (dd, $J = 3.0$ and 9.5 Hz, 1H, ⁴CH of **309**), 4.09-4.15 (m, 2H, ⁴CH of **310**, ^{Bn}CH₂), 4.37-4.48 (m, 4H, ⁹CH₂ of **310**, ⁹CH₂ of **309**), 4.55-4.66 (m, 7H, ^{Bn}CH₂), 4.68-4.76 (m, 3H, ^{Bn}CH₂), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.10 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 5.13-5.20 (m, 2H, ⁸CH₂ of **310**), 5.86 (dd, $J = 11.0$ and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH of **310**), 7.18-7.54 (m, 40H, ^{Ar}CH) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 7.3 (⁸CH₃ of **309**), 11.8 and 12.1 (¹²CH₃ of **310**, ¹²CH₃ of **309**), 22.0 and 22.1 (¹¹CH₂ of **310**, ¹¹CH₂ of **309**), 23.1 (⁷CH₂ of **309**), 47.3 (⁶CH₂ of **309**), 48.0 (⁶CH₂ of **310**), 50.6 and 52.2 (¹⁰CH₂ of **310**, ¹⁰CH₂ of **309**), 64.4 (^{8a}Cq of **309**), 66.0 (^{8a}Cq of **310**), 69.8 (^{Bn}CH₂), 70.3 (^{Bn}CH₂), 70.5 (^{Bn}CH₂), 71.7 (^{Bn}CH₂), 72.0 (^{Bn}CH₂), 72.3 and 72.7 (⁵CH of **310**, ⁵CH of **309**), 72.4 (^{Bn}CH₂), 73.4 and 73.7 (⁹CH₂ of **310**, ⁹CH₂ of **309**), 75.6 (^{Bn}CH₂), 75.9 (^{Bn}CH₂), 77.3 (³CH of **310**), 79.4 (⁴CH of **309**), 80.4 (⁴CH of **310**), 81.4 (³CH of **309**), 115.7 (⁸CH₂ of **310**), 127.2-128.4 (^{Ar}CH), 138.9, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.7 and 139.9 (^{Ar}Cq), 143.0 (⁷CH of **310**) ; **MS (ESI)** 592 [M+H]⁺ and 594 [M+H]⁺.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-1-propyl-2-vinylpiperidine (312) ; (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-ethyl-1-propylpiperidine (311).

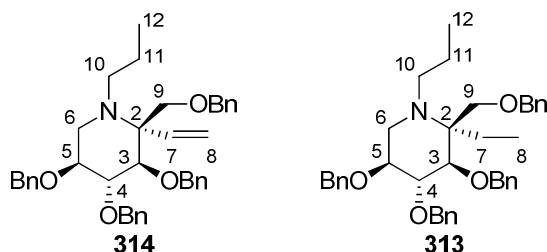


The title compounds were prepared according to the above general method from **253** (64 mg, 0.109 mmol), CH₃CN (0.5 mL), 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (186 mg, 0.660 mmoles), hydrazine monohydrate (0.080 mL, 10.68 mmol). A crude oil containing (74 mg) **312** and **311** (15/85) was obtained and given after purification a mixture of these two compounds (46 mg, 72%) as yellow oil.

Characteristics signals of **311**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ¹²CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ⁸CH₃), 1.38-1.48 (m, 2H, ¹¹CH₂), 1.58-1.71 (m, 1H, ⁷CH₂), 1.75-1.86 (m, 1H, ⁷CH₂), 2.49-2.59 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.60-2.74 (m, 2H, ⁶CH₂, ¹⁰CH₂), 2.97 (dd, *J* = 6.0 and 13.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.75-3.81 (m, 2H, ⁴CH, ⁵CH), 4.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ³CH), 4.43 (s, 2H, ^{Bn}CH₂), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.54-4.68 (m, 4H, ^{Bn}CH₂), 4.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 7.20-7.40 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (¹²CH₃), 11.9 (⁸CH₃), 21.7 (⁷CH₂), 23.1 (¹¹CH₂), 46.2 (⁶CH₂), 51.7 (¹⁰CH₂), 70.5 (⁹CH₂), 70.9 (^{Bn}CH₂), 72.2 (^{Bn}CH₂), 73.1 (³CH), 73.2 (^{Bn}CH₂), 74.6 (^{Bn}CH₂), 77.8 (⁵CH), 78.4 (⁴CH).

Characteristics signals of **312**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (dd, *J* = 1.5 and 11.5 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.34 (dd, *J* = 1.5 and 18.0 Hz, 1H, ⁸CH₂), 5.92 (dd, *J* = 11.5 and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 117.4 (⁸CH₂).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-1-propyl-2-vinylpiperidine (314) ; (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-ethyl-1-propylpiperidine (313).

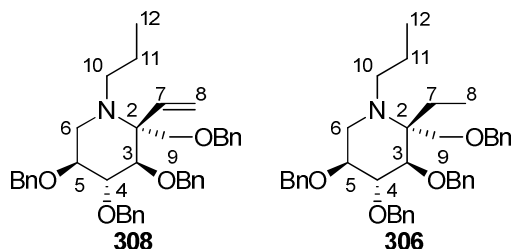


The title compounds were prepared according to the above general method from **254** (32 mg, 0.054 mmol), CH₃CN (0.25 mL), 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (87 mg, 0.393 mmoles), hydrazine monohydrate (0.038 mL, 0.783 mmol). A crude oil containing (40 mg) **314** and **313** (50/50) was obtained and given after purification a mixture of these two compounds (26.7 mg, 83%) as yellow oil.

Characteristics signals of compound **314**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.76-0.86 (m, 3H, ¹²CH₃), 2.74-2.84 (m, 1H, ⁶CH₂), 3.04 (dd, *J* = 6.0 and 11.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ³CH), 3.55-3.63 (m, 1H, ⁵CH), 3.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 4.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 5.16-5.24 (m, 2H, ⁸CH₂), 5.67 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H, ⁷CH), 7.17-7.41 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.7 (¹²CH₃), 22.4 (¹¹CH₂), 49.5 (⁶CH₂), 52.7 (¹⁰CH₂), 68.2 (⁹CH₂), 72.9 (^{Bn}CH₂), 73.6 (^{Bn}CH₂), 75.4 (^{Bn}CH₂), 76.1 (^{Bn}CH₂), 79.9 (⁵CH), 83.9 (⁴CH), 85.6 (³CH), 116.5 (⁸CH₂), 127.3-128.5 (^{Ar}CH), 138.9, 139.1, 139.3 and 139.4 (^{Ar}Cq), 142.7 (⁷CH).

Characteristics signals of compound **313**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ³CH), 3.48 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ⁹CH₂) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 6.8 (⁸CH₃), 11.9 (¹²CH₃), 49.2 (⁶CH₂), 50.8 (¹⁰CH₂), 70.6 (⁹CH₂), 80.1 (⁵CH), 80.6 (³CH), 84.6 (⁴CH).

(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-1-propyl-2-vinylpiperidine (308) ; (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-2-ethyl-1-propylpiperidine (306).



The title compounds were prepared according to the above general method from **255** (62 mg, 0.105 mmol), CH₃CN (0.5 mL), 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (186 mg, 0.840 mmoles), hydrazine monohydrate (0.080 mL, 1.680 mmol). A crude oil containing (90 mg) **308** and **306** (30/70) was obtained and given after purification a mixture of these two compounds (58 mg, 94%) as yellow oil.

Characteristics signals of compound **308**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25-5.32 (m, 2H, ⁸CH₂), 5.89 (dd, *J* = 11.5 and 18.0 Hz, 1H, ⁷CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 118.7 (⁸CH₂).

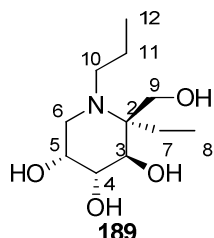
Characteristics signals of compound **306**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, ¹²CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ⁸CH₃), 1.23-1.46 (m, 2H, ¹¹CH₂), 1.58-1.77 (m, 2H, ⁷CH₂), 2.31-2.40 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.51 (dd, *J* = 11.0 and 12.0 Hz, 1H, ⁶CH₂), 2.64-2.72 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.98 (dd, *J* = 6.0 and 12.5 Hz, 1H, ⁶CH₂), 3.55 (s, 2H, ⁹CH₂), 3.57-3.66 (m, 1H, ⁵CH), 3.71-3.81 (m, 2H, ³CH, ⁴CH), 4.36 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 4.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, ^{Bn}CH₂), 7.17-7.36 (m, 20H, ^{Ar}CH) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 8.9 (⁸CH₃), 11.8 (¹²CH₃), 20.1 (⁷CH₂), 23.1 (¹¹CH₂), 48.5 (⁶CH₂), 51.5 (¹⁰CH₂), 63.5 (²Cq), 70.3 (⁹CH₂), 73.0 (^{Bn}CH₂), 73.3 (^{Bn}CH₂), 75.4 (^{Bn}CH₂), 75.5 (^{Bn}CH₂), 79.4 (⁵CH), 81.5 (⁴CH), 84.5 (³CH), 127.4-128.5 (^{Ar}CH), 138.3, 138.9, 139.5 and 139.7 (^{Ar}Cq).

III.11. Hydrogenolysis of propylethylpiperidine

General method: To a solution of **309:310**, **313:314**, **306:308** (1 equiv.) in MeOH was added 20% Pd(OH)₂/C and HCl (2M in ether, 2-4 equiv.). The suspension was stirred with 1 atmosphere of hydrogen then filtered over Celite when the reaction is over (monitoring by

TLC). The Celite was rinsed with MeOH and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified through a column of DOWEX 50W-X8 ion exchange resin (H⁺ form), eluting with water and aqueous ammonia (1 N). Evaporation afforded **189**, **191**, **192** with 49 to 60% yields.

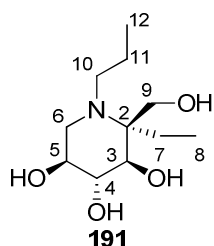
(2S,3R,4R,5R)-2-ethyl-2-(hydroxymethyl)-1-propylpiperidine-3,4,5-triol (189)



The title compound was prepared according to the above general method from the mixture of **309:310** (22.5 mg, 0.038 mmol), in MeOH (0.7 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (8.2 mg, 0.058 mmol) and HCl (2 M in Et₂O, 0.044 mL, 0.088 mmol) during 36 h. **189** (5.8 mg, 49%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = -83.8$ (*c* 0.27, MeOH) ; **IR** ν 3345 (s), 2964 (m), 2934 (m), 2875 (m), 2823 (m), 1459 (w), 1379 (w), 1345 (w), 1300 (w), 1098 (m), 1055 (m) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, ¹²CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ⁸CH₃), 1.39-1.48 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.51-1.61 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.69-1.79 (m, 1H, ⁷CH₂), 1.80-1.89 (m, 1H, ⁷CH₂), 2.25-2.37 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.71-2.79 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.93 (br s, 2H, ⁶CH₂), 3.72-3.87 (m, 5H, ³CH, ⁴CH, ⁵CH, ⁹CH₂) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 6.8 (⁸CH₃), 12.0 (¹²CH₃), 23.0 (¹¹CH₂), 23.6 (⁷CH₂), 51.4 (⁶CH₂), 51.9 (¹⁰CH₂), 62.4 (⁹CH₂), 69.7 (⁴CH), 71.8 (³CH), 73.1 (⁵CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₁₁H₂₄NO₄: *m/z* = 234.1700 [M+H]⁺; Found *m/z* = 234.1699.

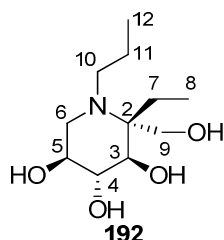
(2S,3R,4R,5S)-2-ethyl-2-(hydroxymethyl)-1-propylpiperidine-3,4,5-triol (191)



The title compound was prepared according to the above general method from the mixture of **313:314** (26.7 mg, 0.045 mmol), in MeOH (0.8 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (8.4 mg, 0.060 mmol) and HCl (2 M in Et₂O, 0.054 mL, 0.108 mmol) during 40 h. **191** (7.5 mg, 60%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = -57.5$ (*c* 0.36, MeOH) ; **IR** ν 3304 (s), 2958 (s), 2932 (s), 2872 (m), 2831 (m), 1473 (w), 1376 (w), 1157 (w), 1097 (w), 1040 (w), 1006 (m) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ⁸CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ¹²CH₃), 1.37-1.46 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.52-1.62 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.68-1.78 (m, 1H, ⁷CH₂), 1.81-1.90 (m, 1H, ⁷CH₂), 2.23-2.34 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.55-2.64 (m, 1H, ⁶CH₂), 2.74-2.83 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.94-3.00 (m, 1H, ⁶CH₂), 3.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ³CH), 3.37-3.44 (m, 1H, ⁵CH), 3.57 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.76-3.83 (m, 2H, ⁹CH₂) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 6.5 (⁸CH₃), 11.9 (¹²CH₃), 23.1 (¹¹CH₂), 23.6 (⁷CH₂), 51.8 (¹⁰CH₂), 52.2 (⁶CH₂), 62.1 (⁹CH₂), 71.9 (⁵CH), 74.5 (³CH), 76.7 (⁴CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₁₁H₂₄NO₄: *m/z* = 234.1700 [M+H]⁺; Found *m/z* = 234.1698.

(2R,3R,4R,5S)-2-ethyl-2-(hydroxymethyl)-1-propylpiperidine-3,4,5-triol (192)



The title compound was prepared according to the above general method from the mixture of **306:308** (58 mg, 0.098 mmol), in MeOH (1.5 mL), with 20 % Pd(OH)₂/C (16.8 mg, 0.119 mmol) and HCl (2 M in Et₂O, 0.200 mL, 0.400 mmol) during 47,5 h. **192** (11.9 mg, 49%) was isolated as a beige solid.

$[\alpha]_D^{20} = -40.7$ (*c* 0.60, MeOH) ; **IR** ν 3363 (s), 2962 (m), 2932 (m), 2874 (m), 2826 (w), 1653 (w), 1464 (w), 1379 (w), 1097 (w), 1048 (w), 1016 (w) ; **¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)** δ 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ¹²CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ⁸CH₃), 1.39-1.50 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.51-1.60 (m, 1H, ¹¹CH₂), 1.61-1.75 (m, 2H, ⁷CH₂), 2.26-2.34 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.42-2.51 (m, 1H, ⁶CH₂), 2.76-2.85 (m, 1H, ¹⁰CH₂), 2.93-3.00 (m, 1H, ⁶CH₂), 3.40-3.52 (m, 3H, ³CH, ⁴CH, ⁵CH), 3.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂), 3.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ⁹CH₂) ; **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)** δ 9.6 (⁸CH₃), 11.9 (¹²CH₃), 19.2 (⁷CH₂), 23.2 (¹¹CH₂), 52.0 (⁶CH₂), 52.2 (¹⁰CH₂), 62.5 (⁹CH₂), 71.9 (⁵CH), 74.5 (³CH), 76.7 (⁴CH) ; **HRMS (ESI)** Calcd for C₁₁H₂₄NO₄: *m/z* = 234.1700 [M+H]⁺; Found *m/z* = 234.1696.

Références bibliographiques

- 1 Apweiler, R.; Hermjakob, H.; Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta*, **1999**, *1473*, 4-8.
- 2 Spiro, R. G. *Glycobiology* **2002**, *12*, 43R-56R.
- 3 Lis, H.; Sharon, N. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 1-27.
- 4 Lairson, L. L.; Withers, S. G. *Chem. Commun.* **2004**, 2243-2248.
- 5 (a) Asano, N.; Kato, A.; Watson, A. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 145-154. (b) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stutz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513-523. (c) Asano N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R. (d) Kajimoto, T.; Node, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 13-33. (e) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Airoidi, C.; Zona, C.; Orsato, A.; Shaikh, N.; Russo, L.; Nicotra, F. *Fut. Med. Chem.* **2010**, *2*, 587-99.
- 6 (a) Hanefeld, M.; Cagatay, M.; Petrowitsch, T.; Neuser, D.; Petzinna, D.; Rupp, M. *Eur. Heart. J.* **2004**, *25*, 10-16. (b) Wehmeier, U. F.; Piepersberg, W. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *63*, 613-625.
- 7 Junge, B.; Heiker, F. -R.; Kurz, J.; Müller, L.; Schmidt, D.; Wünsche, C. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 235-268.
- 8 (a) Lachmann, R. H. *Drugs of Today* **2006**, *42*, 29-38. (b) Lyseng-Williamson, K. A. *Drugs* **2014**, *74*, 61-74.
- 9 Martin, O. *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, *65*, 5-13.
- 10 (a) Suzuki, Y.; Ogawa, S.; Sakakibara, Y. *Perspectives Med. Chem.* **2009**, *3*, 7-19. (b) Siekierska, A.; De Baets, G.; Reumers, J.; Gallardo, R.; Rudyak, S.; Broersen, K.; Couceiro, J.; Van Durme, J.; Schymkowitz, J.; Rousseau, F. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 28386-28397.
- 11 Fan, J. -Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med. Chem.* **1999**, *5*, 112-115. (b) Asano, N.; Ishii, S.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Yasuda, K.; Kato, A.; Martin, O. R.; Fan, J. -Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 4179-4186.
- 12 Cook, C. S.; Karabatsos, P. J.; Schoenhard, G. L.; Karim, A. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 1158-1164.
- 13 Mehta, A.; Zitzmann, N.; Rudd, P. M.; Block, T. M.; Dwek, R. A. *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 17-22.
- 14 Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Liu, P. S.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Thym, A. S. *AIDS* **1991**, *5*, 693-698.
- 15 Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevila, L. J. *Drugs Fut.* **2005**, *30*, 545-552.
- 16 Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330-7334 et références citées.
- 17 Wrodnigg, T. M.; Steiner, A. J.; Ueberbacher, B. J. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77-85.
- 18 Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1043-1052.
- 19 Davies, G., Henrissat, B. *Structure* **1995**, *3*, 853-859.
- 20 <http://www.cazy.org>

- 21 Borges de Melo, E.; da Silveira Gomes, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277–10302.
- 22 (a) McCarter, J. D.; Withers, G. S. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 885–892. (b) Wang, Q.; Graham, R. W.; Trimbur, D.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11594–11595. (c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18.
- 23 (a) Lopez, O. M. -M.; Martos, S.; Gonzalez-Benjumea, A. *Carbohydrate Chem.* **2012**, *38*, 215–262. (b) Gloster, T. M. *Biochem. Soc. Trans.* **2012**, *40*, 913–928.
- 24 Bras, N. F.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Ramos, M. J.; Fernandes, P. A. *Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857–874.
- 25 (a) Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593–597. (b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806–6812.
- 26 (a) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375–1377. (b) Wolfenden, R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 10–18.
- 27 Pour une mini-revue sur la théorie de l'état de transition voir : Schramm, V. L. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 28297–28300.
- 28 On notera que les états de transition sont des espèces virtuelles de haute énergie, non isolables, c'est pourquoi les inhibiteurs sont plutôt des mimes d'intermédiaires réactionnels proches de ces états de transition.
- 29 Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305–320.
- 30 (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8367–8370. (b) Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1547–1554.
- 31 (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339–1340.
- 32 (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; Wiley, Chichester, **2007**. (b) Stütz, A. E. *Iminosugars as glycosidase inhibitors: nojirimycin and beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.
- 33 Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 107–118.
- 34 (a) Dvir, H.; Harel, M.; McCarthy, A. A.; Toker, L.; Silman, I.; Futerman, A. H.; Sussman, J. L. *EMBO Rep.* **2003**, *4*, 704–709. (b) Brumshtein, B.; Greenblatt, H. M.; Butters, T. D.; Shaaltiel, Y.; Aviezer, D.; Silman, I.; Futerman, A. H.; Sussman, J. L. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 29052–29058. (c) Lieberman, R. L.; Wustman, B. A.; Huertas, P.; Powe, A. C.; Pine, C. W.; Khanna, R.; Schlossmacher, M. G.; Ringe, D.; Petsko, G. A. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 101–107. (d) Hayashi, Y.; Okino, N.; Kakuta, Y.; Shikanai, T.; Tani, M.; Narimatsu, H.; Ito, M. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 30889–30900. (e) Tribolo, S.; Berrin, J. -G.; Kroon, P. A.; Czjzek, M.; Juge, N. *J. Mol. Biol.* **2007**, *370*, 964–975. (f) Noguchi, J.; Hayashi, Y.; Baba, Y.; Okino, N.; Kimura, M.; Ito, M.; Kakuta, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *374*, 549–552.
- 35 Numao, S.; Damager, I.; Li, C.; Wrodnigg, T. M.; Begum, A.; Overall, C. M.; Brayer, G. D.; Withers, S. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 48282–48291.

- 36 (a) Sim, L.; Quezada-Calvillo, R.; Sterchi, E. E.; Nichols, B. L.; Rose, D. R. *J. Mol. Biol.* **2008**, *375*, 782–792. (b) Sim, L.; Jayakanthan, K.; Mohan, S.; Nasi, R.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M.; Rose, D. R. *Biochemistry*, **2010**, *49*, 443–451.
- 37 Sim, L.; Willemsma, C.; Mohan, S.; Naim, H. Y.; Pinto, B.M.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 17763–71770.
- 38 (a) Vallée, F.; Karaveg, K.; Herscovics, A.; Moremen, K. W.; Howell, P. L. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 41287–41298. (b) Karaveg, K.; Siriwardena, A.; Tempel, W.; Liu, Z. J.; Glushka, J.; Wang, B. C.; Moremen, K. W. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 16197–16207.
- 39 Voir par exemple: (a) Tomich, C. H.; da Silva, P.; Carvalho, I.; Taft, C. A. *J. Comput. Aid. Mol. Design* **2005**, *19*, 83–92. (b) Pistarà, V.; Rescifina, A.; Punzo, F.; Greco, G.; Barbera, V.; Corsaro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7278–7287. (c) Tanabe, G.; Nakamura, S.; Tsutsui, N.; Balakishan, G.; Xie, W.; Tsuchiya, S.; Akaki, J.; Morikawa, T.; Ninomiya, K.; Nakanishi, I.; Yoshikawa, M.; Muraoka, O. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8646–8648.
- 40 Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1–8.
- 41 (a) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036–2044. (b) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 223–229. (c) Simone, M. I.; Soengas, R. G.; Jenkinson, S. F.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 401–408.
- 42 (a) Wong, C. H.; Dumas, D. P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S. J.; Weston, B. W.; Lowe, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7321–7322. (b) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541–560.
- 43 Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940–947.
- 44 Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S. -I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930–1938.
- 45 (a) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *29*, 265–295. (b) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.
- 46 Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495–510.
- 47 Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 288–292.
- 48 Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144.
- 49 Voir référence 32a, pp. 8.
- 50 Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3701–3706.
- 51 Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6483–6485.
- 52 Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiewicz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 977–978.
- 53 Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 155–161.

- 54 Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055–3063.
- 55 Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747–749.
- 56 Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Shing, T. K. M.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953–1955.
- 57 Scofield, A. M.; Fellows, L. E.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Life Sci.* **1986**, *39*, 645–650.
- 58 Wrodnigg, T. M. *Monat. Chem.* **2002**, *133*, 393–426.
- 59 Yu, C. -Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M. -X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1936–1937.
- 60 Nash, R. J.; Arthur Bell, E.; Michael Williams, J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1620–1622.
- 61 Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5685–5692.
- 62 Colegate, S.; Dorling, P.; Huxtable, C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257–2264.
- 63 Hohenschutz, D. L.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811–814.
- 64 Tulsiani, D. R. P.; Broquist, H. P.; Touster, O. *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, *236*, 427–434.
- 65 Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *251*, 450–457.
- 66 Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886–1891.
- 67 Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487–2490.
- 68 (a) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198–1206. (b) Bonaccini, C.; Chioccioli, M.; Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Lo Re, D.; Soldaini, G.; Vogel, P.; Bello, C.; Goti, A.; Gratteri, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5574–5585.
- 69 Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 325–331.
- 70 Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111–114.
- 71 Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1–8.
- 72 Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9340–9347.
- 73 Draeger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211–223.
- 74 Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I. Tepfer, D. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125–2127.
- 75 Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369–

- 376.
- 76 Chang, H.-H.; Asano, N.; Ishii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J.-Q. *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082–4092.
- 77 Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 169–178.
- 78 Kato, A.; Nakagome, I.; Nakagawa, S.; Koike, Y.; Nash, R. J.; Adachi, I.; Hirono, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2435–2441.
- 79 Zhang, Z. -L.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y. -M.; Hu X. -G.; Yu, C. -Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7713–7719.
- 80 Pino-Gonzalez, S. ; Assiego, C. Onas, N. *Targets Het. Syst.* **2004**, *8*, 364-397.
- 81 Paulsen H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 512–520.
- 82 (a) Morís-Varas, F.; Qian X. -H.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647–7652. (b) Qian, X.; Morís-Varas, F.; Wong, C. -H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1117–1122.
- 83 Andersen, S. M.; Ekhardt, C.; Lundt, I.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **2000**, *326*, 22–33.
- 84 (a) Li, H.; Blériot, Y.; Chantreau, C.; Mallet, J.-M.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Jiménez-Barbero, J.; Sinaÿ, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1492–1499. (b) Deschamp, J.; Mondon, M.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Blériot, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 641–649.
- 85 Basak, R. K.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 844–859.
- 86 Désiré, J.; Mondon, M.; Fontelle, N.; Nakagawa, S.; Hirokami, Y.; Adachi, I.; Iwaki, R.; Fleet, G. W. J.; Alonzi, D. S.; Twigg, G.; Butters, T. D.; Bertrand, J.; Cendret, V.; Becq, F.; Norez, C.; Marrot, J.; Kato, A.; Blériot, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8977–8996.
- 87 Godin, G.; Garnier, E.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 579–581.
- 88 Lee, J. C.; Francis, S.; Dutta, D.; Gupta, V.; Yang, Y.; Zhu, J. -Y.; Tash, J. S.; Schönbrunn, E.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3082–3098.
- 89 (a) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araujo, N.; Jenkinson, S. F.; Rutherford, C.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Yu, C. -Y.; Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5834–5837. (b) Araujo, N.; Jenkinson, S. F.; Martinez, R. F.; Glawar, A. F. G.; Wormald, M. R.; Butters, T. D.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Yoshihara, A.; Akimitsu, K.; Izumori, K.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4174-4177.
- 90 Sanap, S. P.; Ghosh, S.; Jabgunde, A. M.; Pinjari, R. V.; Gejji, S. P.; Singh, S.; Chopade, B. A.; Dhavale, D. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3307-3315.
- 91 Liu, P. S.; Rogers, R. S.; Kang, M. S.; Sunkara, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5853–5856.
- 92 Pandey, G.; Grahacharya, D.; Shashidhara, K. S.; Khan, M. I.; Puranik, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3300–3307.
- 93 Pour d'autres exemples de quinolizidines voir : (a) Schaller, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 193–232. (b) Kumari, N.; Vankar, Y. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*,

- 2104–2109. (c) Gómez, L.; Garrabou, X.; Joglar, J.; Bujons, J.; Parella, T.; Vilaplana, C.; Cardona, P. J.; Clapés, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6309–6321.
- 94** (a) Xavier, N. M.; Rauter, A. P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 1235–1243. (b) Sousa, C. E.; Mendes, R. R.; Costa, F. T.; Duarte, V. C. M.; Fortes, A. G.; Alves, M. J. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 182–203. (c) Moreno-Clavero, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Molina, L.; Robina, I. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 102–133. (d) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615–1637. (e) Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831–2844. (f) Lopez, M. D.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718–750. (g) Ayad, T.; Genisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211–1233. (h) Cipolla, L.; la Ferla, B.; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485–511. (i) Yoda, H. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 223–243.
- 95** (a) Takahata, H. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1351–1376. (b) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672–711. (c) Pearson, M. S. M.; Mathé-Alainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159–2191.
- 96** (a) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102–5118. (b) Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Heterocycles* **2011**, *83*, 2489–2507. (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139–165. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675–696.
- 97** Pino-Gonzalez, M. S.; Ona, N.; Romero-Carrasco, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1477–1484.
- 98** (a) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645–651. (b) Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 652–671.
- 99** (a) Stecko, S.; Jurczak, M.; Panfil, I.; Furman, B.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. *C. R. Chimie* **2011**, *14*, 102–125. (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808–7821. (c) Koumbis, A. E.; Gallos, J. K. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 585–628. (d) Goti, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Fedi, V.; Brandi, A. *Molecules* **1999**, *4*, 1–12.
- 100** Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485–509.
- 101** (a) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Demonceau, A.; Vosloo, H. C. M. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2721–2739. (b) Majumdar, K. C.; Muhuri, S.; Ul Islam, R.; Chattopadhyay, B. *Heterocycles* **2009**, *78*, 1109–1169. (c) Pandit, U. K.; Overkleft, H. S.; Borer, B. C.; Bieräugel, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 959–968.
- 102** Breuer, E. In *Nitrones, Nitronate and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley (Ed): Chichester, **1989**, Chapitre 3, pp 245–312.
- 103** (a) Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Georg Thieme Verlag (Ed.): KG, **2004**, Vol.27, Chapitre 13, pp 511. (b) Merino, P. *Science of Synthesis* **2010**, *4*, 325.
- 104** Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537–2550.
- 105** Dans le cas particulier où R¹ est un groupe électroattracteur tel qu'un ester, les aldonitrones existent sous forme de mélanges en solution : (a) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407–1410. (b) Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 244–247.
- 106** (a) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381–8383. (b) Hoods, T. S.; Huehls, C. B.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4679–4682.

- 107** Des exceptions existent lorsque R¹ ou R³ est un ester, des cétonitrone peuvent être isolées sous la forme unique de leur isomère *E*: (a) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4493–4496. (b) Nguyen, T. B.; Beauseigneur, A.; Martel, A.; Dhal, R.; Laurent, M.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 611–620. (c) Zhang, X.; Cividino, P.; Poisson, J.-F.; Shpak-Kraievskiy, P.; Laurent, M. Y.; Martel, A.; Dujardin G.; Py, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1936–1939.
- 108** (a) Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1965–1977. (b) Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775–788. (c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 695–713. (d) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759–774. (e) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442–454. (f) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. (g) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.
- 109** Pour un exemple d'hydrogénolyse, voir : Otero, J. M.; Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Watkin, D. J.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 623–626.
- 110** Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773–1776 et références citées.
- 111** (a) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Gaulon, C.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 387–431. (b) Tufariello, J. J. In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**, Vol.2, p. 83.
- 112** Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403–425.
- 113** (a) Masson, G.; Py, S., Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772–1775. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265–2268.
- 114** Dondoni, A.; Franco, S.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275–2284.
- 115** Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561–3562.
- 116** Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357–9359.
- 117** van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4467–4478.
- 118** Cicchi, S.; Hold, I.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5274–5275.
- 119** (a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743–4748. (b) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503–6505.
- 120** Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473–476.
- 121** Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1337–1342.
- 122** Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93–100.
- 123** (a) Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021–3024. (b) Wang, W.-B.; Huang, M.-H.; Li, Y.-X.; Rui, P.-X.; Hu, X.-G.; Zhang, W.; Su, J.-K.; Zhang, Z.-L.; Zhu, J.-S.; Xu, W.-H.; Xie, X.-Q.; Jia, Y.-M.; Yu, C.-Y. *Synlett* **2010**, 488–492.
- 124** Chang, Y.-F.; Guo, C.-W.; Chan, T.-H.; Pan, Y.-W.; Tsou, E.-L.; Cheng, W.-C. *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 203–214.
- 125** Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044–1065.

- 126 Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159–2167.
- 127 Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1986**, 1789–1792.
- 128 Berge, J. M.; Copley, C. B. C.; Eggleston, D. S.; Hamprecht, D. W.; Jarvest, R. L.; Mensah, L. M.; O’Hanlon, P. J.; Pope, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1811–1814.
- 129 Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 1344–1346.
- 130 (a) Desvergnès, S. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier, **2006**. (b) Kanazawa A., communication personnelle.
- 131 (a) Cordero, F. M.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 949–952. (b) Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659–1674. (c) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8097–8100. (d) Cardona, F.; Valenza, S.; Picasso, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7311–7318. (e) Cardona, F.; Salanski, P.; Chmielewski, M.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synlett* **1998**, 1444–1449. (f) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1323. (g) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941–1951.
- 132 Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3633–3645.
- 133 Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315–2318. (b) Toyao, A.; Tamura, O.; Takagi, H.; Ishibashi, H. *Synlett* **2003**, 35–38.
- 134 Carmona, A. T.; Wightman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066–3073.
- 135 Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627–1636.
- 136 Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Cordero, F. M.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367–1369.
- 137 Herczegh, P.; Kovács, I.; Szilágyi, L.; Varga, T. Dinya, Z.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1211–1214.
- 138 (a) Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightman, R. H. *Chem. Commun.* **2000**, 2127–2128. (b) Chevrier C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363–5366.
- 139 Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459–1462.
- 140 Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Itoh, K.; Liu, H.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6443–6449.
- 141 Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337–7345.
- 142 Gilles, P. Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042–1045.
- 143 Pour une étude préliminaire, voir : Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3385–3387.

- 144** (a) Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Landolfo, G.; Balkadjian, M.; Ricca, A.; Zsély, M.; Barbalat-Rey, F.; Cabrini, D.; Lichtle, P.; Geoffroy, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4129–4132. (b) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776–82. (c) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929–2947.
- 145** (a) Bunlaksananusorn, T.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1457–1459. (b) Pillard, C.; Desvergnés, V.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6209–6213.
- 146** (a) Fu, Y.; Liu, Y.; Chen, Y.; Hügel, H. M.; Wang, M.; Huang, D.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7669–7672. (b) Liu, C.; Kang, H.; Wightman, R. H.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1192–1194.
- 147** Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6552–6555.
- 148** Giovannini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5706–5707.
- 149** Ballini, R. Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316–1318.
- 150** (a) Gurjar, M. K.; Borhade, R. G.; Puranik, V. G.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6979–6981. (b) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Goti, A. *Synlett* **2007**, 2651–2654.
- 151** Tsou, E.-L.; Chen, S.-Y.; Yang, M.-H.; Wang, S.-C.; Cheng, T.-R. R.; Cheng, W.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10198–10204.
- 152** Goti, A.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235–4238.
- 153** Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4139–4143.
- 154** Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220–1227.
- 155** Kaliappan, K. P.; Das, P.; Chavan, S. T.; Sabharwal, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6266–6274.
- 156** Hu, X. -G.; Bartholomew, B.; Nash, R. J.; Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y. M.; van Well, R.; Yu, C. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2562–2565.
- 157** (a) Bande, O. P.; Jadhav, V. H.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D.; Lombardo, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6906–6908. (b) Lieou Kui, E.; Kanazawa, A.; Poisson, J. -F.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5103–5105.
- 158** Delso, I.; Marca, E.; Mannucci, V.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9910–9919.
- 159** Zhang, Z.-L.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y.-M., Hu, X.-G.; Yu, C.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7713–7719.
- 160** Lombardo, M.; Fabbroni, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264–1268.
- 161** Shibata, T.; Uemae, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2339–2346.
- 162** Archibald, G.; Lin, C. -P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7968–7980.
- 163** Chan, T.-H.; Chang, Y.-F.; Hsu, J.-J.; Cheng, W.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5555–5559.

- 164** Zhao, H.; Wang, W.-B.; Nakagawa, S.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1059–1063.
- 165** Maughan, M. A. T.; Davies, I. G.; Claridge, T. D. W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788–3792.
- 166** Avant le travail de notre équipe dans ce domaine (voir référence 172) une seule cétonitrone cyclique à 6 chaînons avait été obtenue en mélange avec une aldonitrone, voir référence 117.
- 167** 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.
- 168** Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Pal, S.; Khan, M. I.; Shabab, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4756–4761.
- 169** Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C.; Hartley, O.; Winchester, B. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 245–268.
- 170** Langlois, N.; Le Nguyen, B. K.; Retailleau, P.; Tarnus, C.; Salomon, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 53–60.
- 171** Duran-Lara, E. F.; Shankaraiah, N.; Geraldo, D.; Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 813–819.
- 172** Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1766–1769.
- 173** Racine, E., thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, **2009**.
- 174** Lichtenthaler, F. W.; Mondel, S. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1853–2866.
- 175** (a) Raaijmakers, H. W. C.; Arnouts, E. G.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *257*, 293–297. (b) Sung'hwa, F.; Strik, A.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 846–854.
- 176** Helleur, R.; Rao, V. S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 83–90.
- 177** Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466–3474.
- 178** Wan, X.; Doridot, G.; Joullié, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 977–980.
- 179** Chaminade, X.; Chiba, S.; Narasaka, K.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2384–2387.
- 180** Nsikabaka, S.; Harb, W.; Ruiz-López, M. F. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2006**, *764*, 161–166.
- 181** Padwa, A.; Albrecht, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4849–4857.
- 182** Mécanisme inspiré de la référence 180
- 183** Zhang, H.; Yan, J.; Bednarz, M. S.; Hernandez, G.; Lu, Y.; Courtney, L. F.; Chen, J.; Hu, W.; Liu, R.; Yang, X.; Wu, W. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4041–4046.
- 184** Procédure expérimentale inspirée de : Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35–41.
- 185** Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7043–7044.
- 186** Procédure expérimentale inspirée de : Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S. J.

- Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176–5183.
- 187** Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614–1619.
- 188** Ramstadius, C.; Boklund, M.; Cumpstey, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 399–405.
- 189** Cumpstey, I.; Gehrke, S.; Erfan, S.; Cribiu, R. *Carbohydr. Res. Synthetic Chemistry* **2008**, *343*, 1675–1692.
- 190** Chery, F.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6597–6608.
- 191** Protocole expérimental inspiré de : Kim, J. Y.; Koo, H.-M.; Kim, D. S. H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2405–2408.
- 192** Kamath, V. P.; Xue, J.; Juarez-Brambila, J. J.; Morris, C. B.; Ganorkar, R.; Morris Jr., P. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2624–2626.
- 193** Morozov, D. A.; Kirilyuk, I. A.; Komarov, D. A.; Goti, A.; Bagryanskaya, I. Y.; Kuratieva, N. V.; Grigor'ev, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10688–10698.
- 194** Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475–3483.
- 195** (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459–462. (b) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3311–3314.
- 196** Cette réaction en présence de triflate de scandium n'a été réalisée qu'une fois, et nous ne pouvons pas exclure, malgré les précautions de séchage, que cet additif n'ait pas été contaminé par des traces d'eau, qui seraient responsables de la dégradation du magnésien.
- 197** (a) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1725–1729. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459–462. (c) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3311–3314. (d) Marca, E.; Delso, I.; Tejero, T.; Vázquez, J. T.; Dorta, R. L.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7152–7155.
- 198** de Reinach-Hirtzbach, F.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3677–3680.
- 199** Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397–421
- 200** Hérisson, P. J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
- 201** Fellmann, J. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3359–3370.
- 202** Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
- 203** Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- 204** Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- 205** Pour des revues sur la synthèse et l'utilisation d'autres catalyseurs de métathèse, voir : (a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. (b) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806–818. (c) Blechert, S.; Deshmukh, P. H. *Dalton Trans.* **2007**, 2479–2491.
- 206** (a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, 371–388. (b) Au, C. W. G.; Pyne,

- S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097–7099. (b) Lesma, G.; Colombo, A.; Landoni, N.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1948–1954. (c) Déchamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *ARKIVOC* **2007**, *5*, 38–45. (d) Davis, F. A.; Hui Qiu, M. S.; Chai, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5067–5073. (e) Wang, N.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2639–2649.
- 207** (a) Chandra, K. L.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630–4633. (b) Nath, M.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 317–320. (c) Lamberto, M.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6364–6367. (d) Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031.
- 208** Kim, I. S.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4101–4104.
- 209** (a) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013–3015. (b) Yang, Q.; Xiao, W. -J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871–874. (c) Muroi, D.; Mucedda, M.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2373–2376.
- 210** Lim, S. H., Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056–9062.
- 211** (a) Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, I.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 817–819. (b) Banfi, L.; Guanti, G.; Paravidino, M.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1729–1737. (c) De Matteis, V.; van Delft, F. L.; Jakobi, H.; Lindell, S.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7527–7532.
- 212** Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089–3092.
- 213** Déchamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9082–9091.
- 214** (a) Zou, J.; Cho, D. W.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5955–5961. (b) Dura, D. R.; Modolo, I.; Paquette, L. A. *Heterocycles* **2007**, *74*, 145–148. (c) Ben-Othman, R.; Othman, M.; Ciamala, K.; Knorr, M.; Strohmman, C.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4846–4854. (d) Schuch, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 753–764.
- 215** (a) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013–3015. (b) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4834–4837. (c) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 455–465.
- 216** Pour une autre revue sur les éléments pouvant affecter l'efficacité de la réaction de métathèse, voir : Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829–1846.
- 217** Thomasset, A. *Rapport de Stage de Master 2*, Université Joseph Fourier, Grenoble, **2010**.
- 218** Mode opératoire inspiré de : Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W.-H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987.
- 219** Protocole expérimental inspiré de : Iza, A.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E.; Martínez, J. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238–2244.
- 220** La réaction de métathèse dans ces conditions a été réalisée trois fois. Le bon rendement de 84% obtenu la première fois ne s'est pas révélé reproductible (seconde fois : 58%, troisième fois : 52% avec environ 20% de produit de départ retrouvé après purification du brut réactionnel).
- 221** Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Wagener, K. *B.Organometallics* **2006**, *25*, 6074–6086.

- 222 Pour des revues sur le comportement non-métathétique des catalyseurs de métathèse, voir : (a) Kotha, S.; Misra, S.; Sreevani, G.; Babu, B. V. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2776-2795. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817-3858.
- 223 (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3781-3784. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793-5799. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8693-8695. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Luna, A. *Synthesis* **2005**, 668-672. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874-2879.
- 224 Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247-252.
- 225 Edwards, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267-4270.
- 226 Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- 227 De Bo, G.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859-1869.
- 228 Gimeno, N.; Formentín, P.; Steinke, J. H. G.; Vilar, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 918-924.
- 229 Coyanis, E. M.; Panayides, J.-L.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5222-5239.
- 230 Louis, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313.
- 231 Connolly, T.; Wang, Z.; Walker, M. A.; McDonald, I. M.; Peese, K. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4444-4447.
- 232 Nous avons fait le choix de ce réducteur pour sa meilleure solubilité dans le milieu réactionnel que NaBH₄, permettant des réductions plus rapides.
- 233 Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761-1767.
- 234 Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725-2732.
- 235 Davis, A. S.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3139-3143.
- 236 Gupta, P.; Pal, A. P. J.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1166-1175.
- 237 Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 238 Protocole expérimental inspiré de : Wang, N.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2639-2649.
- 239 Protocole expérimental inspiré de : Lennartz, M.; Steckhan, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 675-680.
- 240 Protocole expérimental inspiré de : Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325-4329.
- 241 Protocole expérimental inspiré de : Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4081-4084.

- 242 (a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 719–722. (b) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084–10085. (c) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.
- 243 (a) de Vicente, J.; Arrayás, R. G.; Cañada, J.; Carretero, J. C. *Synlett* **2000**, *1*, 53–56. (b) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774–7780. (c) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6273–6276. (d) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J. -F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742.
- 244 Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5515–5521.
- 245 Henbest, H. B.; Thomas, A. *J. Chem. Soc. Resumed* **1957**, 3032–3039.
- 246 Forrest, J.; Tucker, S. H.; Whalley, M. *J. Chem. Soc. Resumed* **1951**, 303–305.
- 247 Leonard, N. J.; Morrow, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 371–375.
- 248 Wang, F.; Sayre, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 248–255.
- 249 Sletten, E. M.; Liotta, L. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1335–1343.
- 250 (a) Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900–1903. (b) Scholte, A. A.; AN, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4759–4762.
- 251 Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214–6217.
- 252 Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027–5030.
- 253 (a) Rivero, M. R.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992. (b) Lang, Y.; Souza, F. E. S.; Xu, X.; Taylor, N. J.; Assoud, A.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5429.
- 254 Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421–433.
- 255 Liu, X.-K.; Qiu, S.; Xiang, Y.-G.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952–4963.
- 256 Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624–633.
- 257 Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934–3935.
- 258 Marcus, A. P.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4560–4563.
- 259 Ces conditions expérimentales ont été reprises du Mémoire, en vue de l'obtention du Mastère en Drug design, de Py, S. soutenu en 1998 à l'Université de Lille II.
- 260 Sugimoto, Y.-I.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Mukai, C.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281–6287.
- 261 Ben-Othman, R.; Othman, M.; Ciamala, K.; Knorr, M.; Strohmam, C.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4846–4854.
- 262 Ces deux publications mettent en avant la formation d'un complexe p-allyle pour expliquer la réaction de N-déallylation : (a) Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F.

- J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109–6113. (b) Ohmura, N.; Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5042–5045.
- 263** La Ferla, B.; Bugada, P.; Cipolla, L.; Peri, F.; Nicotra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2451–2470.
- 264** Protocole expérimental inspiré de : Marsh, B. J.; Carbery, D. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3186–3188.
- 265** Dixon, M. *Biochem. J.* **1953**, *55*, 170–171.
- 266** Lineweaver, H.; Burk, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 658–666.
- 267** Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215–5222.
- 268** Chotai, K.; Jennings, C.; Winchester, B.; Dorling, P. *J. Cell Biochem.* **1983**, *21*, 107–117.
- 269** Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9383–9395.
- 270** Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 155–161.
- 271** Bosch, J. V.; Tlusty, A.; McDowell, W.; Legler, G.; Schwarz, R. T. *Virology* **1985**, *143*, 342–346.
- 272** Zhou, P.; Salleh, H. M.; Honek, J. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 264–266.
- 273** Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L. *Chimia* **2010**, *64*, 634–639.
- 274** Rose, D. R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2012**, *22*, 558–562.
- 275** Wardrop, D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431–1468.
- 276** Asano, N.; Nishida, M.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Shimada, Y.; Itoh, T.; Baba, M.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2565–2571.
- 277** (a) Yu, L.; Ikeda, K.; Kato, A.; Adachi, I.; Godin, G.; Compain, P.; Martin, O.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7736–7744. (b) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1356–1359.
- 278** (a) Hettkamp, H.; Legler, G.; Bause, E. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *142*, 85–90. (b) Schweden, J.; Borgmann, C.; Legler, G.; Bause, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *248*, 335–340.
- 279** Overkleeft, H. S.; Renkema, G. H.; Neele, J.; Vianello, P.; Hung, I. O.; Strijland, A.; van der Burg, A. M.; Koomen, A. J.; Pandit, U. K.; Aerts, J. M. F. G. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 26522–26527.
- 280** Hayashi, Y.; Okino, N.; Kakuta, Y.; Shikanai, T.; Tani, M.; Narimatsu, H.; Ito, M. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 30889–30900.
- 281** Mallick, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4155–4161.
- 282** Best, D.; Jenkinson, S. F.; Saville, A. W.; Alonzi, D. S.; Wormwald, M. R.; Butters, T. D.; Norez, C.; Becq, F.; Bleriot, Y.; Adachi, I.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4170–4174.
- 283** Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Pal, S.; Khan, M. I.; Shabab, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*,

- 4756–4761.
- 284** Sánchez-Fernández, E. M.; Rísquez-Cuadro, R.; Chasseraud, M.; Ahidouch, A.; Mellet, C. O.; Ouadid-Ahidouch, H.; Fernández, J. M. G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5328–5330.
- 285** Winchester, B. G.; Cenci di Bello, I.; Richardson, A. C.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Ramsden, N. G.; Fleet, G. *Biochem. J.* **1990**, *269*, 227–231.
- 286** Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9340–9347.
- 287** Vyavahare, V. P.; Chakraborty, C.; Maity, B.; Chattopadhyay, S.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5519–5523.
- 288** Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C.; Hartley, O.; Winchester, B. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 245–268.
- 289** Duran-Lara, E. F.; Shankaraiah, N.; Geraldo, D.; Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 813–819.

Le travail présenté dans ce manuscrit concerne la synthèse et une évaluation biologique de 10 nouveaux iminosucres. Les iminosucres sont une classe importante d'inhibiteurs de glycosidases (enzymes catalysant l'hydrolyse d'oligosaccharides), et l'activité inhibitrice de nos produits a été évaluée vis-à-vis d'un panel de 7 glycosidases différentes.

Notre laboratoire a récemment décrit la préparation de cétonitrones cycliques polyalcoylées à partir de cétooses tels que le D-fructose ou le L-sorbose (des sucres naturels abondants). Nous avons imaginé utiliser ces cétonitrones comme intermédiaires clés pour la synthèse de nouveaux iminosucres de structure originale, comportant un centre quaternaire en α de leur atome d'azote. Une partie de ce travail de thèse a consisté à améliorer la synthèse de ces cétonitrones, puis à trouver des conditions de C-vinylation diastéroselective afin d'accéder sélectivement et efficacement à quatre pipéridines diastéreoisomères après réduction de la fonction N-hydroxylamine formée. La N-allylation de ces dernières a permis l'accès à des *bis*-alcénylpipéridines qui ont pu être aisément transformées en N-propylpipéridines α,α -*gem*-disubstituées tétrahydroxylées après hydrogénation (des deux chaînes insaturées) et débenzylation.

Les *bis*-alcénylpipéridines ont également été employées pour une réaction de métathèse cyclisante qui conduit au squelette indolizidine avec une double liaison en C1-C2. L'hydrogénation ou la dihydroxylation de cette double liaison, suivie par une étape de débenzylation a permis la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées (tétra- et hexahydroxylées) inédites, substituées en jonction de cycle (position 8a). Un des composés synthétisés (une indolizidine) s'est révélé être un inhibiteur puissant et sélectif d' α -glucosidases avec une concentration inhibitrice médiane de 52 nM (sur α -glucosidase de riz) et un mode d'inhibition peu répandu dans cette famille de molécules (inhibition non compétitive mixte).

This manuscript describes the synthesis and bioevaluation of 10 new iminosugars. Iminosugars are an important class of compounds, which can inhibit the activity of glycosidases (enzymes which catalyze oligosaccharide hydrolysis). The inhibitory activity of our products was assessed towards a panel of 7 glycosidases.

Our laboratory has recently succeeded in the preparation of polyalkoxylated cyclic ketonitrones from ketoses such as D-fructose or L-sorbose (abundant natural sugars). Herein, we envisaged their utilization as precursors of new, structurally original iminosugars, bearing a quaternary center in α of their nitrogen atom. We firstly improved the synthesis of these ketonitrones, and then we optimized conditions for their diastereoselective C-vinylation, in order to access selectively and efficiently four diastereoisomeric piperidines after reduction of the formed N-hydroxylamine function. The N-allylation of these piperidines gave access to the corresponding *bis*-alkenylpiperidines, which were readily transformed into α,α -*gem*-disubstituted tetrahydroxylated N-propylpiperidines after hydrogenation (of both unsaturated chains) and debenylation.

The *bis*-alkenylpiperidines were also engaged in a ring closing metathesis reaction, providing the indolizidine skeleton with a double bond in C1-C2. Hydrogenation or dihydroxylation of the latter, followed by a debenylation step, produced original polyhydroxylated indolizidines (tetra- and hexahydroxylated), which are substituted at their ring junction (8a position). One of the synthesized compounds (an indolizidine) was found to be a highly potent and selective inhibitor of α -glucosidases with a median inhibitory concentration of 52 nM (rice α -glucosidase) and an uncommon mode of inhibition for this class of molecules (mixed non-competitive inhibition).