



HAL
open science

Nouvelles classes d'iminosucres bicycliques : approche synthétique des squelettes 5-azaspiro[3.4]octane et 6-azabicyclo[3.2.0]heptane

Raphaël Hensienne

► **To cite this version:**

Raphaël Hensienne. Nouvelles classes d'iminosucres bicycliques : approche synthétique des squelettes 5-azaspiro[3.4]octane et 6-azabicyclo[3.2.0]heptane. Autre. Université de Strasbourg, 2016. Français. NNT : 2016STRAF049 . tel-01674249v1

HAL Id: tel-01674249

<https://theses.hal.science/tel-01674249v1>

Submitted on 2 Jan 2018 (v1), last revised 19 Jan 2018 (v2)

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.



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC
École Doctorale des
Sciences Chimiques

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7509

THÈSE

présentée par :

Raphaël HENSIENNE

soutenue le : **14 décembre 2016**

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

Nouvelles classes d'iminosucres bicycliques :

**Approche synthétique des squelettes
5-azaspiro[3.4]octane et
6-azabicyclo[3.2.0]heptane**

THÈSE dirigée par :

M. COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. AITKEN David

Professeur, Université Paris Sud

M. GÉNISSON Yves

Directeur de Recherche, Université Paul Sabatier

EXAMINATEUR :

M. HANQUET Gilles

Directeur de Recherche, Université de Strasbourg

“ *La science est l'esthétique de l'intelligence.*
Gaston Bachelard

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu le Pr Philippe Compain de m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche et permis d'apporter ma contribution à un projet dont le défi qu'il constitue ne le rend que plus passionnant. Je tiens à souligner ici à quel point il me fut agréable de travailler sous la direction d'une personne riche de qualités tant humaines que scientifiques, sachant toujours tirer le meilleur des résultats obtenus comme de celles et ceux qui les produisent.

Je remercie également le Dr Damien Hazelard, pour la qualité de son encadrement ainsi que son investissement dans la vie quotidienne au laboratoire – qu'il s'agisse de superviser la gestion des comptes ou d'organiser séminaires hebdomadaires et réunions d'équipe mensuelles, entres autres.

Pour leur évaluation de mes travaux *via* cet ouvrage ainsi que la soutenance afférente, je remercie les membres du jury : le Dr Gilles Hanquet et les deux rapporteurs, le Dr Yves Génisson et le Pr David Aitken – dont j'ai eu le plaisir de faire la connaissance anticipée lors des Journées de Chimie Organique 2016 et de la 53^e Semaine d'Études en Chimie Organique, respectivement.

J'adresse en outre mes remerciements à l'ensemble des membres du Laboratoire de Chimie Moléculaire en général et de l'équipe de Synthèse Organique et Molécules Bioactives en particulier, pour tout ce qu'ils m'ont apporté durant ces trois années passées à Strasbourg à leurs côtés ; je conserverai de fait d'excellents souvenirs de mon doctorat, notamment en ce qui concerne l'agréable ambiance existant au sein des organismes susmentionnés – à laquelle chacune et chacun contribue à sa manière, rendant ainsi le travail au laboratoire plaisant en dépit des aléas de la recherche et autres caprices de la chimie. Faisant suite à ces remerciements collectifs, j'en formule quelques-uns plus ciblés : à Anne, qui – bien qu'elle ne soit pas mon encadrante – a toujours eu le souci du bon déroulement de ma thèse ; à Pierre-Antoine, qui a pris le temps nécessaire pour s'assurer que je reprenne le projet « spiro » dans les meilleures conditions alors même qu'il se trouvait dans la phase finale de préparation de sa soutenance ; à Joanna, toujours disponible pour répondre à mes questions et qui est devenue ma référence – tout particulièrement pour l'aspect « pratique » – concernant ce même projet « spiro » suite au départ de Pierre-Antoine ; à Mathieu et Fabien, mes deux références en matière cette fois de conduite de doctorat, qui m'ont transmis leur savoir et savoir-faire – jamais à cours de précieux astuces, conseils et suggestions théoriques ou pratiques ; à Jérémy (l'expatrié du R5 puis R3, docteur ès colonne automatique), qui a débuté sa thèse au sein de l'équipe SYBIO peu après moi, aussi agréable à côtoyer quel que soit le cadre – professionnel ou extraprofessionnel (telles les soirées auxquelles il conviait régulièrement les membres du laboratoire) ; à Maëva (mon estimée collègue du R4), aux côtés de laquelle j'ai eu plaisir à effectuer la seconde partie de ma thèse tandis qu'elle débutait la sienne et dont les compétences d'« intendante événementielle » constituent un atout indéniable – qu'il s'agisse d'organiser des goûters et restaurants de laboratoire ou l'hébergement des doctorants de l'équipe à l'occasion d'un congrès.

Sans cette fois citer nommément quiconque afin de n'oublier personne, je remercie toutes celles et ceux ayant contribué aux deux projets présentés dans cet ouvrage – notamment les stagiaires et étudiants en travaux pratiques que j'ai encadré à cette occasion. Si la synthèse constitue le cœur de l'activité d'un chimiste organicien, la caractérisation des composés ainsi obtenus n'en demeure pas moins fondamentale ; je tiens par conséquent à remercier les personnes appartenant aux différents services d'analyse auxquels j'ai eu recours durant mon doctorat. Je remercie enfin le Pr Antonio Delgado d'une part, le Dr Caroline Norez et le Pr Frédéric Becq d'autre part pour les tests biologiques effectués au sein de leurs équipes respectives.

J'ai également une pensée pour les membres du comité d'organisation de la Semaine d'Études en Chimie Organique (53^e édition) ainsi que l'ensemble des participants à ce congrès, qui a constitué un intermède appréciable et apprécié entre la fin des manipulations et le début de la rédaction.

Que soient ici remercié(e)s chacune et chacun de mes enseignant(e)s en (physique)-chimie, pour avoir éveillé puis entretenu mon intérêt pour cette science et m'avoir permis de parvenir jusqu'ici ; je souhaite mentionner plus particulièrement le Dr Corinne Comoy, le Pr Yves Fort et le Dr Sandrine Lamandé-Langle – qui ont encadré mes premières expériences en matière de travail au sein d'un laboratoire de synthèse organique, de ma troisième année de licence à ma seconde année de master.

Je ne saurais conclure ces remerciements sans y inclure ma famille dans son ensemble et tout spécialement mon frère et mes parents, auxquels j'exprime ma plus vive gratitude pour leur soutien – dans ce domaine comme dans tant d'autres.

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire	7
Abréviations et acronymes	11
Introduction générale	15
Chapitre I : Iminosucres et structures contraintes	21
1. Iminosucres – généralités	23
1.1. Historique	23
1.2. Iminosucres naturels	24
1.3. Intérêts biologiques et thérapeutiques	26
1.3.1. Inhibition de glycosidases	26
1.3.2. Inhibition d'autres enzymes	30
1.3.3. Agents antidiabétiques, anticancéreux et antiviraux	30
1.3.4. Traitement de maladies génétiques	32
1.3.5. Traitement d'autres maladies	38
2. Iminosucres bicycliques non naturels	38
2.1. Structures spiraniques	39
2.1.1. Squelette 1-azaspiro[5.5]undécane	39
2.1.2. Squelette 6-azaspiro[4.5]décane	40
2.1.3. Squelette 8-azaspiro[4.5]décane	41
2.1.4. Squelette 1-azaspiro[4.4]nonane	42
2.1.5. Squelette 1-azaspiro[2.5]octane	43
2.1.6. Squelette 4-azaspiro[2.5]octane	45
2.1.7. Squelette 4-azaspiro[2.4]heptane	45
2.1.8. Squelette 1,8-diazaspiro[4.6]undécane	46
2.1.9. Squelettes 1-oxa-8-azaspiro[5.6]dodécane et 1-oxa-8-azaspiro[5.5]undécane ..	47
2.1.10. Squelettes 1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane, 1-oxa-6-azaspiro[4.5]décane, 6-oxa-1-azaspiro[4.5]décane et 1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane	48
2.1.11. Squelettes 5-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane et 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octane	49
2.2. Structures bicycliques accolées	51
2.2.1. Squelettes décahydrocyclopenta[<i>b</i>]azépine et octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]- pyridine	52
2.2.2. Squelette octahydro-1 <i>H</i> -indole	53
2.2.3. Squelette octahydro-1 <i>H</i> -isoindole	55
2.2.4. Squelettes octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]pyridine et octahydrocyclopenta[<i>c</i>]- pyrrole	56
2.2.5. Squelette octahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyrrole	57
2.2.6. Squelette 1-azabicyclo[4.2.0]octane	59
2.2.7. Squelette 7-azabicyclo[4.2.0]octane	62

2.2.8. Squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane	62
2.2.9. Squelette 1-azabicyclo[4.1.0]heptane	64
2.2.10. Squelette 7-azabicyclo[4.1.0]heptane	66
2.2.11. Squelette 6-azabicyclo[3.1.0]hexane	68
3. Récapitulatif	70
Chapitre II : Analogues spiraniques d'iminosucres – squelette 5-aza- spiro[3.4]octane	73
1. Analyse rétrosynthétique	75
2. Synthèse des précurseurs de C-H amination	76
2.1. Synthèse du carbamate polyhydroxylé	76
2.1.1. Synthèse du précurseur de cyclisation radicalaire	76
2.1.2. Formation du motif cyclobutane	78
2.1.3. Fonctionnalisation du cyclobutane	81
2.2. Synthèse de substrats modèles de C-H amination	82
3. Étude de la réaction de C-H amination	84
3.1. Principe et mécanisme de la C(sp ³)-H amination intramoléculaire	84
3.1.1. C-H amination <i>via</i> une insertion de nitrène catalysée par un complexe de rhodium	86
3.1.2. Amination allylique <i>via</i> un intermédiaire π -allylpalladium	88
3.2. Précédents en matière de C-H amination intramoléculaire effectuée sur un cyclobutane	90
3.3. Étude sur les structures modèles	91
3.3.1. C-H amination <i>via</i> une insertion de nitrène	91
3.3.2. Amination allylique <i>via</i> un intermédiaire π -allylpalladium	95
3.4. Application au précurseur des composés cibles	98
4. Synthèse des spiro-iminosucres	100
4.1. Essais préliminaires pour la synthèse de spiro-iminosucres basés sur un squelette 1-azaspiro[3.3]heptane	100
4.2. Formation du motif pyrrolidine – synthèse du précurseur commun des spiro- iminosucres polyhydroxylés	101
4.3. Synthèse du spiro-iminosucre trihydroxylé	103
4.4. Synthèse des spiro-iminosucres pentahydroxylés	104
4.4.1. Dihydroxylation	104
4.4.2. Synthèse du spiro-iminosucre pentahydroxylé non substitué	106
4.4.3. Synthèse du spiro-iminosucre pentahydroxylé alkylé	107
5. Évaluation préliminaire de l'activité biologique des spiro-iminosucres	110
6. Conclusion	112
Chapitre III : Analogues bicycliques accolés d'iminosucres – squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane	115
1. Introduction	117
2. Synthèse du précurseur de cyclisation	118

3. Formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane	123
3.1. Principe et mécanisme des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama	123
3.2. Réactions d'aldolisation de type Mukaiyama impliquant un <i>O</i> -silyl imidate – état de l'art	127
3.3. Étude de la réaction de cyclisation	132
4. Vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres	136
4.1. Fonctionnalisation du cycle à cinq membres	136
4.1.1. Introduction d'une insaturation endocyclique	136
4.1.2. Génération du motif triol	139
4.2. Réduction des fonctions ester et β -lactame	142
5. Conclusion	145
Conclusion générale et perspectives	147
Partie expérimentale	153
General methods and remarks	155
Synthesis and analytical data	156
Spirocyclic iminosugar analogues – 5-azaspiro[3.4]octane scaffold	156
Fused bicyclic iminosugar analogues – 6-azabicyclo[3.2.0]heptane scaffold	181
Bibliographie	191
Publications	207
Index des composés synthétisés	233

Abréviations et acronymes

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Å	Ångström
acac	Acétylacétone
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APTS	Acide paratoluènesulfonique
aq.	Aqueux
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BODIPY	Bore-dipyrométhène
BQ	1,4-benzoquinone
CCM	Chromatographie sur couche mince
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CP	Chaperon pharmacologique
CuAAC	Cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFJ	1-désoxyfuconojirimycine
DG	Groupement directeur
DGJ	1-désoxygalactonojirimycine
(DHQ)₂PHAL	Diéther 1,4-phthalazinediylrique d'hydroquinine
DIA	2,5-didésoxy-2,5-imino-D-altritol
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DIX	1,5-didésoxy-1,5-imino-D-xylitol
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDP	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis(dihydroxyméthyl)-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-dihydroxypyrrolidine
DMF	Diméthylformamide
DMJ	1-désoxymannojirimycine
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNJ	1-désoxynojirimycine
DRJ	1-désoxyrhamnojirimycine
DRX	Diffraction des rayons X
DVB	Diarrhée virale bovine
e.d.	Excès diastéréoisomérique
e.e.	Excès énantiomérique
EEDQ	2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl-1,2-dihydroxyquinoline

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
éq.	Équivalent(s)
ERT	<i>Enzyme replacement therapy</i>
esp	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate
EWG	Groupe électroattracteur (<i>electron withdrawing group</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FG	Fagomine
GCase	β -glucocérébrosidase
GJ	Galactonojirimycine
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HGJ	Homogalactonojirimycine
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMJ	Homomannojirimycine
HMPA	Hexaméthylphosphoramidate
HNJ	Homonojirimycine
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HSAB	Concept acide-base de Pearson (<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>)
IBA	Acide 2-iodobenzoïque
IBX	Acide iodoxybenzoïque
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane : concentration d'inhibiteur pour laquelle la vitesse de réaction enzymatique est réduite de moitié
IFG	Isofagomine
isoLAB	1,4-didésoxy-2-hydroxyméthyl-1,4-imino-L-thréitol
K_i	Constante d'inhibition : constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur
LAH	Tétrahydruroaluminat de lithium
LDA	Diisopropylamide de lithium
LG	Groupe partant (<i>leaving group</i>)
M	Molaire (micromolaire : μM ; millimolaire : mM ; nanomolaire : nM ; picomolaire : pM)
mCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MJ	Mannojirimycine
MS	Tamis moléculaire (<i>molecular sieve</i>)
Naph	1-naphthyle
NJ	Nojirimycine
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
nsd	Non significativement différent
NXS	<i>N</i> -halogénosuccinimide (<i>N</i> -bromosuccinimide : NBS)
oct	Octanoate
Pc	Phthalocyaninato
PG	Groupe protecteur
PhBQ	Phényl-1,4-benzoquinone

PhDHQ	Phényldihydroquinone
PIDA	Diacétate d'iodobenzène (<i>phenyliodine diacetate</i>)
PMB	Paraméthoxybenzyle
PMP	Paraméthoxyphényle
PPTS	Paratoluènesulfonate de pyridinium
Quant.	Quantitatif
RCM	Fermeture de cycle par métathèse (<i>Ring-Closing Metathesis</i>)
RE	Réticulum endoplasmique
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
scp	Spirocyclopropyle
SRT	<i>Substrate reduction therapy</i>
t.a.	Température ambiante
TBAX	Halogénure de tétra- <i>n</i> -butylammonium (bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium : TBAB ; fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium : TBAF ; iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium : TBAI)
TBDMS / TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCE	1,1,2,2-tétrachloroéthane
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Δ	Reflux

Introduction générale

Les iminosucres sont notamment connus pour leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis des glycosidases.¹ Cependant, bien que certains de ces glycomimétiques présentent une constante d'inhibition (K_i) descendant jusqu'à l'échelle du picomolaire (pM),² ces valeurs demeurent bien supérieures à la constante de dissociation de l'ordre de 10^{-20} M estimée dans le cas d'un inhibiteur idéal – i.e. un composé dont la structure et la conformation correspondraient exactement à celles du substrat dans l'état de transition.^{3,4} Les recherches se poursuivent donc en vue d'obtenir des inhibiteurs de glycosidases toujours plus efficaces, en termes d'activité mais également de sélectivité.

C'est dans ce contexte qu'a été découvert un puissant inhibiteur de la β -glucocérébrosidase (GCCase) humaine (Schéma 1)⁵ – une enzyme impliquée dans la maladie de Gaucher.⁶ Ainsi, en série 1,5-didésoxy-1,5-imino-D-xylytol (DIX), placer une chaîne alkyle en position pseudo-anomérique plutôt que sur l'atome d'azote endocyclique se traduit par une importante augmentation de l'activité inhibitrice vis-à-vis de la GCCase humaine ; les α -glucosidases – en particulier intestinales – ne sont quant à elles pas inhibées, évitant des effets secondaires indésirables. Le passage d'une conformation chaise 4C_1 à une conformation chaise inversée 1C_4 , dans laquelle la chaîne alkyle est équatoriale et les groupements hydroxyles axiaux, est en outre observé lors de l'analyse des spectres obtenus par résonance magnétique nucléaire (RMN). En revanche, en série 1-désoxynojirimycine (DNJ), cette même modification n'induit qu'une augmentation d'activité modérée ; or, dans ce cas, la conformation chaise 4C_1 est conservée.

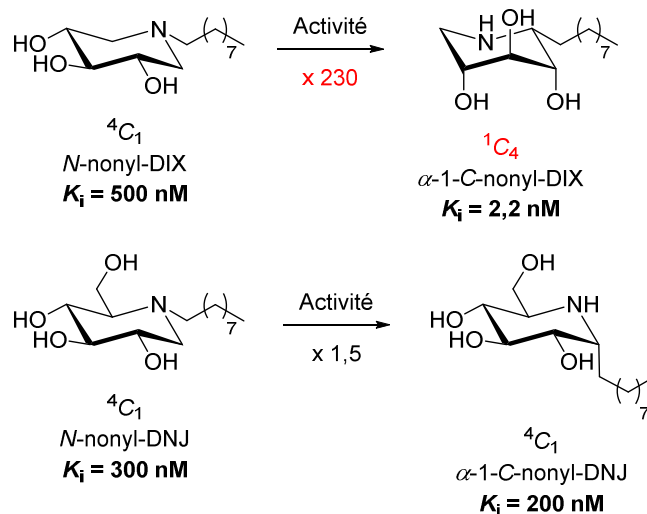
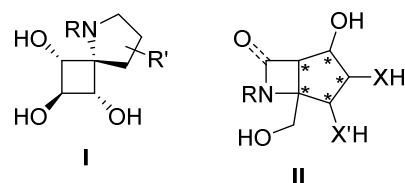


Schéma 1 – Structures et activités d'inhibiteurs de la GCCase humaine en séries DIX et DNJ

Ces résultats préliminaires incitent à étudier plus avant l'influence de la conformation des iminosucres sur leur activité biologique. L'objectif des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit consiste ainsi en l'obtention d'analogues conformationnellement contraints d'iminosucres, spiraniques de type I dans un premier temps puis bicycliques accolés de type II dans un second temps (Figure 1).



(R = H, alkyl ; R' = H, OR ; X, X' = O, NH)

Figure 1 – Structures cibles

Outre leurs potentielles propriétés biologiques, ces composés cibles présentent également un intérêt certain quant à leur synthèse. Celle-ci constitue de fait un réel défi, en ce qu'elle implique d'une part la formation de petits cycles inclus dans des structures contraintes et requiert d'autre part un contrôle de la stéréochimie sur trois à cinq centres asymétriques contigus.

Le **Chapitre I** exposera le contexte dans lequel s'inscrit ce projet de recherche. Il détaillera notamment les intérêts biologiques et thérapeutiques des iminosucres, ainsi que l'état de l'art en matière de synthèse d'iminosucres spiraniques et bicycliques accolés non naturels.

Le **Chapitre II** sera consacré aux analogues spiraniques d'iminosucres de type **I**, basés sur un squelette 5-azaspiro[3.4]octane. Leur synthèse s'articule autour de trois étapes clés (**Figure 2**) :

1. La formation du cycle à quatre membres *via* une cyclisation radicalaire induite par un dérivé de samarium(II) ;
2. L'introduction de l'atome d'azote sur le futur centre spiranique *via* une C-H amination intramoléculaire catalysée par un complexe de rhodium ;
3. La formation du cycle à cinq membres *via* une fermeture de cycle par métathèse (RCM) catalysée par un complexe de ruthénium.

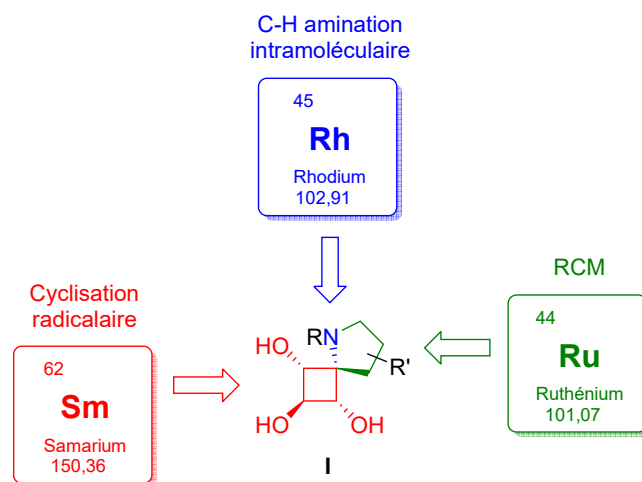


Figure 2 – Méthodologies employées pour la formation des structures cibles spiraniques

Le **Chapitre III** décrira le développement d'une séquence ouvrant la voie à la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres de type **II**, basés sur un squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane. Cette séquence implique l'enchaînement de deux étapes clés (**Schéma 2**) :

1. Une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama consistant en l'addition intramoléculaire sur un ester d'un *O*-silyl imidate généré *in situ*, pour former la structure azabicyclique des composés cibles ;
2. L'oxydation de la cétone résultante en énone par l'acide iodoxybenzoïque (IBX), afin de permettre la fonctionnalisation ultérieure du cycle à cinq membres.

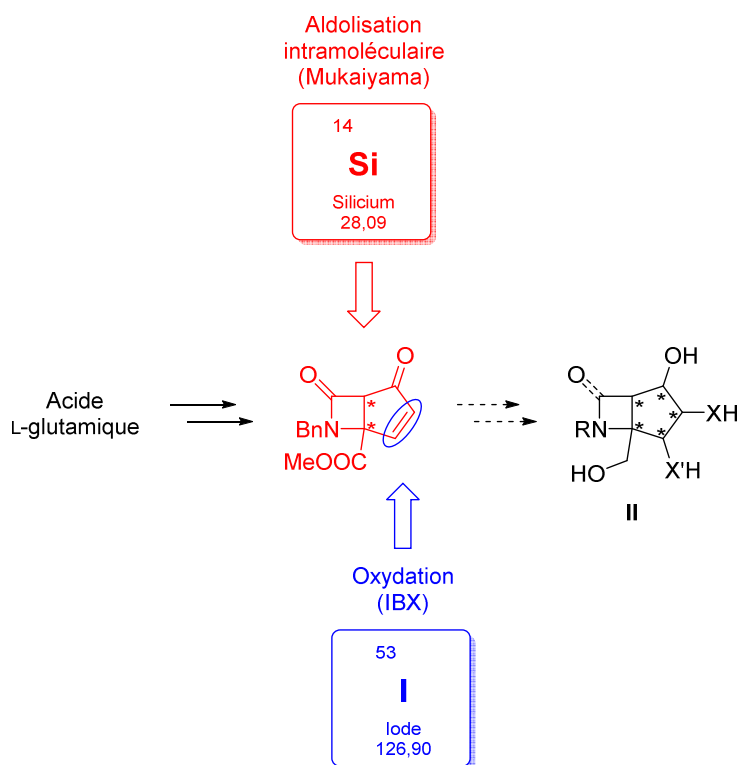


Schéma 2 – Vers la synthèse des composés cibles bicycliques accolés *via* un intermédiaire clé de type énone

Chapitre I :
Iminosucrees et
structures contraintes

1. Iminosucres – généralités

1.1. Historique

À l'instar des protéines et lipides, les glucides – communément nommés « sucres » – constituent une classe de molécules à l'importance fondamentale pour les êtres vivants. Sous forme monosaccharidique, ils jouent ainsi un rôle clé dans le métabolisme en tant que source d'énergie ; ils permettent également le stockage de cette énergie, sous forme de polysaccharides (polymères de glucose, principalement) – i.e. glycogène pour les animaux et amidon pour les végétaux. La cellulose – autre polymère du glucose – est un constituant majeur de la paroi cellulaire des plantes, tandis que la chitine – polymère de *N*-acétylglucosamine – est quant à elle présente dans la paroi cellulaire des champignons ainsi que l'exosquelette des arthropodes et la carapace des crustacés. La structure des acides ribonucléique (ARN) – impliqué dans l'expression de l'information génétique – et désoxyribonucléique (ADN) – support de cette information génétique – comprend un motif glycosidique : ribose et désoxyribose, respectivement. Les glucides jouent également un rôle crucial au sein de processus biologiques fondamentaux, tels que : coagulation, croissance et développement de l'organisme, défense immunitaire, fécondation.

Outre leur importance dans le domaine biologique, les glucides sont également des composés d'intérêt pour la chimie de synthèse. Ils constituent de fait la source naturelle de stéréodiversité la plus abondante, et génèrent des effets stéréoélectroniques – propres à cette classe de molécules – à l'origine notamment de l'emblématique « effet anomère ». Afin d'accroître cette diversité structurale et de moduler leurs propriétés, les chimistes ont cherché à obtenir des analogues de sucres – parmi lesquels ceux dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un autre (hétéro)atome (**Figure 3**).⁷⁻¹¹

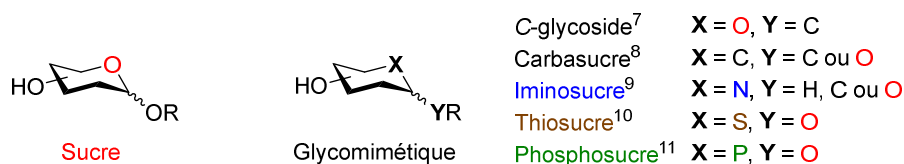


Figure 3 – Structure générale des sucres et glycomimétiques

Les iminoalditols¹ – plus connus sous la dénomination « iminosucres », parfois « azasucres » – constituent une classe de glycomimétiques particulièrement intéressants, en vertu des propriétés que leur confère la présence de l'atome d'azote endocyclique. Les premiers exemples de synthèse de tels composés – dans un cadre initialement strictement académique – remontent aux années 1960, avec les travaux de Jones^{12,13}, Hanessian^{14,15} et Paulsen.^{16,17} En 1966, la nojirimycine **1** (NJ, **Figure 4**) fut isolée *via* fermentation de bactéries *Streptomyces nojiriensis* par Inouye *et al.* – qui mirent par ailleurs en évidence les propriétés antibiotiques de cet iminosucre^{18,19} – tandis que Paulsen publiait la synthèse de son analogue : la DNJ **2** (**Figure 4**).²⁰⁻²² L'investissement dans ce domaine de recherche s'accrut considérablement suite à l'isolement de la DNJ à partir des racines de mûrier ainsi que la découverte de son activité inhibitrice vis-à-vis des α -glucosidases,²³ par des chimistes de la

société Bayer en 1976. S'ensuit la découverte de nombreux autres iminosucres naturels, dont des exemples emblématiques sont présentés dans la section suivante (1.2. Iminosucres naturels).

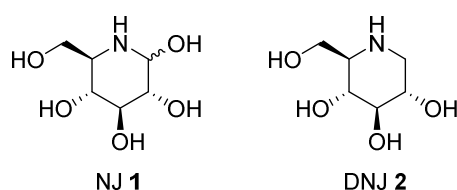


Figure 4 – Premiers exemples d'iminosucres connus

Nonobstant la toxicité de certains iminosucres²⁴, cette classe de glycomimétiques possède un potentiel certain en vue d'applications thérapeutiques – ce dont témoignent deux médicaments, ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), dont le principe actif est un dérivé de la DNJ (Figure 5) : le miglitol (*N*-hydroxyéthyl-DNJ) **3**, commercialisé en 1996 par Pfizer sous le nom Glyset[™] pour le traitement du diabète de type II,²⁵ et le miglustat (*N*-butyl-DNJ) **4**, commercialisé en 2003 par Actélon sous le nom Zavesca[™] pour le traitement de la maladie de Gaucher de type I.²⁶ Les intérêts biologiques et thérapeutiques des iminosucres seront détaillés par la suite (1.3. Intérêts biologiques et thérapeutiques).

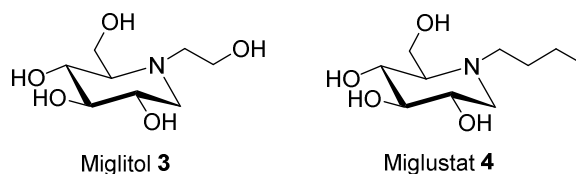


Figure 5 – Glyset[™] et Zavesca[™]

1.2. Iminosucres naturels

Il existe cinq classes principales d'iminosucres naturels, selon leur squelette – mono- ou bicyclique, à cinq ou six membres : les pipéridinols, les pyrrolidinols, les pyrrolizidinols, les indolizidinols et les nortropanols (Figure 6). Fleet *et al.* ont publié deux revues exposant un panorama de ce domaine,^{27,28} dont les éléments les plus significatifs sont repris ci-après.

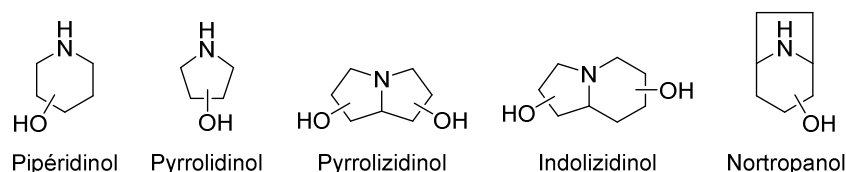


Figure 6 – Classes d'iminosucres naturels

Parmi les exemples de pipéridinols naturels (Figure 7) figurent, outre la NJ **1**, ses analogues de configuration D-manno et D-galacto – i.e. la mannojirimycine **5** (MJ)²⁹ et la galactonjojirimycine **6** (GJ),³⁰ toutes deux isolées de souches de bactéries *Streptomyces*. Si la DNJ **2** possède elle aussi un analogue naturel de configuration D-manno – i.e. la 1-désoxymannojirimycine **7** (DMJ) – isolé des graines de *Lonchocarpus sericeus*,³¹ la 1-désoxygalactonjojirimycine **8** (DGJ) n'existe à ce jour qu'en tant que molécule de synthèse. On peut également citer la 1,2-didésoxynojirimycine ou fagomine **9** (FG), isolée des graines

de sarrasin (*Fagopyrum esculentum*) japonais,³² ainsi que des iminosucres homologués en position anomérique – i.e. l' α -homonojirimycine **10** (α -HNJ), la β -HNJ **11**, l' α -homomannojojirimycine **12** (α -HMJ) et la β -HMJ **13** – isolés de la liane tropicale *Omphalea diandra*.³³

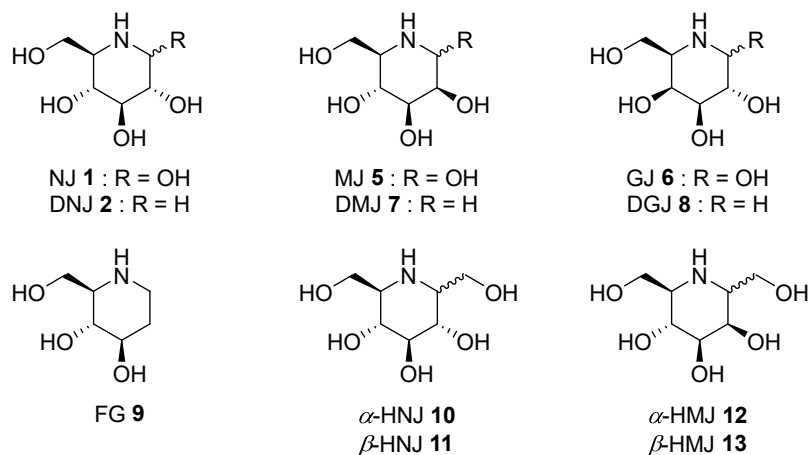


Figure 7 – Exemples de pipéridinols naturels (excepté 8)

Le principal représentant des pyrrolidinols naturels (Figure 8) est le 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-mannitol ou (2*R*,5*R*)-bis(dihydroxyméthyl)-(3*R*,4*R*)-dihydroxypyrrolidine **14** (DMDP), initialement isolé des feuilles de la légumineuse *Paraderris elliptica*³⁴ et par la suite identifié chez une grande variété de végétaux et microorganismes.³⁵ Il en existe également des dérivés eux aussi naturels – par exemple insaturé comme la nectrisine **15**, isolée d'une culture du champignon *Nectria ludica*,³⁶ ou homologué en position 6 comme le 2,5-didésoxy-2,5-imino-DL-glycéro-D-manno-heptitol **16** (homoDMDP), isolé des feuilles de la jacinthe des bois (*Hyacinthoides non-scripta*).³⁷

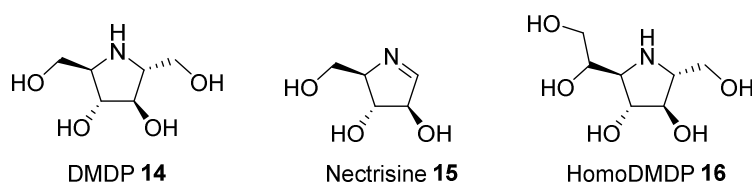


Figure 8 – Exemples de pyrrolidinols naturels

Les pyrrolizidinols naturels (Figure 9) comprennent notamment l'alexine **17**, isolée de la légumineuse *Alexa leiopetala*,³⁸ ainsi que certains de ses épimères dont l'australine (7*a*-épi-alexine) **18**, isolée des graines du châtaignier d'Australie (*Castanospermum australe*).³⁹ On peut également mentionner la casuarine **19**, isolée de l'écorce du filao (*Casuarina equisetifolia*),⁴⁰ et les hyacinthacines – par exemple B₁ **20**, elle aussi isolée de la jacinthe des bois (*Hyacinthoides non-scripta*).⁴¹

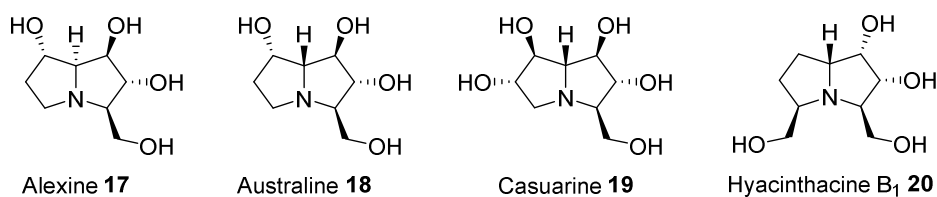


Figure 9 – Exemples de pyrrolizidinols naturels

Les indolizidinols naturels (**Figure 10**) comprennent notamment la swainsonine **21**, isolée de la légumineuse *Swainsona canescens*,⁴² la castanospermine **22**, isolée du châtaignier d'Australie (*Castanospermum australe*),⁴³ et la lentiginosine **23**, isolée des feuilles de la légumineuse *Astragalus lentiginosus*.⁴⁴

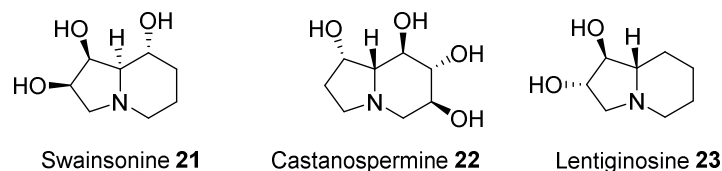


Figure 10 – Exemples d'indolizidinols naturels

Les calystégines (**Figure 11**) sont une famille d'iminosucres naturels possédant un squelette nortropane, présente notamment chez les Convolvulacées – par exemple les liserons des haies et des champs (*Calystegia sepium* et *Convolvulus arvensis*, respectivement) – et Solanacées – par exemple la belladone (*Atropa belladonna*).⁴⁵ On distingue ces nortropanols en premier lieu selon le nombre de leurs fonctions alcools : trois pour les calystégines A – telles que la calystégine A₃ **24**, quatre pour les calystégines B – telles que la calystégine B₂ **25**, cinq pour les calystégines C – telles que la calystégine C₁ **26** ; un quatrième groupe a été ajouté suite à la découverte dans la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*) de la calystégine N₁ **27**,⁴⁶ analogue de la calystégine B₂ pour lequel l'alcool tertiaire en tête de pont est remplacé par une fonction amine.

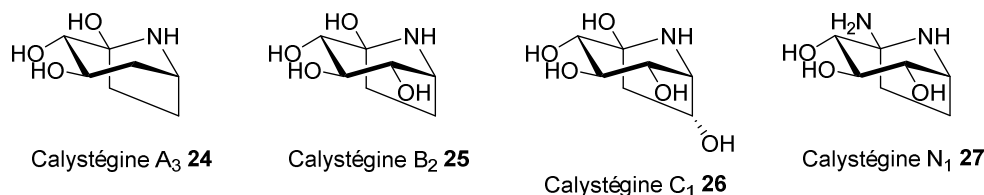


Figure 11 – Exemples de nortropanols naturels

1.3. Intérêts biologiques et thérapeutiques

La substitution de l'oxygène endocyclique par un atome d'azote – à caractère basique – confère aux iminosucres des propriétés inhibitrices vis-à-vis de diverses classes d'enzymes, ce qui se traduit par de nombreuses cibles thérapeutiques.

1.3.1. Inhibition de glycosidases

Les glycosidases, ou glycosyl hydrolases, sont les enzymes catalysant l'hydrolyse de la liaison glycosidique. Cette liaison covalente est d'une grande stabilité, avec par exemple un temps de demi-vie vis-à-vis de l'hydrolyse spontanée estimé à 4,7 millions d'années dans la cellulose.³ La diversité de ces enzymes est notamment illustrée par leur poids moléculaire, qui peut être compris entre 20 et plus de 200 kD – la plupart d'entre elles se situant dans la plage 40-70 kD. Leur pH d'action optimal est généralement proche de la neutralité, bien que certaines – dont les glycosidases lysosomales – requièrent un milieu acide ($3,5 \leq \text{pH} \leq 5$; pour quelques cas, ce pH optimal peut même descendre jusqu'à 2,2).^{47,48}

Selon la position de la liaison glycosidique hydrolysée, on distingue deux classes de glycosidases (**Figure 12**) :

- Les glycosidases *exo*, qui agissent sur les liaisons glycosidiques situées aux extrémités – non réductrices dans la plupart des cas – des oligo- et polysaccharides ;
- Les glycosidases *endo*, qui agissent sur les liaisons glycosidiques internes des oligo- et polysaccharides.

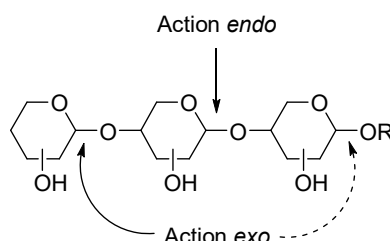


Figure 12 – Distinction entre glycosidases *exo* et *endo*

Une distinction peut également être effectuée entre glycosidases en fonction de l'issue stéréochimique de la réaction d'hydrolyse qu'elles catalysent. Ainsi, en 1953, Koshland a proposé deux mécanismes – l'un conduisant à une inversion de configuration pour le carbone anomérique, l'autre permettant une rétention de configuration pour ce même carbone.⁴⁹ Les travaux ultérieurs effectués en la matière ont permis de valider et d'affiner cette étude préliminaire, de telle sorte que ces deux mécanismes sont aujourd'hui bien établis.⁵⁰ Que l'hydrolyse procède avec inversion ou rétention de configuration, la première étape consiste en l'activation du groupe partant par un résidu carboxylique présent – sous sa forme acide – dans le site actif de l'enzyme. Le paramètre déterminant la nature des étapes suivantes, et par conséquent l'issue stéréochimique de la réaction, est la taille dudit site actif :

- Dans le cas de glycosidases induisant une inversion de configuration (**Schéma 3**), la distance entre les deux résidus impliqués dans le processus est comprise entre 6 et 12 Å.⁵¹ Une molécule d'eau peut donc se trouver à l'intérieur du site actif en même temps que le substrat ; elle y est à son tour activée par un second résidu carboxylique – cette fois sous forme basique – qui facilite ainsi son attaque nucléophile sur la position anomérique. L'hydrolyse passe donc par un unique état de transition, de type oxocarbénium,⁵² pour conduire au produit avec inversion de configuration au niveau du carbone anomérique.

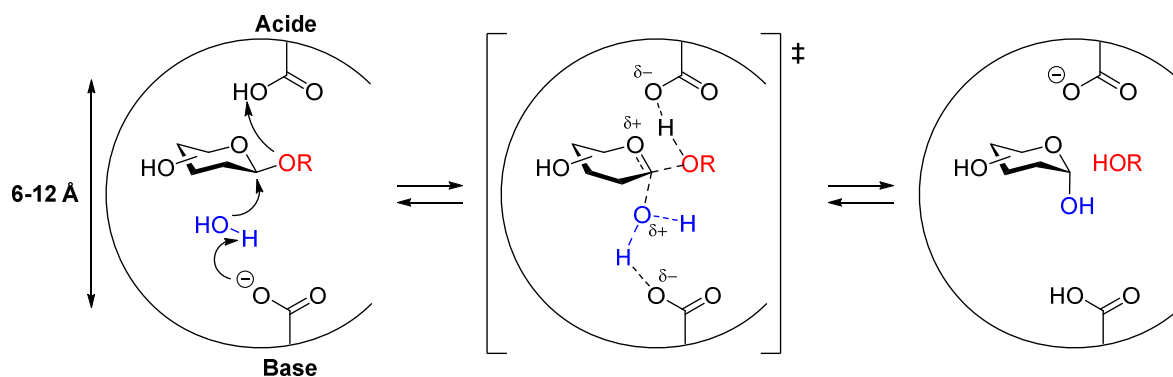


Schéma 3 – Mécanisme d'hydrolyse enzymatique d'une liaison glycosidique avec inversion de configuration

- Dans le cas de glycosidases induisant une rétention de configuration (**Schéma 4**), la distance entre les deux résidus impliqués dans le processus est d'environ 5 Å.⁵¹ La taille

du site actif ne permettant pas à une molécule d'eau d'y pénétrer tant que le substrat entier s'y trouve, la position anomérique de ce dernier subit une première attaque par un nucléophile issu de la glycosidase – généralement un second résidu carboxylique, sous forme basique, mais parfois le phénol d'un motif tyrosine – pour conduire à la formation d'un intermédiaire glycosyl-enzyme covalent.⁵² Une molécule d'eau peut alors remplacer le groupe partant à l'intérieur du site actif et, après activation, effectuer une seconde attaque nucléophile sur la position anomérique. L'hydrolyse passe donc par deux états de transition successifs, de type oxocarbenium,⁵² pour conduire – *via* une double inversion – au produit avec rétention globale de configuration au niveau du carbone anomérique.

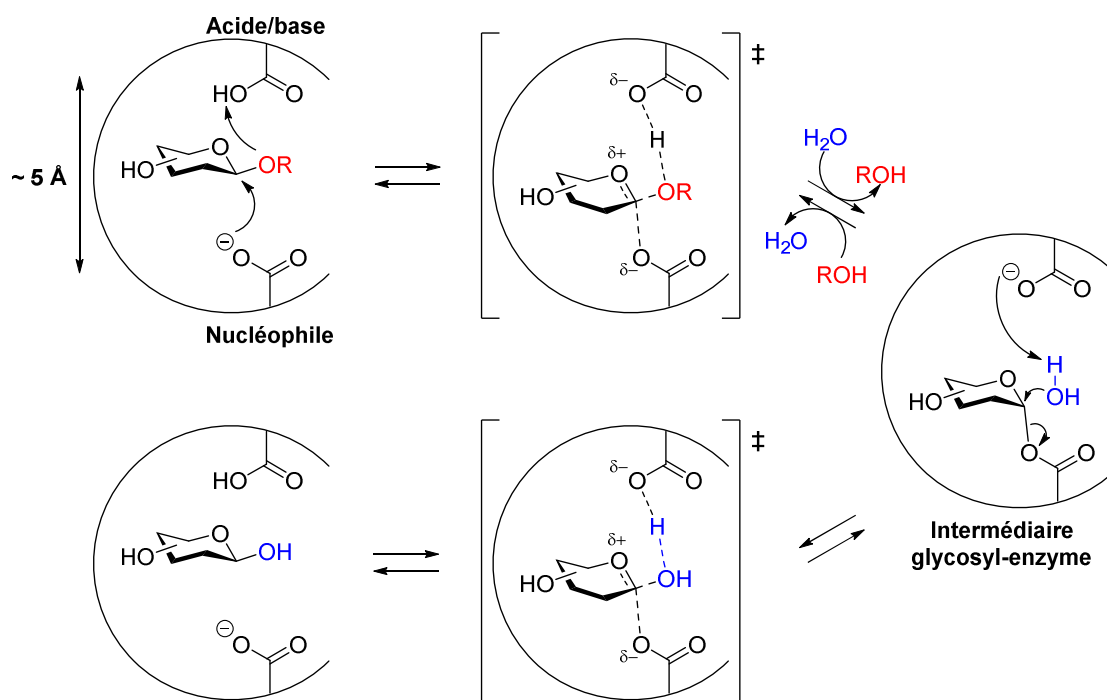


Schéma 4 – Mécanisme d'hydrolyse enzymatique d'une liaison glycosidique avec rétention de configuration

Bien que les processus décrits ci-avant constituent les deux principales voies mécanistiques d'hydrolyse catalysée par les glycosidases, il en existe des variantes ainsi que des voies alternatives :

- Dans le cas d'une rétention de configuration, le premier nucléophile est parfois issu non pas de l'enzyme mais du substrat lui-même : c'est, par exemple, ce qui se produit avec l'assistance anchimérique d'un groupement 2-acétamido durant l'hydrolyse catalysée par une *N*-acétyl- β -hexosaminidase.⁵³
- Certaines familles de glycosidases procèdent quant à elles *via* des mécanismes entièrement différents – impliquant élimination et/ou hydratation, ou encore oxydation.⁵⁴

La connaissance du fonctionnement des glycosidases a permis l'étude, théorique⁵⁵ et pratique,^{56,57} de leur inhibition par les iminosucres. Les remarquables propriétés de cette classe de glycomimétiques s'expliquent ainsi par :

- Leur structure polyol, qui – de par sa proximité avec celle des substrats naturels – permet leur reconnaissance par les glycosidases et génère des liaisons hydrogènes à la base des interactions enzyme-inhibiteur ;

- La présence d'un atome d'azote – à caractère basique – capable d'échanger un proton avec un résidu carboxylique – sous forme acide – pour former une paire d'ions (**Schéma 5**). La préférence pour un état mono-protoné du complexe enzyme-inhibiteur (noté EHI⁻) par rapport aux potentiels états tri- (EH₃I⁺), di- (EH₂I) ou non protonés (EI²⁻) a été confirmée par analyse de la corrélation entre pH et inhibition⁵⁶ et illustrée par observation directe d'un complexe glycosidase-iminosucre.⁵⁷ La force supérieure de l'interaction électrostatique générée par deux fonctions chargées NH₂⁺ ←⁻ OOC vis-à-vis de celle résultant d'un simple caractère de charge partielle O^{δ-} →^{δ+}HOOC explique que les complexes glycosidase-iminosucre soient plus stables que leurs homologues glycosidase-glucide – d'où les propriétés inhibitrices des iminosucres.

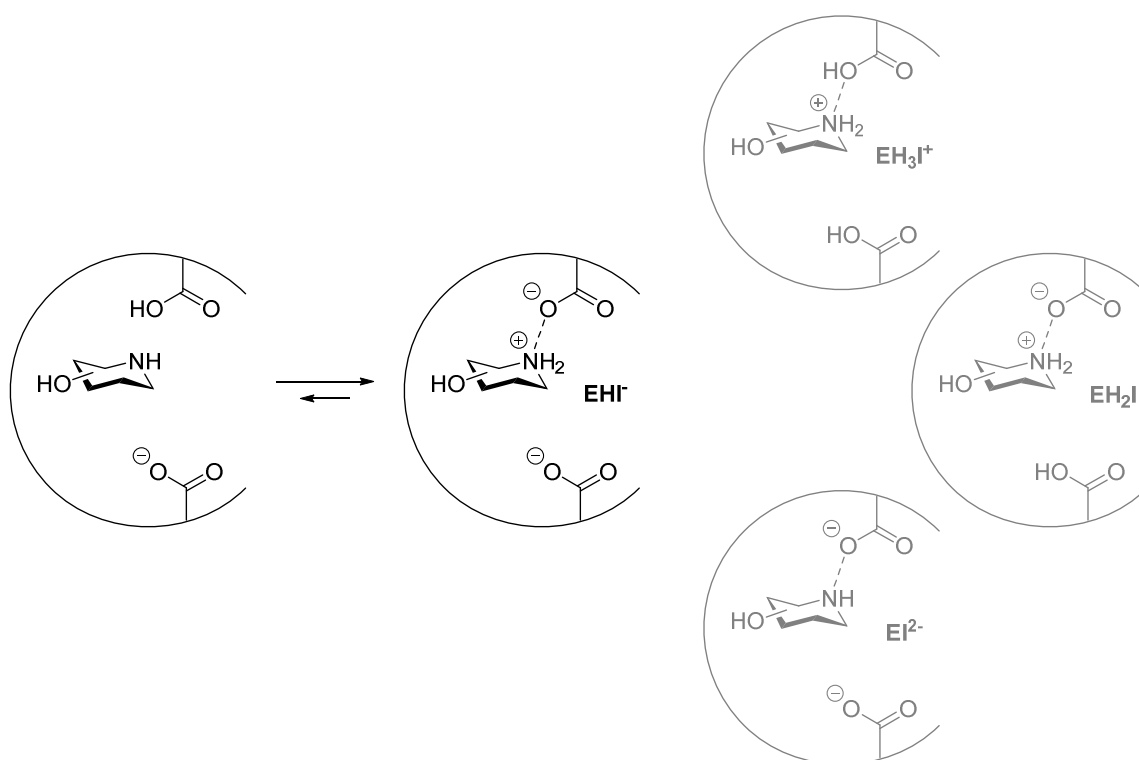


Schéma 5 – Formation du complexe glycosidase-iminosucre EHI⁻ via génération d'une paire d'ions

Le caractère purement électrostatique des interactions décrites ci-avant font des iminosucres des inhibiteurs de glycosidases réversibles : ainsi, bien que la formation de leurs complexes avec ces enzymes soit favorisée par rapport aux substrats naturels, une concentration suffisamment importante de glucide peut néanmoins déplacer l'iminosucre – contrairement à ce qui se produirait dans le cas d'un inhibiteur irréversible établissant une liaison covalente avec la glycosidase. En règle générale, les iminosucres sont en outre des inhibiteurs compétitifs – qui interagissent avec le site actif de l'enzyme ; des mécanismes d'inhibition non compétitifs – *via* des interactions avec des sites secondaires – ont cependant été mis en évidence pour des dérivés multivalents d'iminosucres.⁵⁸⁻⁶¹

Outre ces interactions électrostatiques, les propriétés inhibitrices des iminosucres dépendent également des paramètres suivants⁶² :

- La présence d'un groupement hydrophobe – tel qu'une chaîne alkyle, un noyau aromatique ou un motif adamantane – induit généralement une augmentation de l'activité

inhibitrice. Cet effet peut s'expliquer par des interactions avec un site secondaire – à caractère également hydrophobe – proche du site actif, le cas échéant. Cependant, la plupart des complexes glycosidase-iminosucre caractérisés par diffraction des rayons X (DRX) ne présentent que peu ou pas de contact entre la partie hydrophobe de l'inhibiteur et son environnement enzymatique. Une autre hypothèse avancée porte sur l'encombrement stérique du substituant hydrophobe, qui limiterait l'accès au site actif des molécules d'eau et/ou provoquerait une réorganisation énergétiquement favorable de celles déjà présentes en son sein ; il pourrait de même modifier l'emplacement de l'iminosucre à l'intérieur du site actif et/ou sa conformation.⁶²

- L'aptitude à mimer l'état de transition, *via* une conformation et une distribution électronique aussi proches que possible de celles adoptées par le substrat dans ledit état, revêt une importance fondamentale. En théorie, un analogue structural idéal de l'état de transition pourrait en effet atteindre un K_i de l'ordre de 10^{-20} M.^{3,4}
- La sélectivité de l'inhibition peut être améliorée par l'introduction de caractéristiques structurales inhabituelles – telles qu'un cycle à quatre, sept ou huit membres au lieu de cinq ou six, une conformation imposée par un motif bicyclique, des positions disubstituées ou encore des substituants autres qu'hydroxy et hydroxyméthyle.⁶²

1.3.2. Inhibition d'autres enzymes

Loin de se limiter aux seules glycosidases, le champ d'application des iminosucres en tant qu'inhibiteurs enzymatiques inclut également :

- Les glycosyltransférases,⁶³⁻⁶⁵ enzymes catalysant le transfert d'un ose depuis un glucide donneur activé vers un accepteur – tel qu'un autre glucide, un lipide ou une protéine ;
- Les enzymes du métabolisme des nucléosides,⁶⁶⁻⁶⁸ qui catalysent l'hydrolyse de la liaison entre l'unité (désoxy)ribose et la base nucléique dans lesdits nucléosides ;
- Les nucléotide-sucre mutases,⁶⁹ enzymes catalysant l'isomérisation de l'unité sucre présente dans lesdits nucléotide-sucres ;
- Les glycogènes phosphorylases,⁷⁰ enzymes catalysant la dégradation du glycogène en glucose-1-phosphate ;
- Les métalloprotéinases,⁷¹ enzymes catalysant l'hydrolyse de la liaison peptidique dans les protéines *via* un mécanisme impliquant un centre métallique présent dans leur site actif ;
- Les kinases,⁷² enzymes catalysant le transfert d'un groupement phosphate depuis l'adénosine triphosphate (ATP) vers une molécule cible – telle qu'un glucide, un lipide ou une protéine ;
- Les cholinestérases,⁷³ enzymes catalysant l'hydrolyse d'un ester de la choline.

1.3.3. Agents antidiabétiques, anticancéreux et antiviraux

Les propriétés inhibitrices des iminosucres vis-à-vis des glucosidases intestinales en font des candidats de choix pour le traitement de diabètes non-insulinodépendants (diabète de type II).⁷⁴ De fait, la médecine traditionnelle chinoise recourait aux feuilles de mûrier – à teneur particulièrement élevée en iminosucres – pour prévenir et traiter le « Xiao-ke » – i.e. le

leurs maturité et conformation.⁸⁴ Des composés de type iminosucre (**Figure 14**) se sont révélés actifs sur des cibles appartenant à plusieurs familles virales :

- Famille des *Filoviridae* : Le dérivé de la DNJ **31** confère une protection de 70-80 % contre les virus Ebola et Marburg chez la souris.⁸⁵
- Famille des *Flaviviridae* : Suite à des résultats prometteurs chez la souris, le chlorhydrate de la *N*-(9-méthoxynonyl)-DNJ **32** est en cours d'évaluation (essais cliniques en phase I) pour le traitement de la dengue.⁸⁶ Les dérivés de la DNJ porteurs d'un motif adamantane de type **33** réduisent la charge virale dans des cultures cellulaires infectées par le virus de la diarrhée virale bovine (DVB) jusqu'à un dixième de sa valeur initiale.⁸⁷ Les dérivés de la DNJ porteurs d'un cycle à six membres – aliphatique ou aromatique – de type **34** inhibent la production de virions dans des cultures cellulaires infectées par le virus de l'hépatite C (VHC).⁸⁸
- Famille des *Orthomyxoviridae* : La *N*-(9-méthoxynonyl)-DNJ **32** présente une activité similaire à celle de l'oseltamivir – médicament ayant reçu une AMM – pour le traitement de l'influenzavirus A (sous-type H1N1).⁸⁹
- Famille des *Retroviridae* : L'iminosucre tricyclique **35** est un inhibiteur de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).⁹⁰

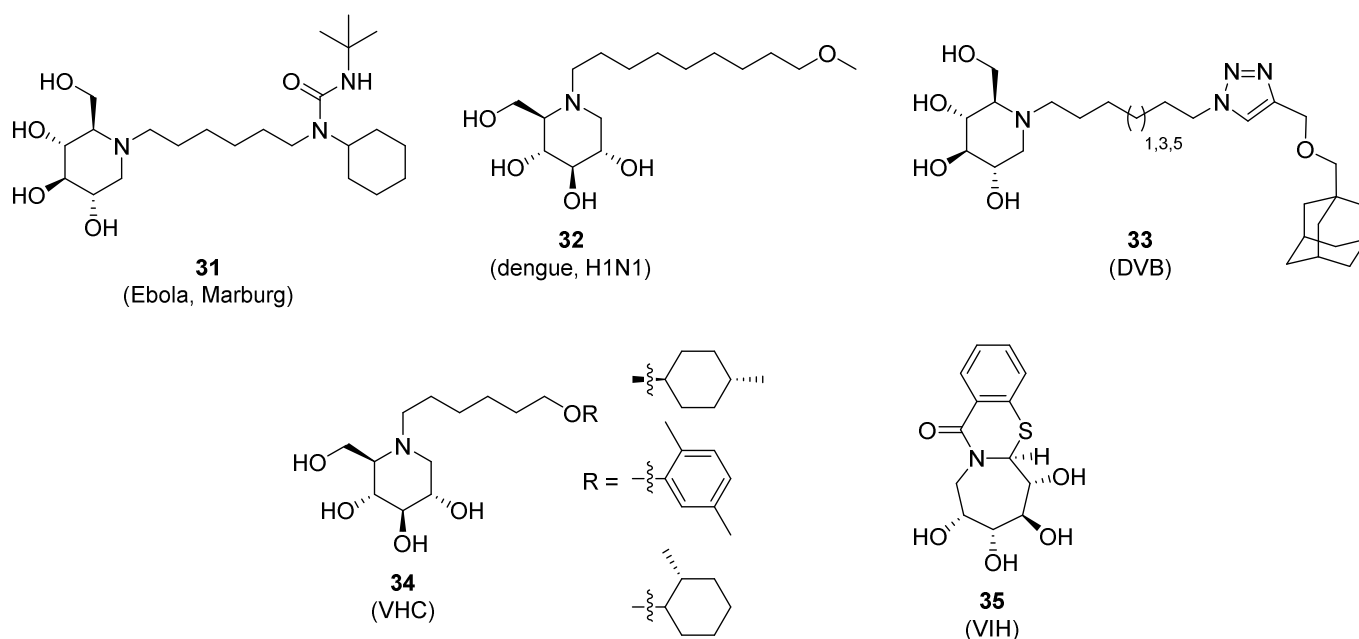


Figure 14 – Iminosucres présentant une activité antivirale

1.3.4. Traitement de maladies génétiques

Les iminosucres trouvent également un champ d'application thérapeutique dans le domaine des maladies génétiques rares, telles que les maladies lysosomales ou la mucoviscidose.

Les maladies lysosomales⁹¹ se caractérisent par l'accumulation d'une molécule donnée au sein du lysosome ; cette accumulation résulte généralement de la déficience d'une hydrolase lysosomale, mais peut impliquer d'autres protéines lysosomales non-enzymatiques

– parfois même des protéines appartenant à la membrane du lysosome. L'incidence globale des maladies lysosomales est estimée à environ un cas pour 5 000 naissances, mais cette proportion est sans doute inférieure à la réalité en raison de probables erreurs ou absences de diagnostic.

Parmi ces maladies, la plus répandue est la maladie de Gaucher⁶ – avec une incidence globale de l'ordre d'un cas pour 100 000 naissances ; cette incidence est nettement supérieure – un cas pour 450 naissances – au sein de la population des Juifs ashkénazes. Cette maladie lysosomale résulte d'une déficience de la GCCase, enzyme catalysant l'hydrolyse du β -glucosylcéramide en glucose et céramide (Schéma 6).

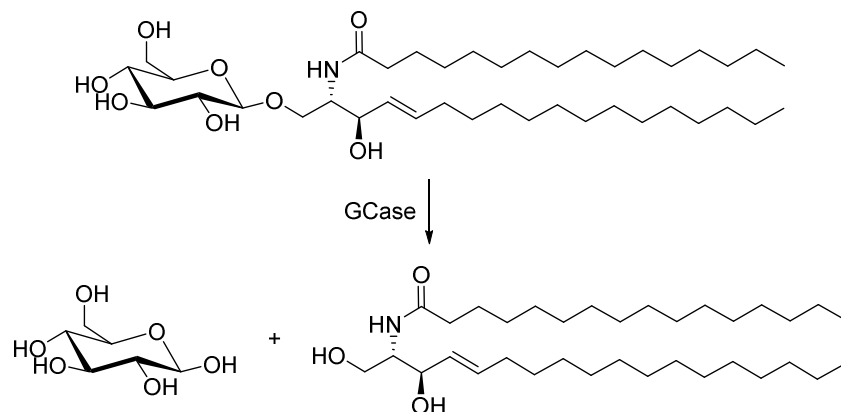


Schéma 6 – Action de la GCCase fonctionnelle

En l'absence de GCCase fonctionnelle, le β -glucosylcéramide s'accumule dans le lysosome des macrophages – principalement au niveau du cerveau, du foie, des os, de la rate et dans une moindre mesure au sein du cœur, de la peau, des poumons, des reins, des yeux. Les deux mutations génétiques les plus communes à l'origine de la maladie de Gaucher sont, par ordre décroissant de fréquence : substitution N370S, associée à la forme non neurologique de la maladie, et substitution L444P, associée à ses formes neurologiques. On distingue en effet trois types de maladies de Gaucher :

- Type I : Forme non neurologique dont les principaux symptômes sont un gonflement du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie), des problèmes osseux (déformations, douleurs, nécrose, ostéoporose) et sanguins (anémie, hémophilie, hémorragies) ainsi que des atteintes pulmonaires modérées ; elle peut se déclarer sur une période s'étendant de l'enfance à l'âge adulte et l'espérance de vie associée va de la jeune enfance à un âge avancé, selon la prise en charge.
- Type II : Forme neurologique aigüe très rare – affectant environ 1 % des personnes atteintes par la maladie de Gaucher – caractérisée par des symptômes non neurologiques similaires à ceux du type I, nonobstant l'absence de problèmes osseux, ainsi qu'une occurrence sévère des symptômes neurologiques (détaillés pour le type III, ci-dessous) ; elle se déclare durant l'enfance et l'espérance de vie associée est d'au maximum deux ans.
- Type III : Forme neurologique chronique – affectant environ 5 % des personnes atteintes par la maladie de Gaucher – caractérisée par des symptômes non neurologiques similaires à ceux du type I auxquels s'ajoutent des atteintes neurologiques entraînant un défaut de coordination musculaire (ataxie), des contractions musculaires involontaires (myoclonie), une démence progressive et/ou un trouble de la déglutition, l'équilibre, la mobilité, la

parole et la vue (paralysie supranucléaire progressive) ; elle se déclare durant l'enfance ou l'adolescence et l'espérance de vie associée atteint au maximum le début de l'âge adulte.

La première approche thérapeutique historiquement considérée pour le traitement des maladies lysosomales est l'*enzyme replacement therapy* (ERT),⁹² qui consiste à remplacer l'enzyme déficiente par sa version fonctionnelle *via* un apport externe. Cette approche a été approuvée par la FDA et/ou l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement de six maladies lysosomales et des essais cliniques sont en cours pour plusieurs autres. Bien que l'ERT ait fait ses preuves en termes d'efficacité, elle présente plusieurs inconvénients – dont, notamment, un coût élevé et la nécessité d'un traitement en continu impliquant des hospitalisations fréquentes ; de plus, les enzymes ne pouvant passer du système sanguin au système nerveux, cette approche est inefficace vis-à-vis de maladies lysosomales à caractère neurologique.

Compte-tenu des limitations de l'ERT, une deuxième approche thérapeutique a été mise au point : la *substrate reduction therapy* (SRT)⁹³ ; elle repose sur l'inhibition partielle de la biosynthèse du substrat de l'enzyme déficiente, ce qui réduit son accumulation dans le lysosome – rééquilibrant ainsi ses taux de production et de dégradation. Le Zavesca™ (miglustat **4**, **Figure 5**) est commercialisé depuis 2003 par Actélion en tant qu'agent de SRT pour le traitement de la maladie de Gaucher de type I ; il s'est également révélé actif vis-à-vis de la maladie de Niemann-Pick de type C. À l'instar du miglitol, son utilisation peut toutefois engendrer des effets secondaires indésirables – tels que des ballonnements, des crampes abdominales, de la diarrhée ou des vomissements.⁹⁴

En 1999, les groupes d'Asano et de Fan ont montré que la DGJ **8** (**Figure 16**) – puissant inhibiteur compétitif de l' α -galactosidase A – augmentait d'un facteur 8 l'activité résiduelle de la forme déficiente de cette enzyme lorsqu'introduite – avec une concentration sub-inhibitrice – dans des cellules issues d'un patient atteint de la maladie de Fabry.⁹⁵ Cette découverte est à l'origine de la thérapie chaperon (**Figure 15**),⁹⁶⁻⁹⁸ une approche basée sur le concept de chaperon pharmacologique (CP). Ce terme désigne une espèce de basse masse molaire capable d'interagir avec une enzyme cible – généralement en tant qu'inhibiteur compétitif réversible – pour former un complexe [CP:enzyme] ; la conformation de cette dernière s'en trouve modifiée, ce qui permet notamment de stabiliser la conformation correcte d'une enzyme mutante mais catalytiquement active – le cas échéant. L'utilisation du CP évite donc que le système de contrôle-qualité du RE reconnaisse l'enzyme comme étant aberrante, ce qui conduirait à sa dégradation. Le complexe peut alors transiter par l'appareil de Golgi et rejoindre le lysosome, où la concentration élevée en substrat accumulé provoque le déplacement du CP au profit dudit substrat – qui assure à son tour la stabilisation de l'enzyme mutante. Les CP sont par conséquent indiqués pour le traitement de maladies lysosomales caractérisées par des enzymes mal repliées mais conservant une certaine activité catalytique ; il est toutefois nécessaire de définir précisément un dosage optimal du CP pour obtenir le meilleur compromis entre effet chaperon et inhibition.

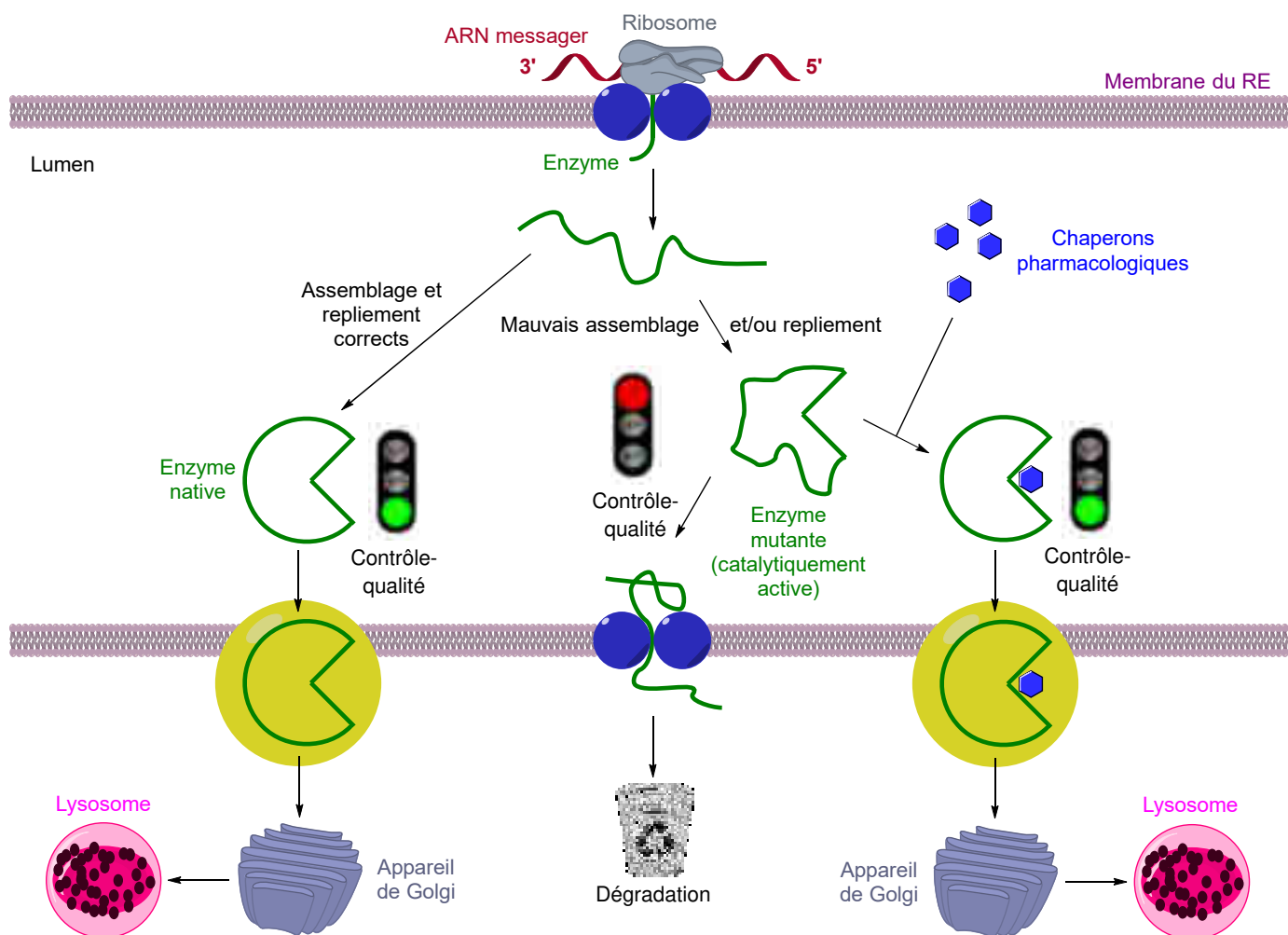


Figure 15 – Principe de la thérapie chaperon

Parmi les divers composés étudiés pour leur potentielle activité en tant que CP figurent de nombreux glycomimétiques – dont, principalement, des iminosucres (Figure 16). Ainsi, la DGJ **8** (migalstat) est actuellement en phase III des essais cliniques pour le traitement de la maladie de Fabry⁹⁹ ; plusieurs de ses dérivés – dont la L-DGJ **36** (qui présente un effet synergétique avec son énantiomère D)¹⁰⁰ et le 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-altritol **37** (DIA)¹⁰¹ – possèdent eux aussi des propriétés de CP vis-à-vis de l' α -galactosidase A. La maladie de Gaucher est une autre cible de choix pour cette approche thérapeutique : dans le cas des deux principales mutations, N370S et L444P, on observe en effet une activité enzymatique résiduelle d'environ 30 % et de 10-12 % – respectivement.¹⁰² Parmi les iminosucres étudiés en vue d'obtenir des CP pour le traitement de la maladie de Gaucher figurent notamment :

- Des iminosucres non substitués tels que l'isofagomine **38** (IFG) – engagée dans des essais cliniques interrompus en phase II en raison d'une trop faible efficacité¹⁰³ – et le DIX **39**¹⁰⁴ ;
- Des iminosucres *N*-alkylés tels que la *N*-butyl-DNJ **4** et la *N*-nonyl-DNJ **40**¹⁰⁵ ;
- Des iminosucres *C*-alkylés tels que des dérivés du DIX alkylés en position 1 – dont l' α -1-*C*-nonyl-DIX **41**, l'un des plus puissants CP décrits pour la GCase⁵ ;
- Des iminosucres sp² tels que les dérivés bicycliques de la NJ de type **42**.¹⁰⁶

La DGJ **8** et ses dérivés – notamment *N*-alkylés – sont par ailleurs des candidats prometteurs en tant que CP pour le traitement de la gangliosidose à G_{M1} .^{107–109} Enfin, la DNJ **2** et la *N*-butyl-DNJ **4** se sont révélées actives pour le traitement de la maladie de Pompe^{110–112} ; des essais cliniques ont ainsi été conduits sur la DNJ, mais l'apparition d'importantes faiblesses musculaires chez deux patients durant la phase II – probablement dues à un dosage trop élevé favorisant l'inhibition au détriment de l'effet chaperon – a mis un terme à cette étude.¹¹³

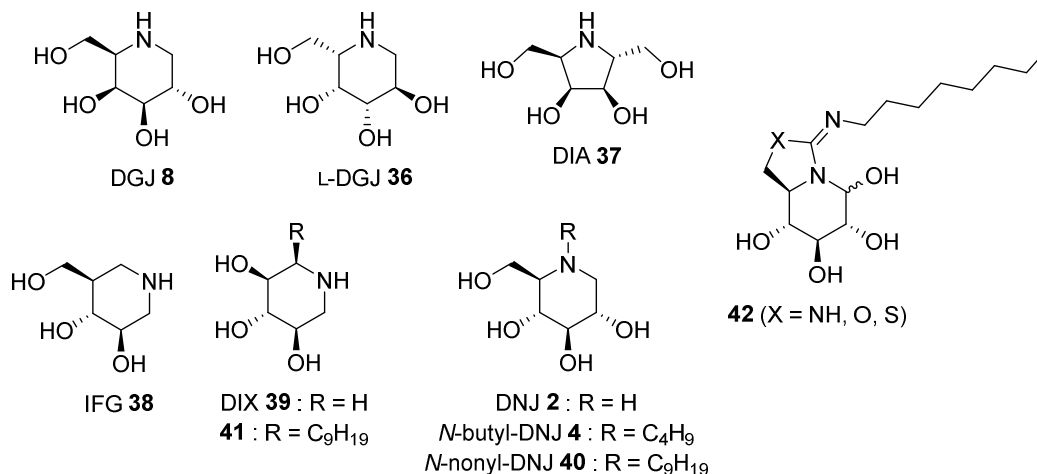


Figure 16 – Exemples de CP de type iminosucre

Les personnes atteintes par une maladie lysosomale peuvent également bénéficier d'une transplantation de moelle osseuse¹¹⁴ ou de la thérapie génique.¹¹⁵

Étant donné qu'aucune des approches décrites ci-avant n'a – à ce jour – permis de remédier à l'ensemble des symptômes présents chez un patient affecté par une maladie lysosomale, il est probable qu'il soit nécessaire de recourir à plusieurs d'entre elles simultanément afin d'obtenir un traitement complet – tout particulièrement en ce qui concerne les atteintes osseuses et neurologiques. Des thérapies combinées – telles qu' {ERT + SRT} ou {ERT + thérapie chaperon} – sont par conséquent en cours de développement.¹¹⁶

La mucoviscidose¹¹⁷ résulte quant à elle d'une déficience du canal ionique CFTR (pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui contrôle le transit anionique – principalement des ions chlorure Cl^- et hydrogencarbonate HCO_3^- – à travers la membrane des cellules épithéliales. Son incidence globale est d'un cas pour 3 500 naissances, sachant qu'elle est plus répandue au sein des populations d'ascendance nord-européenne (i.e. en Europe, Amérique du nord et Australie) – pour lesquelles la mutation Phe508del du gène codant pour la synthèse de la protéine CFTR en est la cause principale. Cette maladie est beaucoup plus rare au sein des populations africaines et asiatiques – pour lesquelles la distribution des mutations à l'origine de ladite maladie est bien plus large. On distingue six classes parmi l'ensemble de ces mutations pathogènes, selon leurs conséquences pour la protéine CFTR :

- Classe I : Absence de production de la protéine CFTR ;
- Classe II : Mauvais repliement et dégradation de la protéine CFTR ;
- Classe III : Contrôle défectueux du canal ionique de la protéine CFTR ;

- Classe IV : Conduction défectueuse du canal ionique de la protéine CFTR ;
- Classe V : Production réduite de la protéine CFTR ;
- Classe VI : Moindre stabilité de la protéine CFTR.

Les mutations appartenant aux classes I, II et III se traduisent par une absence totale d'activité de la protéine CFTR tandis qu'une activité résiduelle est observée dans le cas de mutations appartenant aux classes IV, V et VI. Cette déficience de la protéine CFTR conduit à un taux extracellulaire d'ions chlorure et hydrogencarbonate anormalement bas – ce qui accroît la viscosité du mucus et modifie le pH du milieu biologique, dont la défense immunitaire est fortement dépendante. La mucoviscidose affecte principalement les voies respiratoires (inflammation, insuffisance respiratoire chronique, obstruction, pneumothorax), le pancréas (inflammation, insuffisance pancréatique exocrine, obstruction) et le foie (cirrhose, hypertension portale) ; elle s'accompagne également d'infections opportunistes – notamment par *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

La première approche thérapeutique étudiée pour le traitement de la mucoviscidose repose sur l'utilisation de petites molécules capables de remédier à la déficience du canal ionique CFTR (**Figure 17**). L'ataluren **43** est ainsi engagé dans des essais cliniques afin d'évaluer sa capacité à permettre au ribosome d'ignorer les codons stop générés prématurément au sein de la séquence ADN par certaines mutations de classe I.¹¹⁸ Des études sont également conduites (essais cliniques en phase III) sur la mutation prédominante Phe508del (classe II), en utilisant le lumacaftor **44** associé à l'ivacaftor **45** – le premier en tant que correcteur pour éviter la dégradation de la protéine CFTR, le second en tant que potentiateur pour restaurer son activité.¹¹⁹ L'intérêt des iminosucres dans le cadre de cette approche thérapeutique est illustré par les travaux de Norez *et al.* – qui mettent en évidence l'activité correctrice de la *N*-butyl-DNJ **4**, du L-isoDMDP **46** et du 1,4-didésoxy-2-hydroxyméthyl-1,4-imino-L-thréitol **47** (isoLAB) vis-à-vis de la protéine CFTR déficiente résultant de la mutation Phe508del.^{120,121}

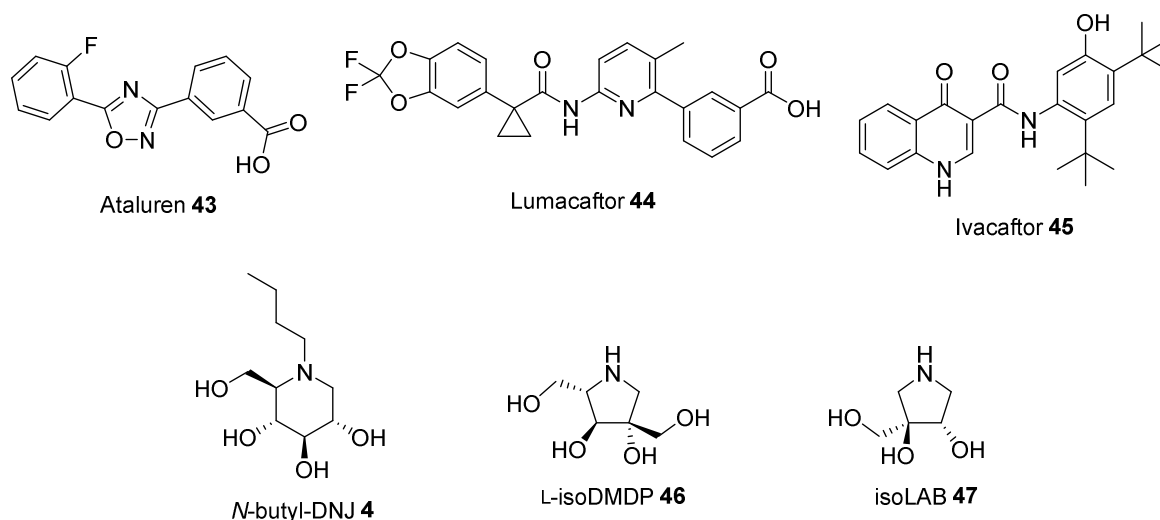


Figure 17 – Molécules d'intérêt pour le traitement de la mucoviscidose

À l'instar des maladies lysosomales, une approche thérapeutique alternative consiste à remplacer le gène muté à l'origine de la mucoviscidose par une version codant pour la synthèse de la protéine CFTR fonctionnelle. Les premières études en matière de thérapie

génique pour la mucoviscidose se sont conclues par des résultats prometteurs avec une restauration de l'activité de la protéine CFTR dans le nez et une amélioration de certains paramètres physiologiques dans les poumons.¹²² En outre, un oligonucléotide capable de rétablir l'intégrité génétique de l'ARN est actuellement engagé en phase I des essais cliniques.^{123,124}

1.3.5. Traitement d'autres maladies

Les iminosucres présentent également un intérêt thérapeutique pour le traitement de maladies plus répandues (**Figure 18**), telles que :

- Les leishmanioses,¹²⁵ infections parasitiques par un protozoaire appartenant au genre *Leishmania* qui provoquent des atteintes cutanées (ulcères) ou viscérales (hépatomégalie, splénomégalie) – cette dernière forme pouvant s'avérer fatale, tout particulièrement en l'absence d'un traitement approprié (taux de mortalité proche de 100 % dans ce cas) ;
- La malaria (ou paludisme),¹²⁶ infection parasitique par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium* qui provoque notamment fièvre et hyperhidrose chroniques – les cas les plus sévères pouvant entraîner le décès de la personne infectée en quelques heures seulement ;
- La tuberculose,¹²⁷ infection bactérienne par *Mycobacterium tuberculosis* qui affecte principalement les poumons et peut également s'étendre aux systèmes cutané, ganglionnaire, génito-urinaire et ostéo-articulaire – sa forme la plus rare et la plus sévère étant la méningite tuberculeuse.

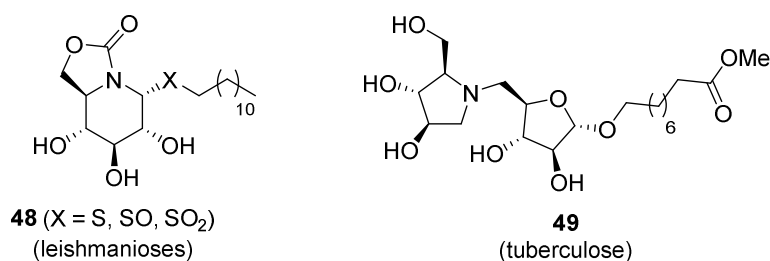


Figure 18 – Autres exemples d'iminosucres d'intérêt thérapeutique

2. Iminosucres bicycliques non naturels

Parmi les cinq classes d'iminosucres naturels (**Figure 6**), trois regroupent des membres possédant un squelette bicyclique. Ce type de composés présente un double intérêt, biologique et synthétique : d'une part, leur structure contrainte en fait de bons candidats dans la recherche de molécules mimant l'état de transition glycoenzyme-glucide – ce qui pourrait en théorie conduire à une importante activité biologique⁴ ; d'autre part, leur préparation peut constituer un défi amenant à développer de nouvelles méthodologies et des stratégies originales de synthèse. Outre la synthèse totale d'iminosucres bicycliques naturels tels que la swainsonine **21**,¹²⁸ la castanospermine **22**¹²⁹ et l'australine **18**¹³⁰ (**Figure 9**, **Figure 10**), les chimistes travaillent également sur des dérivés non naturels. Cette section présente ainsi les

synthèses et, le cas échéant, les propriétés biologiques de structures bicycliques spiraniques puis accolées de type iminosucre qui ne possèdent pas d'occurrence naturelle connue à ce jour.

2.1. Structures spiraniques

Bien que les azaspirocycles polyhydroxylés constituent une classe d'analogues bicycliques d'iminosucres peu étudiée, il existe néanmoins une quinzaine d'exemples de telles structures dans la littérature. Le champ des recherches bibliographiques effectuées afin de rassembler les données exposées ci-après a été défini comme suit : molécules à squelette spiranique, comportant au moins un atome d'azote endocyclique ainsi qu'au moins trois fonctions alcools – libres et/ou protégées – pour se rapprocher d'une structure osidique. Sauf mention contraire, chacune des sections suivantes est – à notre connaissance – exhaustive quant au(x) composé(s) doté(s) du squelette considéré et répondant aux critères susmentionnés.

2.1.1. Squelette 1-azaspiro[5.5]undécane

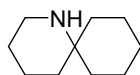


Figure 19 – Squelette 1-azaspiro[5.5]undécane

Pour ce squelette, une seule structure de type pseudo-iminosucre est présente dans la littérature : le groupe de Williams a ainsi publié la synthèse du 1-azaspiro[5.5]undécane pentahydroxylé **50** (Schéma 7).¹³¹

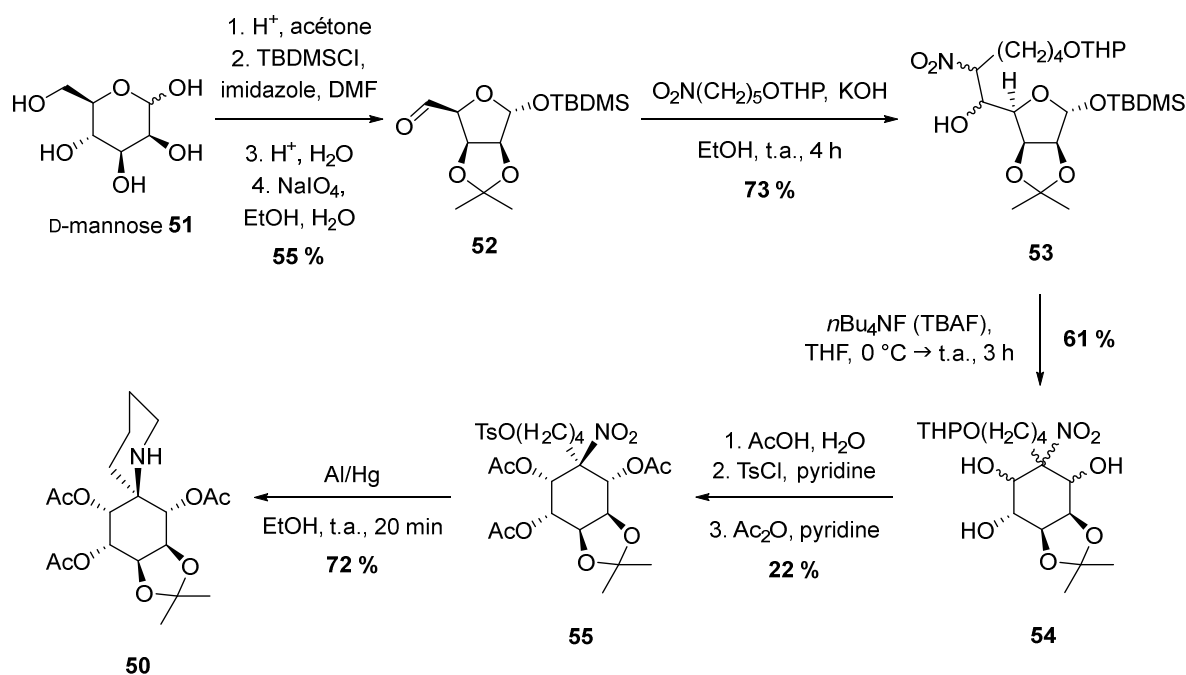


Schéma 7 – Synthèse du 1-azaspiro[5.5]undécane pentahydroxylé **50**

À partir du D-mannose **51**, l'aldéhyde **52** est obtenu en quatre étapes. L'atome d'azote est introduit par une réaction de type nitro-aldol (réaction de Henry) ; cette approche présente l'inconvénient notable de ne pas offrir de contrôle stéréochimique, le β -nitroalcool **53** étant généré sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères – avec cependant un très bon rendement de 73 %. L'alcool anomérique du produit de condensation **53** est ensuite désilylé, induisant un réarrangement qui conduit à la formation simultanée du centre quaternaire précurseur du carbone azaspiranique et du motif cyclohexane pentahydroxylé **54** – avec un bon rendement de 61 % mais là encore sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Après conversion de l'éther tétrahydropyranylique en tosylate, isolement du diastéréoisomère majoritaire et acétylation des alcools libres, la réduction du groupe nitro permet la fermeture du motif pipéridine avec un très bon rendement de 72 % – produisant donc le 1-azaspiro[5.5]undécane pentahydroxylé **50**.

Bien que les rendements soient globalement satisfaisants, cette séquence souffre d'une absence de diastéréosélectivité qui implique une perte de matière non négligeable.

2.1.2. Squelette 6-azaspiro[4.5]décane

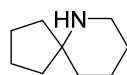


Figure 20 – Squelette 6-azaspiro[4.5]décane

Dans le cadre de leurs travaux portant sur le développement d'approches innovantes vers des mimes de sucres, Jarosz *et al.* ont décrit la synthèse des azaspiropentaols **56** et **57** (Schéma 8).¹³² À partir du 2,3,4-tribenzyloxy-D-xylose **58**, l' ω -bromonitrile **59** est obtenu en deux étapes. Ce composé est ensuite soumis à l'action du bromure d'allylmagnésium en présence de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU) ou d'hexaméthylphosphoramidate (HMPA), conduisant à la formation simultanée du centre quaternaire précurseur du carbone azaspiranique et du motif pipéridine **60** – avec un très bon rendement de l'ordre de 70 %. Le motif cyclopentane est généré *via* une RCM convertissant la diallylpipéridine **60** en azaspirotriol **61** ou, moyennant une *N*-trifluoroacétylation préalable, en azaspirotriol **62** avec un excellent rendement. La dihydroxylation de ces deux éthyléniques produit enfin les azaspiropentaols **56** et **57** avec là encore de très bons rendements.

Dans cette séquence élégante, le magnésien qui provoque la première cyclisation introduit simultanément les deux groupements allyles permettant la formation de la structure spiranique lors de la seconde cyclisation. De même, l'éthylénique résultant de la RCM permet d'accroître le degré d'hydroxylation de l'azaspirocycle *via* une dihydroxylation. La diastéréosélectivité de cette réaction dépend de la présence ou l'absence d'un groupe protecteur sur la fonction amine : lorsque celle-ci est libre, elle peut en effet former une liaison hydrogène avec le tétraoxyde d'osmium – dirigeant par conséquent son approche de la double-liaison. À notre connaissance, il s'agit là de l'unique exemple de synthèse de pseudo-iminosucres basés sur un squelette 6-azaspiro[4.5]décane.

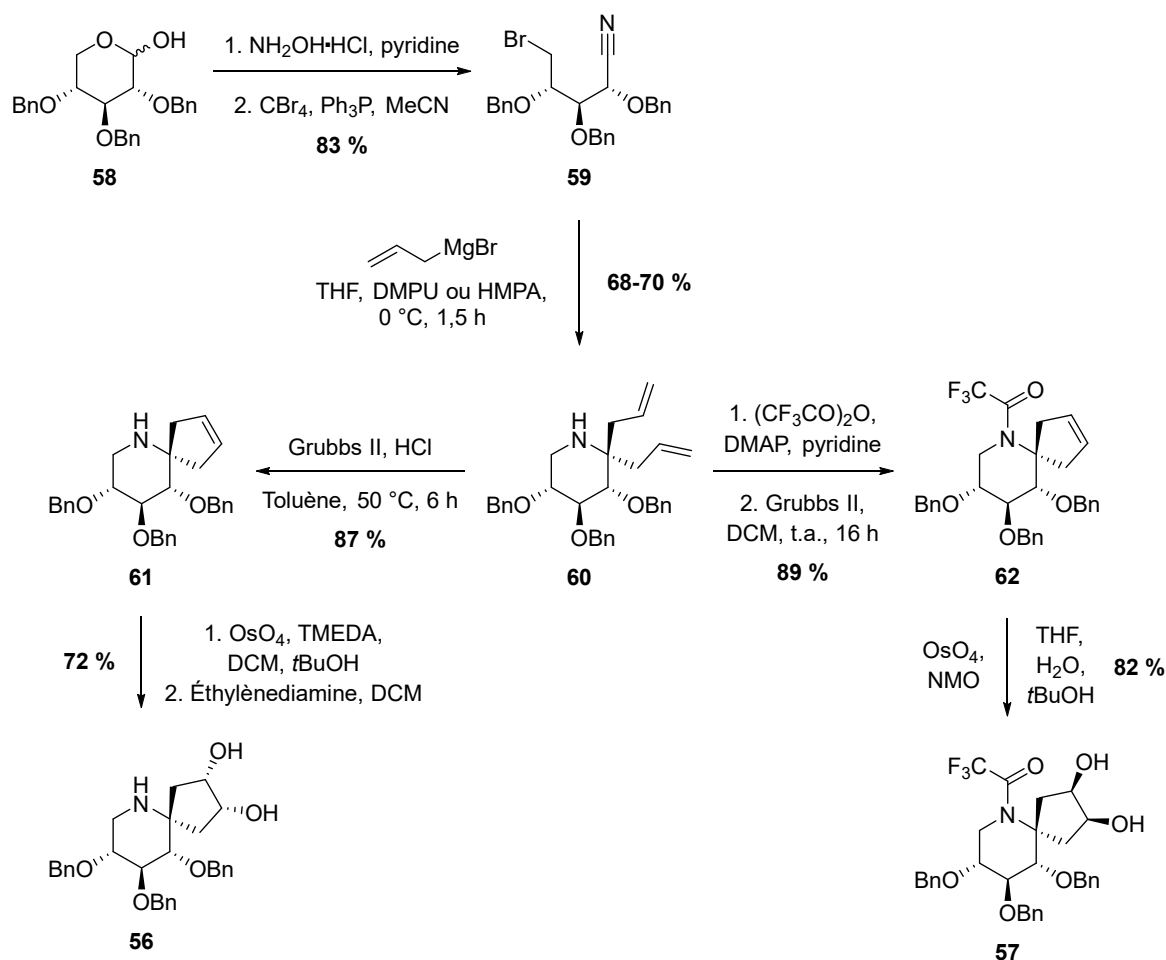


Schéma 8 – Synthèse des azaspiropentaols 56 et 57

2.1.3. Squelette 8-azaspiro[4.5]décane



Figure 21 – Squelette 8-azaspiro[4.5]décane

Les réactions de type nitroso Diels-Alder constituent l'un des domaines de recherche du groupe de Miller, qui a ainsi employé une telle réaction pour synthétiser les analogues azaspiraniques de nucléosides **63** et **64** (Schéma 9).¹³³ L'azaspirocyclohexane **67** est formé par dialkylation du cyclopentadiène avec la bis(2-chloroéthyl)amine protégée **66** puis engagé dans une réaction de Diels-Alder avec une nitrosopyridine pour conduire au composé de type **68** sous forme de mélange racémique. Après dihydroxylation, une hydrogénation catalytique permet l'obtention des azaspiro nucléosides **63** et **64**.

Le principal avantage de cette stratégie réside dans la possibilité d'introduire des noyaux aromatiques diversement substitués sur le squelette azaspiranique. La nature racémique de cette synthèse en est l'inconvénient majeur.

Les nucléosides carbocycliques – i.e. dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un méthylène – sont des composés d'intérêt pour le développement d'agents anticancéreux et antiviraux.¹³⁴ L'absence de lien glycosidique les rend en effet moins sensibles à la dégradation enzymatique. La plus grande liberté conformationnelle permise par la substitution

du méthylène à l'oxygène peut cependant se traduire par une activité biologique moindre que celle de leur équivalent furanosidique ; la contrainte induite par la structure spiranique des analogues de nucléosides **63** et **64** vise ainsi à pallier à cet inconvénient.¹³³

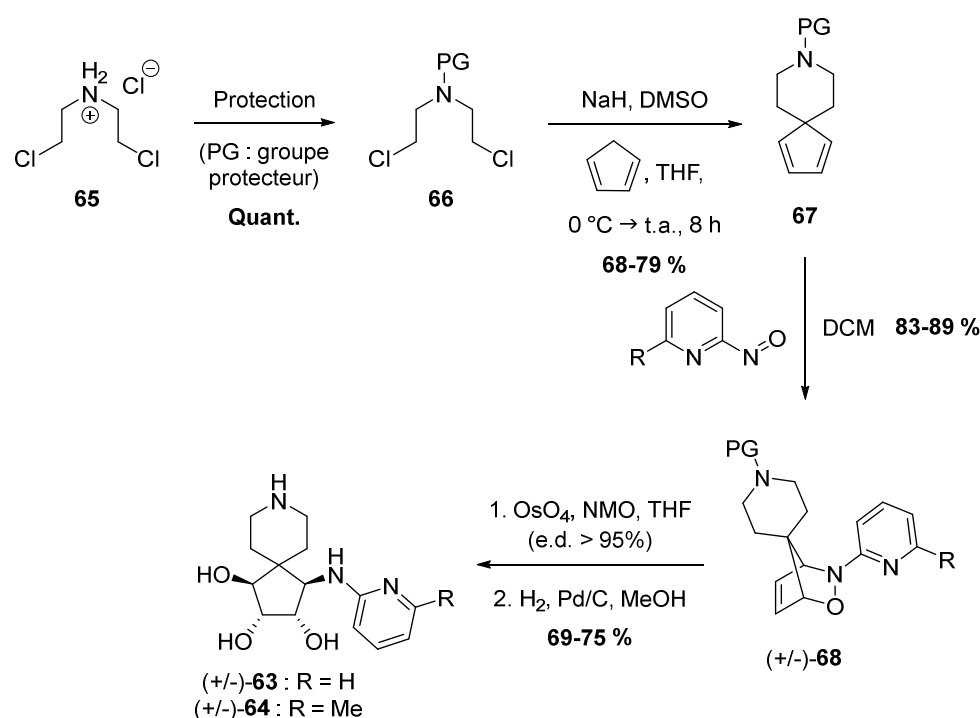


Schéma 9 – Synthèse d'analogues azaspiraniques de nucléosides

2.1.4. Squelette 1-azaspiro[4.4]nonane

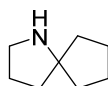


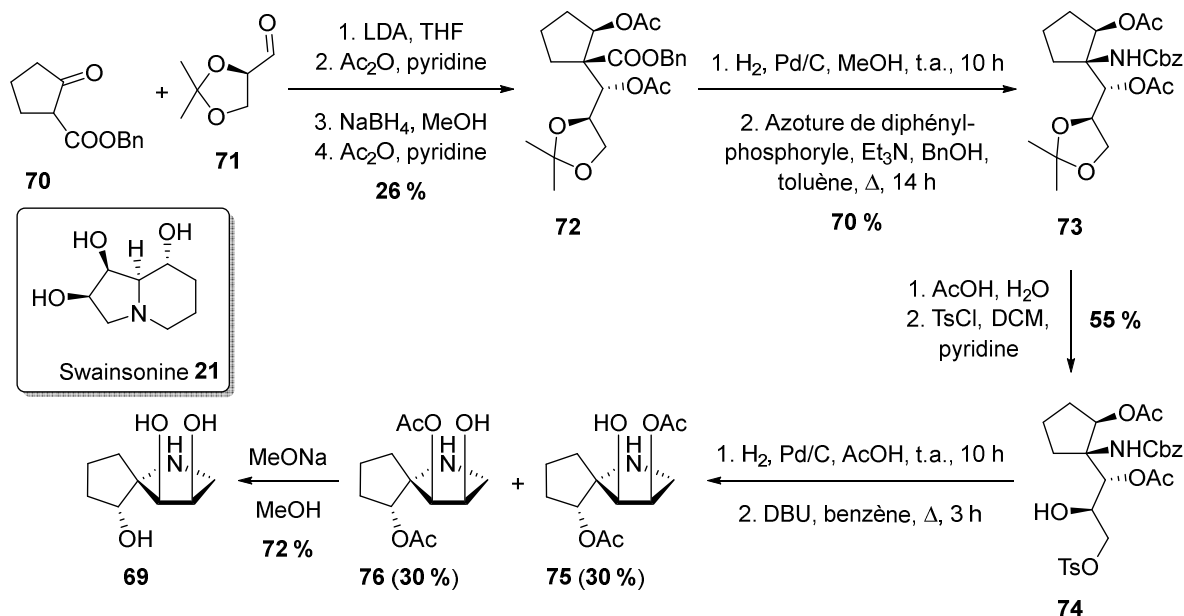
Figure 22 – Squelette 1-azaspiro[4.4]nonane

Chen et Pinto ont publié la synthèse de l'azaspirotriol **69** (Schéma 10) ainsi qu'une évaluation de ses propriétés inhibitrices en relation avec celles de la swainsonine **21** (Figure 10) – dont il peut être considéré comme un analogue spiranique.¹³⁵ À partir du β -cétoster **70** et de l'aldéhyde **71**, l'ester **72** est obtenu en quatre étapes. L'introduction de l'atome d'azote s'effectue par réarrangement de Curtius conduisant au benzyl carbamate **73** avec un très bon rendement de 70 %. Après déprotection et tosylation de l'alcool primaire, la libération de l'amine permet la fermeture du motif pyrrolidine – avec un bon rendement de 60 % – et l'obtention – moyennant une désacétylation – de l'azaspirotriol **69**.

Bien que cette séquence soit appliquée à un substrat racémique, la génération par aldolisation du centre quaternaire précurseur du carbone azaspiranique produit un diastéréoisomère majoritaire (aldol majoritaire / aldols minoritaires 3:1) – ce qui limite les pertes de matière au terme de cette étape.

Contrairement à la swainsonine **21** qui est un inhibiteur de l' α -mannosidase II de l'appareil de Golgi chez la drosophile à une concentration de l'ordre du nanomolaire, son analogue spiranique **69** ne présente pas d'activité inhibitrice significative vis-à-vis de cette

enzyme – et pas davantage vis-à-vis de la glucoamylase maltase humaine.¹³⁵ D'après ces résultats, il semble que la structure spiranique du composé **69** ne soit pas adaptée au site actif de ces deux enzymes.



2.1.5. Squelette 1-azaspiro[2.5]octane

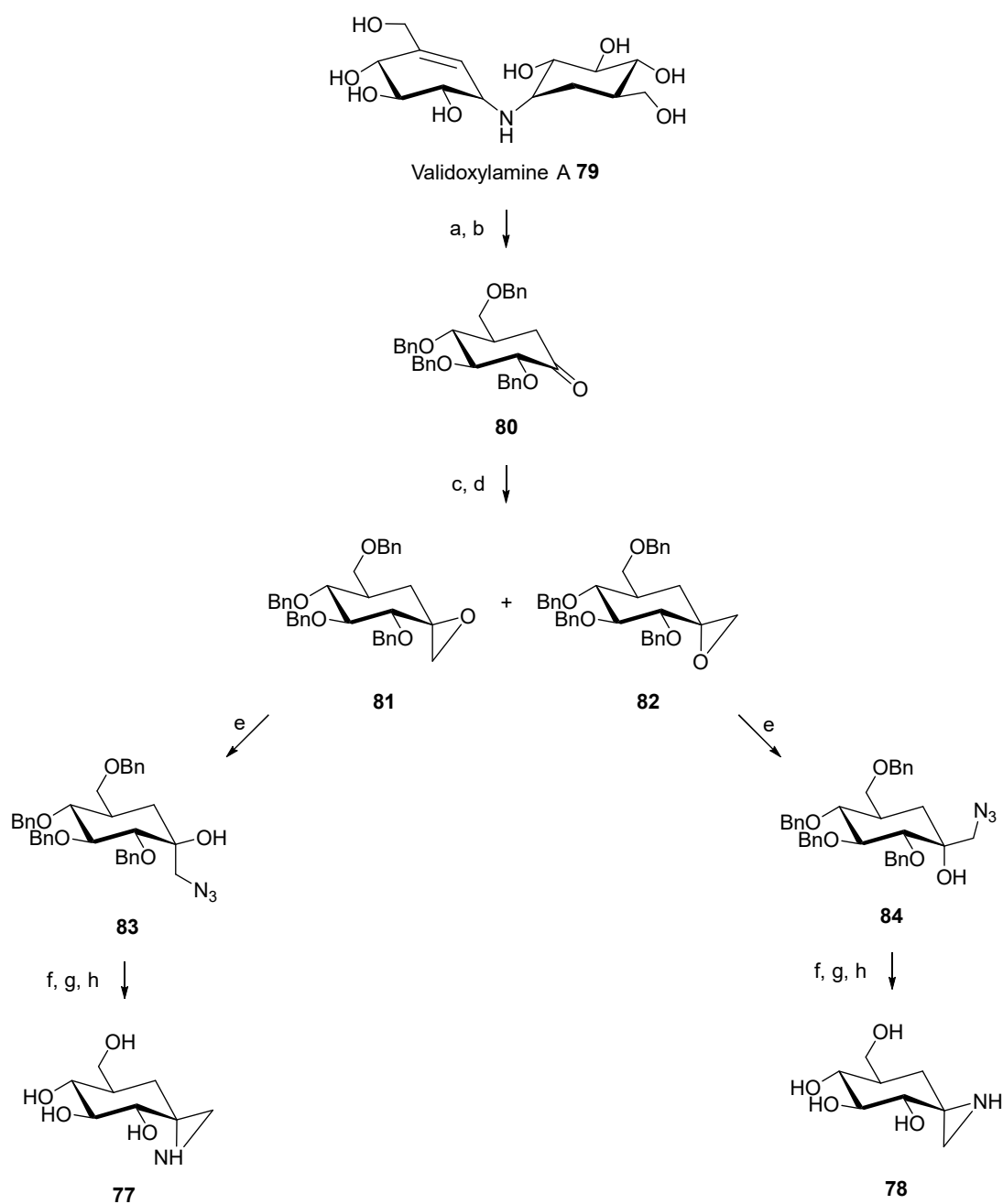


Figure 23 – Squelette 1-azaspiro[2.5]octane

Vasella *et al.* ont décrit la synthèse de dérivés de carbasucres comportant un motif spiro diaziridine, spiro diazirine ou spiro aziridine – tels que les composés **77** et **78** (Schéma 11) – dont ils ont évalué les propriétés inhibitrices vis-à-vis de glucosidases.¹³⁶ La validone tétrabenzylée **80** est au préalable préparée à partir de la validoxylamine A **79** selon la procédure mise au point par le groupe d'Ogawa.¹³⁷ La méthylation par réaction de Wittig de cette cyclohexanone **80** suivie d'une époxydation conduit à l'obtention des deux spiroépoxydes **81** et **82**. L'atome d'azote est alors introduit *via* une ouverture de ces époxydes par l'azoture de sodium avec d'excellents rendements de l'ordre de 90 %. Après méthylation de l'alcool généré par cette ouverture, la réduction du groupe N₃ induit la fermeture du motif aziridine avec un très bon rendement – produisant ainsi, moyennant une débenzylation, les spiroaziridines **77** et **78**. La première s'est avérée peu stable, se dégradant lors de sa purification par chromatographie ou même durant une simple évaporation suivant sa mise en solution dans le méthanol.

La spiroaziridine **77** présente une faible activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -glucosidase de levure de bière (~ 50 % d'inhibition à ~ 100 μ M ; irréversible à partir de vingt minutes d'exposition), de la β -glucosidase d'amande douce (~ 30 % d'inhibition à ~ 100 μ M) et de la β -glucosidase de la bactérie *Caldocellum saccharolyticum* (~ 10 % d'inhibition à ~ 100 μ M). De même, la spiroaziridine **78** présente une faible activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -

glucosidase de levure de bière ($IC_{50} \approx 1 \text{ mM}$ à $\text{pH} = 6,8$; pas d'inhibition observée à $\text{pH} = 5,0$) et de la β -glucosidase de la bactérie *Caldocellum saccharolyticum* ($K_i = 3 \text{ mM}$; irréversible).¹³⁶



- a. NaH, BnBr, DMF, **54 %** ; b. NBS, CH₃CN, H₂O, **57 %** ; c. Ph₃P=CH₂, THF, **77 %** ;
 d. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, **25 %** pour **81** + **61 %** pour **82** ;
 e. NaN₃, DMF, 100 °C, 20 h, **91 %** pour **83**, **88 %** pour **84** ; f. MsCl, DMAP, 2,5-lutidine, **95-99 %** ;
 g. LAH, THF, **74-83 %** ; h. Na, NH₃, THF, **77** non purifié, **45 %** pour **78**.

Schéma 11 – Synthèse des spiroaziridines 77 et 78

2.1.6. Squelette 4-azaspiro[2.5]octane

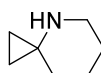


Figure 24 – Squelette 4-azaspiro[2.5]octane

Le groupe de Behr – qui s'intéresse aux composés de type spirocyclopropyl iminosucre – a synthétisé les spirocyclopropyl-L-désoxyfuco- et -rhamnojirimycine **85** (scp-DFJ) et **86** (scp-DRJ), respectivement (Schéma 12).^{138,139} À partir du D-lyxose **87**, le nitrile **88** est obtenu en trois étapes. Ce nitrile est engagé dans une réaction d'aminocyclopropanation induite par un complexe de titane, générant la cyclopropylamine **89** avec un rendement moyen de 49 %. Après déprotection et méthylation de l'alcool primaire, la libération de l'amine permet la fermeture du motif pipéridine – avec un rendement modeste de 31 % – pour conduire à la scp-DFJ **85**. La scp-DRJ **86** est synthétisée selon une séquence similaire.

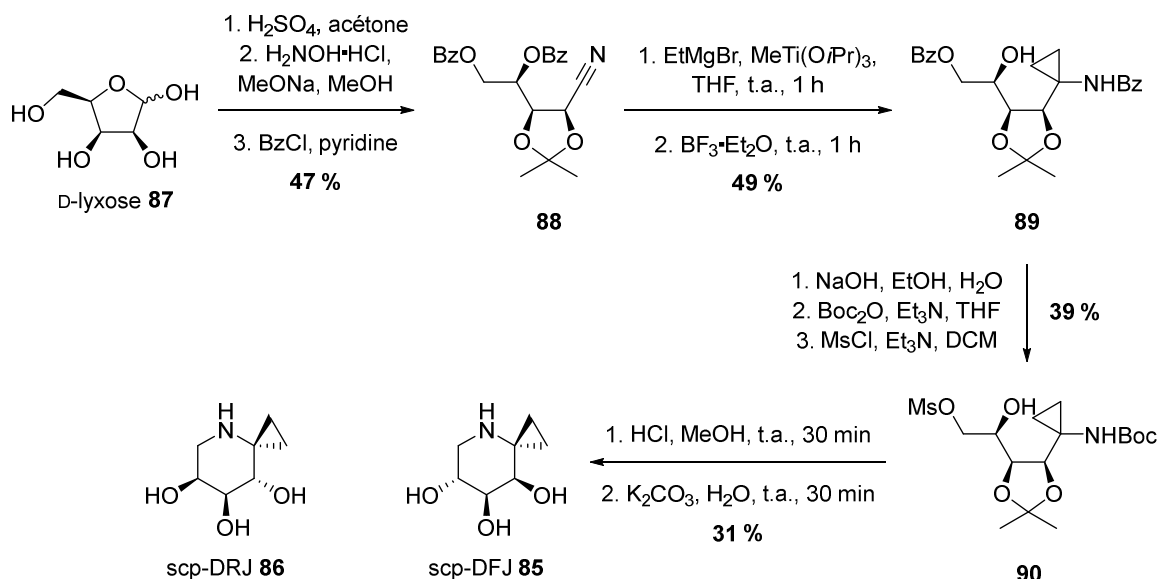


Schéma 12 – Synthèse de spirocyclopropyl iminosucre en série pipéridine

Si la scp-DRJ **86** ne s'est révélée que légèrement active vis-à-vis de l' α -L-rhamnosidase du champignon *Penicillium decumbens* avec 72 % d'inhibition à 1 mM, la scp-DFJ **85** constitue en revanche un inhibiteur hautement sélectif de l' α -L-fucosidase du rein de bœuf avec un K_i de 18 μ M.¹³⁹ Les composés capables d'inhiber les enzymes du métabolisme du fucose et du rhamnose possèdent un vaste champ d'applications potentielles : ces deux 6-désoxyhexoses sont en effet présents chez un grand nombre d'êtres vivants, où ils se trouvent impliqués dans des fonctions essentielles (constituants de la paroi cellulaire végétale et bactérienne, antigènes des groupes sanguins, etc.).¹⁴⁰⁻¹⁴²

2.1.7. Squelette 4-azaspiro[2.4]heptane



Figure 25 – Squelette 4-azaspiro[2.4]heptane

La réaction d'aminocyclopropanation présentée ci-avant a également été appliquée en série pyrrolidine : la spirocyclopropyl trihydroxypyrrolidine **91** en constitue le premier exemple (Schéma 13)¹⁴³ ; d'autres membres de cette classe ont ensuite été obtenus de la même manière.¹⁴⁴ À partir du sucre tribenzylé **92**, le nitrile **93** est obtenu en deux étapes. Ce nitrile est engagé dans l'étape clé et le produit **94** ainsi généré est déprotégé, conduisant au spirocyclopropyl iminosucre **91**.

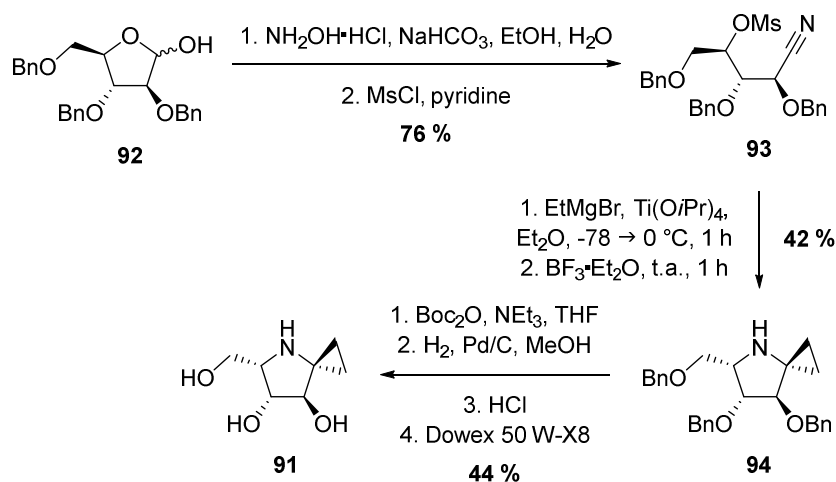


Schéma 13 – Synthèse de la spirocyclopropyl trihydroxypyrrolidine **91**

D'une manière générale, les spirocyclopropyl polyhydroxypyrrolidines obtenues de cette manière sont des inhibiteurs de glycosidases moins efficaces que leurs analogues porteurs d'un méthyle à la place du cyclopropyle. Ces spiro-iminosucres ne génèrent ainsi qu'une inhibition faible et non sélective, à la notable exception du composé **95** (Figure 26) – qui constitue un inhibiteur sélectif vis-à-vis de l' α -L-fucosidase du rein de bœuf (97 % d'inhibition à 1 mM, $IC_{50} = 13 \mu\text{M}$, $K_i = 1,6 \mu\text{M}$).¹⁴⁴

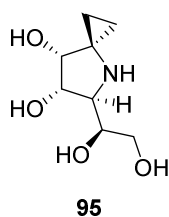


Figure 26 – Spirocyclopropyl tétrahydroxypyrrolidine **95**

2.1.8. Squelette 1,8-diazaspiro[4.6]undécane

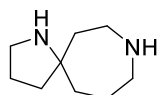


Figure 27 – Squelette 1,8-diazaspiro[4.6]undécane

Dhivale *et al.* ont publié la synthèse et évalué les propriétés inhibitrices du diazaspiro-iminosucre **96** (Schéma 14).¹⁴⁵ Les étapes clés de la séquence consistent en une cyclisation induite par la réduction d'un groupe azoture en fonction amine. À partir du dérivé de glucose **97**, le précurseur de la première cyclisation **98** est obtenu en trois étapes. Ce précurseur est

soumis à des conditions réductrices pour conduire au γ -lactame **99** avec un excellent rendement de 86 %. À partir de ce lactame, le précurseur de la seconde cyclisation **100** est obtenu en quatre étapes. Ce précurseur est à son tour soumis à des conditions réductrices pour conduire au diazaspiro-iminosucre **96** avec un très bon rendement de 72 %.

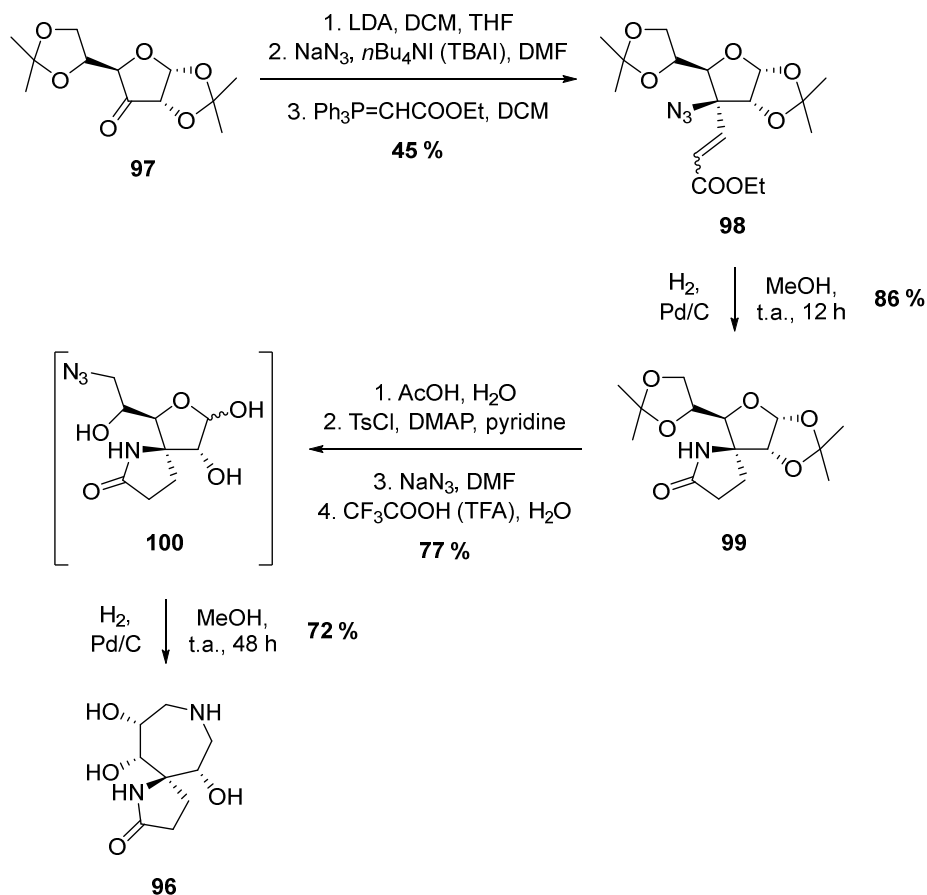


Schéma 14 – Synthèse du diazaspiro-iminosucre **96**

Ce diazaspiro-iminosucre présente une activité inhibitrice moyenne vis-à-vis des α -glucosidase de levure ($\text{IC}_{50} = 3,45 \mu\text{M}$) et α -mannosidase de Jack bean (*Canavalia ensiformis*) ($\text{IC}_{50} = 0,247 \mu\text{M}$) ; il constitue en outre un puissant inhibiteur d' α -galactosidase de grains de café ($\text{IC}_{50} = 29 \text{ nM}$).¹⁴⁵

2.1.9. Squelettes 1-oxa-8-azaspiro[5.6]dodécane et 1-oxa-8-azaspiro[5.5]undécane

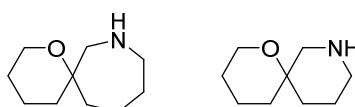
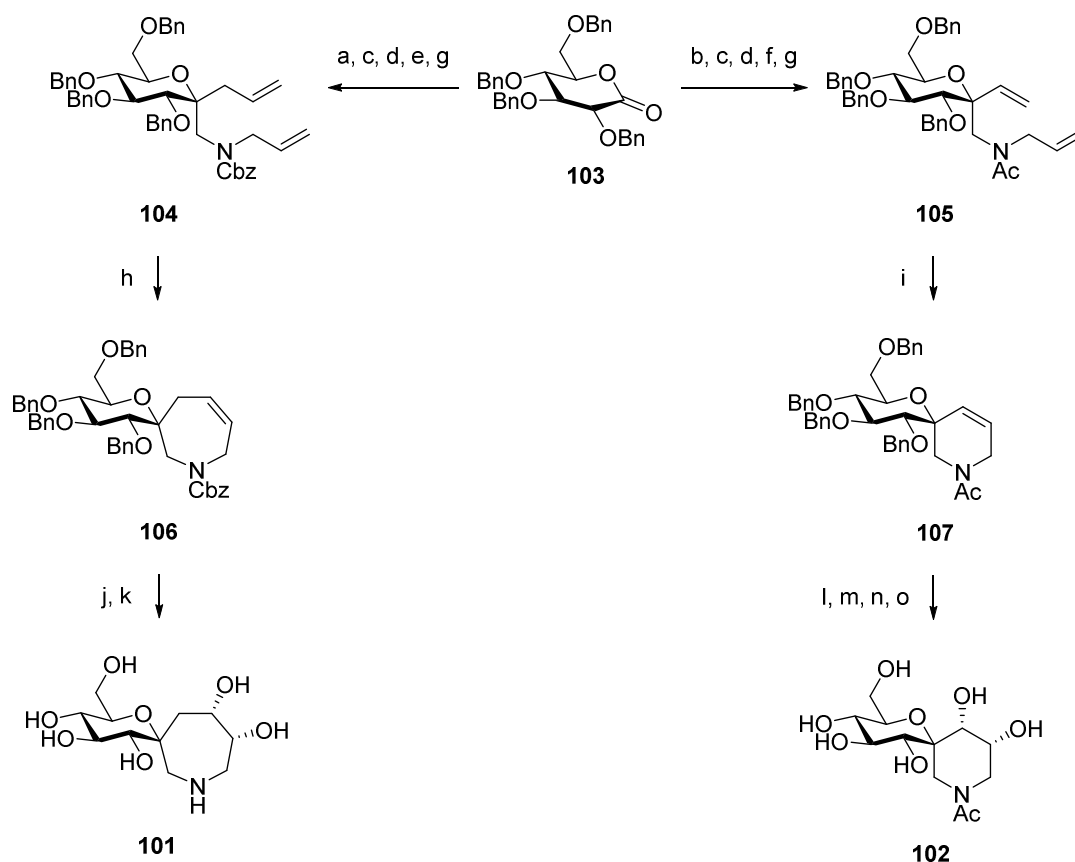


Figure 28 – Squelettes 1-oxa-8-azaspiro[5.6]dodécane et 1-oxa-8-azaspiro[5.5]undécane

À l'interface de travaux portant sur l'inhibition de glycosidases par des carbohydrates originaux d'une part et des structures de type spiroaminal d'autre part, le groupe de Vankar a décrit la synthèse des oxa-azaspirosucres dérivés du glucose **101** et **102** (Schéma 15).¹⁴⁶ À partir de la lactone **103**, les diènes **104** et **105** sont obtenus en cinq étapes. La fermeture des motifs azépane et pipéridine est ensuite effectuée par RCM, avec de très bons rendements.

Les éthyléniques résultants sont enfin dihydroxylés puis déprotégés pour conduire aux oxa-azaspirosucres **101** et **102**.



- a. Bromure d'allylmagnésium, THF, **91 %** ; b. Bromure de vinylmagnésium, THF, **82 %** ;
 c. TMSCN, TMSOTf, CH₃CN, **78-92 %** ; d. LAH, Et₂O ;
 e. CbzCl, NaHCO₃, MeOH, H₂O, **74 %** (2 étapes) ; f. Ac₂O, Et₃N, **72 %** (2 étapes) ;
 g. Bromure d'allyle, NaH, DMF, **85-93 %** ; h. Grubbs I, DCM, Δ, 12 h, **88 %** ;
 i. Grubbs II, DCM, Δ, 24 h, **72 %** ; j. OsO₄, NMO, *t*BuOH, H₂O, acétone, **85 %** ;
 k. H₂, Pd(OH)₂/C, TFA, MeOH, **76 %** ; l. RuCl₃, NaIO₄, CeCl₃, CH₃CN, AcOEt, H₂O ;
 m. Ac₂O, Et₃N, **62 %** (2 étapes) ; n. MeONa, MeOH, **85 %** ; o. H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, **quant.**

Schéma 15 – Synthèse des oxa-azaspirosucres **101** et **102**

Ces deux oxa-azaspirosucres présentent une faible activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -mannosidase de Jack bean : IC₅₀(**101**) = 0,5 mM ; IC₅₀(**102**) = 0,4 mM.¹⁴⁶

2.1.10. Squelettes 1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane, 1-oxa-6-azaspiro[4.5]décane, 6-oxa-1-azaspiro[4.5]décane et 1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane

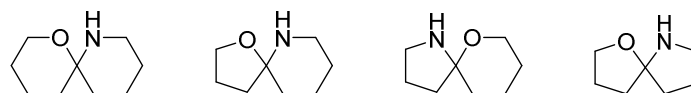


Figure 29 – Squelettes 1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane, 1-oxa-6-azaspiro[4.5]décane, 6-oxa-1-azaspiro[4.5]décane et 1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane

Dans le cadre de leurs travaux portant sur la synthèse radicalaire d'oxa-azaspirocycles à partir de substrats de type carbohydate,^{147,148} Suárez *et al.* ont notamment obtenu le composé **108** (Schéma 16). Le dérivé de glucose **109** est ainsi converti en phosphoramidate

110 via une séquence azidation-réduction-protection. Ce phosphoramidate est alors engagé dans l'étape clé de la synthèse, qui consiste en la génération du radical aminyl **111** par action d'un dérivé d'iode hypervalent en présence de diiode ; s'ensuit un transfert intramoléculaire 1,6 d'hydrogène conduisant à la fermeture du motif pipéridine et à la formation de l'oxa-azaspirocycle tétrahydroxylé **108** – avec un rendement moyen de 41 %.

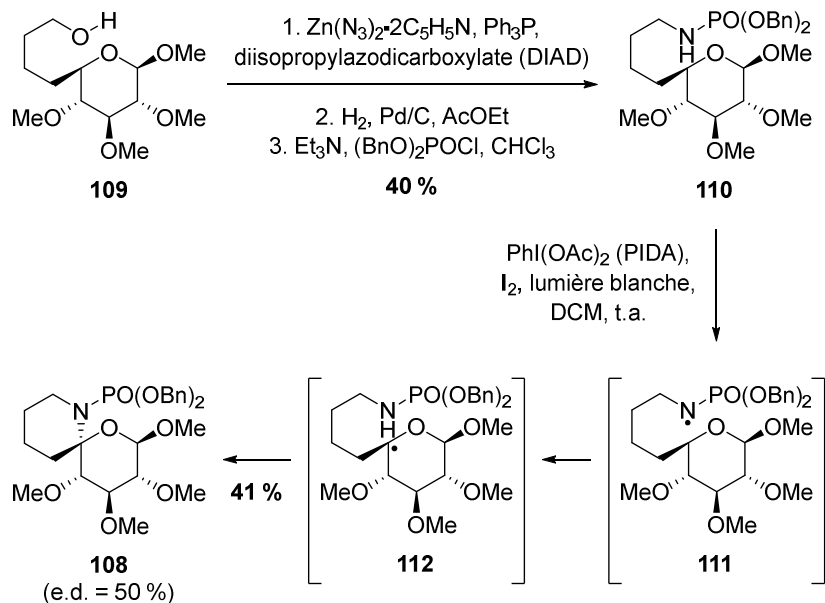


Schéma 16 – Synthèse photochimique de l'oxa-azaspirocycle tétrahydroxylé **108**

La réaction d'azaspirocyclisation radicalaire a ainsi été appliquée à des substrats en série furanique ou pyranique, porteurs d'un bras contenant trois ou quatre unités méthylène – conduisant à l'obtention de quatre squelettes oxa-azaspiraniques différents (Figure 29) substitués par des fonctions alcools de configurations variées. Cette stratégie de synthèse polyvalente ouvre donc l'accès à une grande diversité d'oxa-azaspirocycles, un motif présent au sein de nombreux produits naturels.¹⁴⁹

2.1.11. Squelettes 5-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane et 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octane

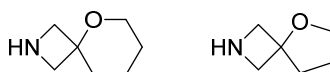
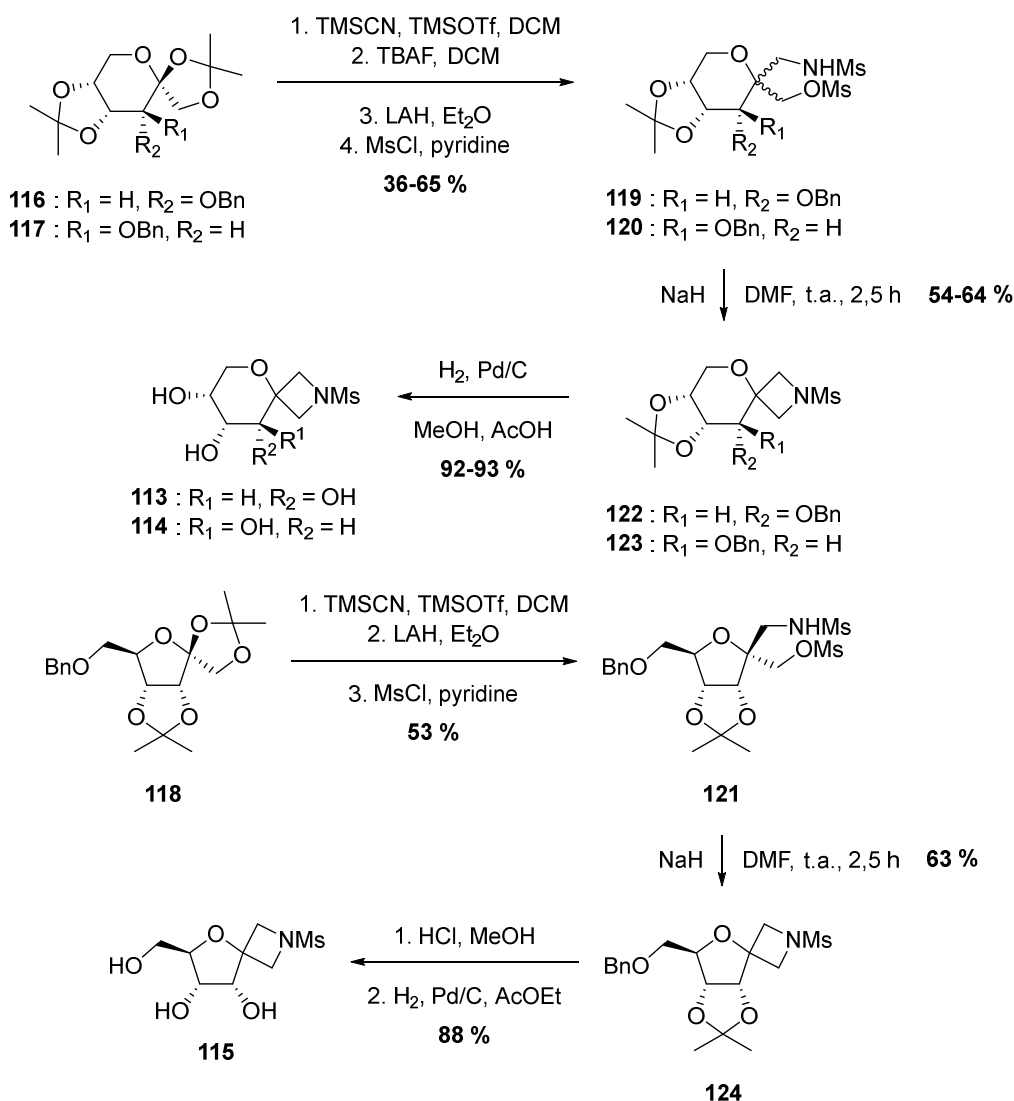


Figure 30 – Squelettes 5-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane et 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octane

Le groupe de Fuentes a synthétisé les spiro-*N*-mésylazétidines **113**, **114** et **115** (Schéma 17) – premiers exemples de composés spiraniques de type carbohydrate porteurs d'un motif azétidine.¹⁵⁰ À partir des dérivés protégés de sucres **116**, **117** et **118**, les précurseurs de cyclisation **119**, **120** et **121** sont obtenus en trois ou quatre étapes. La fermeture du motif azétidine est effectuée par action de l'hydruire de sodium avec des rendements moyens à bons – conduisant, après déprotection, aux oxa-azaspirocycles **113**, **114** et **115**.

Schéma 17 – Synthèse des spiro-*N*-mésylazétidines **113**, **114** et **115**

Mandal *et al.* ont utilisé des structures similaires – les dérivés azaspiraniques de furanose **125** et **126** – dans le cadre de travaux visant à l'obtention de nucléosides originaux (Schéma 18).^{151,152} À partir de l'aldéhyde **127**, le précurseur de cyclisation **128** est préparé en deux étapes (*via* une aldolisation suivie d'une réaction de Cannizaro) puis mis à réagir avec la benzylamine pour conduire avec un très bon rendement de 71 % à l'oxa-azaspirocycle **125** – à partir duquel le spironucléoside **129** peut être obtenu en cinq étapes. De même, à partir du glucose **130**, le précurseur de cyclisation **131** est préparé en dix étapes puis mis à réagir avec la benzylamine pour conduire avec là encore un très bon rendement de 70 % à l'oxa-azaspirocycle **126** – à partir duquel le spironucléoside **132** peut également être obtenu en cinq étapes.

Les spironucléosides sont des composés d'intérêt dans le cadre de potentielles applications médicales : certains d'entre eux possèdent en effet des propriétés antivirales, vis-à-vis notamment du VIH.¹⁵³

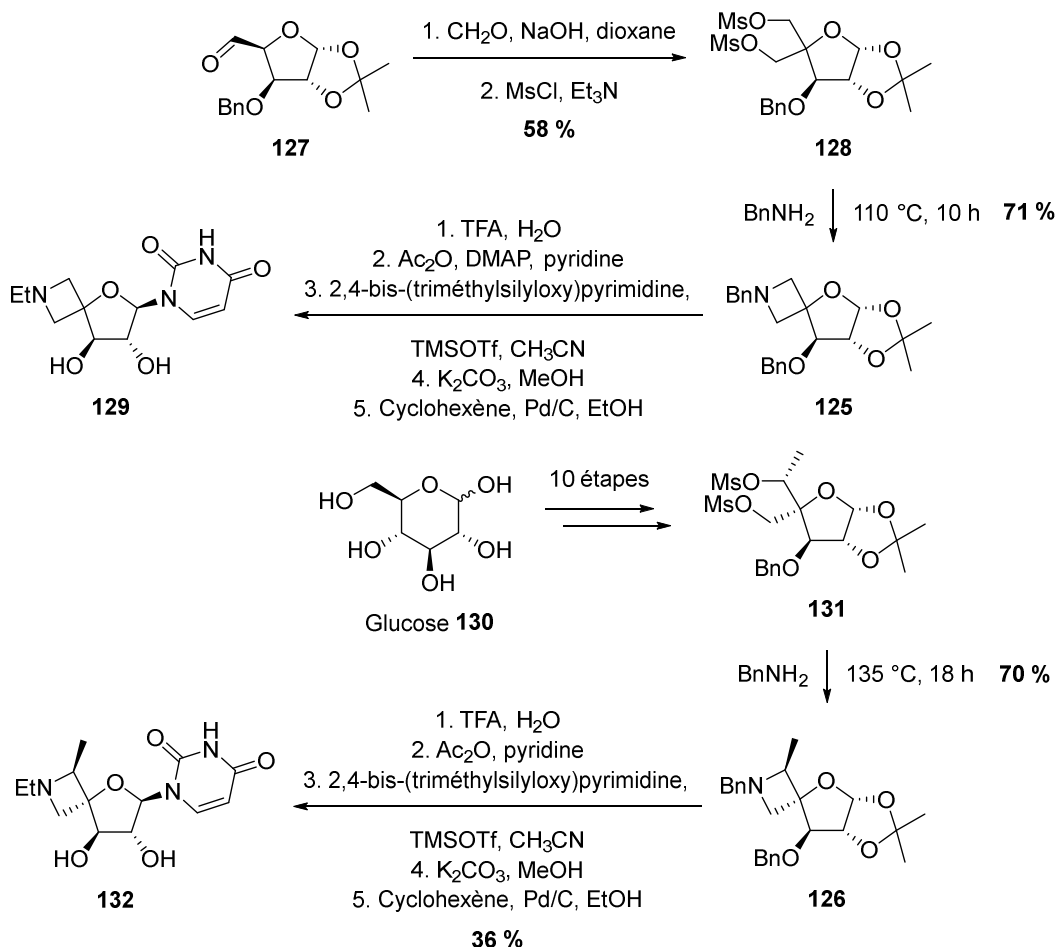
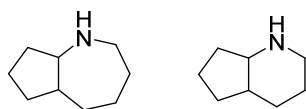


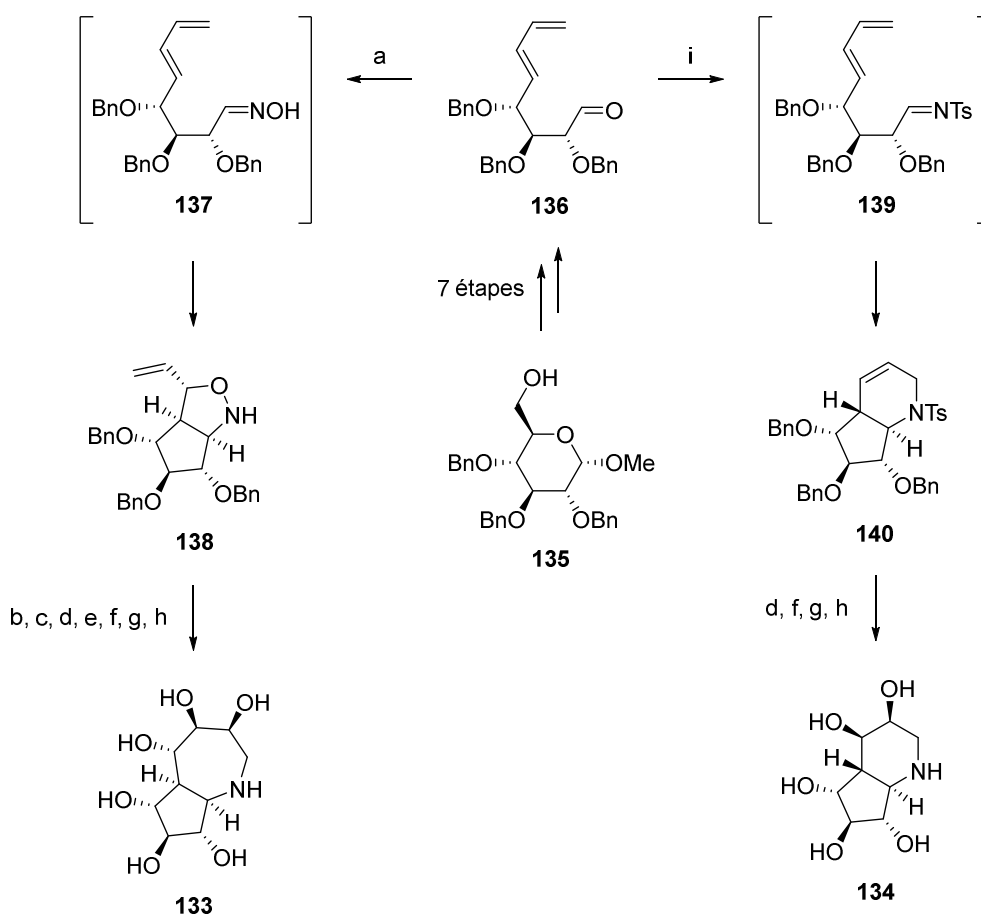
Schéma 18 – Synthèse des spironucléosides 129 et 132

2.2. Structures bicycliques accolées

Les travaux portant sur la synthèse d'azabicycles accolés de type iminosucre sont plus nombreux que ceux relatifs à leurs équivalents spiraniques, en raison notamment de l'existence de composés naturels possédant une telle structure : polyhydroxypyrrrolizidines et polyhydroxyindolizidines (1.2. **Iminosucres naturels**). Une revue concernant les analogues synthétiques d'iminosucres bicycliques accolés naturels appartenant à ces deux familles a été publiée en 2013 par le groupe de Vankar.¹⁵⁴ Le champ des recherches bibliographiques effectuées au sein de la littérature afin de rassembler les données exposées ci-après a été défini comme suit : molécules à squelette bicyclique accolé, comportant un unique hétéroatome endocyclique d'azote ainsi qu'au moins trois fonctions alcool – libres et/ou protégées – pour se rapprocher d'une structure osidique. Par analogie avec les cibles de nos propres travaux, ces recherches ont en outre été restreintes aux bicycles comportant au moins un motif de petite taille (i.e. cinq, quatre ou trois membres) – à l'exclusion des deux familles faisant l'objet de la revue précitée. Sauf mention contraire, chacune des sections suivantes est – à notre connaissance – exhaustive quant au(x) composé(s) doté(s) du squelette considéré et répondant aux critères susmentionnés.

2.2.1. Squelettes décahydrocyclopenta[*b*]azépine et octahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]-pyridineFigure 31 – Squelettes décahydrocyclopenta[*b*]azépine et octahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]pyridine

Magdycz et Jarosz ont publié la synthèse des dérivés polyhydroxylés de cyclopenta[*b*]azépine et cyclopenta[*b*]pyridine **133** et **134**, respectivement (Schéma 19).¹⁵⁵ À partir du glucose protégé **135**, l'aldéhyde **136** est préparé en sept étapes.¹⁵⁶ La condensation de l'hydroxylamine sur cet aldéhyde forme l'intermédiaire **137** qui subit une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire produisant avec un bon rendement de 78 % l'oxa-azabicyclo **138**, à partir duquel l'azabicyclohexaol **133** est obtenu en sept étapes. La condensation de la tosylamine sur ce même aldéhyde forme l'intermédiaire **139** qui subit pour sa part une réaction de Diels-Alder intramoléculaire produisant l'azabicyclo **140**, à partir duquel l'azabicyclopentaol **134** est obtenu en quatre étapes.



- a. NH_2OH , **78 %** ; b. *N*-allylation ; c. RCM ; d. OsO_4 , NMO, THF, *t*BuOH, H_2O , **70-85 %** ;
 e. Zn , NH_4Cl , MeOH, **70 %** ; f. Na , NH_3 , THF ; g. Ac_2O , pyridine ;
 h. NaOH , MeOH, H_2O , **56-80 %** (3 étapes) ; i. TsNH_2 , TsOH, DCM, t.a., 1 h, **66 %**.

Schéma 19 – Synthèse des dérivés polyhydroxylés de cyclopenta[*b*]azépine et cyclopenta[*b*]pyridine **133** et **134**

L'activité biologique de ces azabicycles polyhydroxylés a été évaluée vis-à-vis de quatre enzymes – α - et β -glucosidase, α -mannosidase et α -fucosidase – sans qu'une inhibition notable ne soit observée.¹⁵⁵

2.2.2. Squelette octahydro-1H-indole

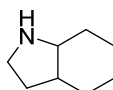


Figure 32 – Squelette octahydro-1H-indole

Le groupe de Le Merrer a décrit la synthèse d'octahydroindoles polyhydroxylés de type **141** (Schéma 20).¹⁵⁷ À partir du dithiocétal de la cyclohexanone tétrahydroxylée **142**, le dérivé dicarboxylé **143** est préparé en quatre étapes. L'introduction de l'atome d'azote et la fermeture du motif pyrrolidine sont ensuite effectuées simultanément *via* une double amination réductrice avec un rendement moyen à très bon, selon l'amine employée. Les azabicycles de type **144** ainsi obtenus sont enfin déprotégés pour conduire aux octahydroindoles trihydroxylés de type **141**.

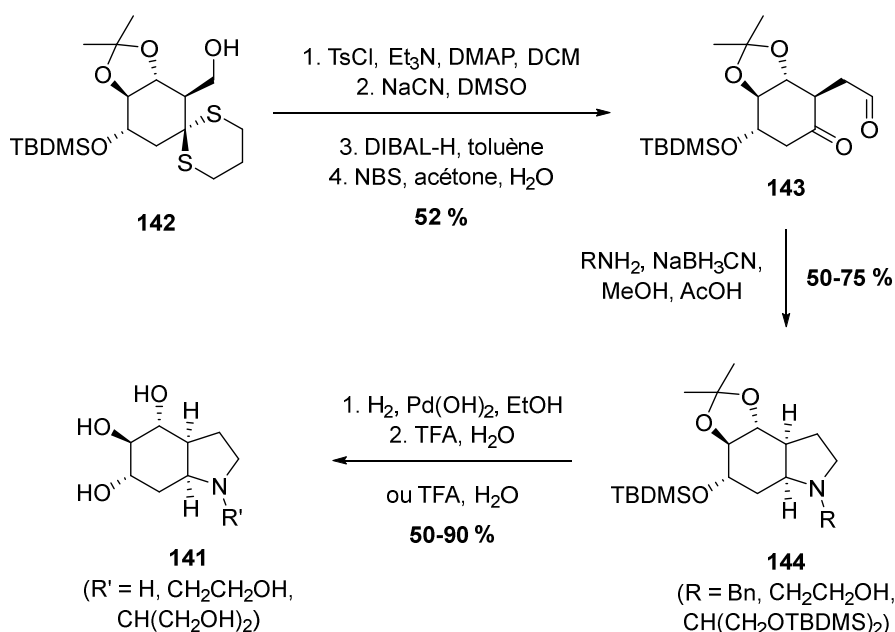


Schéma 20 – Synthèse des octahydroindoles trihydroxylés de type **141**

Que l'azote soit ou non porteur d'une chaîne hydroxyalkyle et quelle que soit la nature de ce substituant (le cas échéant), les azabicycles polyhydroxylés de type **141** n'ont montré d'activité inhibitrice significative vis-à-vis d'aucune des glycosidases testées.¹⁵⁷

Zou *et al.* ont synthétisé des dérivés d'indole trihydroxylés de type **145** (Schéma 21).¹⁵⁸ À partir du C-glycoside **146**, les dérivés carbonyles de type **147** sont préparés en cinq étapes. Le traitement de ces composés par une base conduit à la formation du motif cyclohexane de type **148** avec un excellent rendement global, *via* une réaction de type rétro-Michael suivie d'une addition de Michael intramoléculaire. La réduction du groupe nitro

permet enfin la fermeture du motif pyrrolidine par amination réductrice, produisant ainsi quantitativement les azabicyclotriols de type **145**.

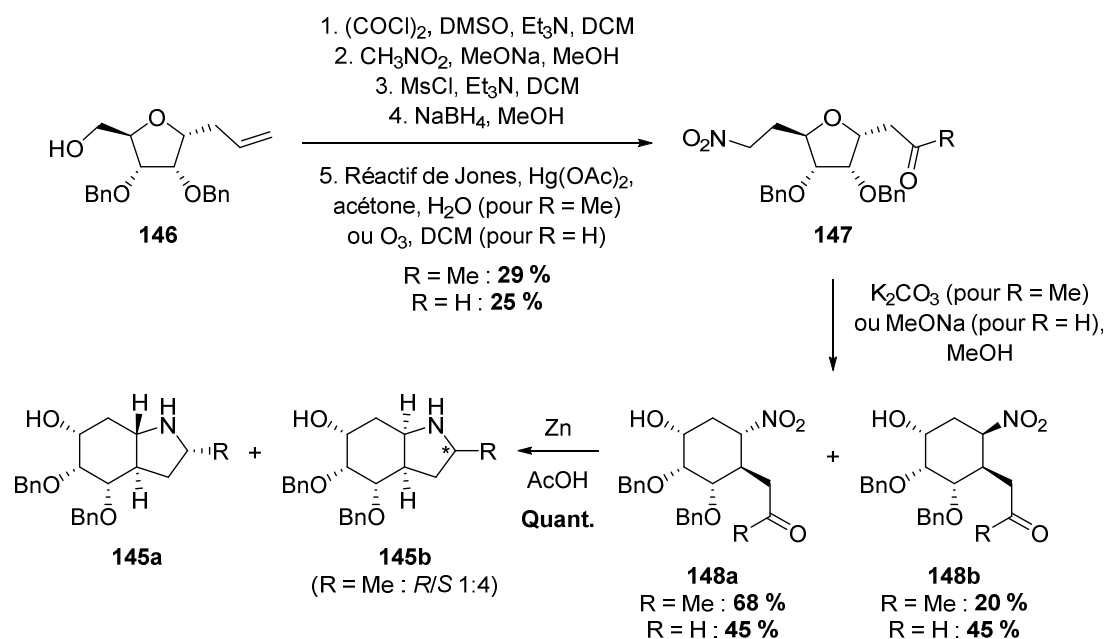


Schéma 21 – Synthèse des dérivés d'indole trihydroxylés de type **145**

Le groupe de Wipf a publié la synthèse d'aminoacides bicycliques polyhydroxylés tels que le composé **149** (Schéma 22).¹⁵⁹ La L-tyrosine protégée **150** est ainsi convertie en spirocyle **151** via une cyclisation oxydante induite par le PIDA. La méthanolyse de la lactone en milieu basique induit ensuite la fermeture du motif pyrrolidine par addition de Michael intramoléculaire pour former quasi-quantitativement l'azabicyclic **152**, à partir duquel l'aminoacide bicyclique tétrahydroxylé **149** est enfin obtenu en trois étapes.

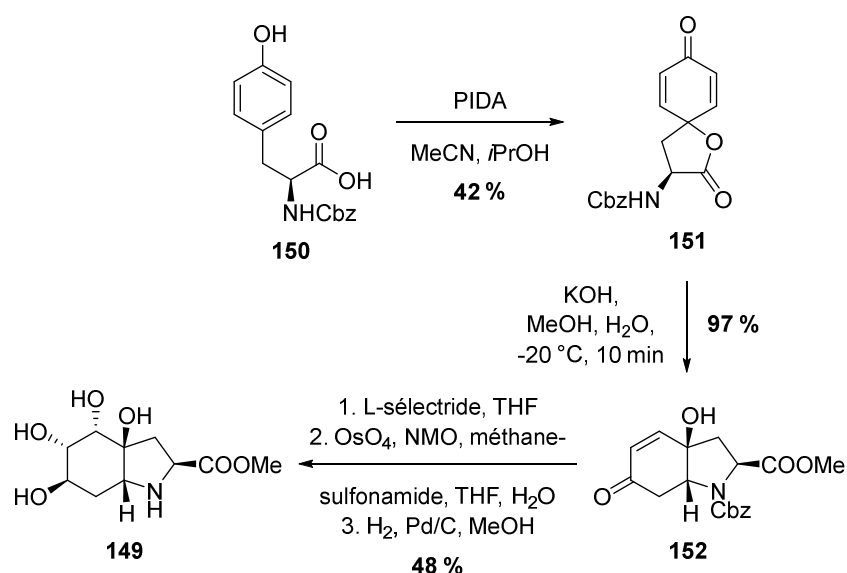


Schéma 22 – Synthèse de l'aminoacide bicyclique tétrahydroxylé **149**

Analogues d'iminosucres, ces aminoacides bicycliques polyhydroxylés possèdent en outre un squelette basé sur le motif L-Choi présent dans l'Aeruginosine 298-A **153** (Figure

33) – inhibiteur de la sérine protéase. Cette enzyme pourrait donc constituer une cible potentielle, en sus des glycosidases, pour des dérivés des composés de type **149**.

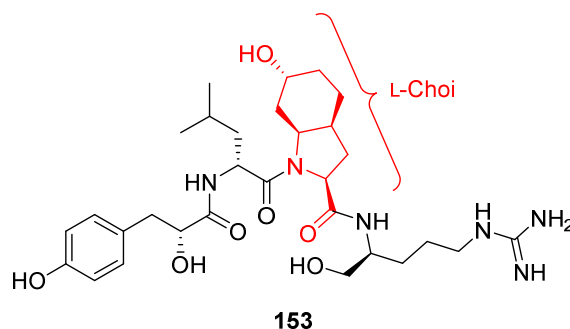


Figure 33 – Aeruginosine 298-A

Bhorkade et Gavhane ont décrit la synthèse du γ -lactame bicyclique trihydroxylé **154** (Schéma 23).¹⁶⁰ À partir du dérivé du D-mannitol **155**, l'aldéhyde **156** est obtenu en neuf étapes. Le motif cyclohexane **157** est ensuite formé par réaction de Henry intramoléculaire, puis l'alcool résultant est converti en diester **158** en deux étapes (une élimination suivie d'une addition de Michael). La réduction du groupe nitro induit une lactamisation qui, après décarboxylation de Krapcho, conduit à l'azabicyclo trihydroxylé **154**.

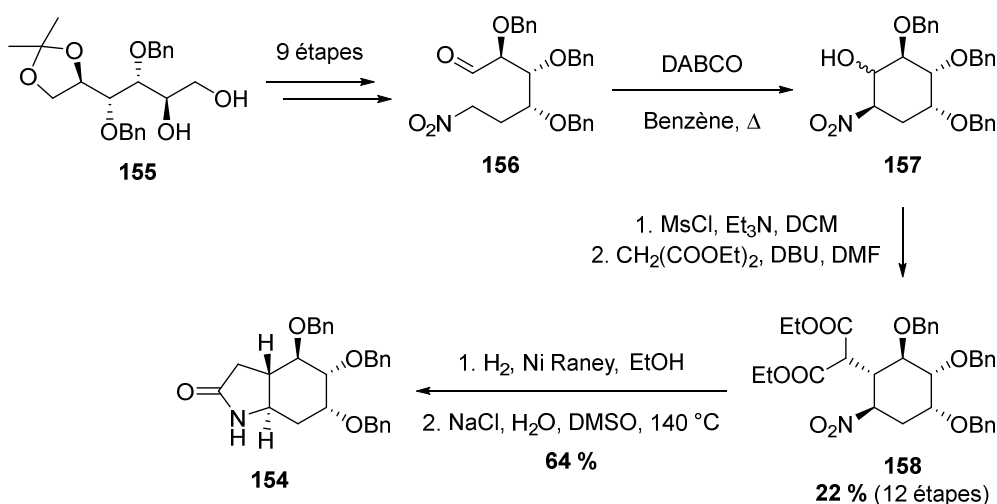


Schéma 23 – Synthèse du γ -lactame bicyclique trihydroxylé **154**

Les structures de type octahydroindole polyhydroxylé sont présentes chez plusieurs alcaloïdes naturels bioactifs appartenant notamment à la famille des Amaryllidacées.^{161,162} Ce motif constitue également un précurseur de composés présentant un intérêt pharmaceutique en tant qu'agents anti-malaria, antihypertenseurs, antidépresseurs ou anticonvulsifs.¹⁶³

2.2.3. Squelette octahydro-1*H*-isoindole

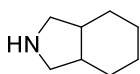


Figure 34 – Squelette octahydro-1*H*-isoindole

Kara *et al.* ont synthétisé l'isoindole-1,3-dione trihydroxylée **159** (Schéma 24).¹⁶⁴ Le squelette bicyclique est ainsi formé quasi-quantitativement par réaction de Diels-Alder entre le 3-sulfolène **160** et l'anhydride maléique **161**. L'atome d'azote est ensuite introduit par condensation de l'éthylamine sur l'anhydride bicyclique **162**, produisant avec un très bon rendement de 73 % le dérivé du phtalimide **163** – qui est enfin converti en quatre étapes en l'azabicyclotriol **159**.

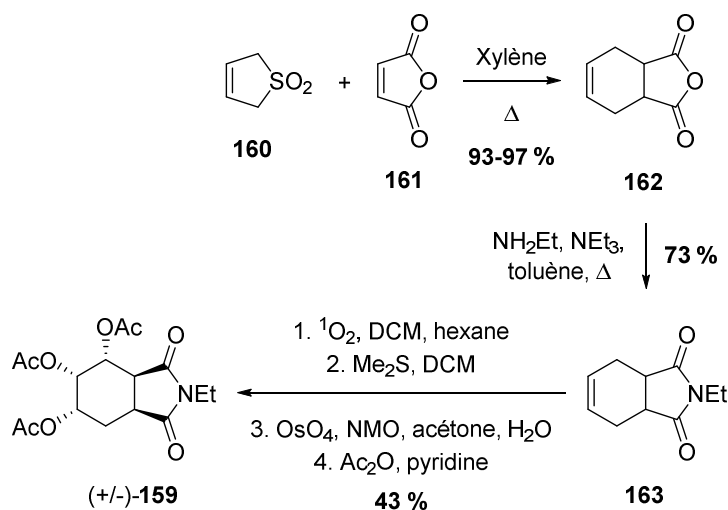


Schéma 24 – Synthèse de l'isoindole-1,3-dione trihydroxylée **159**

Outre sa nature racémique, le principal inconvénient de cette synthèse réside dans l'absence de contrôle stéréochimique lors de la peroxydation de l'azabicycle **163** – la séquence présentée ci-dessus n'ayant été poursuivie que sur le diastéréoisomère *anti* majoritaire (e.d. 68 %).

2.2.4. Squelettes octahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine et octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole

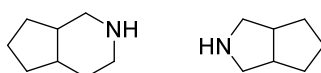


Figure 35 – Squelettes octahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine et octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole

Le groupe de Jensen a publié la synthèse de structures de type pipéridine monoterpénique et 3-azabicyclo[3.3.0]octane polyhydroxylé, tels que les composés **164** et **165** – respectivement (Schéma 25).^{165,166}

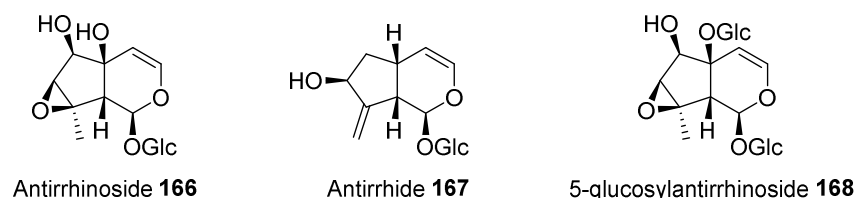


Figure 36 – Antirrhinoside, antirrhide et 5-glucosylantirrhinoside

Le substrat commun à ces deux séquences de synthèse est l'antirrhinoside **166** (Figure 36), substance naturelle issue du grand muflier (*Antirrhinum majus*) – plante à fleurs plus connue sous le nom de gueule-de-loup ou encore gueule-de-lion. Il peut aisément être obtenu

à partir notamment des variétés à fleurs blanches, qui présentent l'avantage d'une haute teneur en antirrhoside **166** (1,5 % de leur poids) associée à une faible quantité de substances à la polarité proche – telles que l'antirrhidine **167** et le 5-glucosylantirrhoside **168** (Figure 36).

Dans la première séquence, l'unité glucose de l'antirrhoside **166** est retirée par hydrolyse enzymatique de la liaison glycosidique pour produire l'hémiacétal vinylique **169**. L'atome d'azote est ensuite introduit *via* une double amination réductrice de cet hémiacétal vinylique – théoriquement en équilibre avec une forme dialdéhyde – pour conduire avec un rendement modeste de 37 % à l'azabicyclo **170**, finalement converti en deux étapes en l'azabicyclotriol **164**. Dans la seconde séquence, le précurseur de cyclisation **171** est préparé en cinq étapes à partir de l'antirrhoside **166**. La fermeture du motif pyrrolidine est effectuée par condensation de la benzylamine sur ce ditosylate **171** – conduisant ainsi, après débenzylation, à l'azabicyclotriol **165** avec un excellent rendement.

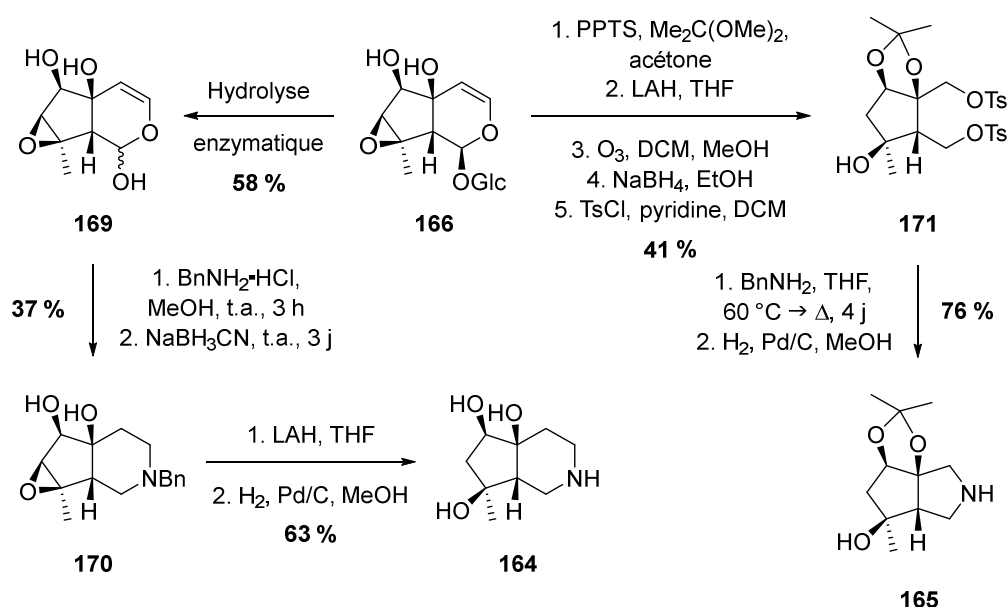


Schéma 25 – Synthèse des composés **164** et **165** à partir de l'antirrhoside **166**

2.2.5. Squelette octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole

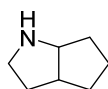
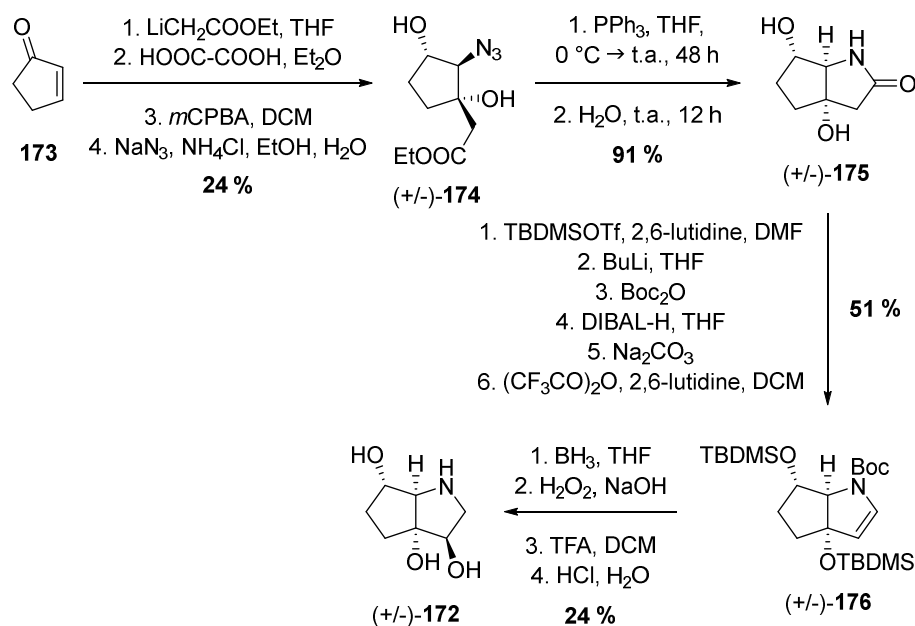
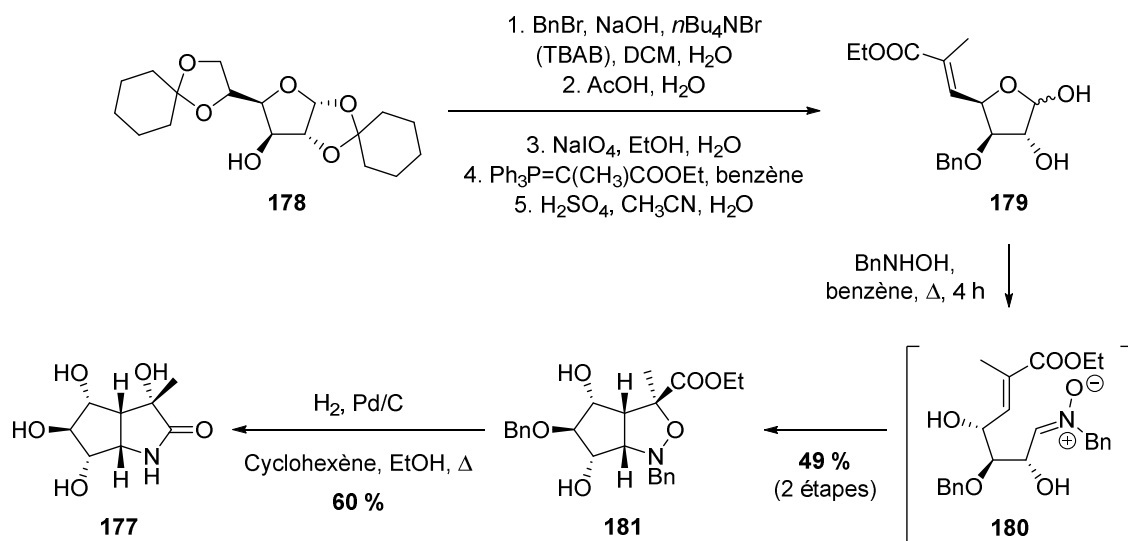


Figure 37 – Squelette octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole

Dans le cadre de leurs travaux relatifs à l'intégration de contraintes conformationnelles dans le développement d'inhibiteurs de glycosidases, Horenstein *et al.* ont décrit la synthèse d'hexahydrocyclopenta[*b*]pyrroles polyhydroxylés – tels que le composé **172** (Schéma 26).¹⁶⁷ À partir de la cyclopentanone **173**, l'azidoester **174** est préparé en quatre étapes. La réduction de l'azoture *via* une réaction de Staudinger induit une lactamisation conduisant quasi-quantitativement au γ -lactame bicyclique **175**, ensuite converti en dix étapes en l'azabicyclotriol **172**.

Schéma 26 – Synthèse de l'hexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole trihydroxylé **172**

Le groupe de Mandal a synthétisé des composés de type 1-aza-2-oxo-3,4,5,6-tétrahydroxybicyclo[3.3.0]octane, parmi lesquels **177** (Schéma 27).¹⁶⁸ À partir du dérivé du D-glucose **178**, l'ester α,β -insaturé **179** est obtenu en cinq étapes. Cet ester réagit ensuite avec la *N*-benzylhydroxylamine pour former la nitronne intermédiaire **180** qui, *via* une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire, produit l'oxa-azabicyclo **181**. Ce dernier subit alors une débenzylation ainsi qu'une coupure réductrice induisant une lactamisation qui conduit à l'azabicyclotétrol **177** avec un bon rendement.

Schéma 27 – Synthèse du 1-aza-2-oxo-3,4,5,6-tétrahydroxybicyclo[3.3.0]octane **177**

Les lactames bicycliques dotés d'un squelette azabicyclo[3.3.0]octanone constituent des inhibiteurs potentiels de la sérine protéase¹⁶⁹ et peuvent en outre posséder des propriétés anxiolytiques.¹⁷⁰

2.2.6. Squelette 1-azabicyclo[4.2.0]octane



Figure 38 – Squelette 1-azabicyclo[4.2.0]octane

Dhavale *et al.* ont publié une synthèse de l'alcaloïde trihydroxylé **182** de type conidine **183** (Schéma 28).¹⁷¹ À partir du dérivé de glucose **184**, le β -aminoacide **185** est obtenu en deux étapes. La formation du motif azétidine est ensuite effectuée *via* un enchaînement lactamisation-réduction, avec un très bon rendement global. La déprotection de l'acétal puis des groupements benzyles induit enfin la fermeture du motif pipéridine par amination réductrice pour conduire efficacement à l'azabicyclotriol **182**.

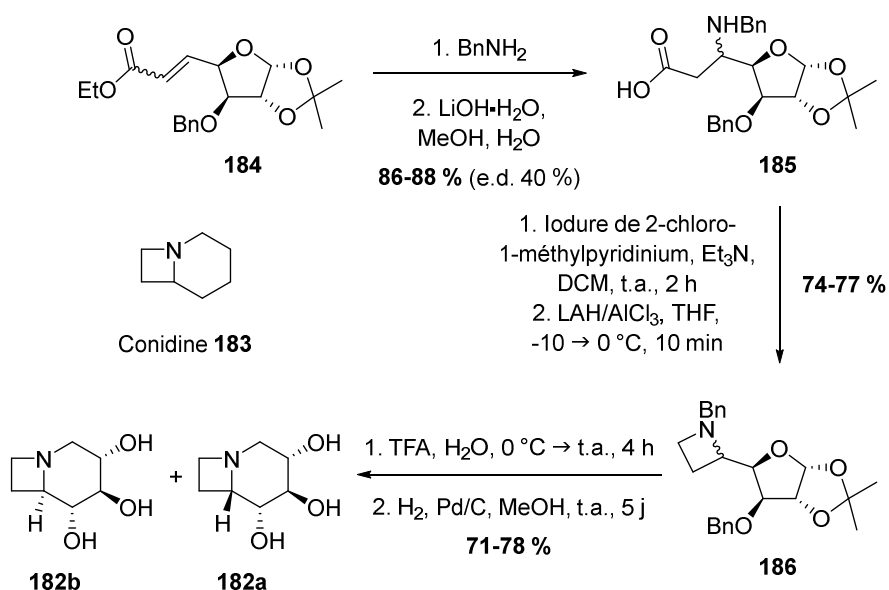
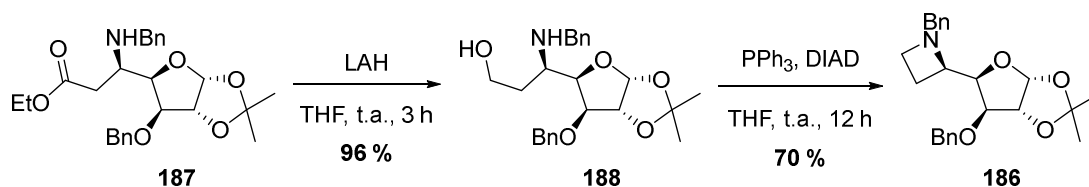


Schéma 28 – Synthèse d'un alcaloïde trihydroxylé de type conidine

Quelle que soit la stéréochimie de la jonction de cycle, le dérivé de conidine **182** ne présente qu'une faible activité inhibitrice vis-à-vis des glycosidases testées.¹⁷¹

Le groupe de Tiwari a également décrit la synthèse de ce composé **182**, selon une séquence similaire exploitant toutefois une approche alternative pour la formation du motif azétidine : réduction de l'ester **187** en alcool **188** dans un premier temps puis cyclisation par réaction de Mitsunobu (Schéma 29).¹⁷²

Schéma 29 – Alternative développée par le groupe de Tiwari pour la synthèse du composé **182**

Fleet *et al.* ont synthétisé la tétrahydroxyconidine **189** (Schéma 30).¹⁷³ À partir du dérivé du L-arabinose **190**, l'azétidine tétrahydroxylée **191** est obtenue en quatre étapes. La

débenzylation de cette azétidine permet la formation avec un rendement moyen du lactame **192**, dont la réduction – moyennant une protection préalable du diol *trans* – conduit à l'azabicyclotétrol **189**.

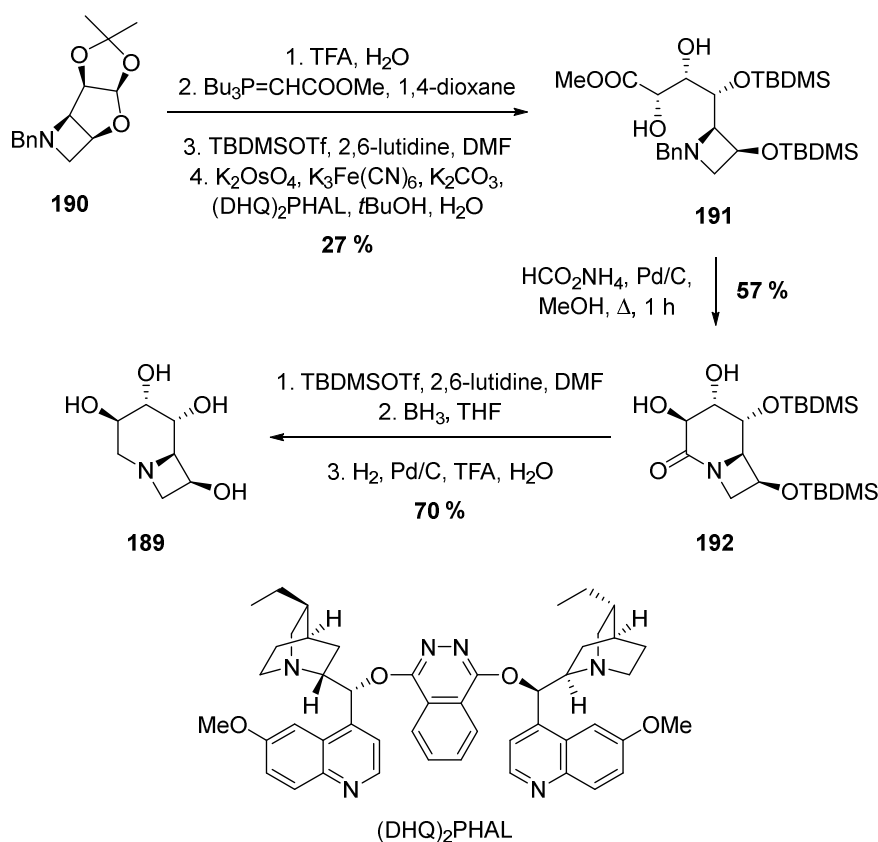
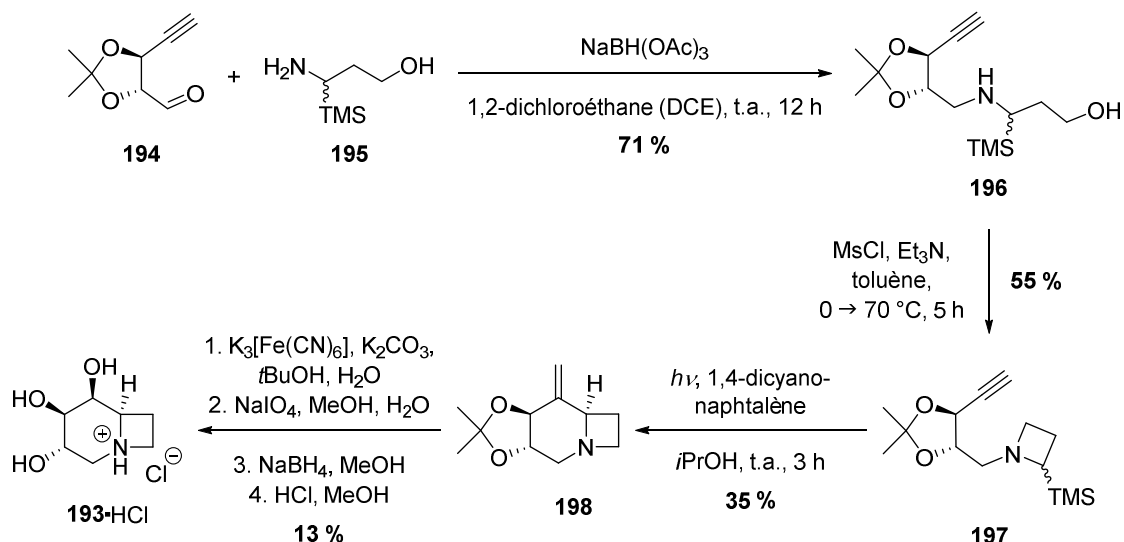


Schéma 30 – Synthèse de la tétrahydroxyconidine **189**

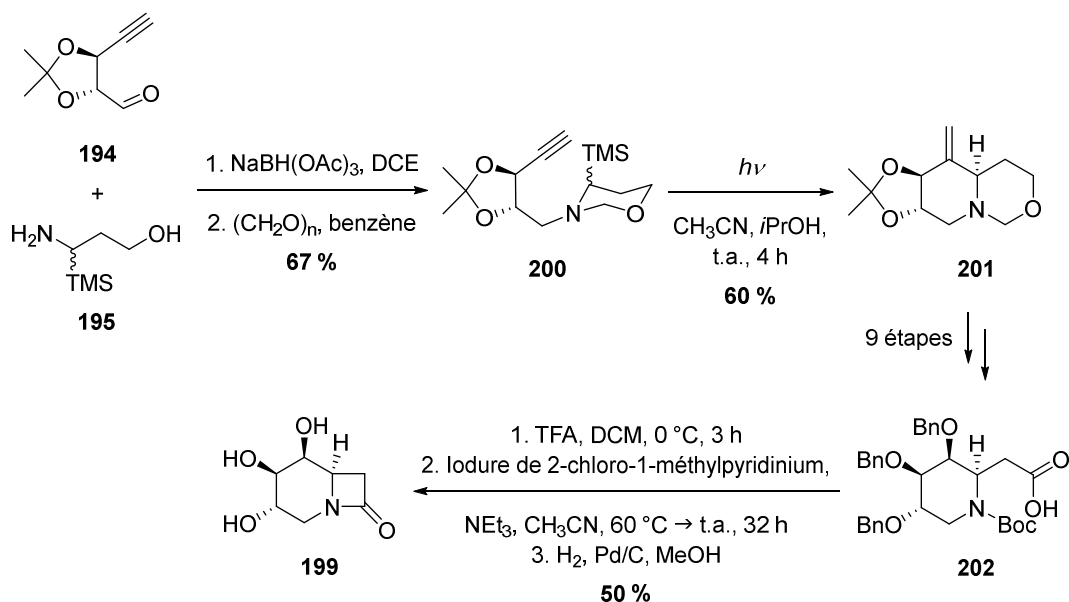
Sur la trentaine de glycosidases vis-à-vis desquelles ont été évaluées les propriétés biologiques de la tétrahydroxyconidine **189**, seules la lactase intestinale du rat (IC₅₀ = 418 μM) et l'amyloglucosidase de la moisissure *Rhizopus sp.* (IC₅₀ = 532 μM) ont vu leur activité enzymatique faiblement inhibée.¹⁷³

Dans le cadre de leurs travaux relatifs aux analogues conformationnellement contraints d'iminosucres, Pal et Dumbre ont publié la synthèse de la trihydroxyconidine **193** (Schéma 31).¹⁷⁴ L'atome d'azote est ainsi introduit avec un très bon rendement de 71 % *via* l'amination réductrice de l'aldéhyde **194** par l'amine **195** (respectivement préparés à partir de l'acide L-(+)-tartrique et du 3-aminopropanol).¹⁷⁵ L'alcool libre est ensuite métylé, induisant la fermeture du motif azétidine avec un rendement moyen de 55 %. Le motif pipéridine est quant à lui formé par cyclisation radicalaire photochimique de type 6-*exo*-dig avec un rendement modeste de 35 %. L'azabicycle **198** généré de la sorte est enfin converti en quatre étapes en chlorhydrate de la trihydroxyconidine **193**.

Ce chlorhydrate s'est avéré être un inhibiteur faible de la β-galactosidase du champignon *Aspergillus oryzae* (K_i = 114 μM) ainsi qu'un inhibiteur modéré de la β-glucosidase d'amande (K_i = 7,6 μM).¹⁷⁴

Schéma 31 – Synthèse de la trihydroxyconidine **193**

Le groupe de Pandey a décrit la synthèse de l'hybride β -lactame-azasucré **199** et de son énantiomère selon une stratégie similaire à celle présentée ci-avant (Schéma 32).¹⁷⁶ À partir de l'aldéhyde **194** et de l'amine **195**, la 1,3-oxazine **200** est obtenue en deux étapes. Le motif pipéridine est ensuite formé par cyclisation radicalaire photochimique de type 6-*exo*-dig avec un bon rendement de 60 %, puis l'oxa-azabicyclo **201** ainsi généré est converti en β -aminoacide **202** en neuf étapes. La déprotection de l'amine permet enfin une lactamisation qui, après débenzylation, conduit à l'azabicyclotriol **199** avec un rendement moyen de 50 % pour ces trois étapes.

Schéma 32 – Synthèse de l'hybride β -lactame-azasucré **199**

L'activité biologique de l'hybride β -lactame-azasucré **199** et de son énantiomère a été évaluée vis-à-vis des α - et β -galactosidases, -glucosidases et -mannosidases. Si aucune inhibition n'a été observée pour l'énantiomère de **199**, le composé **199** lui-même s'est révélé être un inhibiteur faible à modéré des α - et β -galactosidases – respectivement : $K_i(\alpha) = 900 \mu\text{M}$; $K_i(\beta) = 172 \mu\text{M}$.¹⁷⁶

2.2.7. Squelette 7-azabicyclo[4.2.0]octane

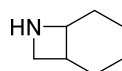
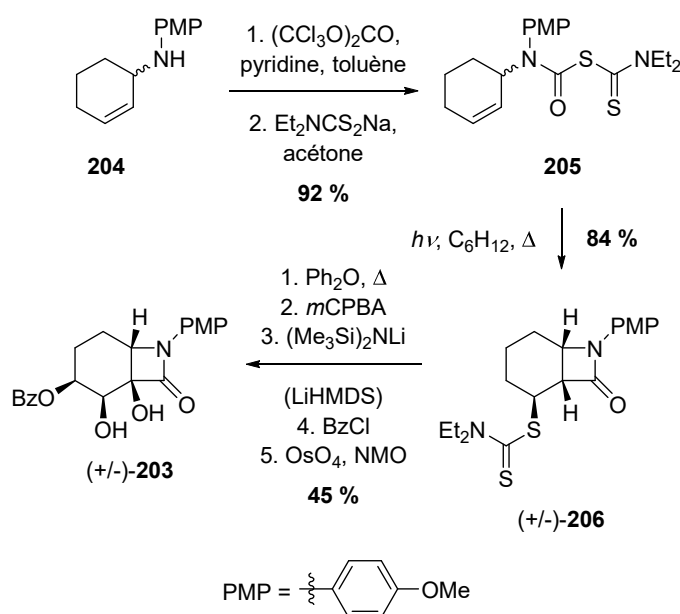


Figure 39 – Squelette 7-azabicyclo[4.2.0]octane

Grainger *et al.* ont synthétisé l'azabicyclotriol **203** (Schéma 33).¹⁷⁷ À partir du dérivé d'aniline **204**, le carbamoyl dithiocarbamate **205** est préparé en deux étapes. Le squelette 7-azabicyclo[4.2.0]octane est ensuite formé avec un excellent rendement de 84 % par cyclisation radicalaire photochimique de type 4-*exo*-trig impliquant le transfert du motif dithiocarbamate sur la face la moins encombrée du β -lactame bicyclique **206** ainsi obtenu. Ce dernier est enfin fonctionnalisé en cinq étapes pour conduire à l'azabicyclotriol **203**.

Schéma 33 – Synthèse de l'azabicyclotriol **203**

Bien que cette synthèse soit entièrement racémique, appliquer la séquence à un substrat énantiopur devrait théoriquement générer un produit lui aussi énantiopur.

2.2.8. Squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane



Figure 40 – Squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane

Les composés polyhydroxylés dotés d'un squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane sont obtenus à partir de nitrones cycliques dérivées du *N*-oxyde de dihydropyrrole.

Le groupe de Reissig a ainsi publié la synthèse de l'azabicyclotétrol **207** (Schéma 34).¹⁷⁸ À partir de la nitroxe **208**, la pyrrolidine **210** est obtenue en sept étapes *via* l'oxa-azabicyclo **209**. La fermeture du motif azétidine s'effectue en milieu basique pour conduire, après déprotection, à l'azabicyclotétrol **207** avec un rendement moyen de 42 %.

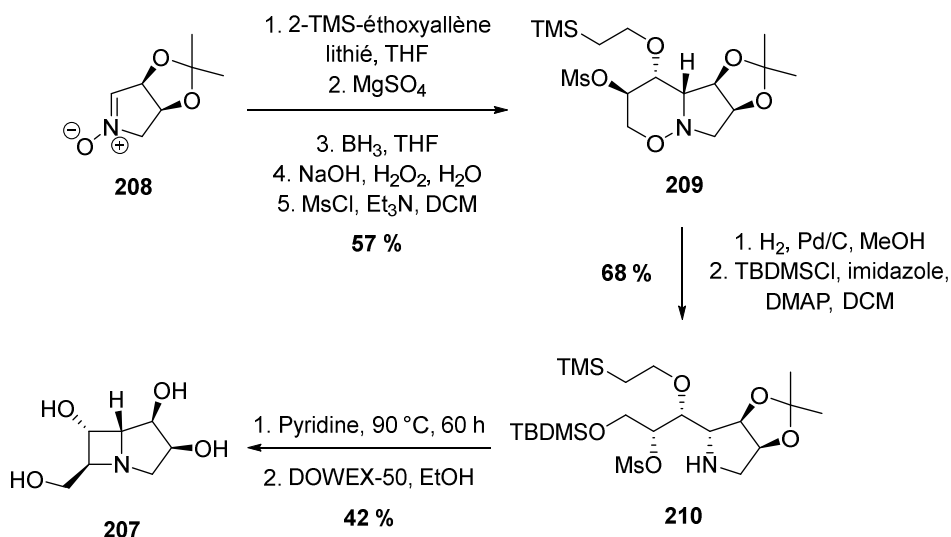


Schéma 34 – Synthèse de l'azabicyclotétrol 207

Les propriétés inhibitrices du composé **207** ont été évaluées vis-à-vis de onze glycosidases commerciales, sans qu'une activité significative ne soit observée.¹⁷⁸

Des β -lactames polyhydroxylés dotés d'un squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane peuvent également être obtenus, par réaction de Kinugasa (Schéma 35).^{179,180} Cette réaction consiste en une cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitronne et un alcyne suivie d'un réarrangement du motif dihydroisoxazole ainsi généré en β -lactame.

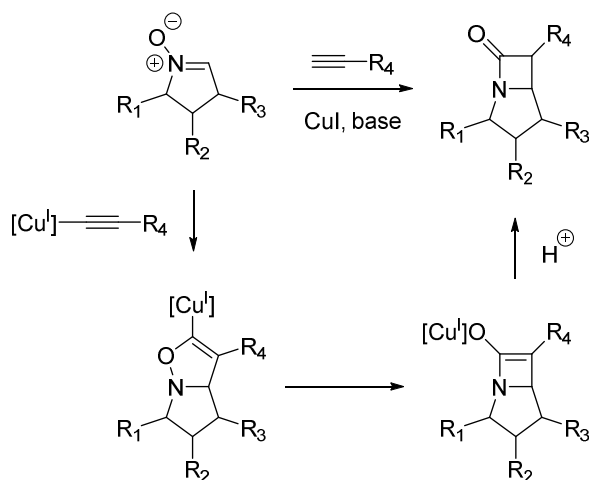


Schéma 35 – Réaction de Kinugasa à partir d'une nitronne cyclique

Khangerot et Kaliappan ont ainsi décrit la synthèse d'une série de β -lactames bicycliques polyhydroxylés conjugués à un motif sucre – parmi lesquels le composé **211** – à partir de nitrones et d'alcynes dérivés de sucres (Schéma 36).¹⁷⁹ Chmielewski *et al.* ont pour leur part synthétisé des structures carbapénèmes – dont, notamment, le bis-adduit **214** à partir de la nitronne **215** et du diyne **216** (Schéma 36).¹⁸⁰

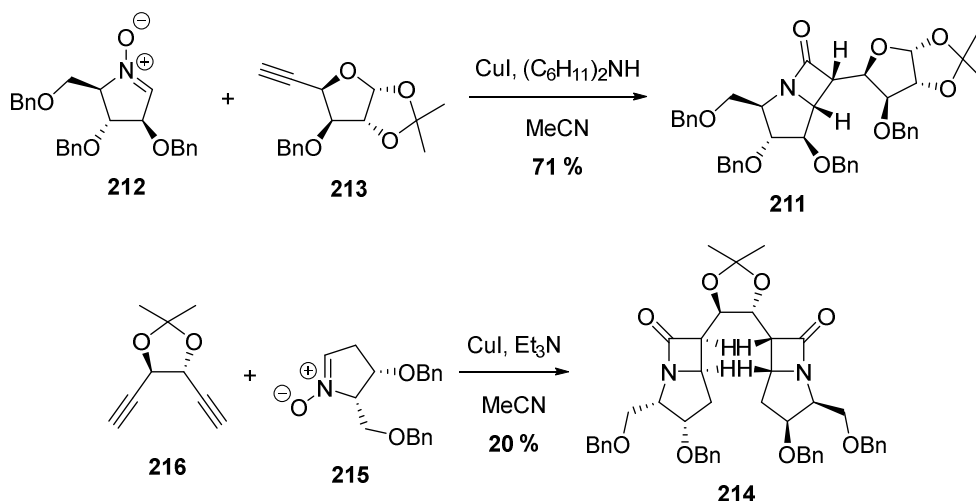


Schéma 36 – Application de la réaction de Kinugasa à la synthèse de β -lactames polyhydroxylés dotés d'un squelette 1-azabicyclo[3.2.0]heptane

2.2.9. Squelette 1-azabicyclo[4.1.0]heptane



Figure 41 – Squelette 1-azabicyclo[4.1.0]heptane

Tong et Ganem ont publié la synthèse de l'azabicyclotriol **217** (Schéma 37).¹⁸¹ À partir de la DGJ *N*- et tri-*O*-benzylée **218**, le dérivé chloré **219** est obtenu en quatre étapes. L'aziridination de ce composé est effectuée par action du *n*-butyllithium, conduisant – après déprotection – à l'iminosucre bicyclique **217** avec un rendement modeste de 36-40 %.

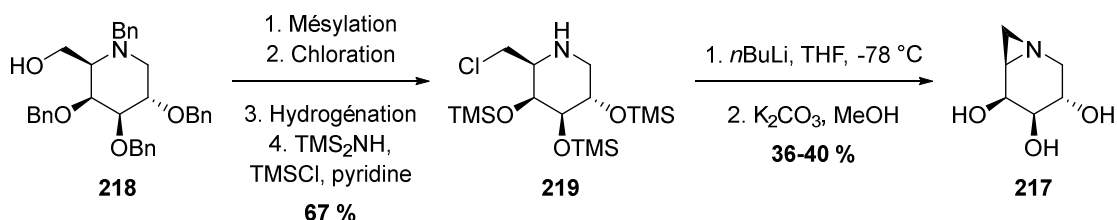


Schéma 37 – Synthèse de l'azabicyclotriol **217**

L'iminosucre bicyclique **217** agit comme un inhibiteur irréversible – par alkylation de carboxylate *via* l'ouverture du motif aziridine – et spécifique de l' α -galactosidase de grains de café par rapport aux β -galactosidase bovine, α -glucosidase de levure et α -mannosidase de Jack bean.¹⁸¹

Le groupe de Martin a décrit la synthèse des analogues bicycliques de la β -HNJ **11** (Figure 7)¹⁸² et de l' α -homogalactonojirimycine **220** (α -HGJ)¹⁸³ (Schéma 38). Après activation de l'hydroxyméthyle anomérique de la β -HNJ tétra-*O*-benzylée **221**, l'aziridination est effectuée en milieu basique – conduisant, moyennant une déprotection, à l'analogue bicyclique de la β -HNJ **223** avec un rendement modeste de 34 %. À partir du galactose tétrabenzylé **224**, le carbamate **225** est obtenu en huit étapes. Ce carbamate est soumis à l'action de l'iodure de triméthylsilyle avec un traitement aqueux produisant l'iodhydrate **226**.

L'aziridination est enfin effectuée en milieu basique pour conduire cette fois quasi-quantitativement à l'analogue bicyclique de l' α -HGJ **227**.

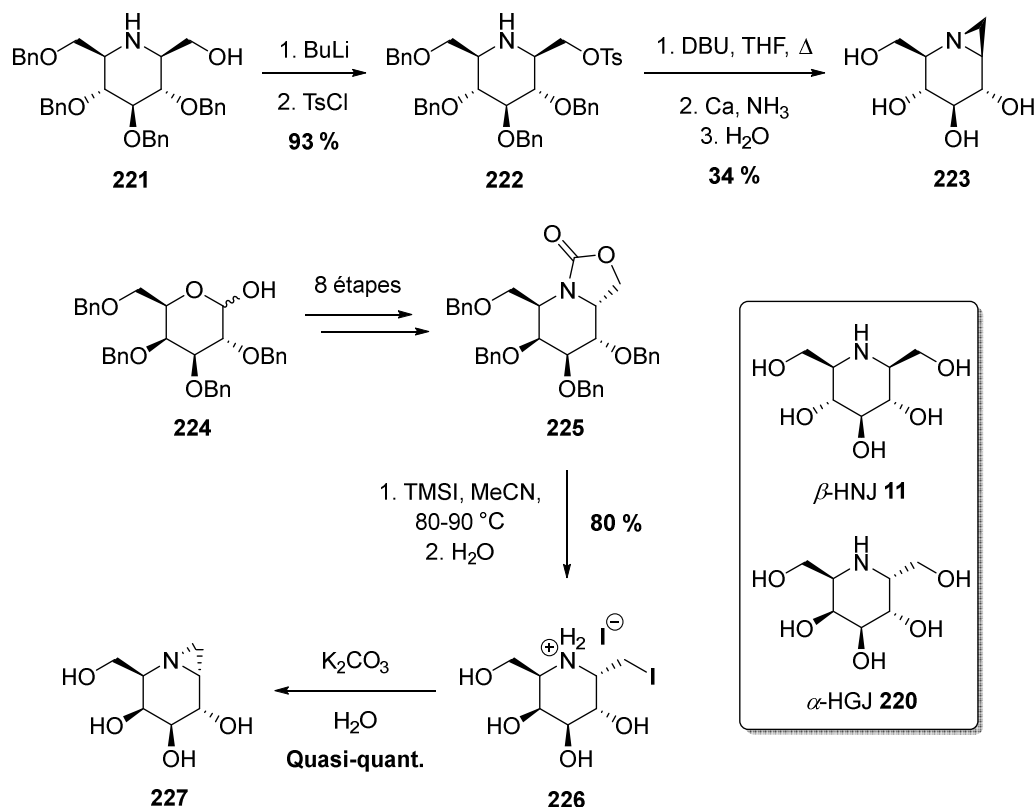


Schéma 38 – Synthèse d'analogues bicycliques de la β -HNJ et de l' α -HGJ

Gilchrist *et al.* ont synthétisé des 1-azabicyclo[4.1.0]heptanes polyhydroxylés – tels que le composé **228** (Schéma 39).¹⁸⁴ À partir de l'acrylate de benzyle **229**, le 2-azidoacrylate de benzyle **230** est préparé quasi-quantitativement en deux étapes. Chauffé à reflux de toluène, cet ester forme l'azirine intermédiaire **231** qui est engagée dans une réaction de Diels-Alder produisant avec un rendement moyen de 42 % l'azabicycloheptène **232**. Ce dernier est ensuite dihydroxylé puis réduit pour conduire à l'azabicyclopentaol **228**, obtenu sous forme d'un mélange racémique.

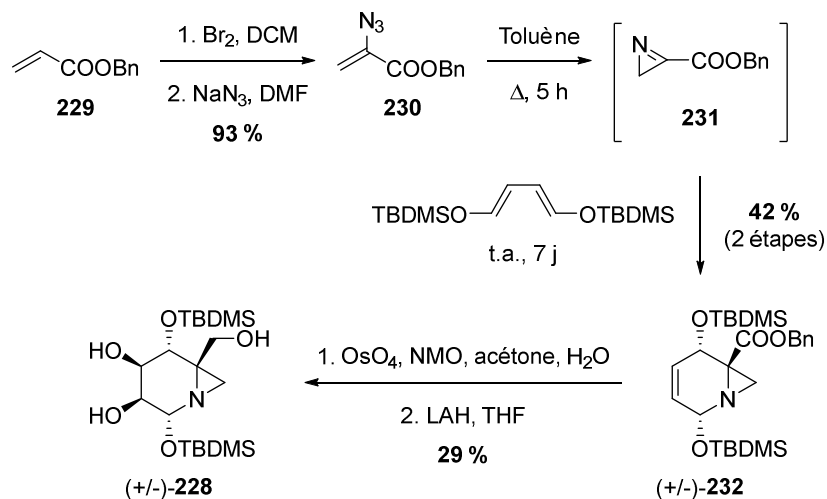


Schéma 39 – Synthèse du 1-azabicyclo[4.1.0]heptane pentahydroxylé **228**

2.2.10. Squelette 7-azabicyclo[4.1.0]heptane

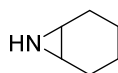


Figure 42 – Squelette 7-azabicyclo[4.1.0]heptane

La synthèse de dérivés aziridiniques du cyclophellitol **233** a initialement été publiée par le groupe de Tatsuta (Schéma 40).^{185,186} À partir du cyclophellitol **233**, les azotures **234** et **235** sont préparés en trois étapes. La réduction de ces azotures *via* une réaction de Staudinger permet une aziridination en milieu basique conduisant – après déprotection – à la cyclophellitol aziridine **236**.¹⁸⁵ L'application d'une séquence similaire à l'épimère **237** du cyclophellitol se traduit par l'obtention de l'azabicycle **238**.¹⁸⁶ La forme tétra-*O*-benzylée **239** de ce dernier a été alkylée pour former les composés **240** à **242**, tandis que sa forme libre a pour sa part été acylée pour générer le dérivé **243**.¹⁸⁵

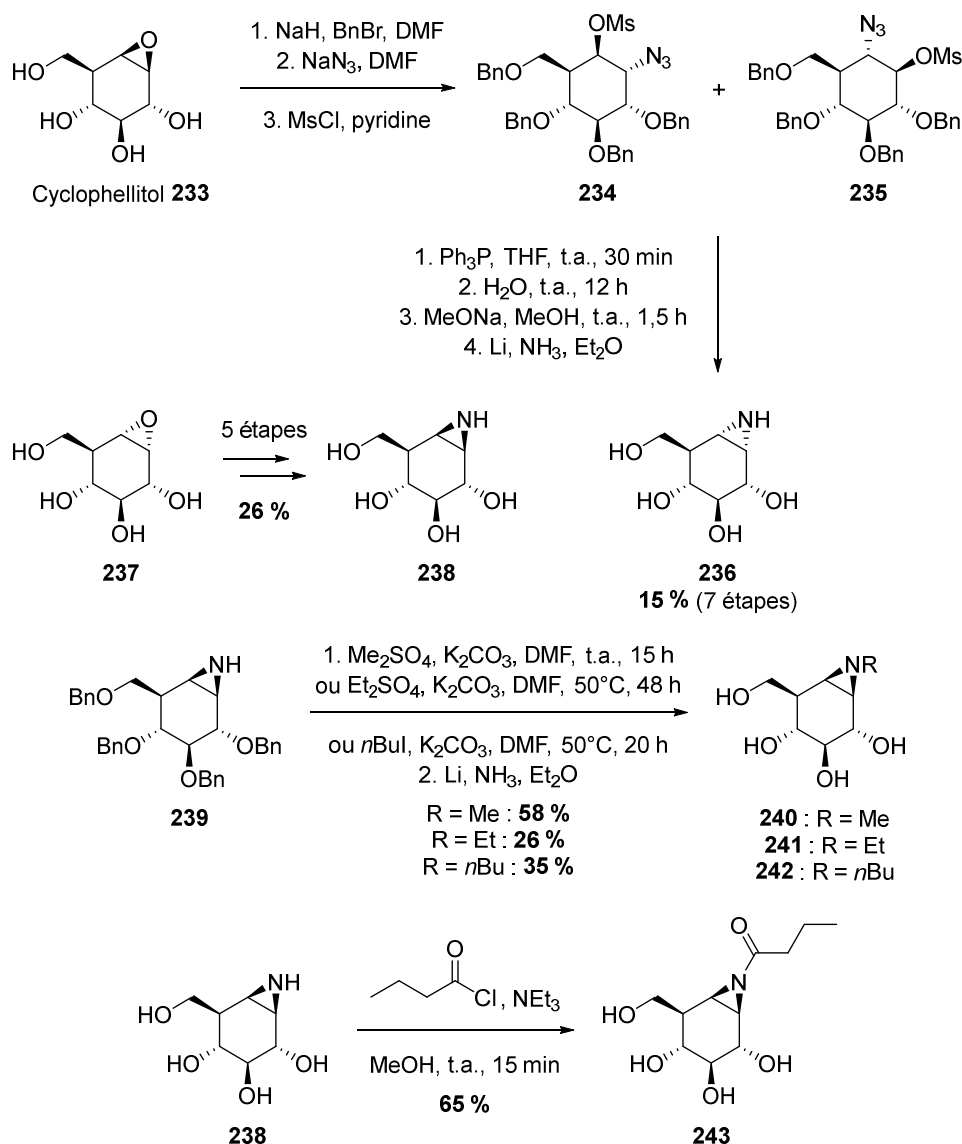


Schéma 40 – Cyclophellitol aziridines synthétisées par le groupe de Tatsuta

L'activité biologique de ces cyclophellitol aziridines a été évaluée sur les glucosidases. Si aucune inhibition significative n'est observée vis-à-vis de l' α -glucosidase de levure de boulanger, tous ces composés – à la notable exception du dérivé *N*-éthylé **241** – sont des inhibiteurs de la β -glucosidase d'amande. Les cyclophellitol aziridines non substitué **238** et *N*-acylée **243** se sont révélées les plus efficaces : $IC_{50}(\mathbf{238}) = 0,22 \mu\text{g/mL}$, $IC_{50}(\mathbf{243}) = 0,3 \mu\text{g/mL}$. La *N*-alkylation [$IC_{50}(\mathbf{242}) = 1,3 \mu\text{g/mL}$, $IC_{50}(\mathbf{240}) = 24 \mu\text{g/mL}$] ou l'inversion de la configuration de l'aziridine [$IC_{50}(\mathbf{236}) = 32 \mu\text{g/mL}$] apparaissent défavorables.^{185,186}

Overkleeft *et al.* ont également travaillé sur ce type d'iminosucres bicycliques, auquel ils ont récemment consacré une revue.¹⁸⁷ Une stratégie de synthèse alternative pour la cyclophellitol aziridine **238** a ainsi été développée (Schéma 41).¹⁸⁸ À partir du méthyl xylofuranoside **244**, le cyclohexène **246** est obtenu en sept étapes *via* l'aldéhyde γ,δ -insaturé **245**. L'introduction de l'atome d'azote s'effectue par action du trichloroacétonitrile en milieu basique, suivie d'une iodation pour conduire au trichloroacétimide **247**. L'hydrolyse acide de ce groupement trichloroacétimide permet une aziridination en milieu basique produisant – après déprotection – la cyclophellitol aziridine **238**. Les dérivés **248** à **250** sont obtenus *via* des séquences similaires.^{189–191}

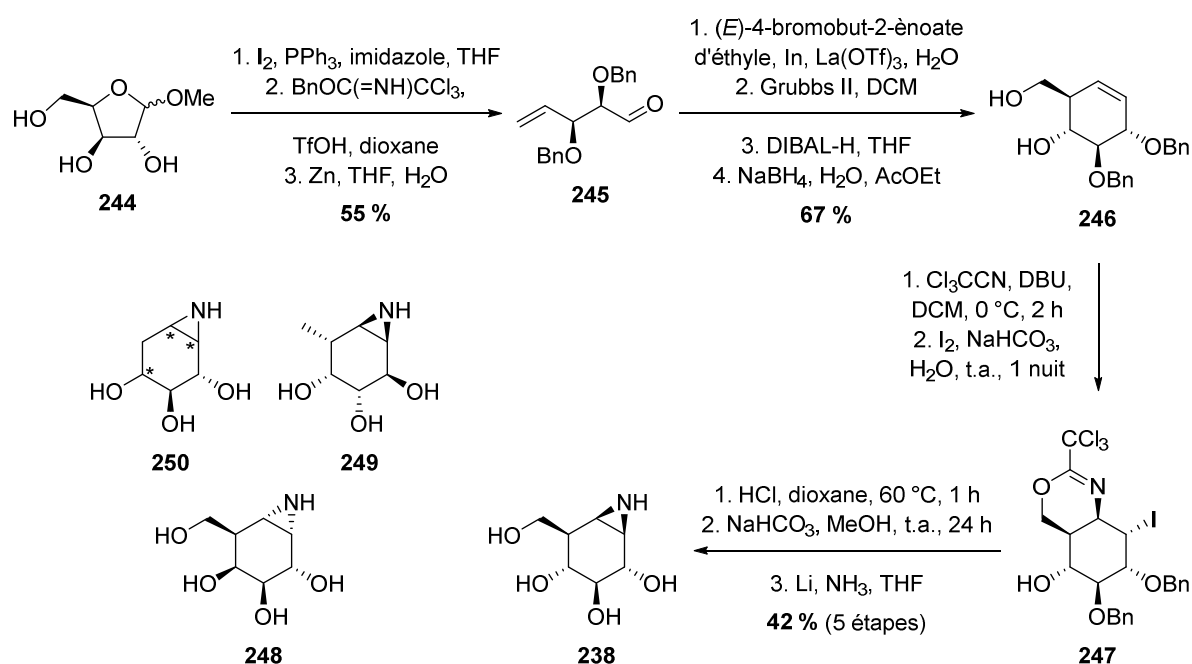
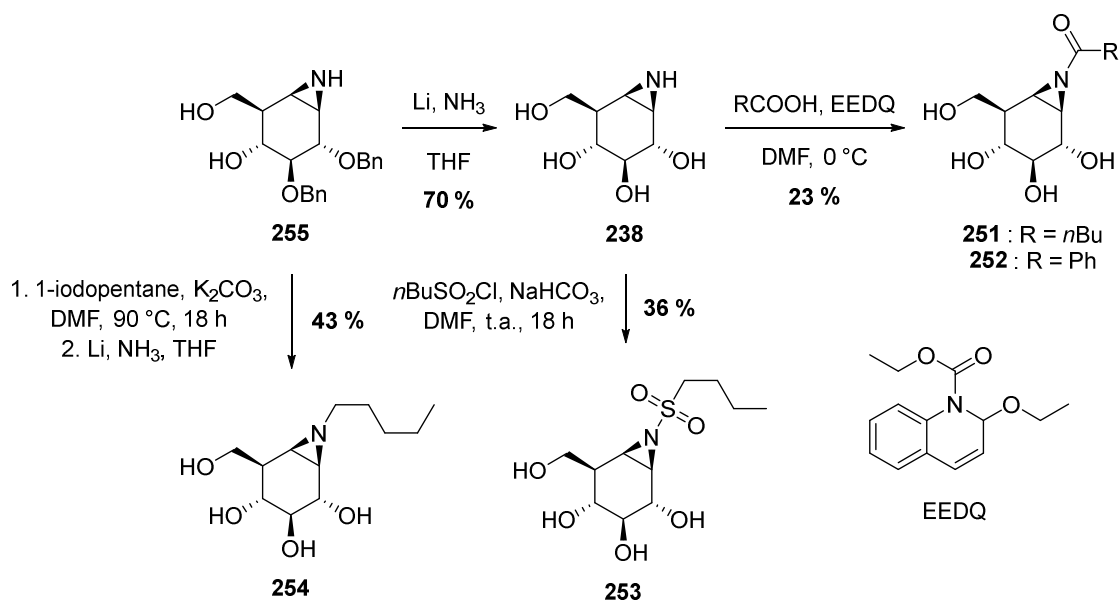


Schéma 41 – Synthèse alternative de dérivés aziridiniques du cyclophellitol développée par Overkleeft *et al.*

Les cyclophellitol aziridines *N*-substituées **251** à **254** ont été synthétisées à partir des composés **238** ou **255** – intermédiaire dans la conversion de **247** en **238** (Schéma 42).¹⁹² Les propriétés inhibitrices de ces quatre cyclophellitol aziridines *N*-substituées ont été évaluées vis-à-vis des β -glucosidases humaines avec rétention de configuration GBA, GBA2 et GBA3. Toutes se sont révélées actives sur les trois enzymes, avec des valeurs d' IC_{50} de l'ordre du μM au nM ; le composé **254**, en particulier, constitue un puissant inhibiteur irréversible de GBA2 ($IC_{50} = 3 \text{ nM}$).¹⁹²

Schéma 42 – Cyclophellitols aziridines *N*-substitués synthétisés par Overkleeft *et al.*

Les dérivés aziridiniques du cyclophellitols **238**, **248** et **249** ont été conjugués à un motif bore-dipyrométhène (BODIPY) en vue d'une utilisation en tant que sonde d'activité glycoenzymatique (Schéma 43).¹⁹³ Ces trois analogues bicycliques d'iminosucres sont ainsi *N*-alkylés ou -acylés avec une chaîne porteuse d'un groupe azoture, permettant une réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre (CuAAC) avec un motif BODIPY porteur d'une fonction alcyne pour conduire aux sondes telles que le composé **256**.

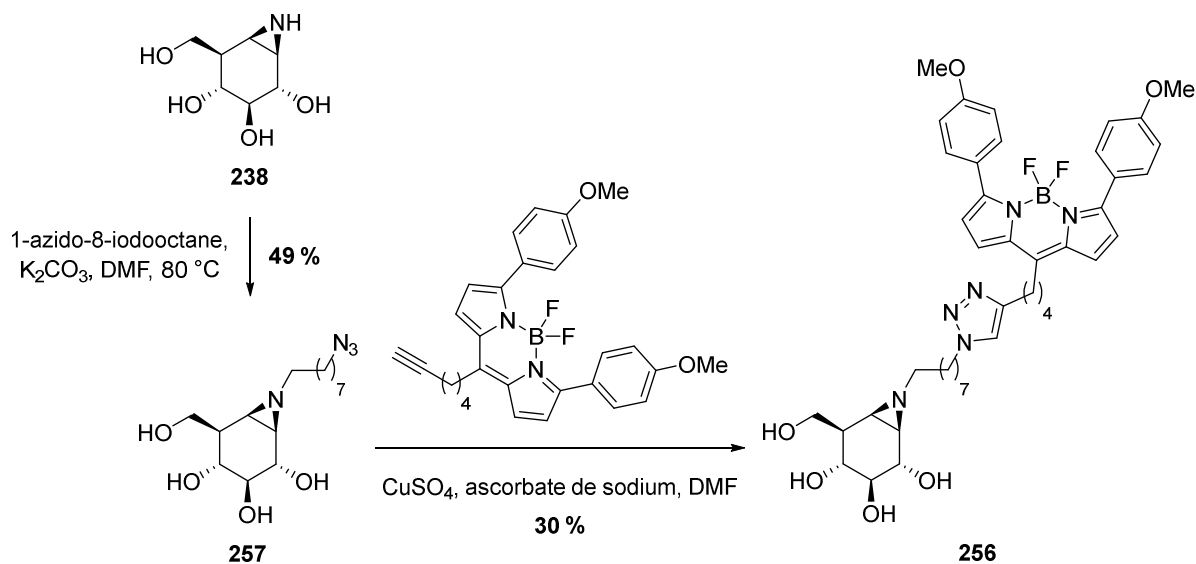


Schéma 43 – Exemple de synthèse d'une sonde d'activité glycoenzymatique

2.2.11. Squelette 6-azabicyclo[3.1.0]hexane

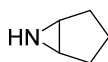


Figure 43 – Squelette 6-azabicyclo[3.1.0]hexane

Le groupe de Burger a décrit une synthèse photochimique d'aminocyclopentitols (Schéma 44).¹⁹⁴ La photolyse en milieu basique aqueux du chlorure de pyridinium **258** produit ainsi l'alcool allylique azabicyclique **259** qui est ensuite dihydroxylé pour conduire aux azabicyclotétrols **260** et **261** – ce dernier étant obtenu sous la forme d'un mélange racémique. Ganem *et al.* ont utilisé la même stratégie pour synthétiser les composés **262** et **263** (Schéma 44).¹⁹⁵

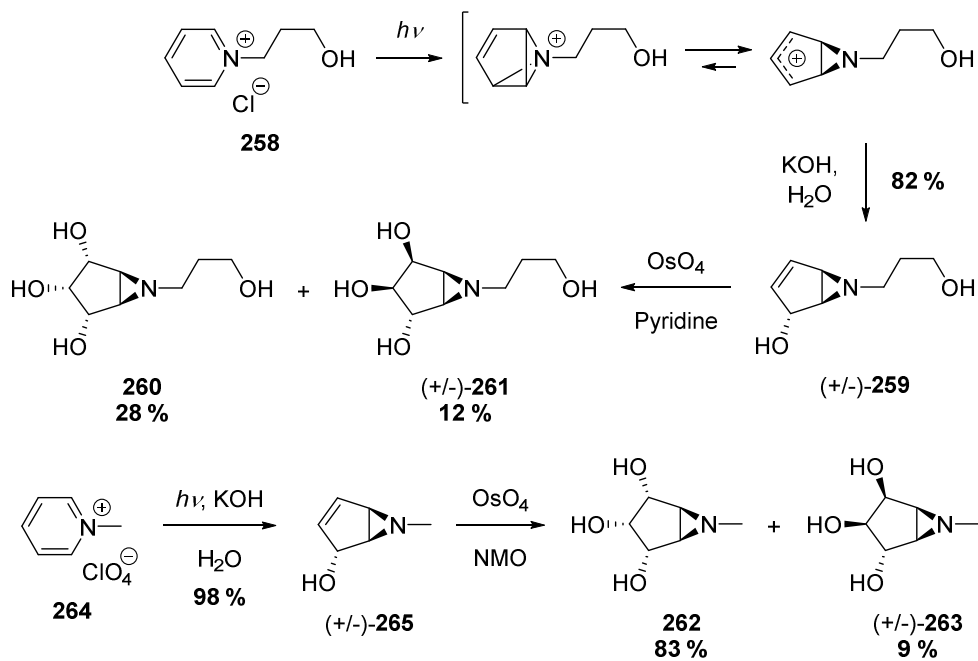


Schéma 44 – Synthèse photochimique d'aminocyclopentitols

Si aucune activité inhibitrice de la part du composé **262** n'a été observée vis-à-vis des diverses glycosidases testées, le composé **263** constitue un inhibiteur spécifique de l' α -mannosidase de Jack bean ($K_i = 8,0 \mu\text{M}$).¹⁹⁵

Le groupe de Bols a publié la synthèse des aziridines bicycliques **266** et **267** (Schéma 45).¹⁹⁶

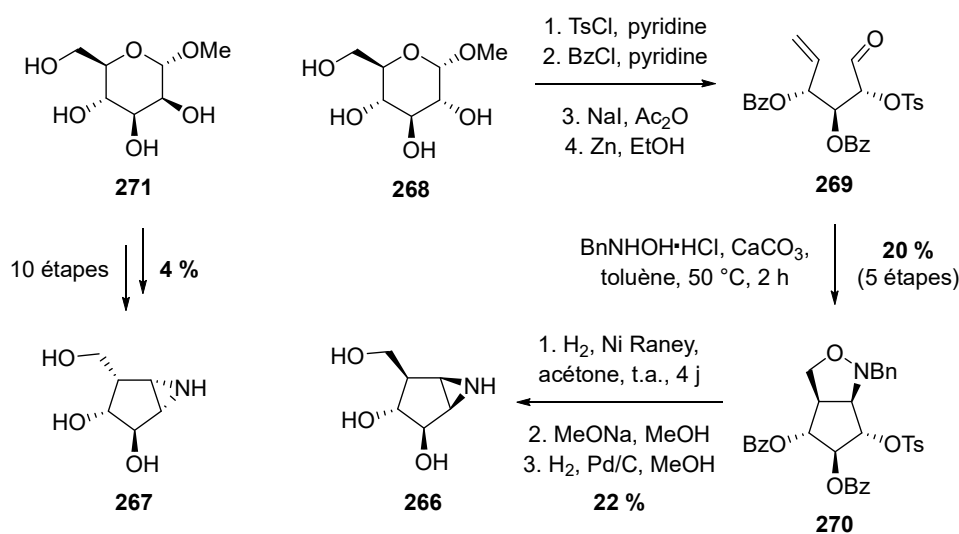


Schéma 45 – Synthèse des aziridines bicycliques **266** et **267**

À partir du méthyl α -D-glucopyranoside **268**, l'alcène **269** est obtenu en quatre étapes. L'introduction de l'atome d'azote s'effectue par condensation de la *N*-benzylhydroxylamine, suivie de la formation du motif cyclopentane par cycloaddition 1,3-dipolaire – produisant l'oxa-azabicyclic **270** avec un bon rendement. La coupure réductrice du lien N-O induit une cyclisation spontanée qui, après déprotection, conduit à l'aziridine bicyclique **266**. Le composé **267** est obtenu selon une séquence de synthèse similaire.

L'azabicyclotriol **266** constitue un analogue bicyclique de l'IFG **38** (Figure 16). Contrairement à cette dernière (puissant inhibiteur de β -glycosidases),¹⁹⁷ le composé **266** ne présente cependant aucune activité inhibitrice ; ce résultat semble donc indiquer que la conformation adoptée par l'IFG **38** lorsqu'elle se lie à une enzyme diffère de celle découlant du squelette bicyclique de **266**.¹⁹⁶

3. Récapitulatif

Les iminosucres constituent une classe de glycomimétiques caractérisés par la présence d'un atome d'azote à la place de l'oxygène endocyclique. De cette substitution – qui implique une protonation à pH physiologique – découlent des interactions plus ou moins fortes avec les enzymes comportant des résidus carboxylates dans leur site actif, parmi lesquelles figurent notamment les glycosidases. La grande diversité structurale des iminosucres naturels se traduit par un large spectre de cibles potentielles, ce qui leur confère un intérêt thérapeutique certain pour le traitement de nombreuses maladies découlant d'un dysfonctionnement enzymatique – telles que les maladies lysosomales ou la mucoviscidose.

Compte-tenu de cet intérêt, il n'est guère surprenant que la synthèse d'iminosucres non naturels soit un domaine de recherche très actif – avec en ligne de mire l'obtention de composés non seulement les plus actifs mais également les plus sélectifs possible. L'une des approches envisagées pour atteindre cet objectif consiste à concevoir des structures conformationnellement contraintes, *via* par exemple un squelette bicyclique. Les étapes clés des séquences développées dans ce cadre sont celles permettant l'introduction de l'atome d'azote ainsi que la formation – simultanée ou non – des deux cycles :

- En série spiranique (Figure 44, Figure 45), dans la plupart des cas, la stratégie s'appuie sur un substrat (composé de type sucre, dérivé du cyclopentane) comprenant l'un de ces deux cycles déjà formé. Les deux principales méthodes employées pour introduire l'azote sont l'azidation et la condensation de l'hydroxylamine sur un aldéhyde suivie par la conversion de l'hydroxylimine résultante en nitrile. La fermeture du second cycle s'effectue généralement *via* une substitution nucléophile, parfois induite par la réduction *in situ* d'un azoture ou d'un groupe nitro.
- En série bicyclique accolée (Figure 46, Figure 47), dans de nombreux cas, le premier cycle est également préformé ; il existe cependant plusieurs exemples de recours à une cycloaddition 1,3-dipolaire ou à une cyclisation impliquant des éthyléniques (Diels-Alder, RCM). De même, l'atome d'azote est souvent déjà présent sur le substrat ; dans le cas contraire, il est là encore principalement introduit par condensation d'une amine sur un dérivé carbonyle (généralement dans le cadre d'une amination réductrice) ou par

azidation. Les substitutions nucléophiles (parfois induites par une réaction préalable de Staudinger) demeurent fréquemment employées pour former le second cycle tandis que les lactamisations sont naturellement privilégiées vis-à-vis des structures comportant un tel motif ; on compte en outre plusieurs exemples d'amination réductrice ainsi que quelques Diels-Alder.

Il est à noter que, à notre connaissance et nonobstant nos propres travaux en la matière, aucune synthèse d'analogue d'iminosucre basé sur un squelette 5-azaspiro[3.4]octane ou 6-azabicyclo[3.2.0]heptane n'a été publiée à ce jour. Par ailleurs, si les RCM sont bien représentées parmi les séquences décrites ci-avant, une cyclisation de type 4-*exo*-trig n'a été utilisée qu'une seule fois sur l'ensemble desdites séquences ; enfin, aucune d'entre elles n'exploite une réaction de C-H amination pour introduire l'atome d'azote et pas davantage une aldolisation de type Mukaiyama pour former la structure bicyclique.

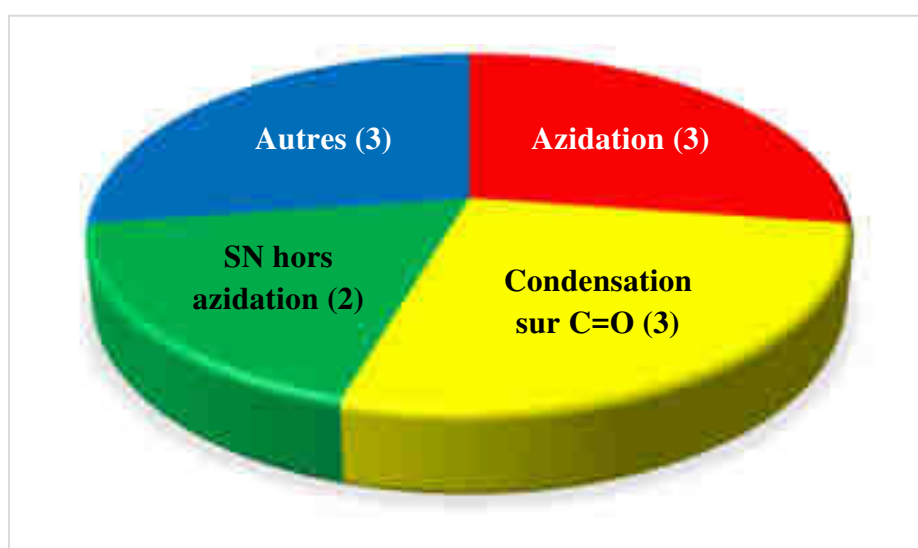


Figure 44 – Méthodes d'introduction de l'atome d'azote en série spiranique

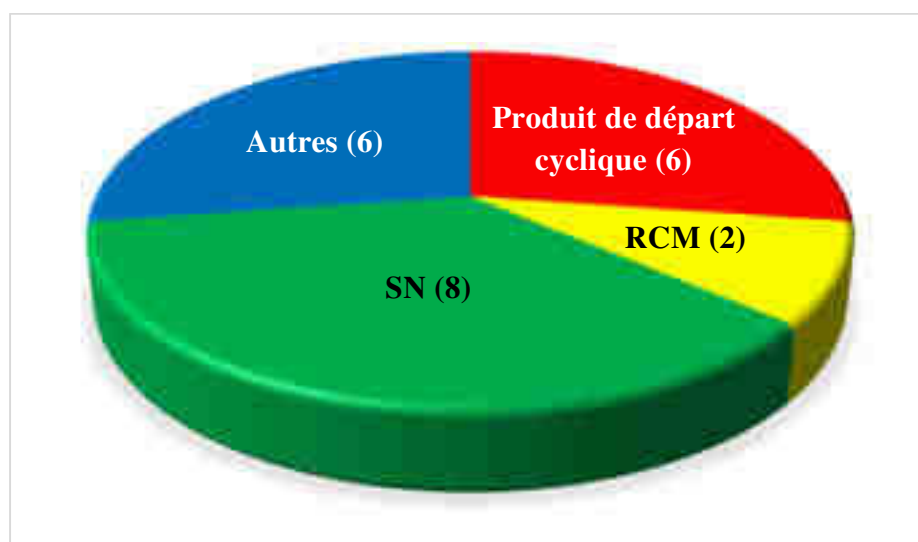


Figure 45 – Méthodes de cyclisation en série spiranique

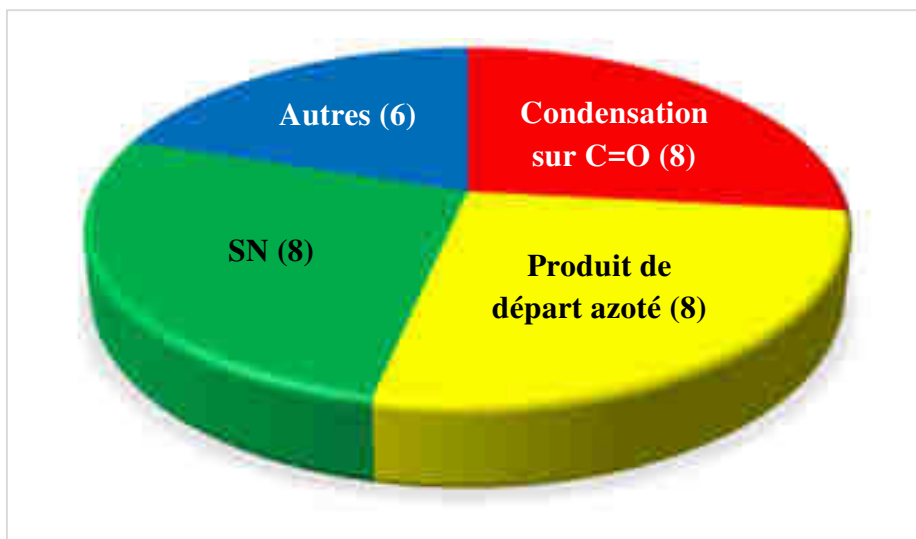


Figure 46 – Méthodes d'introduction de l'atome d'azote en série bicyclique accolée

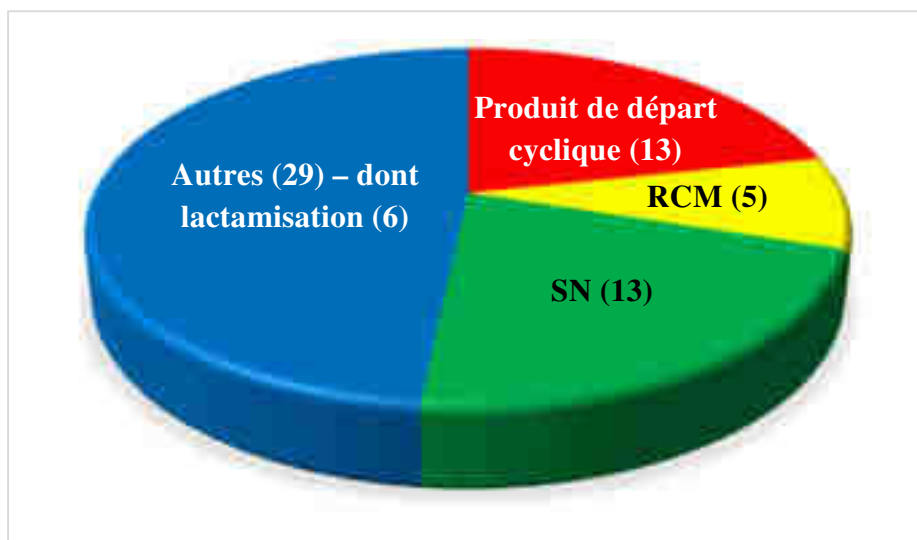


Figure 47 – Méthodes de cyclisation en série bicyclique accolée

Chapitre II :
Analogues spiraniques
d'iminosucres

—

squelette
5-azaspiro[3.4]octane

1. Analyse rétrosynthétique

Le premier objectif de ces travaux de thèse consiste en l'obtention d'analogues spiraniques d'iminosucres basés sur un squelette 5-azaspiro[3.4]octane (**Figure 48**).



Figure 48 – Squelette 5-azaspiro[3.4]octane

La stratégie envisagée pour la synthèse des composés cibles de type **A** est la suivante (**Schéma 46**) :

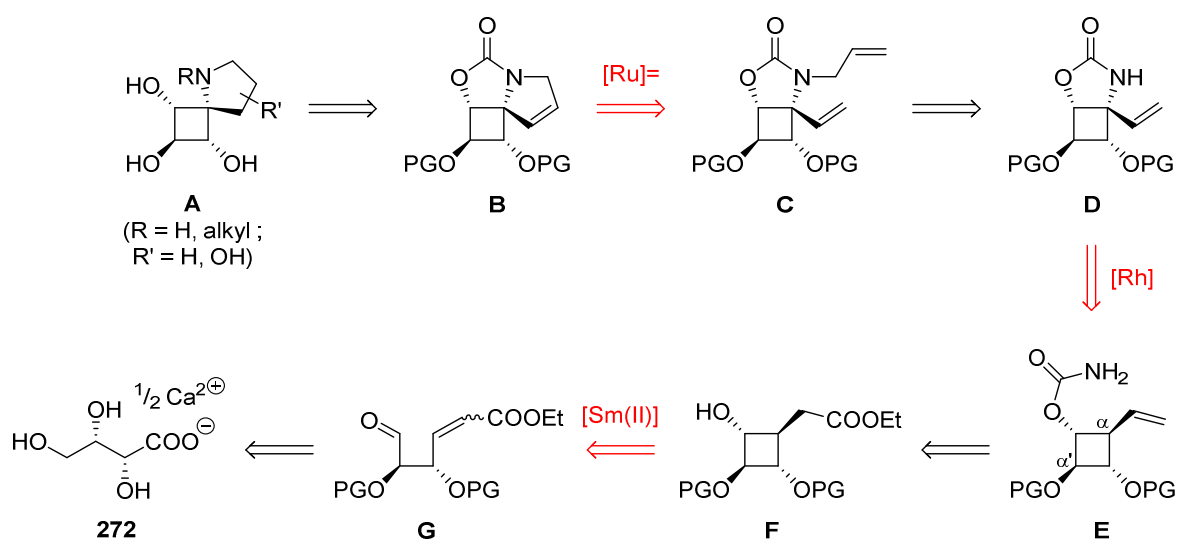


Schéma 46 – Rétrosynthèse des analogues spiraniques d'iminosucres de type **A**

Les dérivés azaspiraniques polyhydroxylés de type **A** pourraient ainsi être obtenus à partir du précurseur commun **B**, par réduction ou oxydation de la double liaison suivie du retrait des groupes protecteurs ainsi que de la fonction carbamate. Le composé tricyclique **B** serait pour sa part généré lors d'une première étape clé : une RCM permettant la formation du motif pyrrolidine du squelette 5-azaspiro[3.4]octane, porteur de la double liaison nécessaire à la fonctionnalisation ultérieure, à partir du diène **C** – lui-même produit par *N*-allylation de l'oxazolidinone bicyclique **D**. Cette séquence finale de la synthèse sera détaillée dans la section 4. **Synthèse des spiro-iminosucres**.

L'application de la stratégie décrite ci-avant requiert l'introduction préalable d'un atome d'azote sur le futur carbone spiranique. La deuxième étape clé de cette séquence consisterait ainsi en une réaction de C-H amination catalysée par un complexe de rhodium, permettant l'introduction susmentionnée avec complète rétention de configuration – ce qui se traduirait par l'obtention de l'azabicycle **D** à partir du carbamate **E**. Les travaux portant sur cette étape centrale seront présentés dans la section 3. **Étude de la réaction de C-H amination**.

Le contrôle de la régiosélectivité de cette réaction serait assuré par le choix judicieux des fonctions présentes sur chaque position du cyclobutane : celle sur laquelle doit s'effectuer

la C-H amination serait ainsi activée par un groupement vinyle – lequel constituerait en outre le premier partenaire de cyclisation par RCM ; la source d’azote serait générée par conversion en carbamate de l’alcool situé en α du futur centre spiranique, les carbamates formant préférentiellement un cycle à cinq membres lorsqu’ils sont engagés dans une réaction de C-H amination ; les alcools restants seraient protégés par des groupements électroattracteurs afin de défavoriser l’insertion de l’atome d’azote dans la liaison C-H située en α du carbamate. L’ensemble de ces fonctionnalisations et protections conduirait à l’obtention du carbamate **E** à partir du cyclobutanol **F**. Ce motif cyclobutane **F** présentant la stéréochimie désirée pourrait quant à lui être formé lors d’une troisième étape clé : la cyclisation radicalaire de l’aldéhyde γ,δ -insaturé **G**, induite par un dérivé de samarium(II). Cet aldéhyde γ,δ -insaturé serait enfin synthétisé à partir du sel de calcium de l’acide L-thréonique **272**, l’éthylénique – premier partenaire de cyclisation radicalaire – étant généré par réaction de Wittig et le carbonyle – second partenaire de cyclisation radicalaire – par oxydation de Swern. Cette séquence initiale de la synthèse, ainsi que celle de composés modèles, sera décrite dans la section 2. **Synthèse des précurseurs de C-H amination.**

Bien que le sel de calcium de l’acide L-thréonique **272** – substrat initial de cette séquence de synthèse – soit commercial, il est également possible de le préparer en une étape à partir de l’acide L-ascorbique **273** (vitamine C) en appliquant le protocole mis au point par Eschenmoser *et al.* (Schéma 47).¹⁹⁸

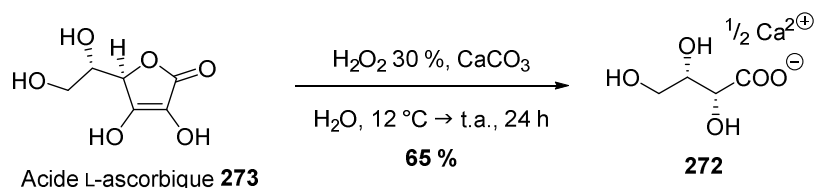


Schéma 47 – Synthèse du sel de calcium de l’acide L-thréonique **272** à partir de l’acide L-ascorbique **273**

2. Synthèse des précurseurs de C-H amination

2.1. Synthèse du carbamate polyhydroxylé

La synthèse du carbamate **285** (Schéma 53) a précédemment été développée au sein du laboratoire.^{199,200} Elle comprend trois parties : une séquence initiale d’obtention du précurseur de cyclisation radicalaire **278** à partir du sel de calcium de l’acide L-thréonique **272** (Schéma 48) suivie de l’étape clé de formation du motif cyclobutane **280** (Schéma 49), puis une séquence finale de modification des fonctions et groupes protecteurs présents sur le cyclobutane **280** ainsi généré pour conduire au carbamate **285** (Schéma 53).

2.1.1. Synthèse du précurseur de cyclisation radicalaire

Les trois premières étapes de cette séquence de synthèse visent à la protection des deux alcools secondaires de l’acide L-thréonique. Le sel de calcium de sa base conjuguée **272**

est ainsi converti en sa forme acide par action d'une résine échangeuse de cations sous forme protonée ; l'utilisation d'une telle résine en tant qu'agent acidifiant permet de piéger les ions calcium libérés lors de la substitution ionique, évitant ainsi la purification intermédiaire de l'acide L-thréonique – composé très polaire. Un tel procédé est décrit en employant la résine DOWEX 50WX4-50¹⁹⁸ ; l'Amberlite IR120 constitue une alternative plus économique, tout en conservant une efficacité similaire. L'acide L-thréonique résultant subit ensuite une lactonisation catalysée par l'acide paratoluènesulfonique (APTS) monohydraté pour former la lactone **274**. Potentiellement instable, cet intermédiaire n'est pas isolé et est immédiatement engagé dans une étape de protection par action de l'oxyde d'argent(I) et du bromure de benzyle,²⁰¹ produisant la lactone benzylée **275**. Compte-tenu du coût inhérent à l'emploi d'Ag₂O, une diminution du nombre d'équivalents (éq.) de 4 à 2,4 ainsi que des conditions alternatives – benzylation en milieu basique (NaH, BnBr) ou acide (TfOH, trichloroacétimide de benzyle) – ont été envisagée mais leur mise en œuvre s'est révélée infructueuse dans tous les cas.

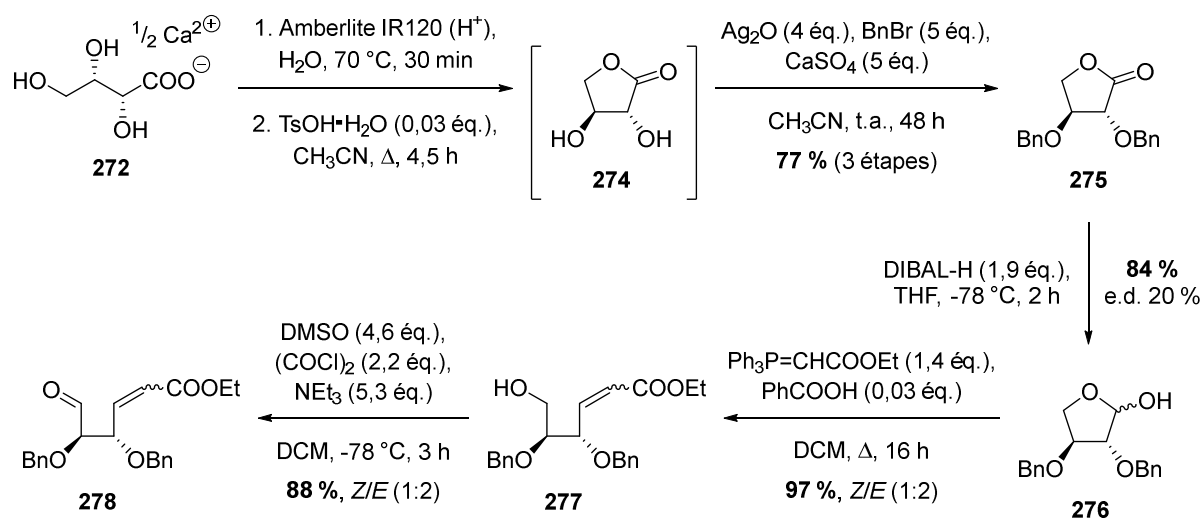


Schéma 48 – Synthèse du précurseur de cyclisation radicalaire **278**

Les trois étapes suivantes permettent la formation des deux partenaires de cyclisation radicalaire. Après réduction par le DIBAL-H de la lactone **275**, le lactol **276** est engagé dans une réaction de Wittig en présence d'acide benzoïque – catalysant l'ouverture du lactol – pour générer l'ester α,β -insaturé **277** avec un rapport *Z/E* (1:2). Le motif carbonyle – second partenaire de cyclisation – est obtenu par oxydation de Swern de l'alcool libre de **277** en aldéhyde γ,δ -insaturé **278**. Ce composé étant susceptible de subir une élimination spontanée d'alcool benzylique pour former le sous-produit intégralement conjugué **279** (Figure 49), il est nécessaire d'effectuer une purification rapide par chromatographie flash automatique afin d'éviter une exposition trop longue à la silice (milieu acide, catalysant l'élimination).

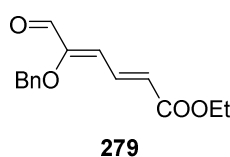


Figure 49 – Sous-produit observé lors de l'oxydation de Swern

Afin de disposer d'une quantité de précurseur suffisante pour la suite de la synthèse, il a été nécessaire de reproduire cette séquence à plus grande échelle que celle de sa mise au point (Tableau 1).

Tableau 1 – Synthèse du précurseur des composés cibles

	Réaction	Développement ^{199,200}		« Scale-up »	
		Masse de substrat	Rendement	Masse de substrat	Rendement
1	<p>272 $\xrightarrow{1/2 \text{ Ca}^{2+}}$ 275</p>	2,00 g	79 %	10,0 g	77 %
2	<p>275 \rightarrow 276</p>	1,37 g	85 %	7,16 g	84 %
3	<p>276 \rightarrow 277</p>	1,85 g	97 %	6,19 g	97 %
4	<p>277 \rightarrow 278</p>	685 mg	79 %	1,00 g	88 %
				2,00 g	65 % ^a

^a Obtenu en mélange avec 17 % de substrat et 5 % de sous-produit **279**.

Pour la formation de la lactone **275**, sa réduction en lactol **276** et la réaction de Wittig conduisant au composé **277**, la quantité de substrat engagé peut ainsi être multipliée par un facteur trois à cinq avec une conservation du rendement (Tableau 1, entrées 1 à 3) sans qu'il s'avère nécessaire d'effectuer de modifications par rapport à la séquence initiale. Pour l'oxydation de Swern, en revanche, la sensibilité de l'aldéhyde **278** constitue un obstacle à l'augmentation d'échelle : lorsque la réaction est effectuée sur une quantité de substrat trop importante, le sous-produit **279** commence en effet à se former avant que l'alcool **277** ne soit totalement oxydé (Tableau 1, entrée 4).

2.1.2. Formation du motif cyclobutane

La fermeture du motif cyclobutane s'effectue *via* une cyclisation radicalaire entre l'aldéhyde et l'alcène conjugué présents dans le composé **278**, induite par le diiodosamarium en présence de bromure de lithium et d'hexafluoroisopropanol (HFIP), pour conduire au cyclobutanol **280** – unique diastéréoisomère obtenu à l'issue de la réaction (Schéma 49).^{199,200}

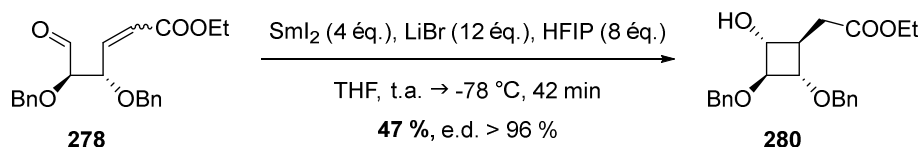
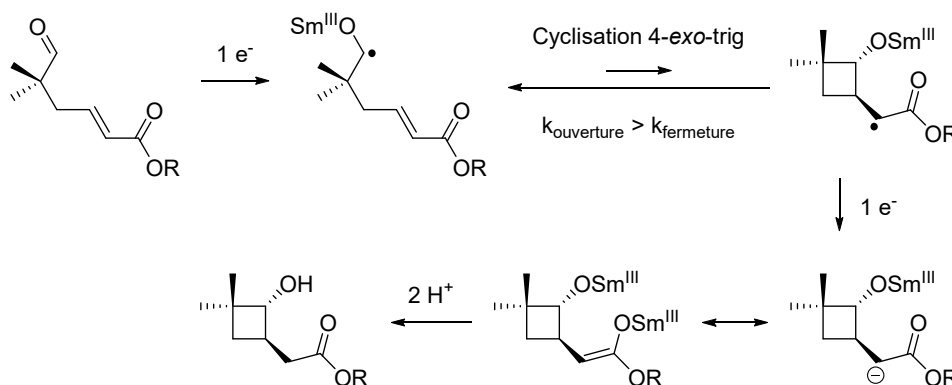


Schéma 49 – Formation du motif cyclobutane 280

Bien que les conditions de cette cyclisation aient pu être optimisées, sa sensibilité – notamment à la qualité du tétrahydrofurane (THF) – la rend délicate à mettre en œuvre. Son issue dépend également de la quantité de substrat engagé : le rendement de 47 % présenté ci-dessus correspond ainsi à une réaction effectuée sur 220 mg d'aldéhyde **278**, le meilleur résultat obtenu au sein du laboratoire (67 %) l'ayant été à moitié moindre échelle (110 mg).

L'état d'oxydation préférentiel du samarium étant Sm^{3+} , SmI_2 constitue un agent de réduction par transfert monoélectronique : $E^0(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+}) = -1,33 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ dans le THF.²⁰² L'instabilité de l'état d'oxydation Sm^{2+} rend le SmI_2 sensible à la lumière et à l'oxygène ; les réactions impliquant ce composé doivent donc être effectuées dans le noir et dans des solvants distillés et dégazés.

La formation d'un cyclobutane *via* une cyclisation radicalaire carbonyle-alcène a notamment été étudiée par le groupe de Procter, qui a publié une revue portant sur cette réaction.²⁰³ Le principal mécanisme envisagé est de type « *carbonyl first* » (Schéma 50). Dans ce cas, un premier équivalent de SmI_2 réduit l'aldéhyde pour former un radical cétyle. S'ensuit une cyclisation de type 4-*exo-trig* produisant le cycle à quatre membres sous la forme d'un radical cyclobutylméthyle ; cette réaction est réversible, l'ouverture étant plus rapide que la fermeture ($k_{\text{ouverture}} \approx 4,7 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1} > k_{\text{fermeture}} \approx 1 \text{ s}^{-1}$) en raison de la forte tension interne inhérente au motif cyclobutane. Un autre transfert monoélectronique de la part d'un deuxième équivalent de SmI_2 convertit alors le radical cyclobutylméthyle en énolate ($k_{\text{réduction}} = 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), déplaçant l'équilibre de la réaction de cyclisation vers la formation du cyclobutane. L'énolate est enfin protoné pour conduire au produit de cyclisation.

Schéma 50 – Mécanisme de cyclisation radicalaire carbonyle-alcène de type « *carbonyl first* »

Le mécanisme de type « *alkene first* » constitue une alternative potentielle (Schéma 51), la stéréochimie de la double liaison n'ayant alors pas d'influence sur l'issue de la réaction. Dans ce cas, le premier transfert monoélectronique s'effectue sur l'alcène – induisant une cyclisation par attaque radicalaire ou anionique de l'aldéhyde. Un second transfert monoélectronique suivi d'une double protonation conduit au produit de cyclisation.

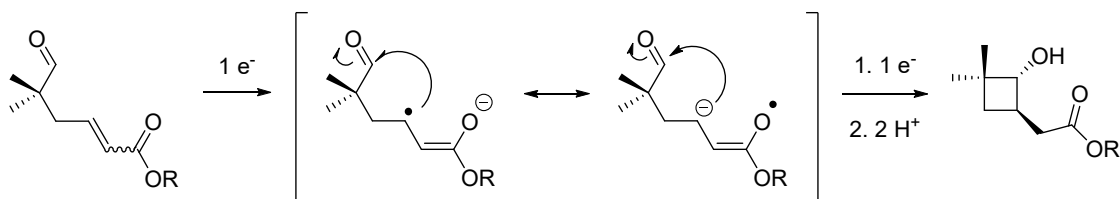


Schéma 51 – Mécanisme de cyclisation radicalaire carbonyle-alcène de type « alkene first »

La diastéréosélectivité *trans* observée lors de cette réaction de cyclisation peut être expliquée à l'aide des structures de type Beckwith pour l'état de transition (Schéma 52).²⁰⁴ La répulsion électrostatique existant entre le cétyle alcoxyde et la densité électronique qui se développe en α du groupement électroattracteur défavorise la structure *syn*, qui conduit au produit *cis*, par rapport à la structure *anti*, qui conduit au produit *trans*. De plus, en présence d'un groupement benzyle, il existe une répulsion électrostatique supplémentaire entre ce groupement et le cétyle alcoxyde qui défavorise la structure *syn,anti* conduisant au produit *cis,trans* par rapport à la structure *anti,anti* conduisant au produit *trans,trans*.

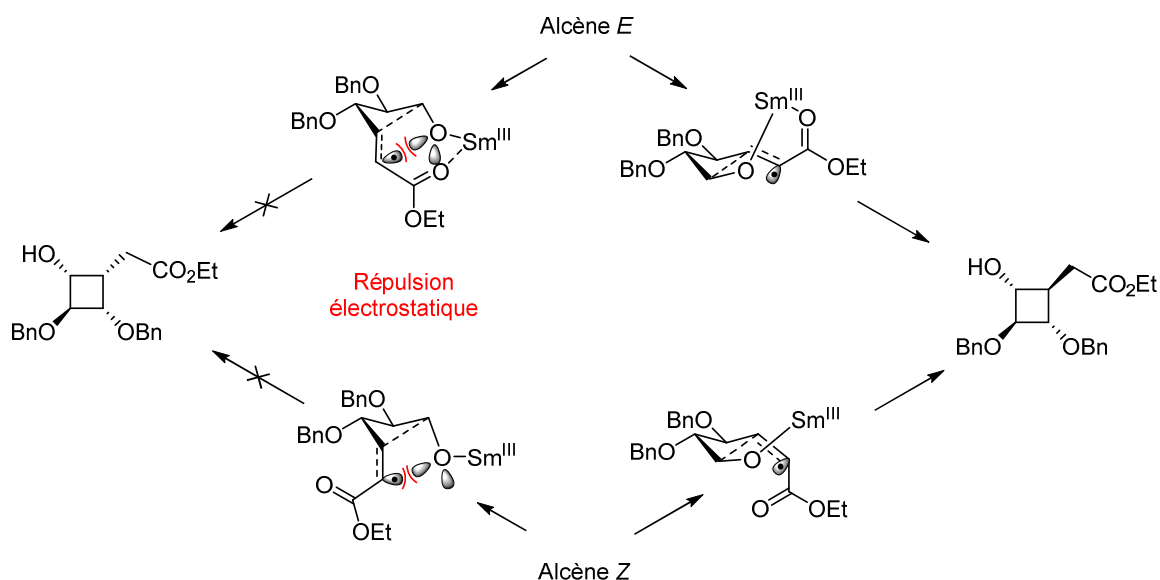


Schéma 52 – Influence de la répulsion électrostatique selon le modèle de Beckwith

De fait, quelle que soit la stéréochimie de la double liaison de l'aldéhyde γ,δ -insaturé **278**, le produit obtenu après cyclisation radicalaire est toujours le cyclobutanol **280** – et ce avec un rendement similaire dans les deux cas. Compte-tenu de ce résultat, il n'est pas nécessaire de séparer les deux produits formés lors de la réaction de Wittig – dont le mélange peut donc être directement engagé dans l'oxydation de Swern puis la cyclisation au SmI_2 .

Kagan et Procter ont par ailleurs étudié l'influence d'additifs – tels que les bases de Lewis, les sources de protons et les sels inorganiques – sur les réactions exploitant le SmI_2 .^{205,206} Dans le cas de l'aldéhyde γ,δ -insaturé **278**, les conditions optimales – 8 équivalents de HFIP et 12 équivalents de LiBr – sont inspirées de celles décrites par Gilles et Py pour le couplage intermoléculaire de nitrones et d'esters α,β -insaturés et β -silylés.²⁰⁷ Le groupe de Flowers a montré que LiBr améliorerait les propriétés réductrices de SmI_2 en abaissant son potentiel d'oxydation : $E^0(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+}) = -1,98 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ en présence de 12 équivalents de ce sel (contre $-1,33 \text{ V}$ pour le SmI_2 seul).²⁰⁸ L'hypothèse avancée afin d'expliquer ce résultat est la formation *in situ* de SmBr_2 à partir de SmI_2 et LiBr. Le cation

lithium joue également un rôle en activant le motif carbonyle par coordination à l'oxygène, ce qui le rend plus accepteur vis-à-vis du transfert monoélectronique.

2.1.3. Fonctionnalisation du cyclobutane

La dernière partie de cette séquence de synthèse consiste en la conversion du cyclobutanol **280** ainsi obtenu en précurseur de C-H amination. À cette fin, les fonctions présentes sur le motif cyclobutane sont modifiées comme suit (Schéma 53)^{199,200} :

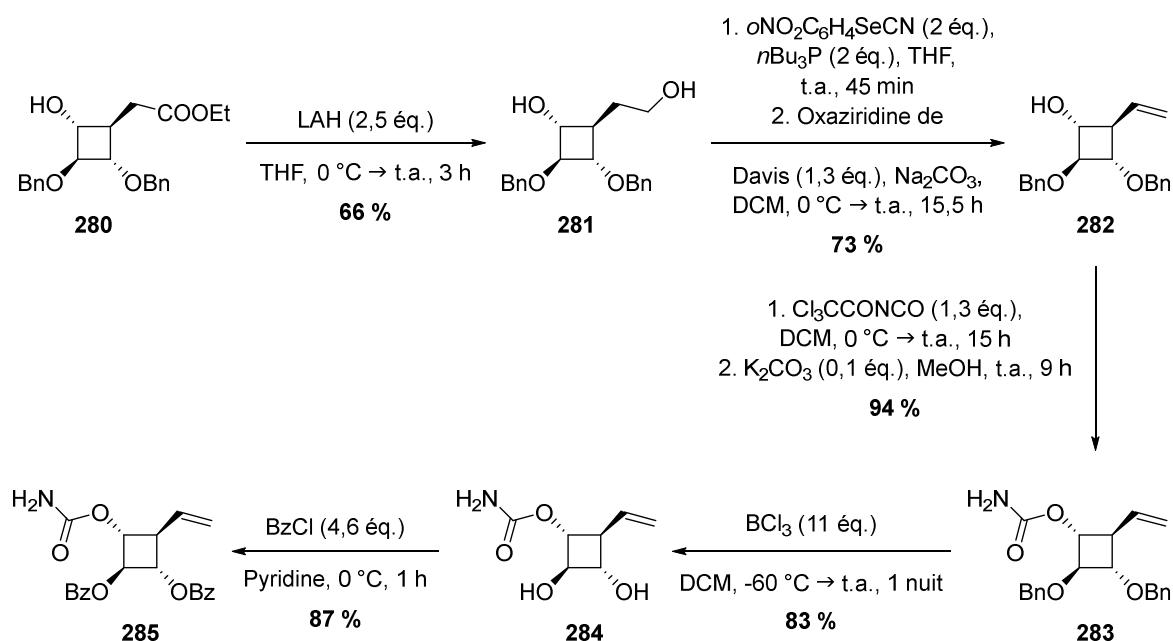


Schéma 53 – Synthèse du carbamate **285**

Dans le composé **280**, le futur carbone spiranique porte un motif ester. Afin de favoriser l'insertion C-H sur cette position, ledit ester est converti en vinyle – groupement activant vis-à-vis de la réaction de C-H amination. Le cyclobutanol **280** est ainsi soumis à l'action du LAH et l'alcool primaire du diol **281** résultant subit une élimination de type Grieco^{209,210} pour former le vinylcyclobutanol **282**. L'oxydant usuel pour cette réaction est l'eau oxygénée ; cependant, dans le cas présent, son utilisation implique un rendement moyen et non reproductible ainsi que l'époxydation partielle de la double liaison du produit d'élimination **282**. H₂O₂ a donc été remplacée par l'oxaziridine de Davis (Figure 50), dont l'emploi pour la formation d'une double liaison par oxydation-élimination sur un composé séléné est décrit dans la littérature²¹¹ ; il est alors nécessaire d'ajouter une base dans le milieu, l'élimination n'étant pas spontanée avec cet oxydant.

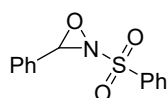


Figure 50 – Oxaziridine de Davis

La source d'azote pour la réaction de C-H amination est introduite *via* la conversion en carbamate de l'alcool libre du vinylcyclobutanol **282**, par action du trichloroacétyl isocyanate suivi du carbonate de potassium dans le méthanol. Le carbamate **283** ainsi obtenu constitue un

précurseur de C-H amination ; cependant, bien qu'un vinyle soit en théorie plus activant qu'un groupement benzyloxy (cf. 3.1. Principe et mécanisme de la C(sp³)-H amination intramoléculaire), les essais effectués sur le composé **283** ont révélé que l'insertion C-H α -éthérée s'effectuait majoritairement au détriment de l'insertion C-H allylique (Schéma 54)¹⁹⁹ – mettant ainsi en évidence la réactivité particulière des cycles à quatre membres dans les conditions de C-H amination.

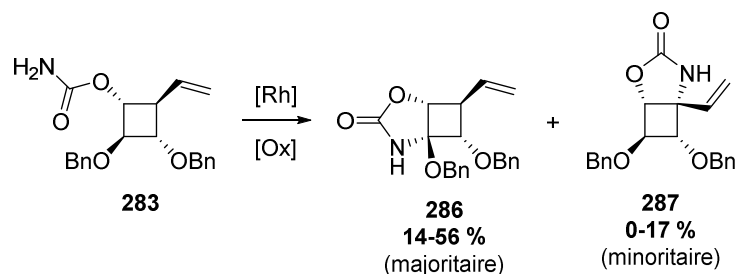


Schéma 54 – Résultats de la réaction de C-H amination effectuée sur le précurseur **283**

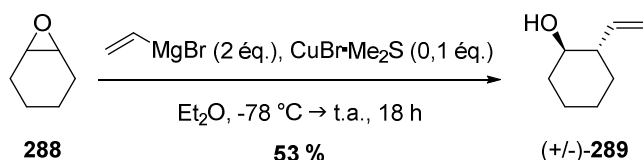
Afin d'obtenir la régiosélectivité désirée, les groupes protecteurs benzyles – à l'effet activant pour la C-H amination – sont donc remplacés par des benzoyles – à l'effet désactivant pour la C-H amination – produisant ainsi le carbamate **285**.

2.2. Synthèse de substrats modèles de C-H amination

La régiosélectivité inattendue ainsi que les faibles rendements observés pour le produit désiré lors des premiers essais de C-H amination illustrent la complexité de cette réaction appliquée à un substrat de type cyclobutane polyhydroxylé. Considérant le nombre d'étapes conduisant à l'obtention dudit substrat ainsi que les quantités limitées à disposition, il apparaît judicieux d'effectuer une étude sur des modèles avant d'en appliquer les conclusions aux précurseurs des spiro-iminosucres. Les produits de C-H amination issus de cette étude pourront en outre servir à leur tour de modèles lors du développement ultérieur de la séquence de synthèse.

Deux types de composés ont été préparés en vue de l'étude modèle : un premier basé sur une structure vinylcyclohexanol dépourvue d'autres substituants afin d'effectuer des essais préliminaires, un second basé sur une structure vinylcyclobutanol substituée afin de conduire une étude sur un substrat qui soit à la fois proche du précurseur des composés cibles et obtenu plus rapidement que celui-ci. Dans ce dernier cas, deux carbamates sont générés afin de tester deux méthodes de C-H amination : l'insertion d'un nitrène catalysée par un complexe de rhodium à partir d'un carbamate non substitué, ou une amination allylique *via* un intermédiaire π -allylpalladium à partir d'un carbamate *N*-tosylé.

La synthèse racémique d'un vinylcyclohexanol *trans* a été décrite par van de Weghe *et al.* (Schéma 55).²¹² L'ouverture de l'oxyde de cyclohexène **288** par le bromure de vinylmagnésium en présence d'un complexe CuBr•Me₂S conduit ainsi au produit *trans* **289** sous forme d'un mélange racémique.

Schéma 55 – Synthèse du vinylcyclohexanol *trans* racémique 289

Ce vinylcyclohexanol **289** est ensuite converti en carbamate **291** dans les mêmes conditions que le vinylcyclobutanol **282** (Schéma 56). Dans un premier temps, l'alcool réagit sur le trichloroacétyl isocyanate pour former le trichloroacétyl carbamate intermédiaire **290** puis le motif trichloroacétyl est retiré par méthanolyse avec assistance basique du carbonate de potassium – formant le précurseur racémique de C-H amination **291** avec un rendement quasi-quantitatif sur les deux étapes.

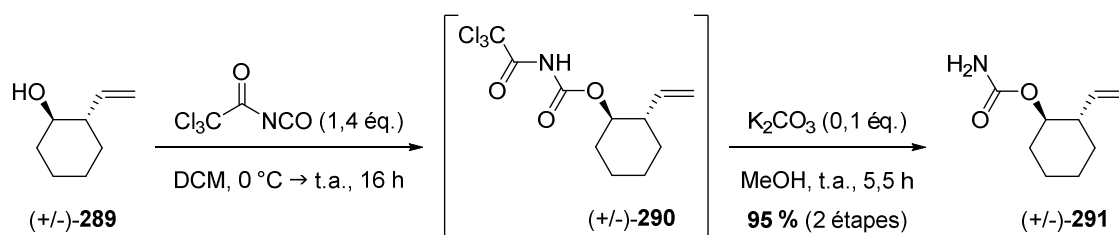
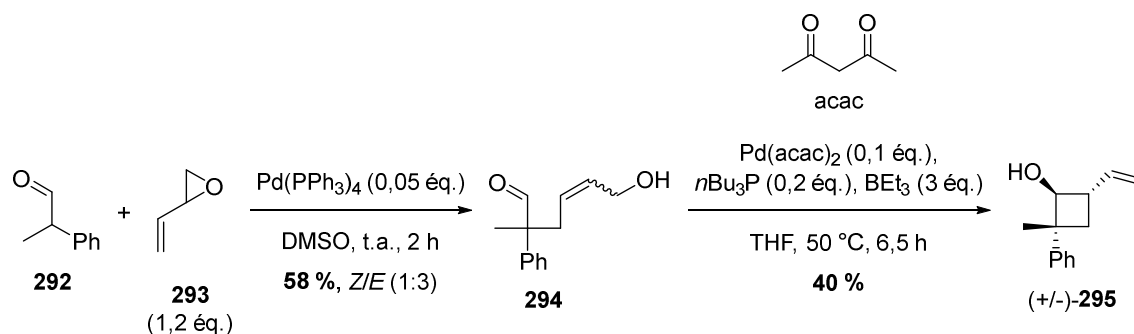


Schéma 56 – Synthèse du précurseur de C-H amination 291

Le carbamate **291** est donc obtenu à partir de l'oxyde de cyclohexène **288** en seulement trois étapes (dont deux enchaînées sans purification intermédiaire), avec un rendement global satisfaisant.

La synthèse des modèles basés sur une structure vinylcyclobutanol s'appuie sur les travaux réalisés par le groupe de Tamaru (Schéma 57),²¹³ portant sur l'allylation de divers aldéhydes – dont le 2-phénylpropanal **292** – par le 2-vinyloxirane **293**. Cet époxyde vinylique constitue un équivalent synthétique du zwitterion **296** (Figure 51). Il joue ainsi le rôle d'électrophile lors d'une première allylation catalysée par un complexe de palladium(0) qui conduit à l'alcool allylique **294**. La conversion de ce dernier en allylborane induit une inversion de polarité permettant une seconde allylation – dans laquelle le fragment issu du 2-vinyloxirane présente cette fois un caractère nucléophile – pour former le vinylcyclobutanol *trans* **295** sous forme d'un mélange racémique, avec un rendement global de 23 % sur les deux étapes.

Schéma 57 – Synthèse du vinylcyclobutanol *trans* racémique 295

- La possibilité de fonctionnaliser des liaisons C-H non-activées sans nécessiter leur transformation préalable en liaisons plus réactives, ce qui permet une simplification notable des séquences de synthèses de molécules complexes²²⁰ ;
- La complète rétention de configuration caractérisant le processus d'insertion de l'atome d'azote dans la liaison C-H.

Les réactions de C-H amination intramoléculaires peuvent être classées en cinq catégories²¹⁷ :

- Réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (**Schéma 59**) ;

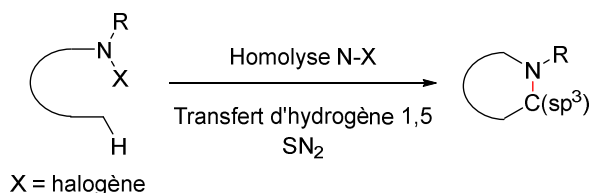


Schéma 59 – C-H amination intramoléculaire par réaction de Hofmann-Löffler-Freytag

- Insertion d'un nitrène (**Schéma 60**) ;

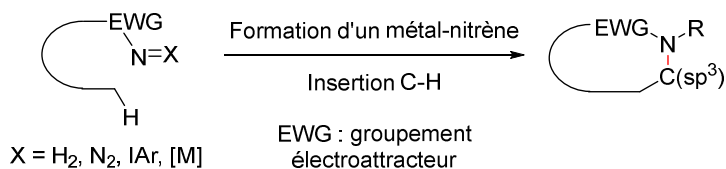


Schéma 60 – C-H amination intramoléculaire par insertion d'un nitrène

- Activation C-H catalysée par un métal de transition – amination allylique (**Schéma 61**) ;

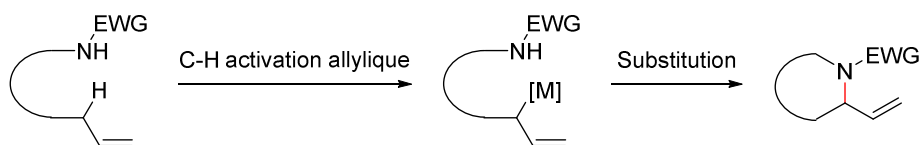


Schéma 61 – C-H amination intramoléculaire allylique catalysée par un métal de transition

- Activation C-H et élimination réductrice C-N catalysées par un métal (**Schéma 62**) ;

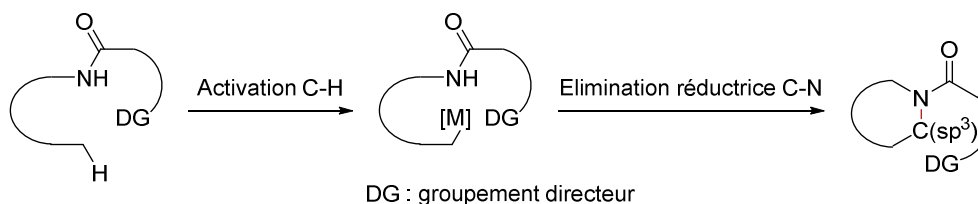


Schéma 62 – C-H amination intramoléculaire *via* une activation C-H et une élimination réductrice C-N catalysées par un métal

- Formation d'une liaison C(sp³)-N par l'intermédiaire d'un C,N-dianion (**Schéma 63**).

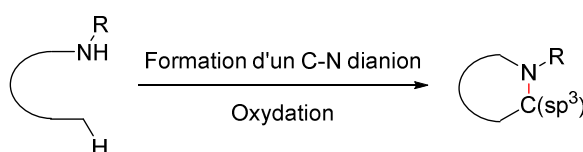


Schéma 63 – C-H amination intramoléculaire par l'intermédiaire d'un C,N-dianion

Parmi ces différentes méthodes, deux processus catalytiques ont été considérés pour une application sur les substrats modèles **291**, **298** et **299** puis le précurseur des composés cibles **285** : insertion d'un nitrène catalysée par un complexe de rhodium d'une part, amination allylique *via* un intermédiaire π -allylpalladium d'autre part. Les principes et mécanismes de ces deux approches sont présentés ci-après.

3.1.1. C-H amination *via* une insertion de nitrène catalysée par un complexe de rhodium

Suite aux travaux initiaux de Breslow et Gellman,²²¹ le groupe de Du Bois a développé au début des années 2000 une méthode de C(sp³)-H amination intramoléculaire *via* un intermédiaire rhodium-nitrène généré à partir d'un carbamate ou d'un sulfamate (Schéma 64).^{215,222-224}

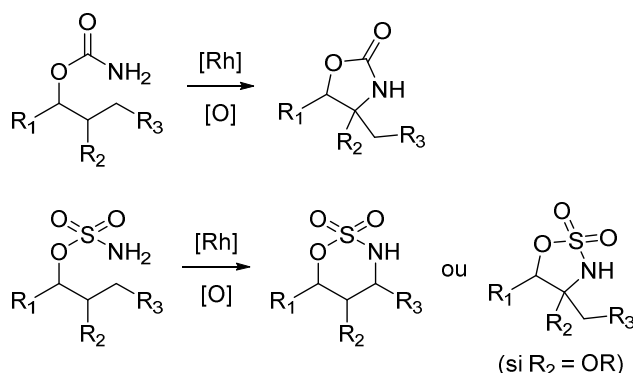


Schéma 64 – C-H amination intramoléculaire développée par le groupe de Du Bois

Outre les avantages généraux inhérents aux réactions de C-H amination, cette approche offre un certain contrôle sur la régiosélectivité par le choix effectué quant à la nature de la source d'azote : la formation d'une oxazolidinone à cinq membres est ainsi privilégiée dans le cas d'un carbamate, tandis qu'un sulfamate forme préférentiellement un oxathiazinane à six membres (Schéma 64). Cette dernière prédilection peut notamment s'expliquer par des facteurs géométriques : la valeur de l'angle N-S-O la plus proche de celle du sulfamate est en effet observée pour un cycle à six membres plutôt qu'à cinq (Figure 53).²¹⁵

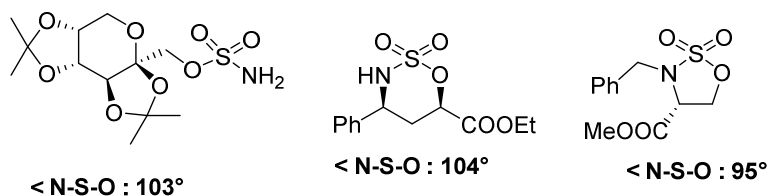


Figure 53 – Valeur de l'angle N-S-O pour un sulfamate libre vs inclus dans un cycle à six ou cinq membres

La régiosélectivité dépend également de facteurs électroniques. Ainsi, la présence d'un groupement électrodonneur favorise l'insertion de l'atome d'azote dans les liaisons C-H adjacentes : c'est par exemple le cas pour les positions α -aminées ou étherées. La comparaison des données expérimentales relatives à la vitesse des réactions de C-H amination permet de dégager une tendance générale concernant l'ordre de réactivité des liaisons C-H selon leur nature : allylique > α -aminée/étherée ~ benzylique ~ tertiaire > secondaire >>

primaire.^{215,225} En revanche, la présence d'un groupement électroattracteur est très défavorable à l'insertion de l'atome d'azote dans les liaisons C-H adjacentes.²²⁴

Des études expérimentales ont permis d'établir le mécanisme de la C-H amination intramoléculaire catalysée par un complexe de dirhodium lorsqu'un sulfamate est utilisé en tant que source d'azote (Schéma 65).²¹⁵ Le cycle catalytique est initié par la réaction dudit sulfamate avec un dérivé d'iode hypervalent – tel que le PIDA – pour former *in situ* un iminoiodane ; cet intermédiaire – hautement réactif – n'est pas observable, excepté dans le cas du 2,2,2-trichloroéthyl sulfamate (Figure 54).

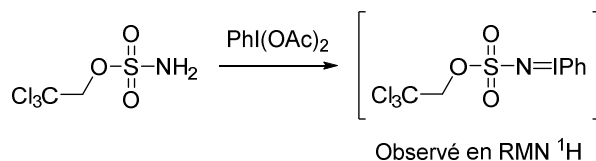


Figure 54 – Observation d'un intermédiaire iminoiodane

Après coordination de l'iminoiodane au rhodium, une perte d'iodobenzène génère un intermédiaire de type métal-nitrène (ou nitrénoïde) – l'espèce active pour la réaction de C-H amination. Celle-ci s'effectue par insertion directe de l'atome d'azote dans la liaison C-H *via* un état de transition de type chaise,²²⁶ libérant le produit de C-H amination et régénérant le catalyseur.

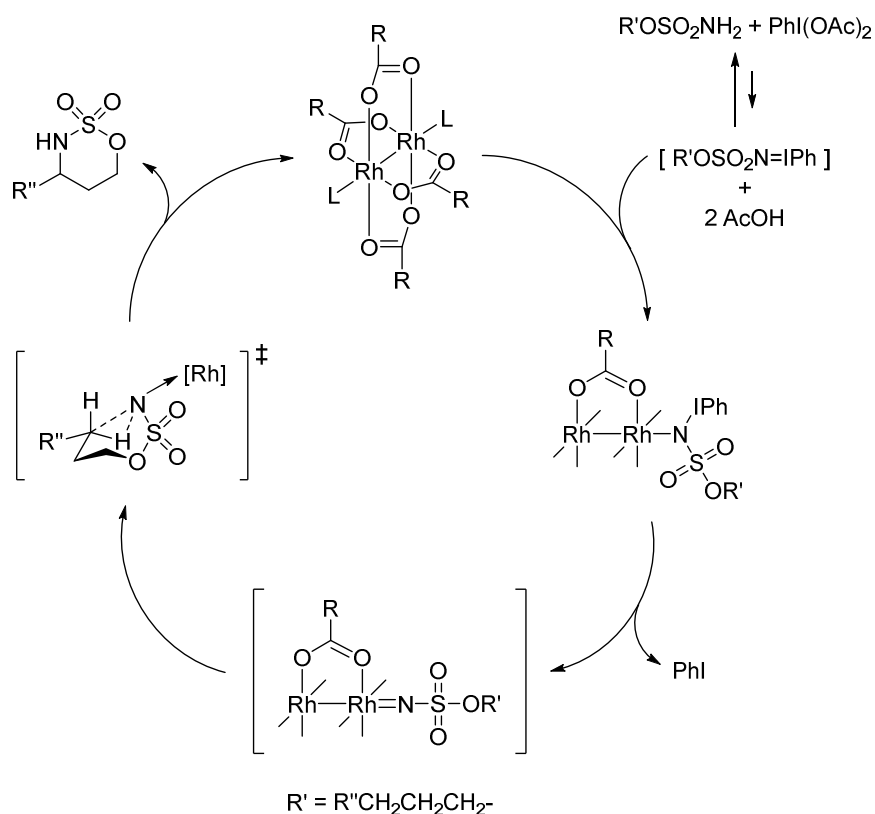


Schéma 65 – Mécanisme pour la C-H amination intramoléculaire d'un sulfamate catalysée par un complexe de dirhodium

Phillips *et al.* ont par ailleurs publié une étude théorique du mécanisme pour la C-H amination intramoléculaire d'un carbamate catalysée par un complexe de dirhodium,²²⁷ dont

les résultats s'accordent avec ceux – présentés ci-avant – issus des données expérimentales relatives aux sulfamates.

3.1.2. Amination allylique *via* un intermédiaire π -allylpalladium

Le premier exemple d'amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium a été publié par Larock *et al.* (Schéma 66).²²⁸ Le mécanisme postulé pour cette réaction implique la formation d'un intermédiaire π -allylpalladium qui subit ensuite une substitution nucléophile intramoléculaire par l'atome d'azote pour conduire au produit de C-H amination.

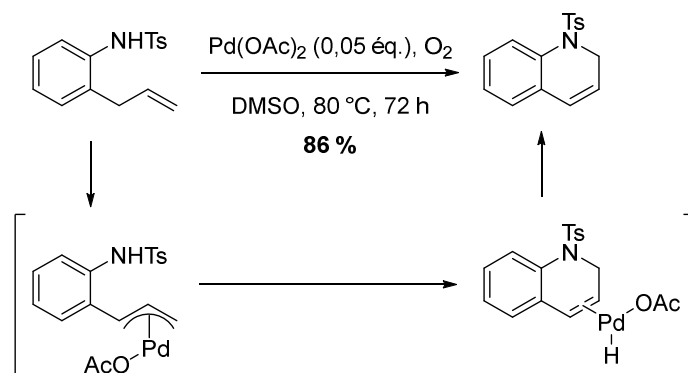


Schéma 66 – Amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium publiée par Larock *et al.*

L'amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium a également été étudiée par le groupe de White (Schéma 67).²¹⁴

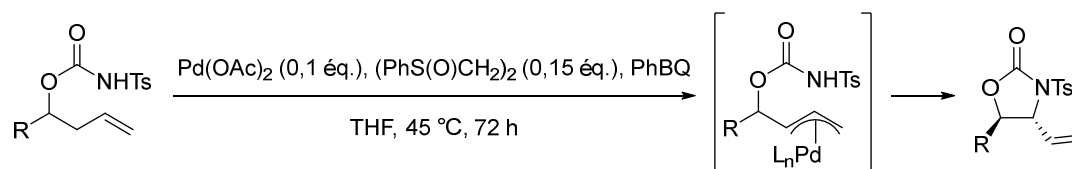


Schéma 67 – Amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium décrite par le groupe de White

De par son inclusion au sein d'un carbamate *N*-tosylé, l'atome d'azote ne possède ici qu'un faible caractère nucléophile – ce qui lui évite de perturber la formation de l'intermédiaire π -allylpalladium. L'acidité relative du proton porté par cet azote permet ensuite une activation de la part d'un contre-ion acétate, facilitant ainsi l'attaque intramoléculaire de l'intermédiaire précité (Schéma 69).

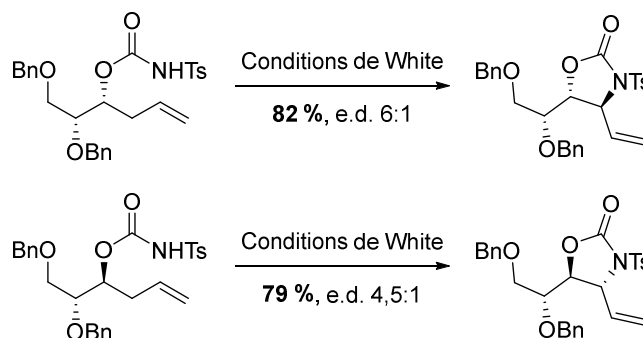


Schéma 68 – Diastéréosélectivité de l'amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium dans les conditions de White²¹⁴

Dans ces conditions, l'oxazolidinone est majoritairement formée avec une stéréochimie *trans* – l'excès diastéréoisomérique dépendant du substrat (e.d. ~ 6:1 pour les composés synthétisés par White *et al.*).²¹⁴ La stéréochimie du produit de C-H amination découle donc de celle de la position sur laquelle se trouve le carbamate *N*-tosylé, indépendamment des autres centres asymétriques éventuellement présents (Schéma 68).

Le groupe de Poli a proposé un cycle catalytique pour la réaction d'amination allylique intramoléculaire catalysée au palladium (Schéma 69).²²⁹

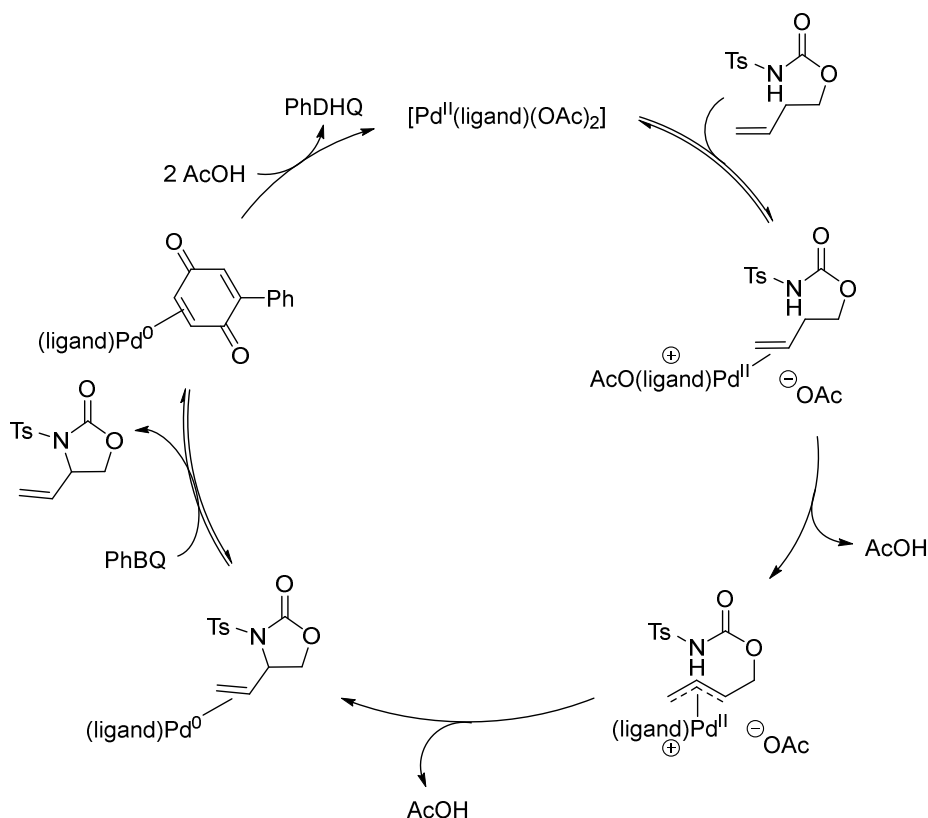


Schéma 69 – Mécanisme pour l'amination allylique intramoléculaire d'un carbamate catalysée par un complexe de palladium

Ce cycle catalytique débute par la coordination de l'éthylénique au palladium(II), avec libération d'un premier acétate. S'ensuit l'abstraction d'un hydrogène allylique par cet acétate, conduisant à la formation d'un complexe (η^3 -allyl)palladium avec libération d'un second acétate. L'oxazolidinone est alors fermée par attaque nucléophile de l'atome d'azote sur ce complexe π -allylpalladium, avec assistance basique du contre-ion acétate. Le palladium(0) résultant subit enfin un échange de ligand oxazolidinone \rightarrow phényl-1,4-benzoquinone (PhBQ), libérant ainsi le produit d'amination allylique. La réoxydation du palladium(0) en palladium(II) s'effectue *via* la réduction de PhBQ en phényldihydroquinone (PhDHQ); l'acide acétique produit au cours des étapes précédentes est consommé durant ce processus, régénérant les deux acétates ainsi que le complexe de palladium(II) initial – ce qui clôt par conséquent le cycle catalytique.

Les résultats obtenus dans le cadre d'une étude mécanistique expérimentale et théorique conduite par Fristrup *et al.* sont en accord avec la proposition de Poli.²³⁰ Selon les conclusions tirées de modélisations récemment publiées par le groupe de Calhorda, ce cycle

catalytique ne serait toutefois valable qu'en milieu acide ; en conditions neutres, c'est le ligand 1,2-bis(phénylsulfinyl)éthane qui passerait d'un statut bi- à monodentate pour permettre la coordination du substrat sans libération d'acétate – les déprotonations de la position allylique comme du carbamate *N*-tosylé s'effectuant alors *via* un processus intramoléculaire.²³¹

3.2. Précédents en matière de C-H amination intramoléculaire effectuée sur un cyclobutane

À ce jour, hormis nos propres travaux en la matière, très peu d'exemples de C-H amination intramoléculaire effectuée sur un cyclobutane sont décrits dans la littérature – tous procédant par insertion de nitrène.

Les synthèses publiées par les groupes de Hansen et Baldwin impliquent ainsi la décomposition thermique d'un azidoformate en *o*-acylnitrène, qui s'insère ensuite dans une liaison C-H secondaire sur un motif cyclobutane (**Schéma 70**).^{232–234}

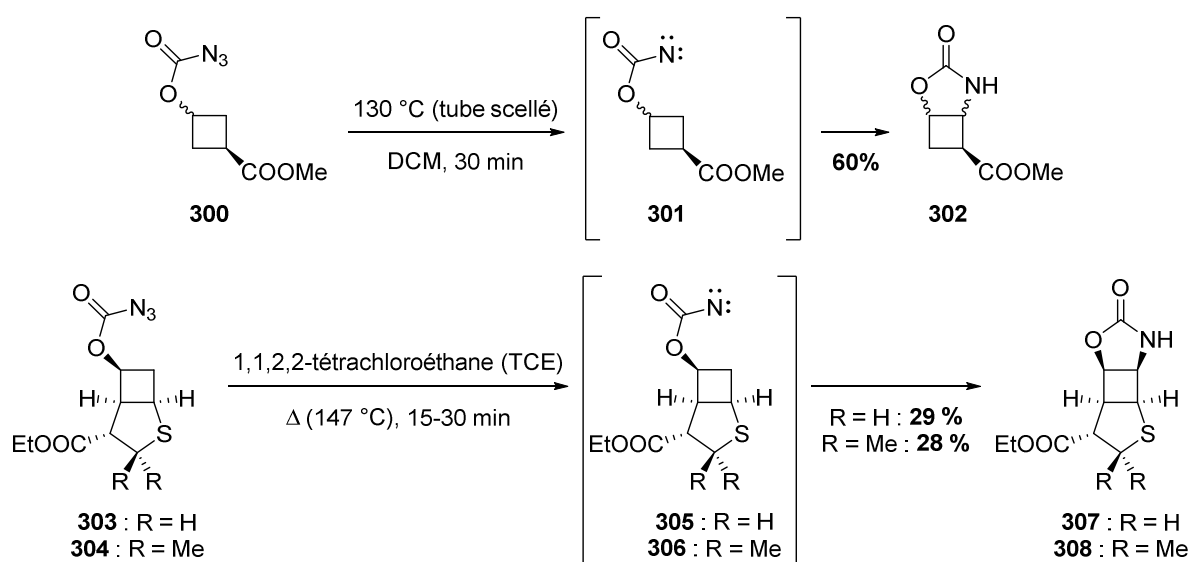


Schéma 70 – Réactions de C-H amination intramoléculaire sur un cyclobutane publiées par les groupes de Hansen et Baldwin

Dans ces réactions, l'encombrement stérique influe fortement sur la formation de la liaison C-N : le passage d'un cyclobutane monosubstitué par un ester à un motif bicyclique se traduit en effet par une baisse de moitié du rendement. La nécessité de chauffer à une température élevée pour former le nitrène intermédiaire constitue un autre inconvénient majeur, qui empêche l'application de cette procédure à des substrats sensibles. Enfin, l'insertion de l'atome d'azote s'effectue dans une liaison C-H secondaire – générant par conséquent un carbone tertiaire et non quaternaire.

L'unique exemple de C-H amination catalytique intramoléculaire d'une position tertiaire sur un cyclobutane a été publié en 2014, au cours de notre étude, par Schomaker *et al.* (**Schéma 71**).²³⁵

Schéma 71 – Réaction de C-H amination intramoléculaire sur un cyclobutane publiée par Schomaker *et al.*

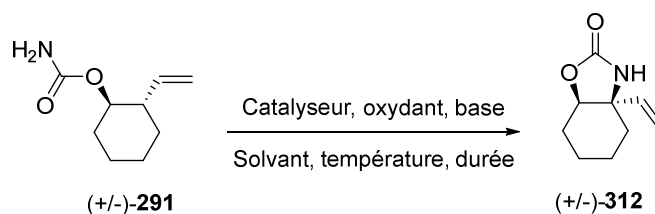
Cette réaction permet donc la formation d'un centre quaternaire azaspiranique sur un cyclobutane. Quelles que soient les conditions employées, le composé **310** n'est cependant obtenu qu'avec un modeste rendement – le produit de C-H amination benzylique **311** étant également généré, dans un rapport **310** / **311** allant d'environ 1:1 à 1:3. En outre, le cyclobutane ne porte pas de substituants autres que la chaîne contenant le sulfamate.

Ce groupe a par la suite développé un catalyseur favorisant l'insertion de l'atome d'azote dans une liaison C-H secondaire activée plutôt que tertiaire.²³⁶ Dans ces conditions, bien que la formation du produit azaspirocyclique soit toujours observée, le rendement n'est plus que de 10 % et le rapport de 1:6 (rendement global : 70 %) en faveur de la C-H amination de la position secondaire activée.

3.3. Étude sur les structures modèles

3.3.1. C-H amination *via* une insertion de nitrène

Des essais préliminaires ont dans un premier temps été effectués sur le substrat modèle **291** (Schéma 72, Tableau 2).

Schéma 72 – Essais préliminaires de C-H amination sur le substrat modèle **291**Tableau 2 – Conditions et résultats des réactions de C-H amination effectuées sur le substrat modèle **291**

	Catalyseur (éq.)	Oxydant (éq.)	Base (éq.)	Solvant	Temp.	Durée (h)	Proportion 312 / 291
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (0,05)	PhI(OAc) ₂ (1,4)	MgO (2,5)	DCM	Δ	6	3:7
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (0,05)	PhI(OAc) ₂ (1,4)	MgO (2,3)	DCM	Δ	16	1:1
3	[FePc]Cl (0,1) / AgSbF ₆ (0,1)	PhI(OPiv) ₂ (2)		Toluène / CH ₃ CN 4:1	t.a. puis 80-85 °C	24 puis 24	2:5

Pour le premier essai (**Tableau 2**, entrée 1), le catalyseur employé est le dimère d'acétate de rhodium(II) et le dérivé d'iode hypervalent le PIDA. Le choix de cet oxydant impliquant la libération d'acide acétique lors de la formation de l'iminoiodinane, il est nécessaire de neutraliser cet acide *via* l'ajout d'une base afin de conserver l'activité catalytique du complexe de dirhodium. Du Bois *et al.* ont ainsi montré que, parmi différentes espèces basiques, l'oxyde de magnésium est le plus efficace.²²⁴ Après six heures à reflux de dichlorométhane (DCM) dans ces conditions, le produit de C-H amination **312** est observé mais demeure minoritaire par rapport au substrat **291** résiduel. Il est à noter que, lors de ce premier essai, ledit substrat était contaminé par du méthyl carbamate – sous-produit formé durant la conversion en carbamate du vinylcyclohexanol **289** et n'ayant pu être totalement séparé par chromatographie ; une recrystallisation s'est avérée nécessaire pour éliminer ce sous-produit et obtenir le carbamate **291** pur.

Un deuxième essai (**Tableau 2**, entrée 2) est effectué sur ce substrat recrystallisé, dans les mêmes conditions que précédemment. Cette augmentation de pureté doublée d'une prolongation de la réaction sur seize heures au lieu de six permet d'améliorer la proportion de produit de C-H amination **312** formé par rapport au substrat **291** résiduel jusqu'à un rapport d'environ 1:1. Au vu de ce résultat mitigé, l'insertion de l'atome d'azote apparaît difficile dans une liaison C-H pourtant activée puisqu'allylique – et ce sur une structure modèle simple. En l'absence de substituants autres que les motifs carbamate et vinyle, l'influence défavorable d'effets électroniques et/ou stériques peut être écartée. Il existe en revanche des contraintes potentielles de nature géométriques (**Schéma 73**) : si adopter une conformation de type chaise permet au substrat **291** de placer ses deux groupes fonctionnels de configuration *trans* en position équatoriale, la liaison C-H dans laquelle doit s'insérer l'azote se trouve alors en position axiale – induisant une distorsion de l'oxazolidinone générée par C-H amination, ce qui pourrait défavoriser sa formation.

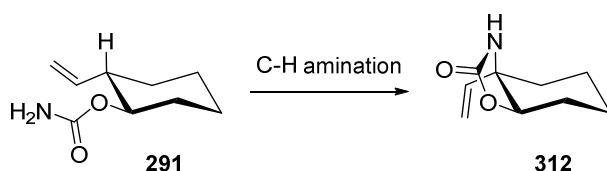


Schéma 73 – Influence des contraintes géométriques sur la C-H amination du substrat modèle **291**

Il existe pourtant dans la littérature de nombreux exemples de synthèse efficace d'une oxazolidinone *cis* sur un cyclohexane. Le groupe de Schomaker, en particulier, a obtenu par C-H amination les carbamates propargyliques de type **314** avec de très bons voire excellents rendements (**Schéma 74**).²³⁷

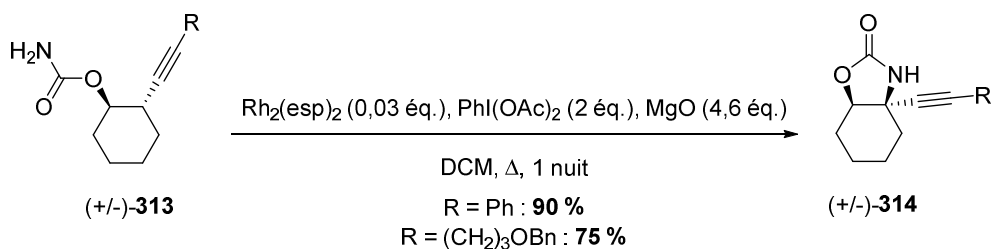


Schéma 74 – Formation efficace d'une oxazolidinone *cis* sur un cyclohexane par C-H amination

Le cas du substrat modèle **291** n'est cependant pas isolé : l'utilisation par Stockman *et al.* de la méthode de Du Bois ne leur a ainsi permis de générer l'oxazolidinone *cis* **316** qu'à l'état de traces (Schéma 75).²³⁸ Il est à noter, toutefois, que l'insertion de l'atome d'azote se produit ici sur une position secondaire et non tertiaire – qui plus est non activée.

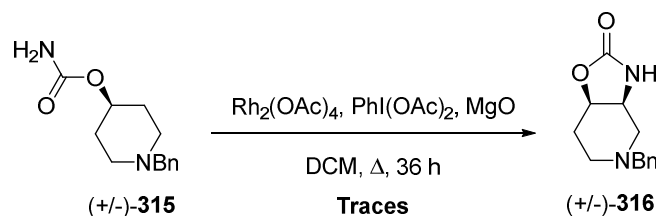


Schéma 75 – Formation infructueuse d'une oxazolidinone *cis* sur une pipéridine par C-H amination

Dans une tentative visant à activer cette réaction difficile, les conditions mises au point par Paradine et White pour favoriser la C-H amination de positions allyliques sont exploitées lors d'un troisième essai (Tableau 2, entrée 3).²³⁹ Dans ce cas, le catalyseur est le chlorure de phthalocyaninato (Pc) fer(III) en présence d'un sel d'argent non-coordinant et le dipivalate d'iodobenzène remplace le PIDA pour raison de solubilité – la réaction s'effectuant dans un mélange toluène / acétonitrile au lieu du DCM. Aucune conversion n'étant observée après un jour d'agitation à température ambiante (t.a.), le milieu réactionnel est chauffé à 80-85 °C durant un jour supplémentaire. Le produit de C-H amination **312** est alors formé, mais dans un rapport vis-à-vis du substrat **291** résiduel moins favorable que lors du deuxième essai.

Ces résultats préliminaires obtenus, une étude plus approfondie a été conduite sur le substrat modèle **298** (Schéma 76, Tableau 3).

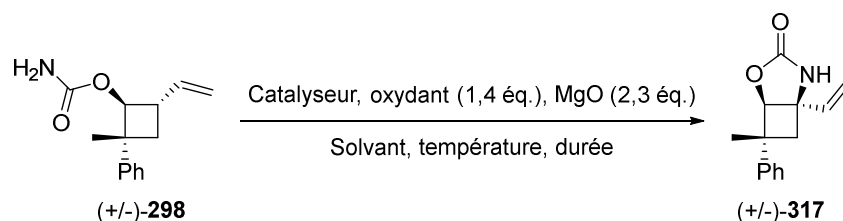


Schéma 76 – Étude de la réaction de C-H amination sur le substrat modèle **298**

Pour le premier essai (Tableau 3, entrée 1), le catalyseur employé est le dimère d' $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate (esp) de rhodium(II) (Figure 55) et le dérivé d'iode hypervalent le PIDA. Développé en réponse à l'importante labilité des complexes de rhodium de type tétracarboxylate (tels que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ s'est révélé être d'une remarquable efficacité vis-à-vis d'une large gamme de réactions de C-H amination.²¹⁵

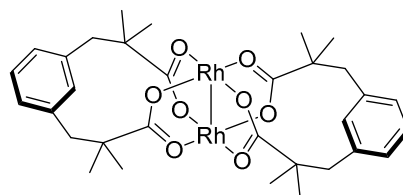


Figure 55 – $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$

Après dix-sept heures et trente minutes à reflux de DCM dans ces conditions, le produit de C-H amination **317** est isolé avec un rendement de 41 % (conversion : 61 %). Doubler la charge catalytique (0,1 éq. initialement + 0,1 éq. après vingt-deux heures et trente minutes) et prolonger la réaction sur cinquante-cinq heures (**Tableau 3**, entrée **2**) permet d'augmenter la conversion de 20 %, avec un gain en rendement de 11 %.

Tableau 3 – Optimisation des conditions de C-H amination sur le substrat modèle **298**

	Catalyseur (éq.)	Oxydant	Solvant	Temp.	Durée (h)	Remarque	317 ^a	298 ^b
1	Rh ₂ (esp) ₂ (0,1)	PhI(OAc) ₂	DCM	Δ	17,5		41 %	39 %
2	Rh ₂ (esp) ₂ (0,2)	PhI(OAc) ₂	DCM	Δ	55		52 %	19 %
3	Rh₂(oct)₄ (0,1)	PhI(OAc) ₂	DCM	Δ	32		41 %	6 %
4	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OPiv)₂	DCM	Δ	32		47 %	22 %
5	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OAc) ₂	DCE	Δ	32		51 %	16 %
6	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OAc) ₂	DCE	Δ	42,5		58 %	16 %
7	Rh ₂ (esp) ₂ (0,1)	PhI(OAc) ₂	DCE	Δ	40	Addition lente du substrat (16 h)	Cf. texte	
8	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OAc) ₂	DCE	Δ	31,5	Addition lente du catalyseur (24 h)	42 %	43 %
9	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OAc) ₂	DCM	Δ	46	Addition lente du substrat et de l'oxydant (18 h)	33 %	20 %
10	Rh ₂ (esp) ₂ (0,15)	PhI(OAc) ₂	DCM	60 °C	21	Évaporation lente du solvant	84 %	10 %

^a Rendement isolé.

^b Substrat récupéré après chromatographie.

L'influence du catalyseur, de l'oxydant et du couple solvant-température a ensuite été étudiée (**Tableau 3**, entrées **3** à **6**) :

- En dépit d'une conversion quasi-totale, l'utilisation du dimère d'octanoate de rhodium(II) Rh₂(oct)₄ conduit – moyennant une durée de réaction environ deux fois supérieure – à un rendement similaire à celui obtenu avec Rh₂(esp)₂ (**Tableau 3**, entrée **3** vs **1**).
- La substitution du PIDA par PhI(OPiv)₂ n'apporte pas non plus d'amélioration significative (**Tableau 3**, entrée **4** vs **1** et **2**).
- En revanche, effectuer la réaction à reflux de DCE conduit à un rendement similaire ou supérieur à celui obtenu à reflux de DCM – et ce avec une charge catalytique moindre ainsi qu'une durée de réaction plus courte (**Tableau 3**, entrées **5** et **6** vs **2**) : 51 % pour

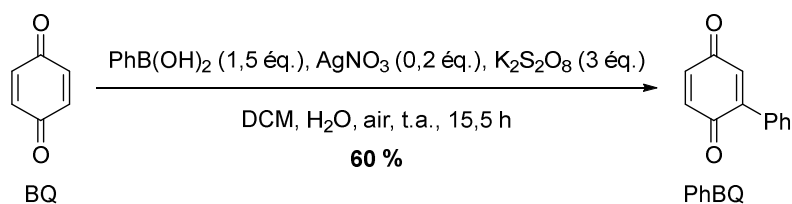
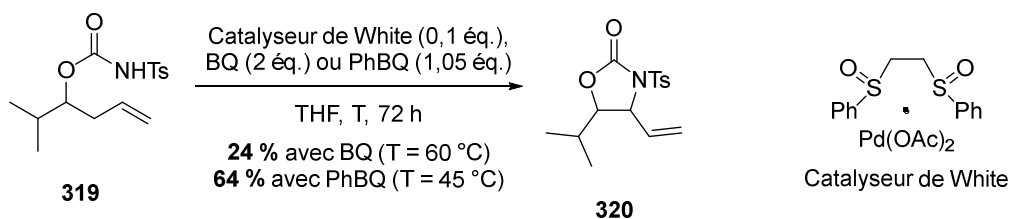


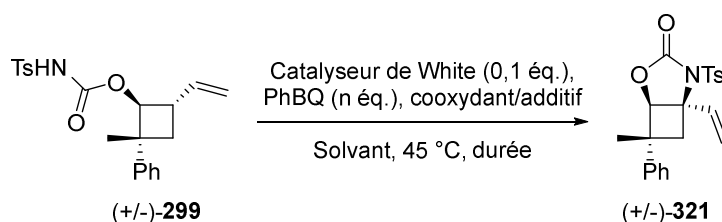
Schéma 78 – Synthèse de PhBQ

L'amination allylique du carbamate *N*-tosylé **319** a enfin été effectuée en utilisant BQ ou PhBQ en tant qu'oxydant (Schéma 79).

Schéma 79 – Amination allylique du carbamate *N*-tosylé **319**

D'après les travaux de Fraunhofer et White, le rendement théorique attendu avec BQ est de 50 %.²¹⁴ Le fait que l'oxazolidinone **320** ne soit obtenue qu'avec un rendement expérimental moitié moindre témoigne de la sensibilité de cette réaction à la température : un contrôle défectueux de celle-ci a en effet eu pour conséquence un chauffage du milieu réactionnel à 60 °C au lieu de 45 °C.

Dans le cas où PhBQ est employée, le résultat expérimental (rendement de 64 % en oxazolidinone **320**, rapport *anti/syn* d'environ 5:1) est similaire à celui annoncé dans la littérature (rendement de 72 % en oxazolidinone **320**, rapport *anti/syn* de 6:1).²¹⁴ Ayant ainsi constaté une reproductibilité satisfaisante pour cette réaction, l'amination allylique *via* un intermédiaire π -allylpalladium a alors été tentée sur le substrat modèle **299** (Schéma 80, Tableau 4).

Schéma 80 – Étude de la réaction de C-H amination sur le substrat modèle **299**

Le carbamate *N*-tosylé **299** est donc soumis aux conditions de White (Tableau 4, entrée 1) : 0,1 équ. d'un complexe [1,2-bis(phénylsulfinyle)éthane/acétate de palladium(II)] en tant que catalyseur et 1,05 équ. de PhBQ en tant qu'oxydant dans le THF à 45 °C. La formation du produit de C-H amination **321** est observée mais, au terme de soixante-six heures de réaction, il n'est isolé qu'avec un faible rendement de 9 %. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que, dans ce cas, l'oxazolidinone est nécessairement *syn* alors que le procédé d'amination allylique mis au point par Fraunhofer et White conduit préférentiellement à l'*anti*-oxazolidinone.²¹⁴ De fait, ce rendement est du même ordre de grandeur (~ 10 %) que celui obtenu pour la *syn*-oxazolidinone **320** – tant lors de l'essai préliminaire décrit ci-avant que

dans le cadre des travaux effectués par le groupe de White. Il est à noter que le produit de C-H amination **321** est en outre difficile à isoler par chromatographie : il contient en effet systématiquement des traces résiduelles de PhBQ après purification.

Tableau 4 – Optimisation des conditions de C-H amination sur le substrat modèle **299**

	n	Co-oxydant/additif (éq.)	Solvant	Durée (h)	Rendement ^a
1	1,05		THF	66	9 %
2	1,05		AcOH	44	4 %
3	1,05	AcOH (1)	THF	88	3 %
4	1,05	O ₂ (1 bar)	THF	88	5 %
5	0,15	Ag ₂ CO ₃ (1,2)	THF	110	13 %
6	0,15	Na ₂ S ₂ O ₈ (1,2)	THF	110	8 %
7	0,15	PhI(OAc) ₂ (1,2)	THF	92	2 %

^a Estimé par RMN (produit contaminé par des traces de PhBQ).

Pour tenter d'améliorer ce premier résultat, l'ajout d'un additif ou d'un co-oxydant a été testé. Pauli *et al.* ont mis en évidence l'intérêt de l'acide acétique vis-à-vis des réactions d'amination allylique intramoléculaires catalysées au palladium.²²⁹ Dans le cadre de leur étude, le substituer aux solvants classiques (DCM ou THF) augmente ainsi généralement le rendement – jusqu'à un facteur d'environ 8 – tout en réduisant notablement la durée de réaction. Dans le cas du carbamate *N*-tosylé **299**, cependant, la présence d'acide acétique induit au contraire une diminution du rendement – d'un facteur environ 2 lorsqu'il joue le rôle de solvant (Tableau 4, entrée 2 vs 1), 3 lorsqu'employé en tant qu'additif (Tableau 4, entrée 3 vs 1). Bien qu'aucune tendance ne se dégage clairement des résultats présentés dans la littérature quant à l'effet de l'acide acétique sur l'excès diastéréoisomérique, il existe néanmoins plusieurs exemples pour lesquels le rapport *anti/syn*-oxazolidinone est modifié en faveur de la première – ce qui constitue une explication potentielle à cette baisse de rendement observée avec le substrat **299**. L'utilisation d'un co-oxydant conjointement à PhBQ – présente en quantité stœchiométrique ou catalytique – a ensuite été étudiée (Tableau 4, entrées 4 à 7) : seul le carbonate d'argent apporte une légère amélioration du rendement (Tableau 4, entrée 5 vs 1), le persulfate de sodium produisant un résultat similaire aux conditions standard (Tableau 4, entrée 6 vs 1) tandis qu'une atmosphère de dioxygène ou le PIDA ont un effet préjudiciable (Tableau 4, entrées 4 et 7 vs 1) – le produit de C-H amination **321** n'étant ainsi obtenu qu'à l'état de traces dans le dernier cas.

Au vu de ces résultats, l'emploi d'un carbamate *N*-tosylé selon la méthode d'amination allylique développée par Fraunhofer et White n'a pas été retenu pour une application au précurseur des composés cibles. Il est toutefois à noter qu'il n'existe que de très rares cas dans lesquels cette méthode est utilisée pour la C-H amination de positions

allyliques tertiaires, ces exemples ayant été publiés en 2015.²⁴² La synthèse de l'oxazolidinone **321** constitue en outre, à notre connaissance, l'unique exemple d'amination allylique intramoléculaire *via* un intermédiaire π -allylpalladium effectuée sur un cyclobutane.

3.4. Application au précurseur des composés cibles

Au terme de l'étude conduite sur les substrats modèles **291**, **298** et **299**, la réaction de C-H amination a été appliquée au précurseur des composés cibles **285** (Schéma 81, Tableau 5). Comme mentionné précédemment, pour ce dernier (contrairement aux cyclobutanes modèles précités), l'insertion de l'atome d'azote peut s'effectuer sur chacune des deux positions situées en α du carbamate. Or, les premiers essais conduits sur le précurseur dibenzylé **283** se sont conclus par l'obtention majoritaire du produit présentant la régiosélectivité non désirée (Schéma 54). Afin de réorienter la C-H amination vers la position allylique, les groupes protecteurs benzyles ont été remplacés par des benzoyles électroattracteurs et donc désactivants – conduisant au carbamate **285**.

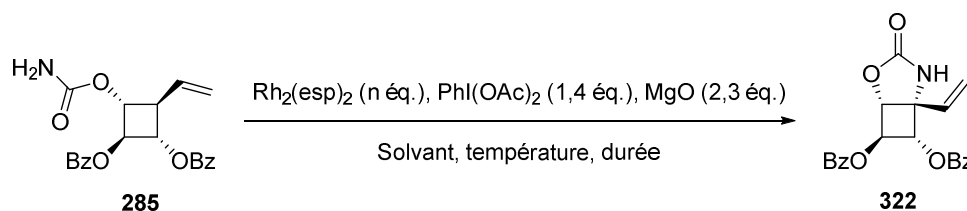


Schéma 81 – C-H amination du précurseur des composés cibles **285**

Tableau 5 – Optimisation des conditions de C-H amination sur le précurseur des composés cibles **285**

	n	Solvant	Temp.	Durée (h)	322	285
1	0,2	DCM	Δ	23	41 % ^a	27 % ^a
2	0,25	DCE	Δ	40	32 % ^a	23 % ^a
3	0,2	DCM	60 °C	21	34 % ^a	27 % ^a
4	0,2	DCM	60 °C	21 + 23 ^b	39 % ^c	0 %

^a Rendement estimé par RMN (produit **322** et substrat résiduel **285** obtenus en mélange après chromatographie).

^b Réaction relancée sur le mélange obtenu à l'issue d'une première étape de C-H amination (cf. texte).

^c Rendement isolé.

Afin de disposer d'une référence pour l'optimisation, un premier essai a été effectué dans des conditions standard (Tableau 5, entrée 1) : charge catalytique de 0,2 équ. et reflux de DCM pendant vingt-trois heures. Ces conditions conduisent à un résultat brut similaire à celui obtenu sur le substrat modèle **298** (Tableau 3, entrée 1) : conversion de 73 % et rendement de 41 %. Cependant, contrairement au composé modèle, le produit de C-H amination **322** s'est avéré quasiment inséparable du substrat résiduel **285**. Plus que l'amélioration du rendement,

l'optimisation des conditions réactionnelles a donc visé ici la conversion la plus élevée possible – idéalement, complète.

Le deuxième essai a ainsi consisté en l'augmentation à la fois de la charge catalytique, de la température et de la durée de la réaction (**Tableau 5**, entrée **2 vs 1**). Bien que la conversion résultante soit légèrement supérieure à celle initialement observée, la diminution du rendement rend la séparation des produit et substrat de C-H amination plus difficile encore que dans les conditions standard.

Pour le troisième essai, bien que difficilement reproductibles, les meilleures conditions vis-à-vis du substrat modèle **298** (**Tableau 3**, entrée **10**) ont néanmoins été appliquées (**Tableau 5**, entrée **3 vs 1**). En dépit de l'excellent résultat obtenu sur ledit modèle, ces conditions se sont révélées être les moins efficaces dans le cas du précurseur des composés cibles – conduisant à une conversion similaire à celle initialement observée, conjointement à un rendement plus faible. Cette importante différence de réactivité démontre que l'issue de la C-H amination dépend fortement du substrat – et, dans ce cas précis, est très sensible à la nature des substituants portés par le cycle à quatre membres. En effet, le méthyle et le phényle présents sur le composé modèle ne modifient pas significativement la densité électronique du cyclobutane et n'ont donc pas d'influence sur l'insertion de l'atome d'azote dans une liaison C-H ; de par leur caractère électroattracteur marqué, les benzoates présents sur le précurseur des composés cibles diminuent en revanche notablement cette même densité électronique et défavorisent par conséquent l'insertion de l'atome d'azote dans les liaisons C-H du cyclobutane. Afin de minimiser cet effet préjudiciable, il serait souhaitable de remplacer par une fonction non électroattractrice le benzoate situé en α de la position allylique – tout en conservant celui qui se trouve en α du carbamate, nécessaire à l'obtention de la régiosélectivité désirée. Une telle modification implique cependant de distinguer les deux alcools, opération décrite dans la littérature^{243–245} mais qui nécessiterait une révision de l'ensemble de la séquence de synthèse – avec à la clé une probable augmentation du nombre d'étapes. De plus, la cyclisation radicalaire induite par le SmI_2 s'est avérée sensible à la nature des groupes protecteurs : elle ne fonctionne notamment pas sur un substrat porteur d'alcools silylés.

La dernière option envisagée pour tenter d'accroître la conversion consistait à relancer la réaction sur le mélange obtenu à l'issue d'une première étape de C-H amination (**Tableau 5**, entrée **4 vs 1 et 3**). Ce protocole a de fait permis non seulement de revenir au niveau du rendement initialement observé, mais également d'atteindre une conversion totale – conduisant ainsi à l'obtention aisée du produit de C-H amination **322** pur à une échelle compatible avec la poursuite de la séquence de synthèse vers les analogues spiraniques d'iminosucres.

4. Synthèse des spiro-iminosucres

4.1. Essais préliminaires pour la synthèse de spiro-iminosucres basés sur un squelette 1-azaspiro[3.3]heptane

Afin de diversifier les squelettes des structures cibles, des essais préliminaires ont été effectués à partir du produit de C-H amination pour la synthèse d'analogues spiraniques d'iminosucres basés sur un squelette 1-aza-spiro[3.3]heptane (**Figure 56**).



Figure 56 – Squelette 1-azaspiro[3.3]heptane

La stratégie envisagée pour relever ce défi synthétique (**Schéma 82**) est basée sur l'hydroboration de la double liaison présente dans le composé **322**, suivie d'une activation de l'alcool résultant. La fermeture de l'azétidine serait ensuite réalisée *via* le déplacement du groupe partant (LG) ainsi généré par l'azote de l'oxazolidinone, puis la déprotection des groupes benzoyles ainsi que l'hydrolyse de la fonction carbamate permettrait l'obtention de l'azaspirotriol **325**.

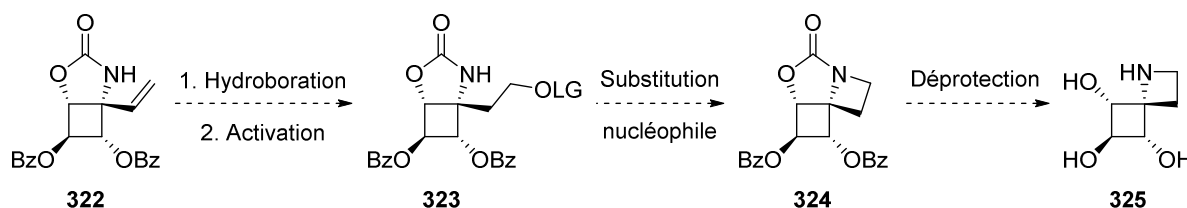


Schéma 82 – Voie synthétique envisagée pour un accès rapide au spiro-iminosucre **325**

L'étape d'hydroboration a été testée sur le substrat modèle **317**, soumis à l'action du 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) puis de l'eau oxygénée (**Schéma 83**).²⁴⁶ Après traitement et purification du brut réactionnel, un produit pouvant correspondre à l'alcool **326** d'après les analyses RMN est obtenu en faible quantité et mélangé à d'autres composés – parmi lesquels **317**.

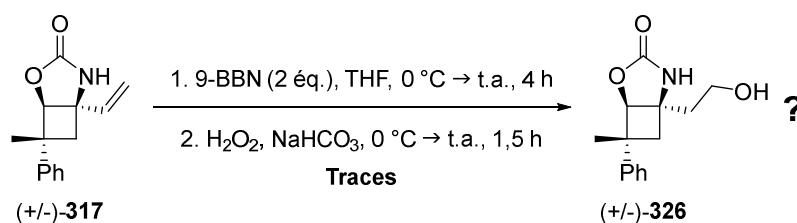


Schéma 83 – Test d'hydroboration sur le composé modèle **317**

Suite à cette première tentative infructueuse, la stratégie envisagée a été révisée (**Schéma 84**) en s'appuyant sur les travaux de Szymoniak *et al.* concernant la synthèse d'azétidines *via* l'hydrozirconation d'alcènes.²⁴⁷ Le composé **322** serait ainsi soumis à l'action du réactif de Schwartz Cp_2ZrClH pour former un intermédiaire comportant une liaison C-Zr

dont le traitement par du diiode conduirait au produit iodé **327**. La substitution de cet iode par l'azote de l'oxazolidinone *via* l'assistance basique de NaHMDS permettrait la fermeture de l'azétidine, suivie par la déprotection des groupes benzoyles ainsi que l'hydrolyse de la fonction carbamate pour obtenir l'azaspirotriol **325**.

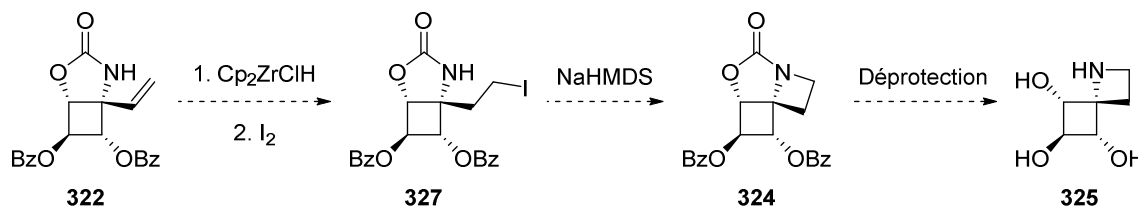


Schéma 84 – Voie synthétique révisée pour un accès rapide au spiro-iminosucre **325**

La formation du dérivé iodé *via* une hydrozirconation a elle aussi été testée sur le composé modèle **317** (Schéma 85), mais le produit attendu **328** n'a pas été obtenu ; seules de petites quantités de substrat résiduel et de produits non-identifiés sont récupérées après réaction. Cela peut s'expliquer par une potentielle sensibilité de la fonction carbamate aux propriétés réductrices du réactif de Schwartz^{248,249} qui entraînerait la dégradation du substrat.

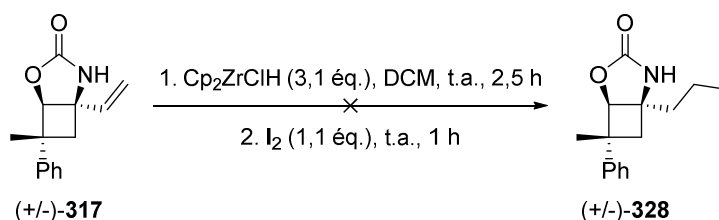


Schéma 85 – Test des conditions de Szymoniak *et al.* sur le composé modèle **317**

Compte-tenu de ces résultats préliminaires peu prometteurs et par manque de temps, la synthèse n'a – à ce jour – pas été poursuivie dans cette voie.

4.2. Formation du motif pyrrolidine – synthèse du précurseur commun des spiro-iminosucres polyhydroxylés

Compte-tenu de la présence d'un groupement vinyle sur le futur centre spiranique, la formation du motif pyrrolidine du squelette 5-azaspiro[3.4]octane peut s'effectuer *via* une RCM – moyennant la *N*-allylation préalable de l'oxazolidinone. Le recours à une RCM suite à une C-H amination présente deux avantages vis-à-vis de l'efficacité de la stratégie de synthèse :

- La valorisation ultérieure de l'éthylénique initialement introduit afin de contrôler la régiosélectivité de l'insertion de l'atome d'azote dans une liaison C-H ;
- La désactivation dudit atome d'azote par son inclusion dans une fonction carbamate, qui prévient un potentiel empoisonnement du catalyseur de métathèse sans nécessiter de modification fonctionnelle supplémentaire.^{250,251}

Cette approche synthétique a dans un premier temps été testée sur le composé modèle (Schéma 86).

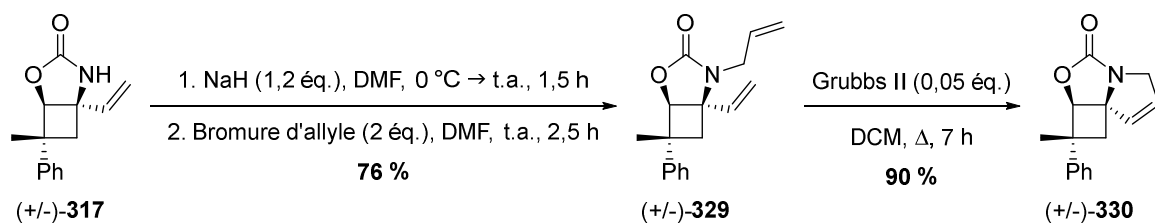


Schéma 86 – Formation du motif pyrrolidine pour le composé modèle

Le traitement de l'oxazolidinone **317** par l'hydrure de sodium suivi du bromure d'allyle dans le diméthylformamide (DMF) conduit ainsi au diène **329** avec un bon rendement. La RCM est ensuite effectuée par action du catalyseur de Grubbs de seconde génération (Figure 57) à reflux de DCM, avec une charge catalytique de 0,05 équ. En dépit de la forte tension interne générée par cette réaction conduisant à une structure tricyclique, le produit de métathèse **330** est obtenu avec un excellent rendement de 90 %. Cela peut s'expliquer par la structure contrainte du substrat, qui imposerait au diène une conformation favorable à la fermeture de cycle.

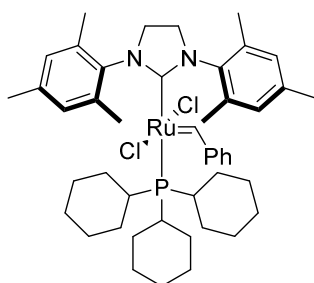


Figure 57 – Catalyseur de Grubbs (seconde génération)

Suite à ces résultats encourageants, le précurseur des composés cibles a été engagé dans la même séquence allylation – métathèse (Schéma 87).

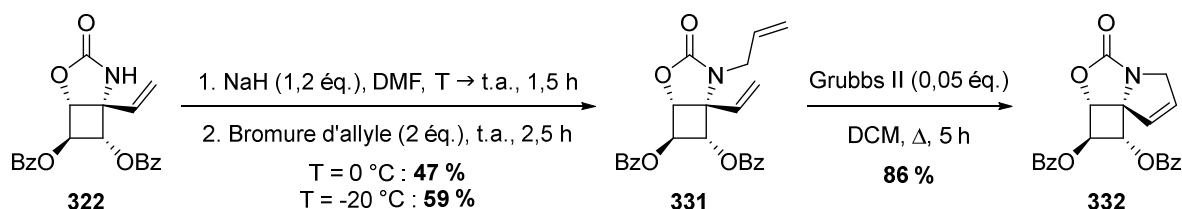


Schéma 87 – Formation du motif pyrrolidine pour le précurseur des composés cibles

Si l'application des conditions de *N*-allylation à l'oxazolidinone **322** permet l'obtention du diène **331**, le rendement de cette réaction est inférieur d'environ 30 % à celui observé pour le modèle. Cela peut s'expliquer par la présence des benzoates qui, outre leurs effets électroattracteurs diminuant la densité électronique – et donc la nucléophilie – de l'azote, peuvent également jouer un rôle de groupe partant – ce qui rend le motif cyclobutane sensible à des réactions secondaires générées par l'hydrure de sodium (élimination, ouverture) et provoquant la dégradation du composé **322**. Cette hypothèse est en accord avec le fait qu'aucun substrat résiduel n'est isolé après traitement et purification, ainsi qu'avec l'augmentation du rendement de *N*-allylation constatée lorsque la température d'addition de l'hydrure de sodium et des trente premières minutes de réaction est abaissée de 0 à -20 °C. La RCM, en revanche, s'avère aussi performante sur le précurseur des composés cibles **331** que

sur le substrat modèle **329** – produisant l'oxazolidinone tricyclique **332** là encore avec un excellent rendement de 86 %.

La *N*-allylation des produits de C-H amination **317** et **322** a ainsi permis une fermeture de cycle efficace par métathèse, formant les composés tricycliques **330** et **332** ; ce dernier constitue le précurseur commun des spiro-iminosucre ciblés polyhydroxylés.

4.3. Synthèse du spiro-iminosucre trihydroxylé

À partir de l'oxazolidinone tricyclique **332**, le spiro-iminosucre trihydroxylé **334** est obtenu en deux étapes (Schéma 88).

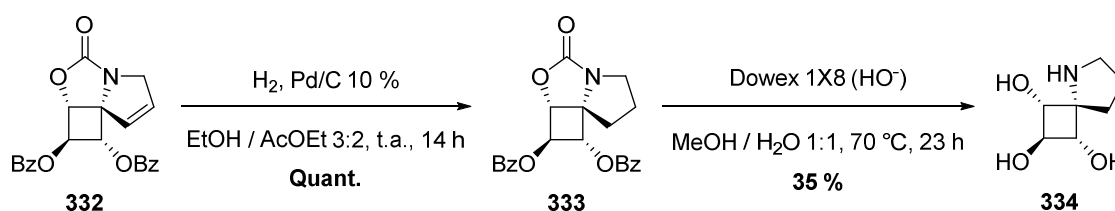


Schéma 88 – Synthèse du spiro-iminosucre trihydroxylé **334**

La première étape consiste en la réduction de la double liaison par hydrogénation catalytique, dans les conditions publiées par Lebreton *et al.*²⁵² Le composé tricyclique saturé **333** est ainsi obtenu quantitativement.

La déprotection des groupes benzoyles et l'hydrolyse de la fonction carbamate ont ensuite été étudiées, en s'appuyant sur les travaux du groupe de Trost.²⁵³ L'agent de déprotection employé est la Dowex 1X8 – une résine échangeuse d'anions – sous forme hydroxyde, dans un mélange eau-méthanol. Ce type de protocole constitue la méthode privilégiée au sein du laboratoire pour déprotéger les précurseurs acétylés des produits finaux²⁵⁴⁻²⁵⁷ : le traitement d'une telle réaction se limite en effet à une simple filtration sans nécessiter de purification ultérieure, ce qui facilite considérablement la manipulation de composés souvent très polaires. Dans le cas de l'oxazolidinone tricyclique **333**, le suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) indique une conversion totale après un jour à t.a. ; cependant, l'analyse RMN du produit brut révèle que seuls les benzoyles ont été retirés – le carbamate étant toujours présent.

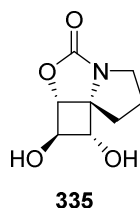


Figure 58 – Diol intermédiaire **335** obtenu lors de la conversion de **333** en **334**

Le diol intermédiaire **335** (Figure 58) est alors remis en présence de la résine Dowex 1X8 (HO⁻) dans le mélange eau-méthanol et le milieu réactionnel est cette fois chauffé à 70 °C pendant un jour supplémentaire, conduisant au spiro-iminosucre totalement déprotégé **334**. Le retrait simultané des benzoyles et du carbamate est possible en chauffant directement

à 70 °C durant vingt-trois heures. Le composé cible **334** n'est cependant obtenu qu'avec un rendement modeste compris entre 27 % et 35 %. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la solubilité de cet azaspirotriol n'est optimale que dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et partielle dans un mélange CHCl₃ / MeOH 1:1, ce qui implique des pertes lors de sa manipulation. Compte-tenu des résultats précédemment obtenus pour la *N*-allylation (cf. partie 4.2.) ainsi que des résultats ultérieurs concernant l'azaspiropentaol (cf. partie 4.4.2.), il semble en outre que les structures de type 5-azaspiro[3.4]octane polyhydroxylées sont dégradées par la conjonction d'un milieu fortement basique et d'une température « élevée » (selon la basicité du milieu).

En dépit de ces problèmes de solubilité et de dégradation, un premier spiro-iminosucre – l'azaspirotriol **334** – a donc été synthétisé par réduction quantitative de l'alcène du produit de métathèse **332** suivie d'une déprotection simultanée des groupes benzoyles et de la fonction carbamate.

4.4. Synthèse des spiro-iminosucres pentahydroxylés

4.4.1. Dihydroxylation

Afin d'obtenir les azaspiropentaols cibles à partir du précurseur tricyclique **332**, il est dans un premier temps nécessaire d'introduire deux fonctions alcool sur le motif pyrrolidine. Cette fonctionnalisation est effectuée par dihydroxylation d'Upjohn sur la double liaison résultant de la métathèse, dans les conditions publiées par Parsons *et al.*²⁵⁸

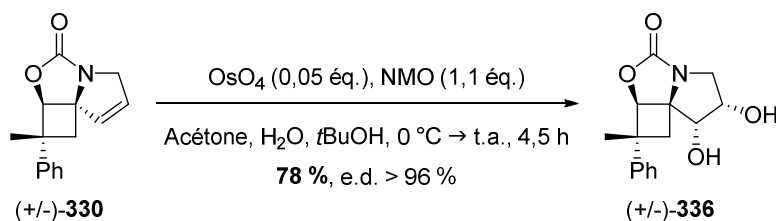


Schéma 89 – Dihydroxylation du composé modèle **330**

L'application de ces conditions au substrat modèle **330** (Schéma 89) conduit au diol **336** avec un très bon rendement.

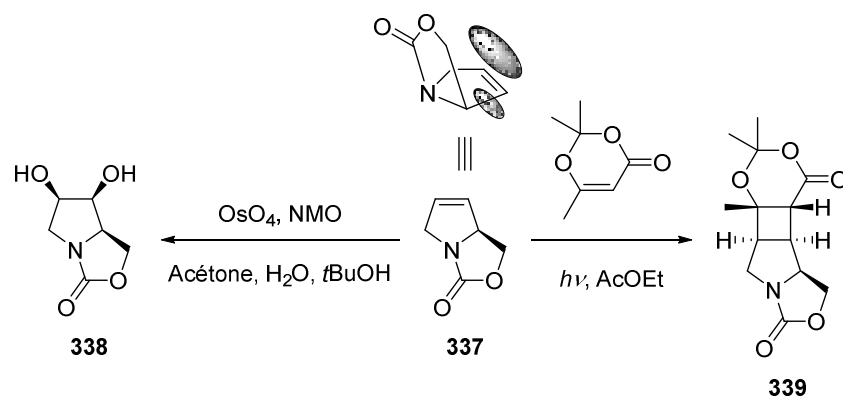


Schéma 90 – Répartition de la densité électronique de la HOMO et diastéréosélectivité de réactions avec un électrophile pour la liaison C=C d'une oxazolidinone bicyclique insaturée de type **337**

Cette réaction s'avère en outre hautement diastéréosélective puisque l'introduction des hydroxyles a lieu exclusivement sur la face la plus encombrée de l'éthylénique, conformément aux résultats décrits dans la littérature. Des calculs de densité électronique portant sur la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) de l'oxazolidinone bicyclique insaturée **337** ont en effet révélé que la liaison π C=C présente un caractère dissymétrique – ladite densité électronique étant de fait plus importante sur la face *endo* du bicycle ; les composés électrophiles, tels que le tétraoxyde d'osmium, réagissent par conséquent sur la face la plus encombrée des oxazolidinones bicycliques insaturées de type **337** (Schéma 90, Figure 59).²⁵⁸

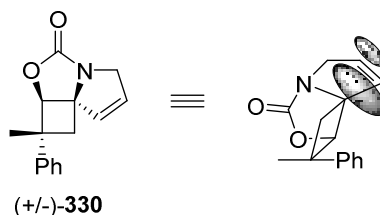


Figure 59 – Répartition de la densité électronique de la HOMO pour la liaison C=C du composé tricyclique modèle **330**

Dans les mêmes conditions, à partir du précurseur des composés cibles **332**, le diol **340** est obtenu avec un excellent rendement et lui aussi en tant qu'unique diastéréoisomère formé – résultant là encore d'une dihydroxylation sur la face la plus encombrée de l'éthylénique (Schéma 91).

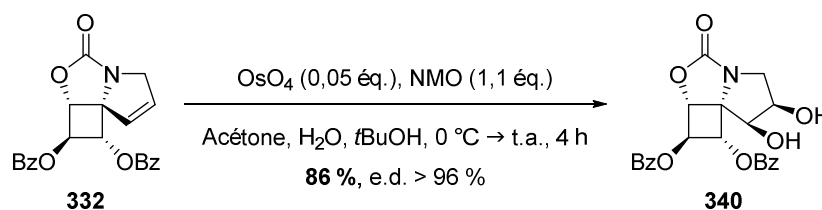


Schéma 91 – Dihydroxylation du précurseur des composés cibles **332**

La stéréochimie des diols synthétisés de la sorte a été confirmée par des expériences RMN de type NOESY (*nuclear Overhauser effect spectroscopy*). La corrélation significative observée sur le spectre NOESY du composé **340** est représentée ci-après (Figure 60) :

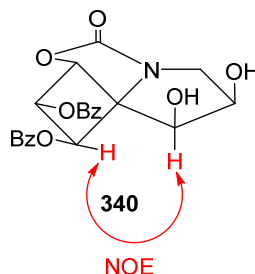


Figure 60 – Détermination de la stéréochimie du motif diol à l'aide des corrélations observées en RMN NOESY pour le composé **340**

4.4.2. Synthèse du spiro-iminosucre pentahydroxylé non substitué

La deuxième étape visant à l'obtention des azaspiropentaols cibles consiste à déprotéger les groupes benzoyles et hydrolyser la fonction carbamate (Schéma 92, Tableau 6).

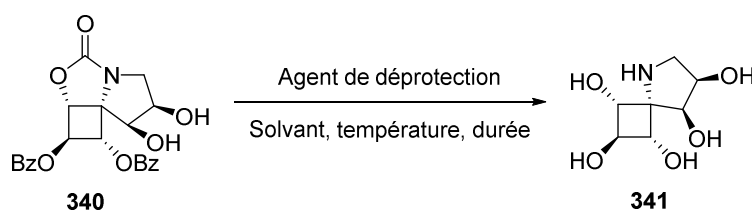


Schéma 92 – Synthèse de l'azaspiropentaol 341

Tableau 6 – Optimisation des conditions de déprotection du composé dihydroxylé 340

	Agent de déprotection	Solvant	Temp.	Durée (h)	Rendement ^a
1	Dowex 1X8 (HO ⁻)	MeOH / H ₂ O 1:1	70 °C	23	0 %
2	KOH 50 % (aq.)	MeOH	t.a. puis 60 °C	15 puis 2	39 %
3	KOH 50 % (aq.)	MeOH	t.a.	16	Quant.

^a Isolé.

L'hydrolyse simultanée de ces fonctions a initialement été tentée dans les conditions employées pour l'obtention de l'azaspirotriol **334** (Tableau 6, entrée 1).²⁵³ Dans le cas du composé dihydroxylé **340**, cependant, le produit attendu n'est pas formé sans qu'aucun substrat résiduel ne soit récupéré ni aucun sous-produit observé ; il semble donc que ces conditions provoquent une dégradation totale des structures de type 5-azaspiro[3.4]octane pentahydroxylées.

Une méthode alternative de coupure d'un motif oxazolidinone, publiée par Martin *et al.*,²⁵⁹ a alors été testée (Tableau 6, entrée 2) : dans le méthanol, le diol **340** est ainsi soumis à l'action d'une solution aqueuse (aq.) de potasse à 50 % massique durant une nuit à t.a. suivie par deux heures d'un chauffage à 60 °C – ce qui permet d'isoler 39 % de l'azaspiropentaol **341** (intégralement soluble dans l'eau, contrairement à son analogue trihydroxylé **334**). La suppression de la période de chauffage (Tableau 6, entrée 3) conduit à l'obtention cette fois quantitative de ce même azaspiropentaol **341**, résultat accréditant l'hypothèse d'une sensibilité de cette structure à des conditions de déprotection dures (milieu fortement basique, température élevée).

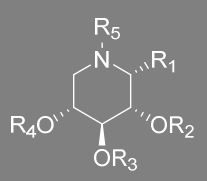
En dépit de cette sensibilité, un deuxième spiro-iminosucre – l'azaspiropentaol **341** – a donc été synthétisé par dihydroxylation hautement diastéréosélective du produit de métathèse **332** suivie d'une déprotection quantitative et simultanée des groupes benzoyles et de la fonction carbamate.

4.4.3. Synthèse du spiro-iminosucre pentahydroxylé alkylé

La dernière partie de cette séquence de synthèse vise à l'obtention de dérivés *O*- et *N*-alkylés du spiro-iminosucre **341**.

Une étude publiée par le groupe de Compain et Martin a en effet mis en évidence l'intérêt d'un motif *O*-hexyle pour l'activité biologique d'un dérivé du DIX de type **342** (Tableau 7).²⁶⁰ Selon la position de l'alcool alkylé, l'introduction de cette chaîne hexyle peut conférer au composé résultant des propriétés inhibitrices puissantes vis-à-vis de la GCCase.

Tableau 7 – Influence de la position de la chaîne hexyle sur les propriétés inhibitrices vis-à-vis de la GCCase des dérivés du DIX de type **342**²⁶⁰

 342						
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀ (nM)
1	C ₆ H ₁₃	H	H	H	H	19
2	H	C ₆ H ₁₃	H	H	H	9
3	H	H	C ₆ H ₁₃	H	H	404 000
4	H	H	H	C ₆ H ₁₃	H	1 600
5	H	H	H	H	C ₆ H ₁₃	> 1 500

Une alkylation non-régiosélective du diol **340** (Schéma 91) a donc été envisagée. Dans un premier temps, deux ensembles de conditions ont été testés sur le composé modèle **336** (Schéma 93, Tableau 8).

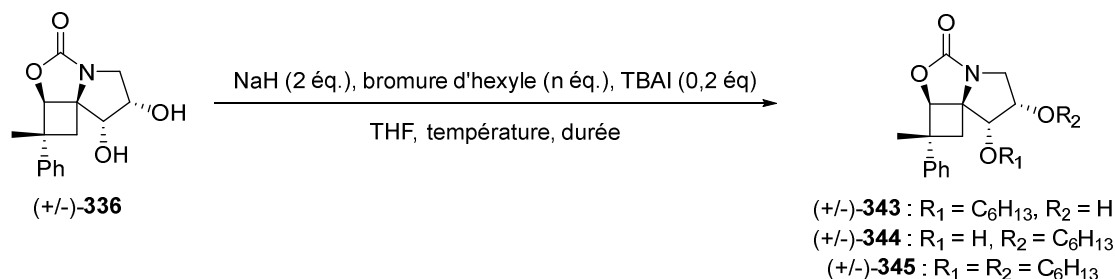


Schéma 93 – Alkylation non-régiosélective du diol modèle **336**

Le diol **336** est ainsi soumis à l'action de l'hydrure de sodium et du bromure d'hexyle, en présence d'une quantité catalytique de TBAI permettant le remplacement partiel du brome par un iode pour former un halogénoalcane plus réactif dans le cadre d'une substitution nucléophile. Après dix-sept heures de réaction à reflux de THF (conditions dures), une

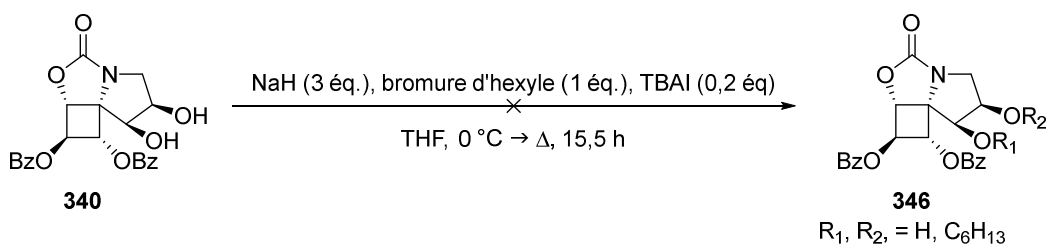
conversion de 89 % est atteinte et les trois produits de *O*-alkylation possibles sont obtenus : le composé monoalkylé en α du centre spiranique **343**, le composé monoalkylé en β du centre spiranique **344** et le composé dialkylé **345**. Le fait que l'introduction de la chaîne hexyle s'effectue majoritairement sur la position la plus encombrée (**343** / **344** 2:1) indique que la régiosélectivité de l'alkylation n'est pas gouvernée par des facteurs stériques. L'étude des effets électroniques s'appliquant au diol **336** permet de formuler une hypothèse pour expliquer ce résultat : l'oxygène endocyclique de l'oxazolidinone étant plus proche de l'alcool en α du centre spiranique, il diminue davantage sa densité électronique ; l'alcoolate généré sur cette position présentant par conséquent un caractère plus mou selon la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) que celui qui se trouve en β du centre spiranique, il est moins fortement associé au contre-ion sodium et donc plus réactif vis-à-vis de l'halogénure d'hexyle.

Tableau 8 – Étude des conditions d'alkylation non-régiosélective sur le diol modèle **336**

Conditions	n	Temp.	Durée (h)	Conversion	Rendement		
					343	344	345
Dures	1	0 °C → Δ	17	89 %	34 %	17 %	7 %
Douces	1,2	0 °C → t.a.	24	50 %	13 %	4 %	3 %

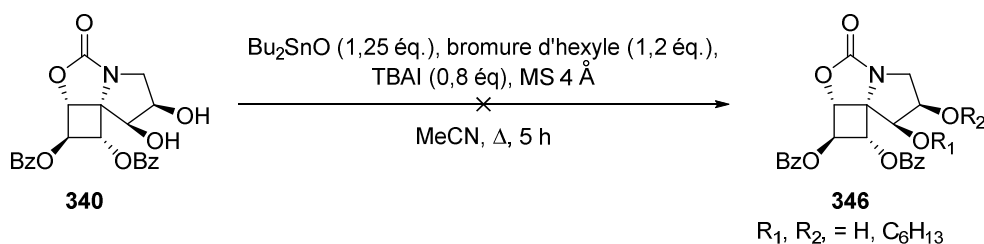
L'emploi de conditions dures conduisant à la formation du produit dialkylé **345** ainsi qu'à une dégradation non négligeable du substrat (conversion de 89 % mais rendement global de 58 % seulement), des conditions plus douces ont ensuite été utilisées pour tenter de favoriser la monoalkylation et de réduire la dégradation. La réaction est ainsi effectuée à t.a. plutôt qu'à reflux, une légère augmentation de la quantité de bromure d'hexyle ainsi qu'une durée portée à vingt-quatre heures visant à compenser cette diminution de température. Ces modifications se sont cependant révélées inefficaces sur les deux points considérés : la dégradation demeure en effet identique à celle précédemment observée (conversion de 50 % mais rendement global de 20 % seulement) et la proportion de produit dialkylé **345** est un peu plus importante (composés mono/dialkylés ~ 6:1 en conditions douces contre ~ 7:1 en conditions dures). La régiosélectivité de monoalkylation, quant à elle, s'en trouve en revanche améliorée (**343** / **344** ~ 3:1).

Compte-tenu de la faible quantité de substrat disponible (~ 10 mg) ainsi que du potentiel intérêt biologique de chacun des trois produits de *O*-alkylation couplé à la possibilité de les séparer aisément par une simple chromatographie, la conversion revêt ici plus d'importance que la sélectivité. Ce sont donc les conditions dures qui ont été retenues et appliquées au diol **340** (Schéma 94). En dépit des résultats prometteurs obtenus sur le composé modèle, aucun produit d'alkylation dudit diol **340** n'est observé dans ces conditions. Seul le substrat est récupéré, à hauteur de 64 % de la quantité initialement engagée ; les 36 % restants correspondent probablement à de la dégradation et/ou aux pertes inhérentes à l'échelle à laquelle cette tentative a été effectuée.

Schéma 94 – Première tentative de *O*-alkylation du diol **340**

Une telle différence de réactivité entre les diols **336** et **340** est cohérente avec la nature des substituants présents sur leur motif cyclobutane respectif : dans le cas de **336**, le méthyle et le phényle ne génèrent pas d'effets électroniques influant sur l'issue de la *O*-alkylation ; dans le cas de **340**, en revanche, la présence de deux groupements benzoates à caractère électroattracteur diminue la densité électronique présente sur les alcoolates et par conséquent leur nucléophilie – ce qui peut expliquer l'absence de réactivité desdits alcoolates vis-à-vis des halogénures d'hexyle présents dans le milieu.

Une approche alternative a également été testée : une alkylation non-régiosélective initiée par l'oxyde de dibutylétain, selon le protocole publié par le groupe d'Hanessian (Schéma 95).²⁶¹

Schéma 95 – Seconde tentative de *O*-alkylation du diol **340**

Ces conditions ne permettent pas davantage la formation de produits d'alkylation du diol **340**. À nouveau, seul le substrat est récupéré après chromatographie sur gel de silice – à hauteur cette fois de 81 % de la quantité initialement engagée (ce qui peut être considéré comme quasi-quantitatif, compte-tenu là encore des pertes inhérentes à l'échelle de la réaction). Ce second résultat confirme l'absence de réactivité du diol **340** en termes de *O*-alkylation par substitution nucléophile.

Si les chaînes alkyles présentent un intérêt lorsque portées par un alcool, il en va de même pour celles liées à l'atome d'azote. De nombreux iminosucres bioactifs, tels que le miglitol **3** et le miglustat **4** (Figure 5), comportent ainsi un motif *N*-alkyle.^{1,9,262,263}

La méthode envisagée – une amination réductrice²⁶⁴ – pour l'introduction d'un butyle sur l'azote de l'azaspiropentaol **341** (Schéma 92) a préalablement été testée sur le composé modèle (Schéma 96). À cette fin, le diol **336** est dans un premier temps déprotégé dans les conditions optimisées pour l'obtention de l'azaspiropentaol **341**. Le faible rendement en azaspirotriol **347** peut s'expliquer par des problèmes de solubilité : à l'instar du spiro-iminosucre trihydroxylé **334** (Schéma 88), il comporte en effet une partie à caractère hydrophile (présence de trois alcools et d'une amine) et une autre à caractère hydrophobe (présence d'un méthyle et d'un phényle). Le dérivé *N*-butylé **348** est produit dans un second

temps, avec un bon rendement, par condensation de cet azaspirotriol **347** sur le butanal suivi d'une réduction *in situ* de l'imine ainsi générée par le cyanoborohydrure de sodium.

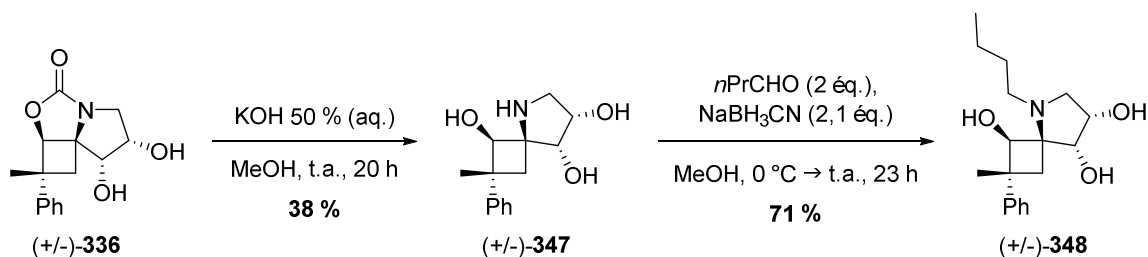


Schéma 96 – Amination réductrice du composé modèle

Cette approche validée sur le modèle a ensuite été appliquée à l'azaspiropentaol **341** (Schéma 97), conduisant au dérivé *N*-butylé **349** avec un rendement satisfaisant compte-tenu de l'échelle de cette réaction (~ 10 mg).

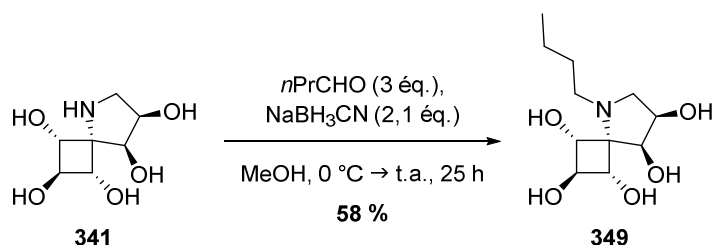


Schéma 97 – Amination réductrice du spiro-iminosucre **341**

En dépit de résultats prometteurs obtenus sur le composé modèle, aucun spiro-iminosucre *O*-hexylé n'a pu être synthétisé – ni en conditions basiques *via* l'hydrure de sodium, ni en milieu neutre *via* l'oxyde de dibutylétain. En revanche, l'amination réductrice de l'azaspiropentaol **341** a permis l'obtention du spiro-iminosucre *N*-butylé **349** – qui peut être vu comme un analogue spiranique de la *N*-butyl-DNJ **4** (Figure 61).

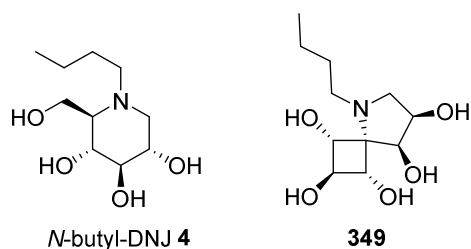


Figure 61 – *N*-butyl-DNJ **4** et son analogue spiranique **349**

5. Évaluation préliminaire de l'activité biologique des spiro-iminosucres

La *N*-butyl-DNJ **4** est actuellement commercialisée par Actélion sous le nom Zavesca™ pour le traitement de la maladie de Gaucher de type I²⁶ ; son action correctrice vis-à-vis de la protéine CFTR défectueuse^{120,265} fait en outre d'elle un candidat clinique pour le traitement de la mucoviscidose.²⁶⁶ Par ailleurs, une étude a mis en évidence l'intérêt de l' α -1-

C-nonyl-DIX **41** – inhibiteur hautement spécifique de la GCCase à une concentration de l'ordre du nanomolaire – dans le cadre de la thérapie chaperon pour le traitement de la maladie de Gaucher (**Figure 62**).⁵ L'hypothèse avancée pour expliquer l'augmentation significative d'activité inhibitrice observée entre le composé **41** et son analogue en série D-*gluco* **350** est l'influence de la conformation du squelette pipéridine : en effet, si le second se trouve en conformation de chaise classique ${}^4C_1(D)$, le premier adopte pour sa part une conformation en chaise inversée ${}^1C_4(D)$ – dans laquelle la chaîne alkyle est en position équatoriale et les trois alcools en position axiale. Possédant également trois alcools orientés de manière pseudo-axiale, le spiro-iminosucre **349** peut donc être considéré comme un analogue conformationnellement contraint de l' α -1-C-nonyl-DIX **41** ; le motif *N*-butyle permet de conserver la présence d'une chaîne alkyle, caractéristique structurale importante pour l'inhibition de la GCCase, tandis que sa taille réduite diminue les risques d'une cytotoxicité potentiellement induite par une chaîne longue.²⁶⁷

Compte-tenu des éléments susmentionnés, les propriétés inhibitrices du spiro-iminosucre **349** ont dans un premier temps été évaluées vis-à-vis de la GCCase (**Figure 62**). Les tests préliminaires d'inhibition effectués par le groupe de Delgado révèlent une faible activité biologique : $IC_{50} > 100 \mu M$. La structure spiranique n'apporte donc pas d'amélioration significative par rapport aux composés analogues en série D-*gluco* que sont l' α -1-C-butyl-DNJ **351** et la *N*-butyl-DNJ **4**.²⁶⁸

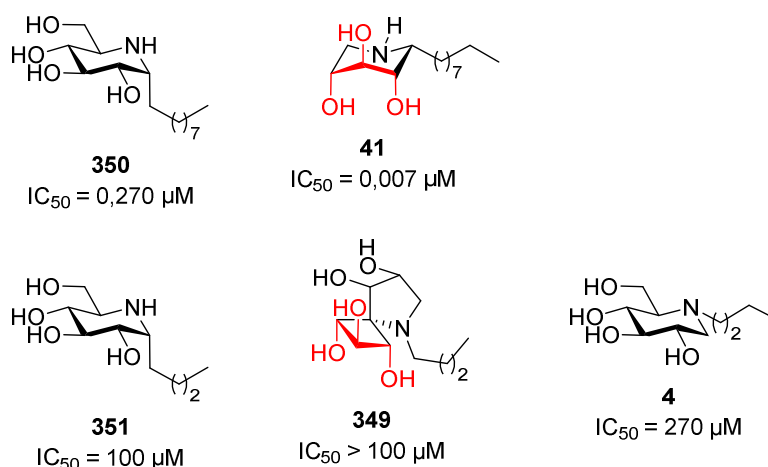


Figure 62 – Inhibition de la GCCase par des iminosucres *N*- et *C*-alkylés

Dans un second temps, l'évaluation a porté sur l'action correctrice des trois spiro-iminosucres **334**, **341** et **349** vis-à-vis de la protéine CFTR rendue défectueuse par la mutation F508del (**Figure 63**). L'étude a été conduite par le groupe de Norez et Becq, en utilisant la technique du flux d'iode.²⁶⁹ Compte-tenu de son statut de candidat clinique pour le traitement de la mucoviscidose, la *N*-butyl-DNJ **4** est employée en tant que référence dans le cadre de cette évaluation. Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que l'azaspiropentaol *N*-butylé **349** est un correcteur de la protéine CFTR défectueuse, qui permet une restauration partielle de son activité ; il en va de même, quoique dans une moindre mesure, de son précurseur non substitué **341**. Ces résultats mettent également en évidence l'importance de la chaîne butyle ainsi que de la présence de plus de trois alcools : la restauration d'activité de la protéine CFTR défectueuse induite par la *N*-butyl-DNJ **4** ne présente en effet pas de

différence significative avec celle observée suite au traitement par le spiro-iminosucre **349** – qui constitue donc le meilleur correcteur en série spiranique.

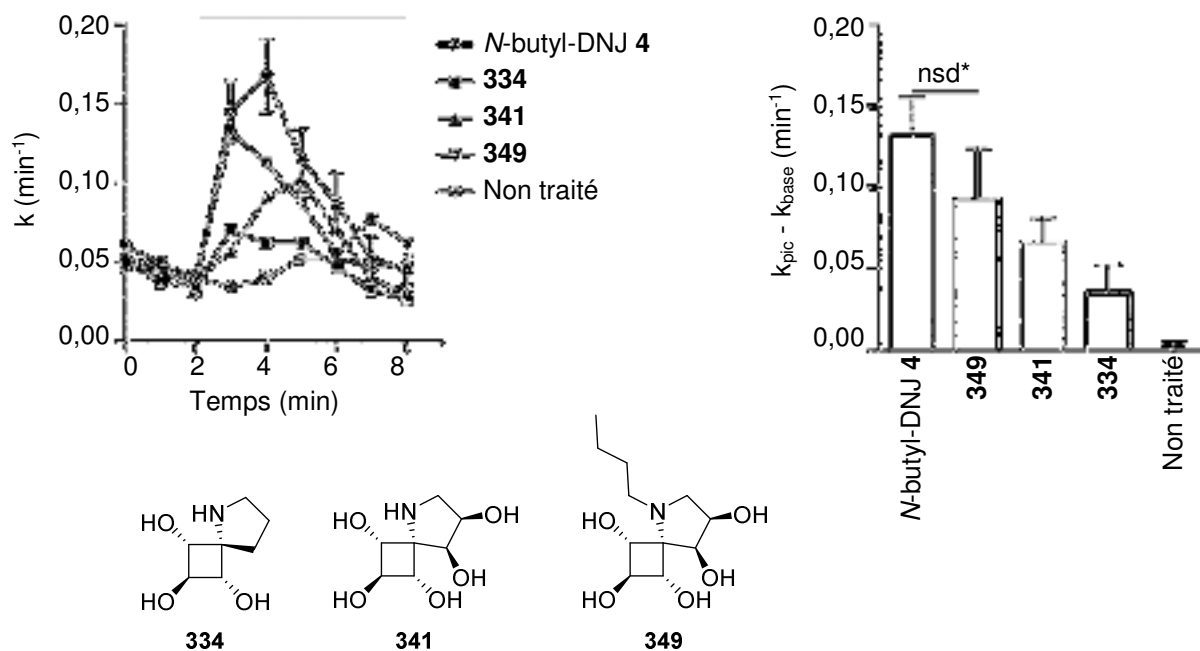


Figure 63 – Évaluation de l'action correctrice des spiro-iminosucres **334**, **341** et **349** vis-à-vis de la protéine CFTR défectueuse (mutation F508del) – *nsd : non significativement différent

6. Conclusion

La synthèse des trois spiro-iminosucres **334**, **341** et **349** (Figure 64) a été présentée dans ce chapitre.

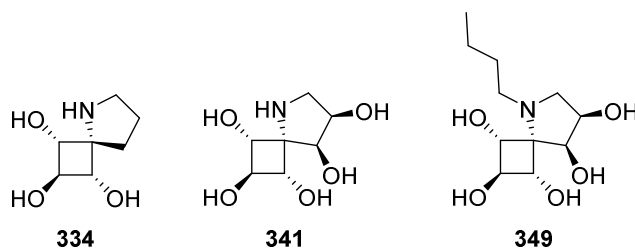
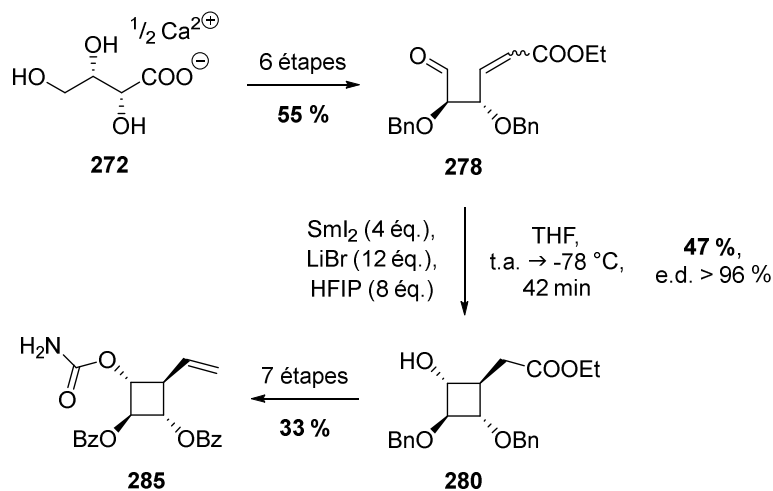


Figure 64 – Spiro-iminosucres **334**, **341** et **349**

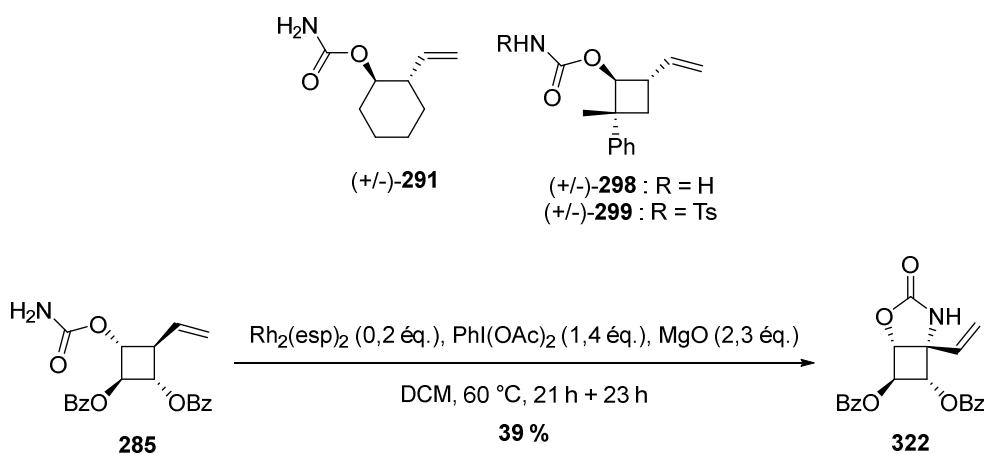
À partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique **272**, l'aldéhyde γ,δ -insaturé **278** est d'abord obtenu en six étapes (Schéma 98). Il est ensuite engagé dans la première étape clé : la formation du cycle à quatre membres *via* une cyclisation radicalaire induite par le diiodosamarium. Le cyclobutane **280** résultant est enfin converti en carbamate **285** en sept étapes supplémentaires.

Ce carbamate **285** constitue le substrat pour la deuxième étape clé : une réaction de C-H amination intramoléculaire par laquelle l'atome d'azote est introduit sur le futur carbone spiranique (Schéma 99). Compte-tenu de résultats précédemment obtenus mettant en évidence la réactivité particulière des liaisons C-H présentes sur le cyclobutane,¹⁹⁹ cette

réaction a dans un premier temps été testée et optimisée sur les substrats modèles **291**, **298** et **299**.



Deux approches étaient envisagées : le passage par un intermédiaire rhodium-nitrène d'une part, π -allylpalladium d'autre part. La première méthode ayant donné de meilleurs résultats que la seconde lors de l'étude modèle, c'est elle qui a été retenue pour une application au précurseur des composés cible **285** – conduisant à l'obtention de l'oxazolidinone bicyclique **322**.



Moyennant une *N*-allylation préalable du produit de C-H amination **322**, le cycle à cinq membres est ensuite formé lors de la troisième étape clé – une RCM – pour conduire au composé tricyclique **332** (Schéma 100). À partir de ce précurseur commun, la séquence diverge vers la synthèse soit de l'azaspirotriol **334** – *via* une hydrogénation – soit de l'azaspiropentaol **341** – *via* une dihydroxylation. En dépit des résultats obtenus sur le composé modèle, aucun spiro-iminosucre *O*-hexylé n'a pu être synthétisé ; en revanche, l'amination réductrice du composé **341** a permis l'obtention du spiro-iminosucre *N*-butylé **349**, un analogue spiranique de la *N*-butyl-DNJ **4** – candidat clinique pour le traitement de la mucoviscidose. De fait, le composé **349** agit comme un correcteur de la protéine CFTR

défectueuse – permettant une restauration de son activité comparable à celle induite par la *N*-butyl-DNJ 4.

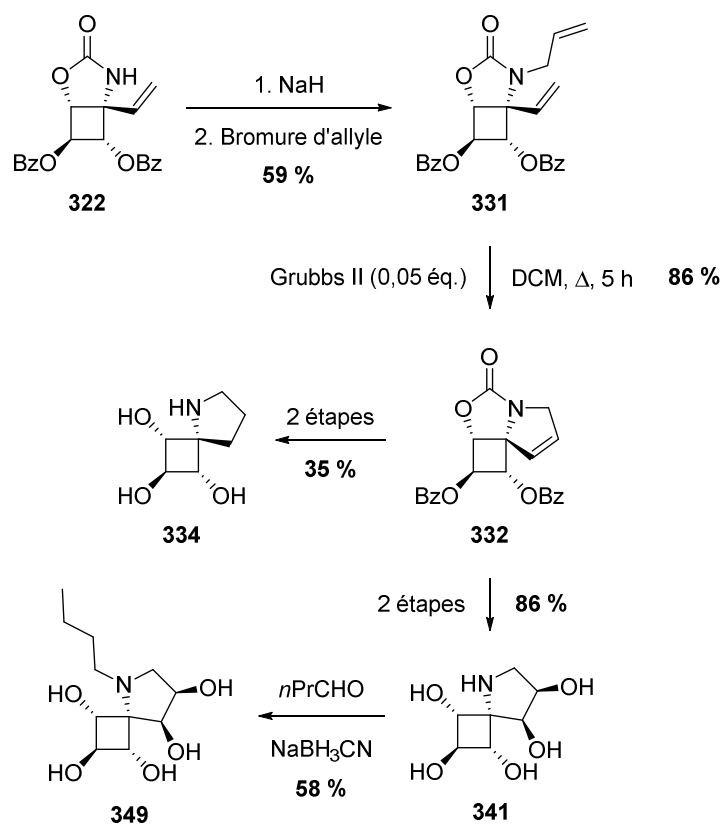


Schéma 100 – Synthèse des spiro-iminosucres 334, 341 et 349

Chapitre III :
Analogues bicycliques
accolés d'iminosucres

—

squelette
6-azabicyclo-
[3.2.0]heptane

1. Introduction

Le second objectif de ces travaux de thèse consiste en l'obtention d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres basés sur un squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane (**Figure 65**).

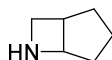


Figure 65 – Squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane

La séquence envisagée pour la synthèse des composés cibles est basée sur la formation de leur structure azabicyclique *via* une réaction d'aldolisation intramoléculaire de type Mukaiyama découverte au sein du laboratoire (**Schéma 101**).²⁷⁰

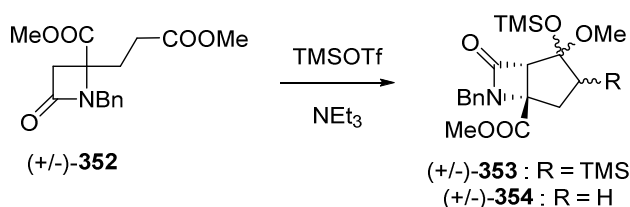


Schéma 101 – Formation de la structure azabicyclique des composés cibles

Suite à cette première étape clé, après déprotection de l'acétal et désilylation, la cétone **355** résultante serait oxydée en énone par l'IBX lors d'une seconde étape clé afin de permettre la fonctionnalisation ultérieure du cycle à cinq membres (**Schéma 102**).

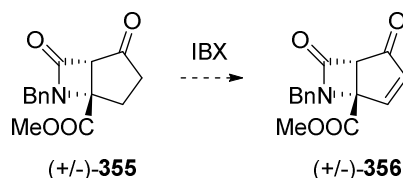


Schéma 102 – Formation de l'intermédiaire clé **356**

À partir de cet intermédiaire clé, la suite de la séquence consisterait en la formation d'un motif triol sur le cyclopentane (**Schéma 103**). Elle pourrait diverger vers l'obtention de différentes configurations pour ce triol, selon la stratégie adoptée. Ainsi, effectuer la réduction de la cétone avant ou après la fonctionnalisation de l'éthylénique induira la présence ou l'absence d'un groupement hydroxyle ayant un potentiel effet directeur vis-à-vis de ladite fonctionnalisation – le cas échéant. En outre, l'oxydation de la double-liaison conduira à un diol *anti* par époxydation puis ouverture ou *syn* par dihydroxylation. La synthèse s'achèverait avec la réduction de l'ester pour former un bras hydroxyméthyle en α de l'hétéroatome endocyclique – caractéristique structurale fréquemment rencontrée chez les sucres – puis du β -lactame, conduisant ainsi aux analogues bicycliques accolés d'iminosucres de type **358**.

Il est à noter que la dé-*N*-benzylation des intermédiaires avancés de type **357** produirait des β -lactames bicycliques tétrahydroxylés de type **359** présentant un potentiel intérêt biologique. Les β -lactames – mono-, bi- et polycycliques – constituent en effet la principale classe d'antibiotiques, ceci en médecine aussi bien humaine que vétérinaire ; ils

représentaient ainsi plus de 65 % du marché mondial des antibiotiques en 2014.²⁷¹ Il existe en outre un lien entre antibiotiques et iminosucres depuis la découverte de ces derniers, puisque la NJ **1** – premier exemple connu d'iminosucre – fut initialement décrite en tant qu'antibiotique.^{18,19} Parmi les composés dérivant d'un squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane, certains possèdent également une activité antimalariale²⁷² tandis que d'autres sont impliqués dans la synthèse d'acides β -aminés.²⁷³

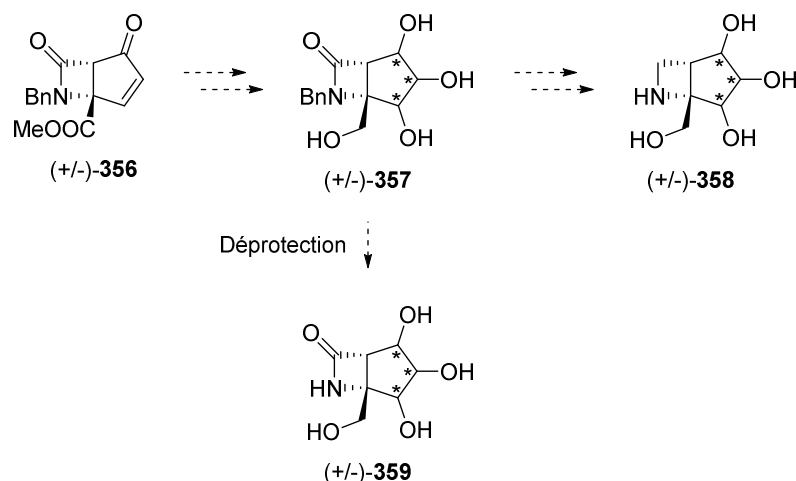


Schéma 103 – Obtention des iminosucres bicycliques accolés de type **358** et de leurs analogues en série β -lactame de type **359**

La séquence initiale pour la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres consiste donc en l'obtention du précurseur de cyclisation **352** à partir de l'acide L-glutamique **360** (Schéma 104). Elle sera décrite dans la section 2. **Synthèse du précurseur de cyclisation.**

Les travaux portant sur l'étape centrale de formation de la structure azabicyclique par conversion du β -lactame monocyclique **352** en β -lactame bicyclique **355** seront ensuite présentés dans la section 3. **Formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane.**

La poursuite de la séquence à partir de l'azabicycle **355** vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres de type **358** sera enfin détaillée dans la section 4. **Vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres.**

2. Synthèse du précurseur de cyclisation

Le substrat initial pour cette séquence de synthèse est donc l'acide L-glutamique **360**. Les premières étapes consistent en la diestérification de ses fonctions acide carboxylique suivie d'une amination réductrice permettant la monobenzoylation de l'amine, selon le protocole publié par Weigl et Wunsch (Schéma 104).²⁷⁴ L'ajout de chlorure de triméthylsilyle à une suspension d'acide L-glutamique **360** dans le méthanol génère ainsi *in situ* l'acide chlorhydrique catalysant la formation du diester méthylique **361**. Ce chlorhydrate réagit ensuite avec la triéthylamine pour régénérer l'amine libre qui se condense alors sur le benzaldéhyde, produisant l'imine intermédiaire **362**. Celle-ci n'est pas isolée et est

immédiatement réduite par le borohydrure de sodium, conduisant à l'amine monobenzylée **363**.

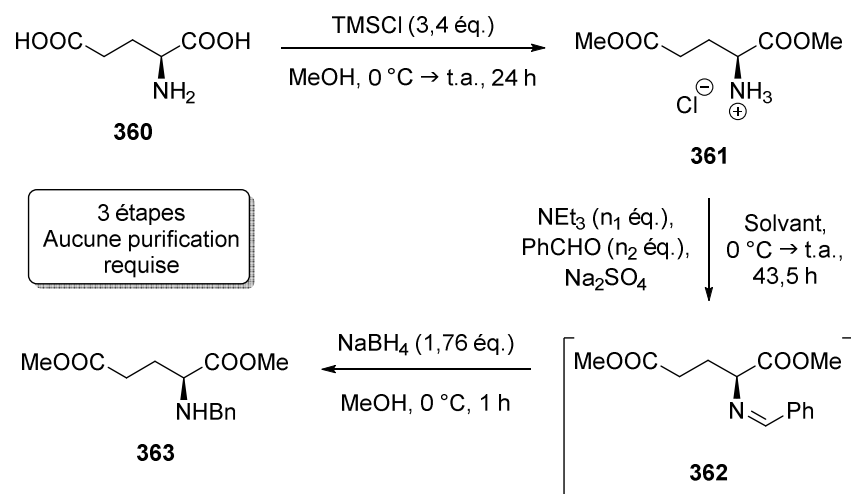


Schéma 104 – Synthèse de l'amine monobenzylée **363**

Le solvant dans lequel est effectuée la deuxième étape constitue un paramètre déterminant pour l'issue de la réaction (Tableau 9).

Tableau 9 – Influence du solvant utilisé pour la formation de l'imine **362**

	Solvant	n ₁	n ₂	Rendement global ^a
1	Pentane	1,02	1,04	5-29 %
2	MeOH	1,2	1,1	5 % ^b
3	DCM	1,02	1,04	82 %

^a Estimé par RMN.

^b L'amine libre **364** (Figure 66) a également été formée avec un rendement estimé à 18 %.

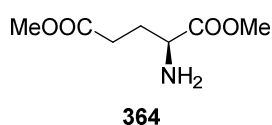


Figure 66 – Amine libre formée lorsque la deuxième étape est effectuée dans le MeOH

Weigl et Wunsch utilisent le pentane, ce qui leur permet de retirer le chlorure de triéthylammonium généré lors de la deuxième étape par simple filtration. Cependant, le chlorhydrate **361** est lui aussi insoluble dans le pentane – ce qui le rend peu réactif dans ces conditions. Leur application (Tableau 9, entrée 1) se traduit de fait par un rendement global faible et non reproductible, ce dernier point pouvant s'expliquer par une dispersion variable du substrat dans le milieu réactionnel en fonction notamment de l'agitation.

Sorra *et al.* décrivent la même réaction en substituant le méthanol au pentane.²⁷⁵ Bien que le retrait du chlorure de triéthylammonium soit alors impossible, cette modification présente l'avantage – en plus de solubiliser le chlorhydrate **361** – d'un enchaînement des

deuxième et troisième étapes sans changement de solvant (le traitement de la première étape nécessitant toujours un séchage complet pour retirer un maximum d'acide chlorhydrique). La mise en œuvre de ce protocole alternatif (Tableau 9, entrée 2) ne conduit toutefois qu'à un très faible rendement global de 5 % seulement en amine monobenzylée **363** ; la formation de l'amine libre **364** a également été observée, à hauteur de 18 %. L'analyse RMN du brut réactionnel révèle que l'acétal PhCH(OMe)₂ résultant de la condensation du méthanol sur le benzaldéhyde constitue le produit quasi-exclusif dans ces conditions. De fait, bien que moins nucléophile qu'une amine secondaire, ledit méthanol est ici – en tant que solvant – largement majoritaire (~ 51 éq.) ; en outre, le piégeage par le sulfate de sodium de l'eau libérée interdit tout retour en arrière à cette réaction en théorie équilibrée.

Compte-tenu de ces résultats, il apparaît nécessaire de recourir à un solvant qui soit à la fois suffisamment polaire pour solubiliser le chlorhydrate **361** et non-nucléophile afin d'éviter qu'il ne réagisse avec le benzaldéhyde. L'emploi du DCM (Tableau 9, entrée 3) permet ainsi l'obtention de l'amine monobenzylée **363** avec un excellent rendement global de 82 % sur les trois étapes. Si la présence du chlorure de triéthylammonium lors de la réduction de l'imine intermédiaire **362** impose de prendre des précautions particulières en termes de manipulation (addition lente du borohydrure de sodium par petites portions en raison d'un fort dégagement d'hydrogène), elle n'interfère donc pas avec le bon déroulement de la réaction.

Il est à noter que le composé **363** est instable : il cyclise spontanément au fil du temps pour former le γ -lactame **365** par attaque intramoléculaire de l'amine secondaire sur l'ester primaire (Schéma 105).²⁷⁴

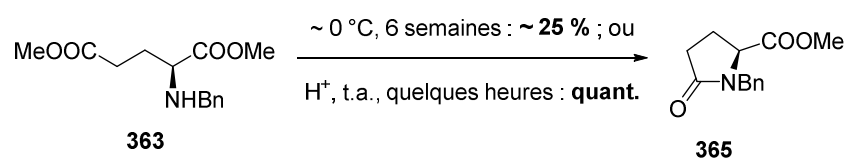


Schéma 105 – Cyclisation de l'amine monobenzylée **363** en γ -lactame **365**, spontanée ou en milieu acide (silice, CDCl₃, ...)

Cette cyclisation lente est considérablement accélérée par une catalyse acide, ce qui empêche la purification de l'amine monobenzylée **363** par chromatographie sur gel de silice avant de l'engager dans la suite de la séquence de synthèse. En découle un autre avantage au remplacement du pentane par le DCM : lorsque ce dernier est utilisé, il conduit au terme des trois premières étapes à l'obtention d'un brut réactionnel très propre ne contenant que le composé **363** et de l'alcool benzylique – ce qui permet un calcul précis du rendement après détermination de leurs proportions respectives par RMN – tandis que les conditions de Weigl et Wunsch produisent un mélange complexe d'amine monobenzylée **363**, d'alcool benzylique et d'autres composés non-identifiés – ce qui rend l'estimation du rendement très approximative.

L'amine libre **364** précédemment obtenue a été utilisée pour tester une méthode alternative d'amination réductrice en une étape publiée par Faler et Joullié (Schéma 106),²⁷⁶ qui permettrait de raccourcir la durée de la séquence de synthèse du composé **363**. L'imine intermédiaire **362** formée par condensation de l'amine **364** sur le benzaldéhyde est ainsi

réduite *in situ* par le triacétoxyborohydrure de sodium. Le produit obtenu après traitement n'est toutefois pas l'amine monobenzylée **363** mais le γ -lactame **365**.

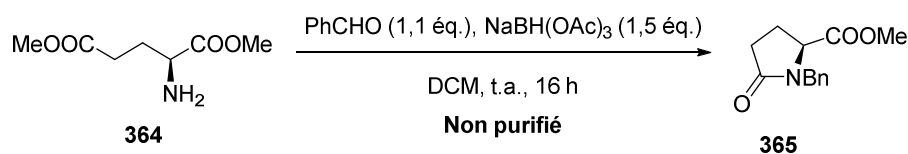


Schéma 106 – Essai d'amination réductrice en une étape

Ce résultat témoigne de la sensibilité du composé **363** aux conditions de réduction ; Weigl et Wünsch ont montré que – lorsque cette réduction est effectuée avec le borohydrure de sodium – si on la laisse se poursuivre durant vingt-deux heures à t.a., le produit de cyclisation **365** est formé avec un rendement supérieur à 70%.²⁷⁴ L'adaptation des conditions de Faler et Joullié en diminuant la température à 0 °C et/ou réduisant la durée de réaction pourrait donc permettre de favoriser l'amine monobenzylée **363** plutôt que le γ -lactame **365**.

Cette voie n'a cependant pas été explorée plus avant pour le moment, compte-tenu du succès rencontré dans la modification des conditions de Weigl et Wünsch – la substitution du pentane par le DCM conduisant à l'obtention du composé **363** dans des quantités permettant la poursuite de la synthèse (82 % de rendement global sur trois étapes, à partir de cinq grammes d'acide L-glutamique **360**).

L'amine monobenzylée **363** non purifiée est ensuite convertie en amide **366** par condensation sur le chlorure de chloroacétyle (Schéma 107). Cette réaction a également été décrite par Weigl et Wünsch, qui utilisent de l'hydrogénocarbonate de sodium pour piéger l'acide chlorhydrique libéré dans le milieu réactionnel.²⁷⁴ Les premiers essais effectués au sein du laboratoire en appliquant ce protocole se sont toutefois soldés par un très faible rendement en amide **366** de 7 % seulement. Ce rendement a pu être augmenté en s'inspirant des travaux publiés par González-Muñiz *et al.*,²⁷⁷ lesquels emploient l'oxyde de propylène plutôt que l'hydrogéné-carbonate de sodium – le recours à cet époxyde certes toxique étant justifié par son efficacité dans le cadre de cette amidation.

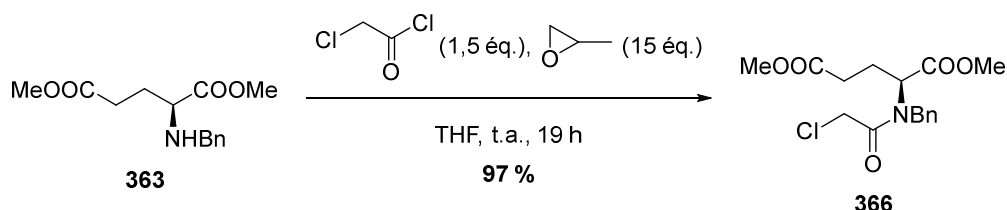


Schéma 107 – Amidation de l'amine monobenzylée **363**

Outre la nature de l'espèce jouant le rôle de piège à acide chlorhydrique, l'issue de la réaction dépend fortement de la qualité du substrat. Ainsi, lorsque l'amidation est effectuée sur le mélange résultant de l'application des conditions de Weigl et Wünsch, l'amide **366** est obtenu avec un rendement moyen compris entre 41 % et 53 % – selon la proportion de sous-produits initialement présents ; ce même amide **366** est en revanche formé quasi-quantitativement à partir du brut réactionnel très propre généré suite à la substitution du pentane par le DCM. Dans ce dernier cas, la quantité de substrat engagée est de l'ordre de sept à huit grammes avec une teneur en amine monobenzylée **363** supérieure à 80 %.

La dernière étape pour la synthèse du précurseur de cyclisation consiste en la formation du motif β -lactame, dans les conditions mises au point par le groupe de González-Muñiz (Schéma 108).²⁷⁷

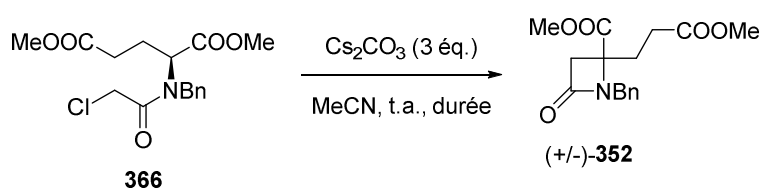


Schéma 108 – Formation du motif β -lactame

Après déprotonation par le carbonate de césium, l'énolate d'ester ainsi généré réagit sur le bras chloroacétyl par substitution nucléophile intramoléculaire – conduisant à la fermeture du β -lactame. Le passage par cet intermédiaire énolate se traduit par une perte de la pureté énantiomérique du substrat **366**, la nature racémique du produit **352** étant confirmée par la mesure de son pouvoir rotatoire nul. Le caractère hétérogène de cette réaction impose d'appliquer une agitation vigoureuse, qui ne permet cependant pas de s'affranchir d'une durée relativement longue : entre quatre et six jours, selon la quantité d'amide **366** engagée (Tableau 10). Lorsque cette quantité excède neuf grammes, deux cyclisations ont été conduites en parallèle – chacune sur la moitié de la masse totale – sans que cela réduise le temps nécessaire pour atteindre une conversion complète (Tableau 10, entrée 4 vs 3).

Tableau 10 – Influence de la masse de substrat et de la nature de la purification sur la formation du motif β -lactame

	Masse de substrat (g)	Durée (j)	Chromatographie	Rendement ^a
1	0,672	4	Manuelle	64 %
2	1,17	4	Automatique	77 %
3	9,38	6	Automatique	78 %
4	9,26 (~ 4,6 + ~ 4,6)	6	Automatique	80 %

^a Isolé.

Le rendement de cette réaction, quant à lui, dépend non pas de l'échelle à laquelle elle est effectuée mais de la manière dont le brut réactionnel est purifié (Tableau 10) : utiliser un appareil de chromatographie flash automatique Reveleris® (Grace) permet un gain d'environ 15 % par rapport au résultat d'une chromatographie flash manuelle. Dans ce cas, la purification automatisée présente en effet le double avantage d'une meilleure séparation – évitant ainsi tout mélange avec une impureté légèrement plus polaire – couplée à une plus grande rapidité d'exécution – qui empêche le produit de diffuser sur la colonne jusqu'à ne plus être détectable sur CCM.

Le β -lactame **352** – précurseur de la structure azabicyclique des composés cibles – a donc été synthétisé en cinq étapes à partir de l'acide L-glutamique **360**, avec un rendement global de 64 % sur une échelle de cinq à dix grammes.

3. Formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]-heptane

La formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane est effectuée *via* une réaction d'aldolisation intramoléculaire de type Mukaiyama.

3.1. Principe et mécanisme des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama

Une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama consiste en la condensation d'un éther d'énol silylé sur un dérivé carbonyle. Les premiers exemples d'une telle condensation, promue par un acide de Lewis (le tétrachlorure de titane), ont été publiés en 1973 par Mukaiyama *et al.* (Schéma 109).²⁷⁸

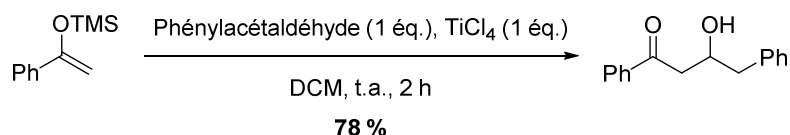


Schéma 109 – Aldolisation découverte par Mukaiyama *et al.*

Le mécanisme postulé pour cette réaction repose sur l'activation du carbonyle par le tétrachlorure de titane : en se coordinant à l'oxygène dudit carbonyle, le titane(IV) augmente la polarisation de la liaison C=O – ce qui accroît le caractère électrophile du carbone et facilite donc son attaque par l'énolate pour former, moyennant hydrolyse, le produit d'aldolisation (Schéma 110).²⁷⁹

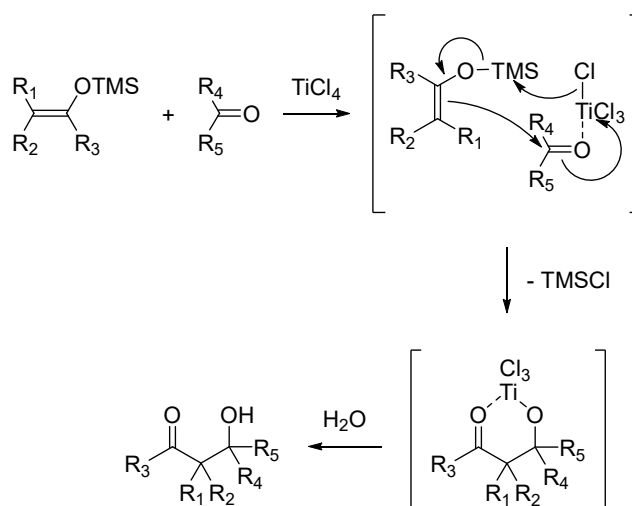


Schéma 110 – Mécanisme de l'aldolisation de type Mukaiyama en présence de TiCl_4

La réaction développée par le groupe de Mukaiyama présente plusieurs avantages vis-à-vis d'une aldolisation mixte classique :

- Les éthers d'énol silylés offrent un bon compromis entre réactivité et stabilité.²⁸⁰ Ils sont de fait plus réactifs que les éthers d'énol alkylés, tout en demeurant plus stables que les

énolates de lithium ou d'autres énolates métalliques – ce qui permet de les isoler par distillation voire par chromatographie (selon la nature du groupement silyle).

- Dans le cas d'une cétone non symétrique, le passage par un éther d'énol silylé permet de contrôler la régiosélectivité de l'aldolisation.²⁷⁹ L'addition sur le dérivé carbonyle s'effectuant alors exclusivement depuis la position sur laquelle a été généré l'énolate, cette régiosélectivité est déterminée lors de la formation dudit énolate par le choix des conditions employées (**Schéma 111**) : selon que la base utilisée est encombrée (conditions cinétiques) ou non (conditions thermodynamiques), son action conduit à l'obtention du produit le moins ou le plus substitué – respectivement.

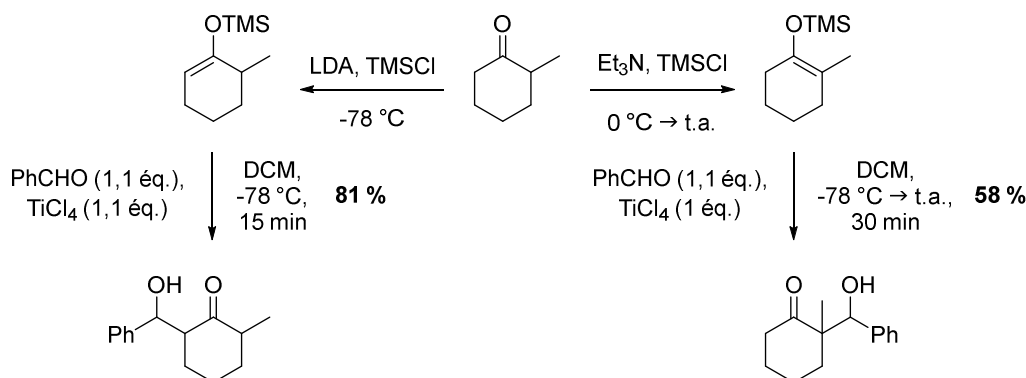


Schéma 111 – Contrôle de la régiosélectivité d'une aldolisation de type Mukaiyama

- L'aldolisation de type Mukaiyama offre également un contrôle au niveau de la chimiosélectivité.²⁷⁸ En effet, seule l'addition croisée de l'éther d'énol silylé sur le dérivé carbonyle (*cross-aldol*) est observée ; le produit d'auto-condensation de ce dernier (*self-aldol*) n'est pas formé – contrairement aux réactions d'aldolisation mixte classiques dont résulte généralement un mélange de composés issus d'addition croisée d'une part, d'auto-condensation d'autre part (et ce pour les deux dérivés carbonyles en présence).

Mukaiyama *et al.* ont par ailleurs décrit plusieurs variantes de la réaction initiale (**Schéma 112**).

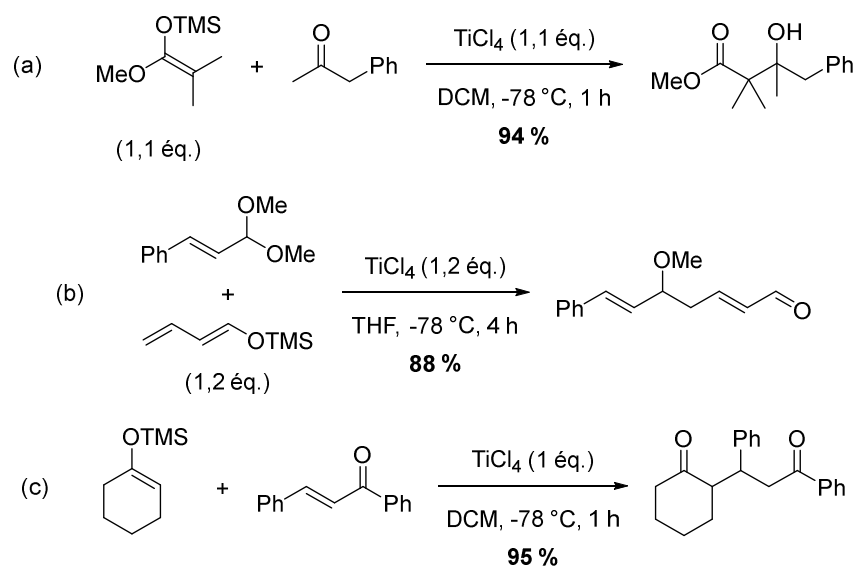


Schéma 112 – Variantes de la réaction d'aldolisation développées par le groupe de Mukaiyama

Outre les aldéhydes et cétones, elle peut ainsi être appliquée à des esters pour produire des β -hydroxyesters (Schéma 112a).²⁸¹ La condensation d'éthers de diénol silylés est connue sous le nom de réaction d'aldolisation vinylique de type Mukaiyama (Schéma 112b),²⁸² tandis que la réaction dite de Mukaiyama-Michael consiste en l'addition conjuguée 1,4 d'un éther d'énol silylé sur une énone (Schéma 112c).²⁸³

Pour expliquer la stéréosélectivité des réactions de type Mukaiyama, Noyori *et al.* ont proposé un modèle basé sur un état de transition ouvert (Schéma 113).²⁸⁴ Ce modèle est aujourd'hui largement accepté et employé.^{285,286}

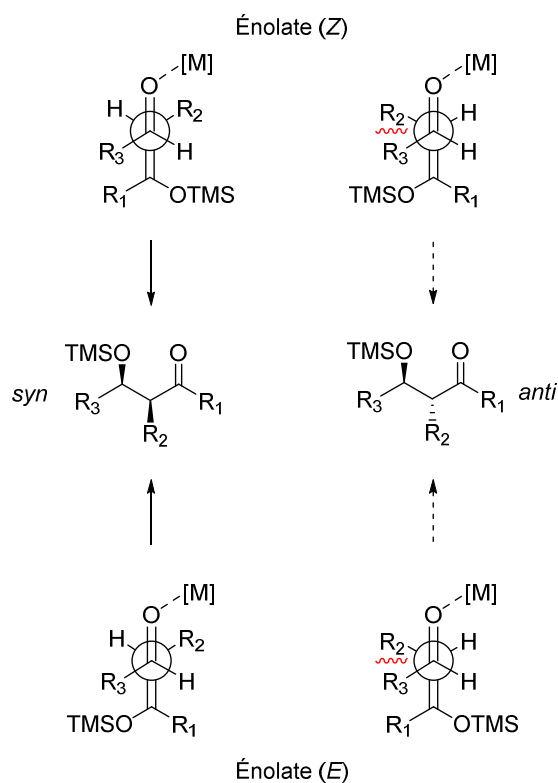


Schéma 113 – Modèle basé sur un état de transition ouvert proposé par Noyori *et al.*

D'autres modèles, impliquant un état de transition cyclique, sont également envisagés.²⁸⁷⁻²⁹⁰ Des études visant à déterminer la nature de cet état de transition ont été effectuées au niveau tant expérimental^{291,292} que théorique.^{293,294}

Le groupe de Noyori a publié une alternative à l'aldolisation de type Mukaiyama promue par un acide de Lewis, dans laquelle le tétrachlorure de titane stœchiométrique est remplacé par une quantité catalytique d'ions fluorure (Schéma 114).²⁹⁵ L'action de ces ions fluorure sur l'éther d'énol silylé génère ainsi *in situ* l'énolate libre qui se condense alors sur le dérivé carbonyle.

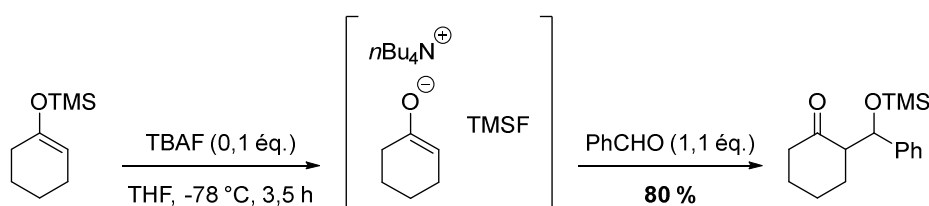


Schéma 114 – Aldolisation de type Mukaiyama catalysée au fluorure

Cette alternative trouve une application en chimie des polymères : Webster *et al.* ont notamment mis en évidence l'intérêt d'une réaction de Mukaiyama-Michael catalysée au fluorure pour la synthèse de polyesters (Schéma 115).²⁹⁶

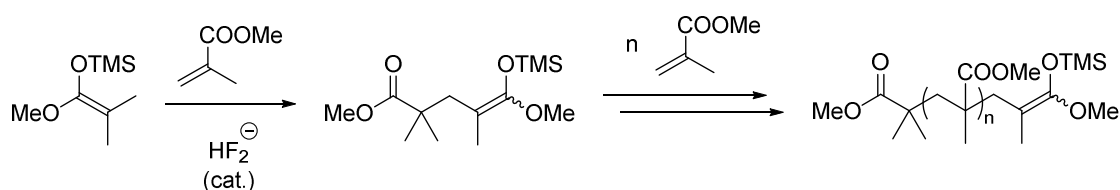


Schéma 115 – Application de la réaction de Mukaiyama-Michael catalysée au fluorure à la synthèse de polyesters

À la suite des travaux initiaux du groupe de Reetz,²⁹⁷ Mukaiyama *et al.* ont développé une version hautement énantiosélective de cette réaction d'aldolisation (Schéma 116).²⁹⁸⁻³⁰⁰ L'utilisation conjointe d'une diamine chirale, d'un dérivé d'étain(II) et d'un dérivé d'étain(IV) conduit à l'obtention exclusive de l'aldol *syn* avec une excellente énantiosélectivité. Le mécanisme proposé implique une double activation simultanée des substrats : le complexe diamine/étain(II) agit en tant qu'acide de Lewis chiral vis-à-vis du dérivé carbonylé tandis qu'un ligand de l'étain(IV) agit en tant que base de Lewis vis-à-vis de l'éther d'énol silylé.

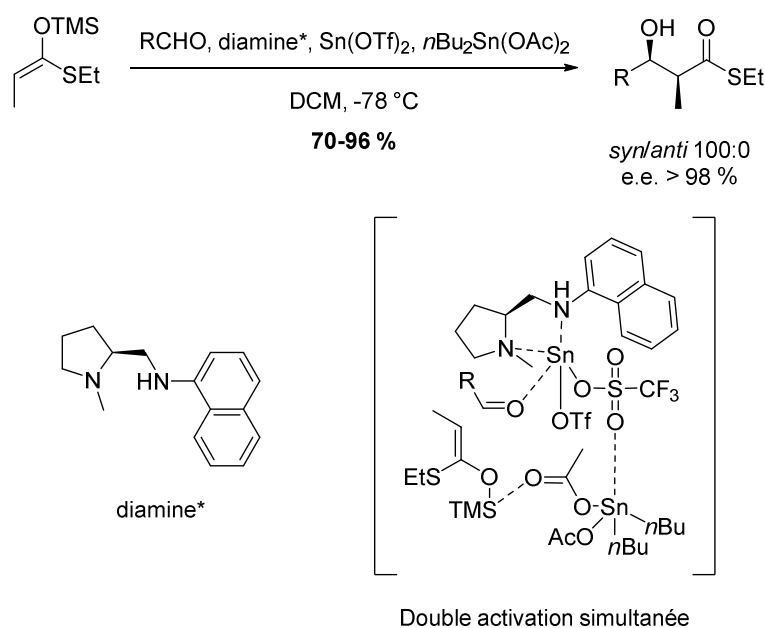


Schéma 116 – Aldolisation hautement énantiosélective de type Mukaiyama

Cette aldolisation hautement énantiosélective a par la suite été rendue catalytique en complexe diamine/étain(II) (Schéma 117).^{301,302} Afin d'éviter que le triflate de triméthylsilyle généré intermédiairement ne promeuve d'autres réactions d'aldolisation parasites, il est nécessaire d'activer l'échange étain-silicium durant l'étape de transmétallation *via* le choix du propionitrile en tant que solvant tout en effectuant une addition lente des substrats.

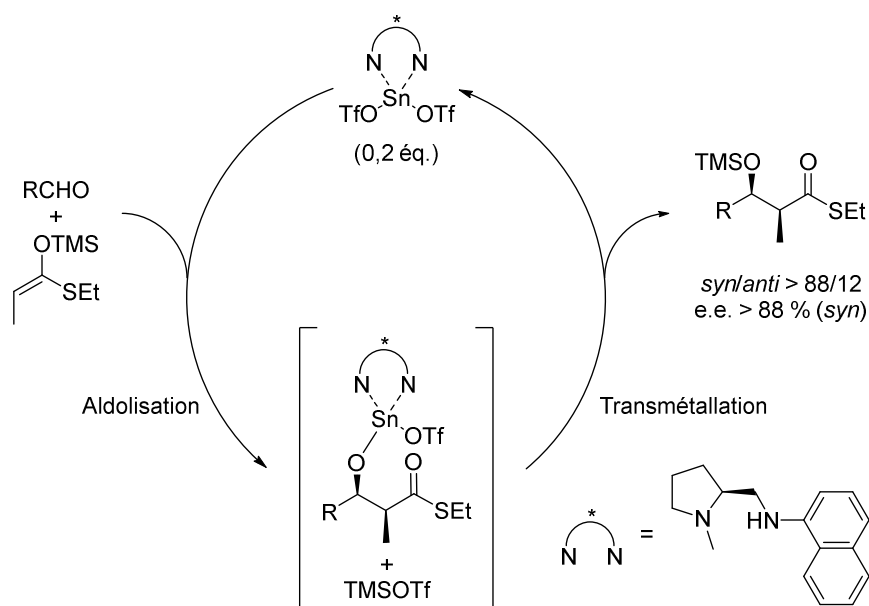
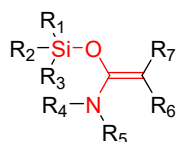


Schéma 117 – Aldolisation catalytique hautement énantiosélective de type Mukaiyama

Il est à noter que, outre ses travaux sur les éthers d'énol silylés, le groupe de Mukaiyama a également développé des réactions d'aldolisation impliquant des énolates de bore^{303,304} et d'étain(II).³⁰⁵

3.2. Réactions d'aldolisation de type Mukaiyama impliquant un *O*-silyl imidate – état de l'art

La réaction d'aldolisation intramoléculaire de type Mukaiyama permettant la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane (Schéma 101) passe par un intermédiaire *O*-silyl imidate (Figure 67).

Figure 67 – *O*-silyl imidate

Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'aldolisation de type Mukaiyama impliquant un *O*-silyl imidate, synthétisé au préalable ou généré *in situ*, lorsque le partenaire carbonyle est un aldéhyde. La condensation d'un *O*-silyl imidate sur une cétone est elle aussi décrite, mais le nombre d'occurrences est plus restreint – ce qui est cohérent avec la moindre électrophilie des cétones par rapport à celle des aldéhydes. L'addition d'un *O*-silyl imidate sur un motif carbonyle appartenant à une autre fonction est en revanche beaucoup plus rare.

La réaction découverte au sein du laboratoire constitue ainsi le premier exemple référencé d'aldolisation de type Mukaiyama impliquant un *O*-silyl imidate et un ester (Schéma 118).²⁷⁰ À partir du β -lactame **352**, les produits d'aldolisation **353** et **354** sont obtenus par action du triflate de triméthylsilyle et de la triéthylamine. L'emploi du borohydrure de lithium permet la réduction de l'ester restant pour former les azabicycles **367**

et **368**, ensuite désilylés en milieu acide – ce qui conduit *in fine* au composé **369** avec un rendement global satisfaisant pour ces trois étapes.

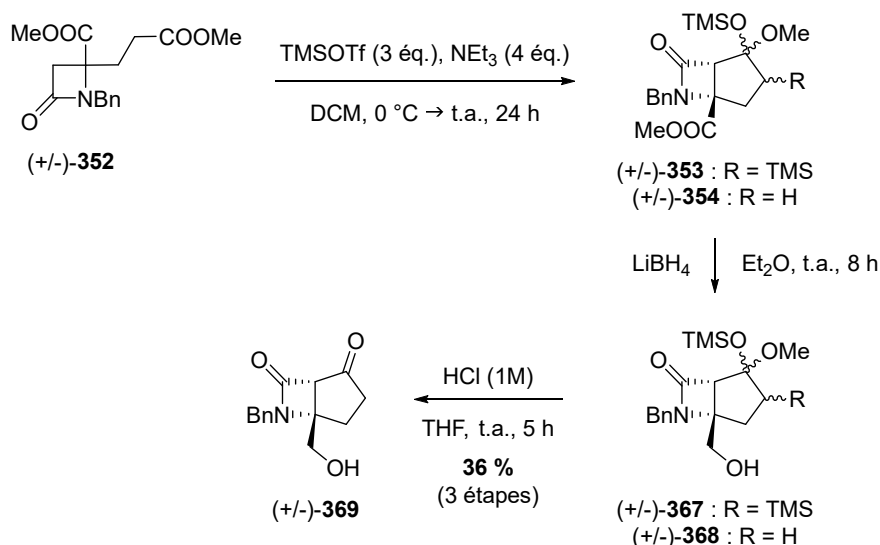


Schéma 118 – Premier exemple de condensation d'un *O*-silyl imidate sur un ester (2012)

À ce jour, l'unique autre exemple d'une telle réaction a été publié par Diethelm et Carreira en 2015 dans le cadre de leurs travaux portant sur la synthèse totale de la gelsemoxonine **370** (Figure 68).³⁰⁶

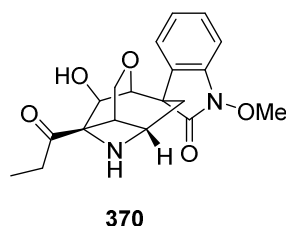


Figure 68 – Gelsemoxonine

Parmi les voies étudiées pour l'introduction du motif oxindole figure en effet le passage par un *O*-silyl imidate généré *in situ* à partir du composé **371**. Or, lorsque les alcools présents sur le précurseur **372** de la gelsemoxonine **370** sont protégés sous forme acétate, le produit obtenu résulte d'une aldolisation de type Mukaiyama sur l'un de ces acétates suivie d'une substitution nucléophile sur la position fluorée (Schéma 119).³⁰⁶

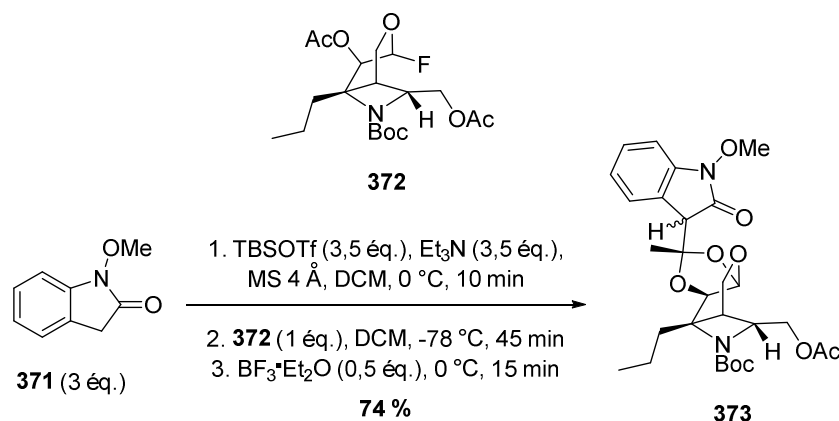


Schéma 119 – Second exemple de condensation d'un *O*-silyl imidate sur un ester (2015)

Le groupe de Hoyer a observé une réaction similaire de la part d'un succinimide, avec dans ce cas un passage par un intermédiaire de type pyrrole (Schéma 120).³⁰⁷

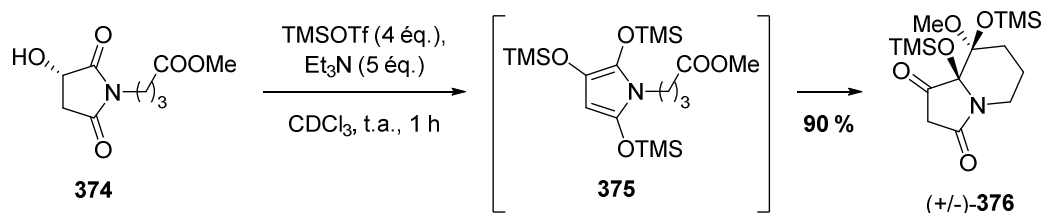


Schéma 120 – Aldolisation de type Mukaiyama à partir d'un succinimide

Il n'existe par ailleurs – à notre connaissance – qu'un seul exemple d'addition d'un *O*-silyl imidate sur un imide. Ayant mis le *N*-phénylmaléimide **379** en présence d'un *O*-silyl imidate *N*-diénique, Neier *et al.* ont observé la formation de composés bi- et tricycliques accolés issus de la combinaison d'une réaction de Diels-Alder avec une aldolisation de type Mukaiyama (Schéma 121).³⁰⁸

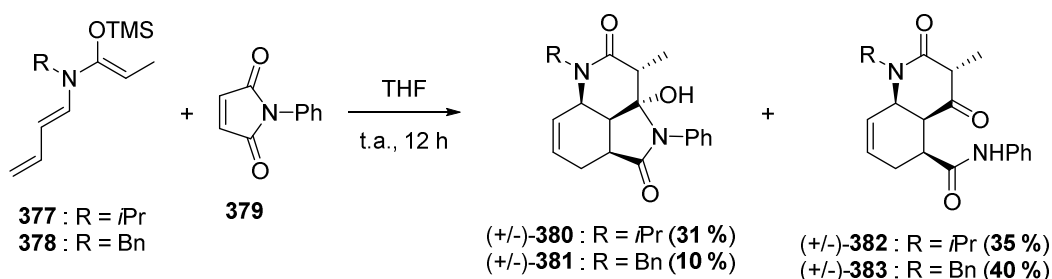


Schéma 121 – Condensation d'un *O*-silyl imidate sur un imide

De même, une unique étude a été publiée concernant la condensation de *O*-silyl imidates sur des acétylphosphonates. Le groupe de Rawal a ainsi optimisé les conditions de cette réaction d'aldolisation de type Mukaiyama, dont l'application à une variété de substrats – tels que le composé cyclique **384** – a permis la synthèse de divers α -hydroxy-phosphonates tertiaires (Schéma 122).³⁰⁹

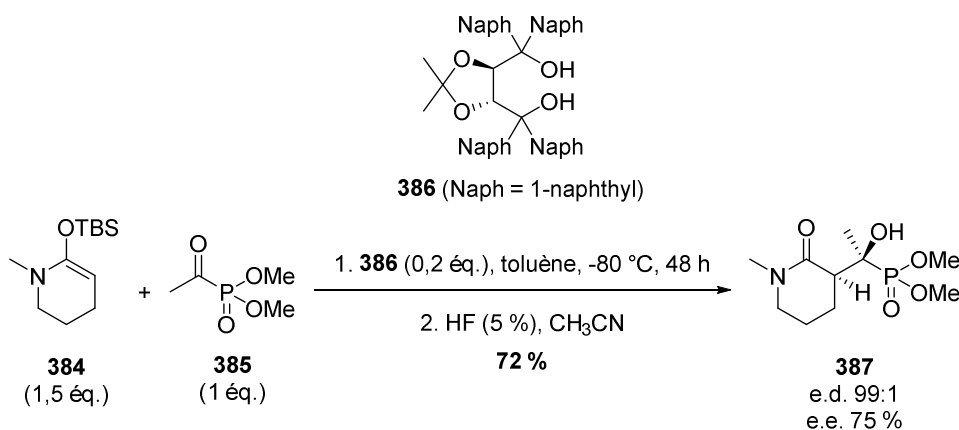
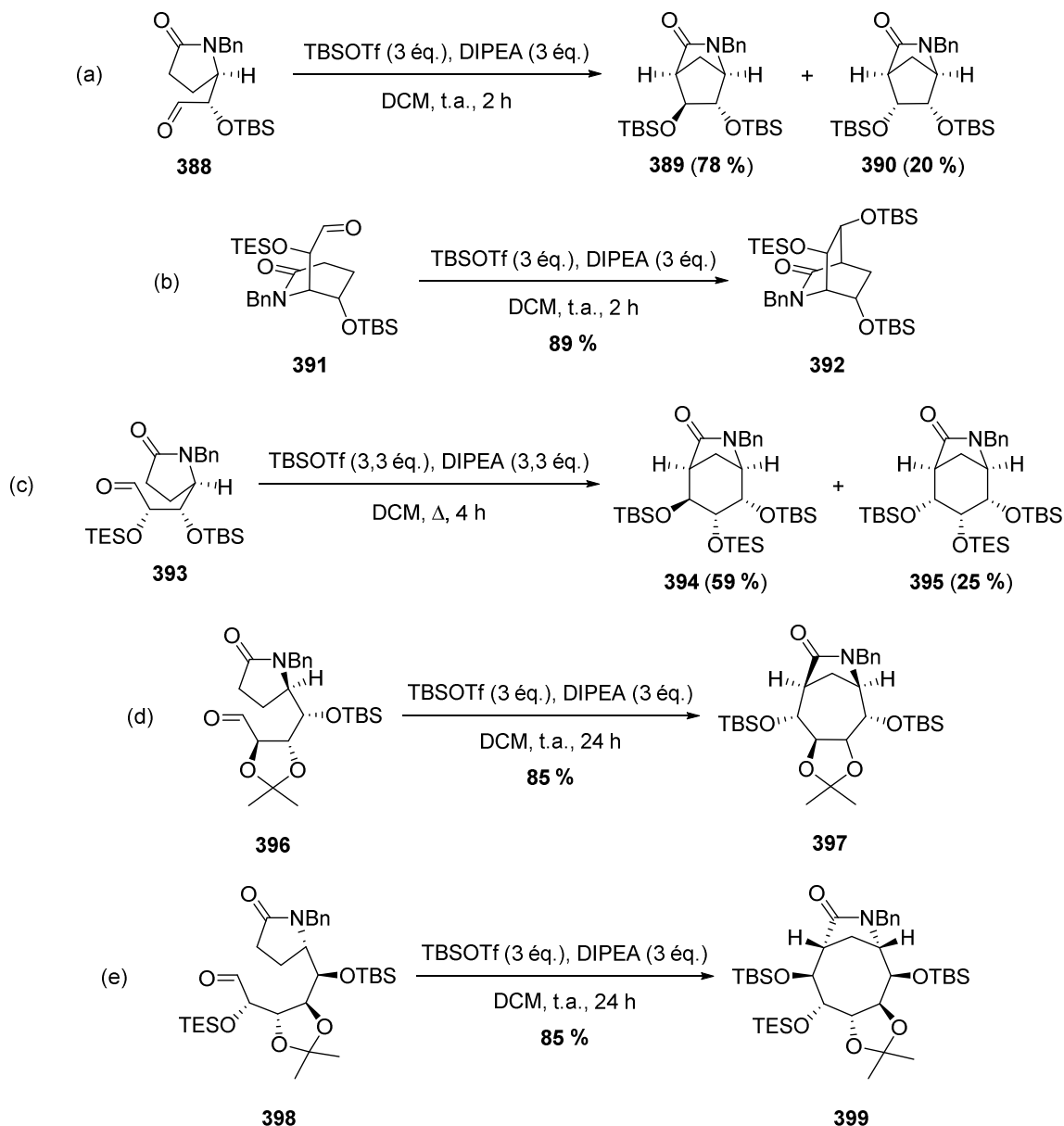


Schéma 122 – Exemple de condensation d'un *O*-silyl imidate sur un acétylphosphonate

Parmi les caractéristiques notables de la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane figure le fait qu'il s'agit d'une réaction *intramoléculaire*, dont le substrat est un β -lactame. Ce processus constitue l'unique exemple d'aldolisation de type Mukaiyama dans

lequel le *O*-silyl imidate est formé à partir d'un β -lactame. En revanche, l'addition *intramoléculaire* d'un *O*-silyl imidate sur un carbonyle a été décrite à plusieurs reprises.

Dans la plupart des cas, cette addition s'effectue sur un aldéhyde. Casiraghi *et al.* ont de fait mis en évidence l'intérêt de cette approche pour la synthèse de lactames bicycliques pontés polyhydroxylés (Schéma 123). Le large champ d'application de cette réaction permet en effet l'obtention de produits d'aldolisation possédant un squelette 2-azabicyclo-[2.2.1]heptane (Schéma 123a),^{310,311} 2-azabicyclo[2.2.2]octane (Schéma 123b),³¹² 6-azabicyclo-[3.2.1]octane (Schéma 123c),³¹¹ 7-azabicyclo[4.2.1]nonane (Schéma 123d)³¹³ et 8-azabicyclo-[5.2.1]décane (Schéma 123e).³¹³



DIPEA : *i*Pr₂NEt ; TBS = TBDMS ; TES : Et₃Si-

Schéma 123 – Synthèse de lactames bicycliques pontés polyhydroxylés par aldolisation intramoléculaire de type Mukaiyama

Il existe en outre quelques exemples de condensation intramoléculaire d'un *O*-silyl imidate sur une cétone. Dans le cadre de ses travaux de thèse portant sur la synthèse totale de

la tyloindicine F **402**, Bi a ainsi eu recours à une aldolisation de type Mukaiyama pour former quantitativement le motif pipéridine présent dans son composé cible (**Schéma 124**).³¹⁴

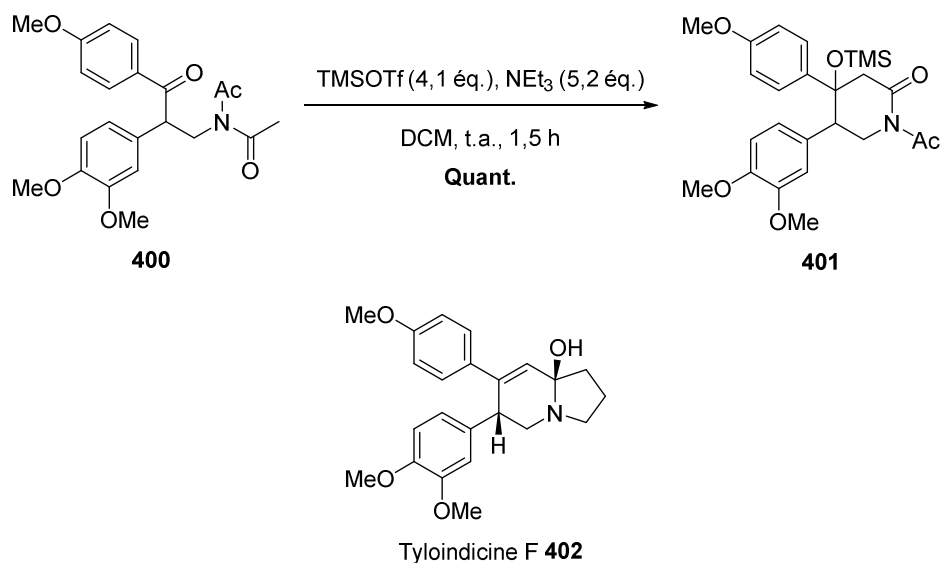


Schéma 124 – Condensation intramoléculaire d'un *O*-silyl imidate sur une cétone

Desmaële a par ailleurs décrit la génération d'une structure bicyclique accolée *via* l'addition intracyclique d'un *O*-silyl imidate sur une cétone (**Schéma 125**).³¹⁵

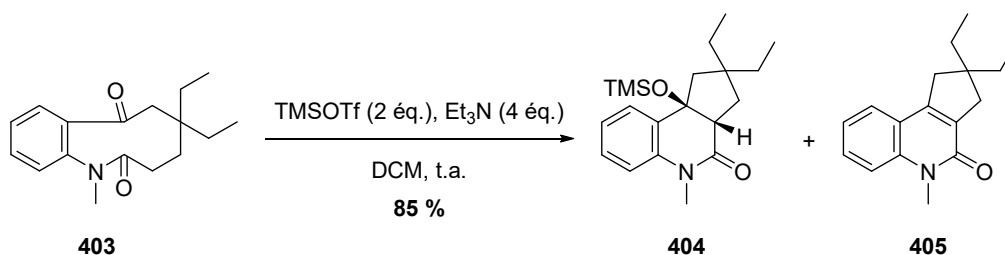


Schéma 125 – Condensation intracyclique d'un *O*-silyl imidate sur une cétone

Le groupe de Kende a pour sa part observé une réaction intramoléculaire de Mukaiyama-Michael de la part d'un *O*-silyl imidate sur une lactone insaturée (**Schéma 126**).³¹⁶

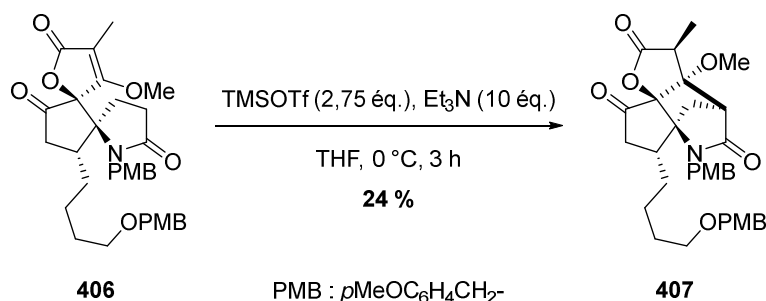


Schéma 126 – Réaction intramoléculaire de Mukaiyama-Michael de la part d'un *O*-silyl imidate sur une lactone insaturée

Nonobstant ce dernier cas, l'aldolisation intramoléculaire de type Mukaiyama impliquant un *O*-silyl imidate apparaît donc comme une méthode efficace pour former des structures azabicycliques. Cependant, en ce qui concerne la nature du dérivé carbonyle jouant

le rôle d'électrophile au cours de cette réaction, les exemples publiés dans la littérature étaient restreints à des aldéhydes ainsi que quelques cétones jusqu'aux travaux menés par notre équipe.

3.3. Étude de la réaction de cyclisation

Le mécanisme postulé pour la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane est présenté ci-après (Schéma 127).

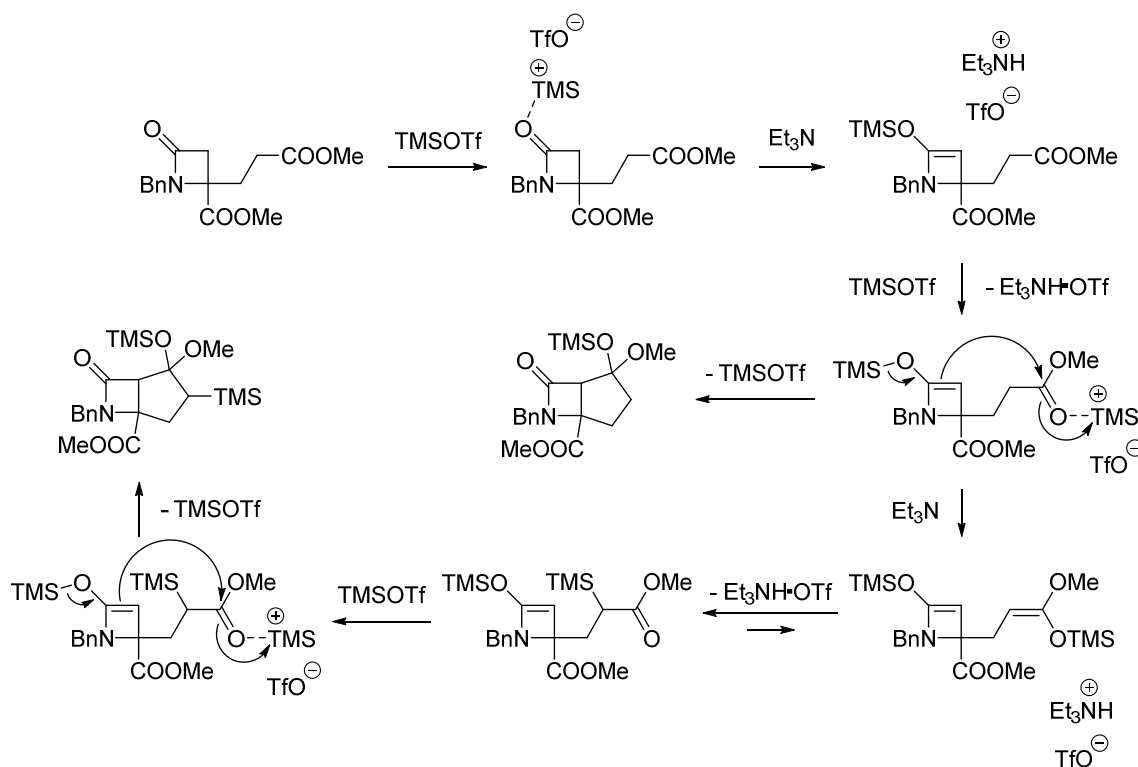


Schéma 127 – Mécanisme postulé pour la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane

L'activation du carbonyl du β -lactame par un premier équivalent de triflate de triméthylsilyle permet de générer *in situ* l'intermédiaire *O*-silyl imidate par action d'un premier équivalent de triéthylamine. S'ensuit une addition intramoléculaire sur l'un des esters – lui aussi activé, par un deuxième équivalent de triflate de triméthylsilyle – pour conduire à la structure azabicyclique sous forme d'acétal silylé. La régiosélectivité de cette addition est gouvernée par :

- Un facteur stérique : l'ester primaire est moins encombré que l'ester tertiaire ;
- Un facteur géométrique : un cycle à cinq membres est moins tendu qu'un cycle à trois membres, tout particulièrement dans le cas d'un bicyclic accolé.

L'obtention d'un composé *C*-silylé est due à l'action d'un second équivalent de triéthylamine sur l'ester activé, produisant un acétal silylé de cétène. Or, il existe un équilibre entre cette forme et celle d'ester α -silylé ; le groupe de Hoye a ainsi observé que – dans le cas du propanoate de méthyle **408** mis en présence de triflate de triméthylsilyle et de triéthylamine – l'équilibre s'établissant entre le substrat et les produits *O*-silylé **409** d'une

part, *C*-silylé **410** d'autre part conduit à un mélange de ces trois composés dans les proportions **408** / **409** / **410** ~ 5:traces:1 (Schéma 128).³⁰⁷

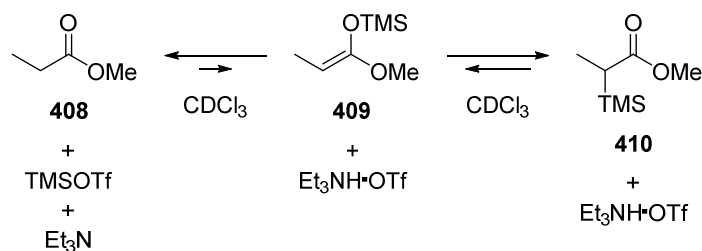


Schéma 128 – Équilibre ester / acétal silylé de cétène / ester α -silylé observé par le groupe de Hoye

Enfin, la condensation de *O*-silyl imidate sur cet ester α -silylé – à son tour activé par un troisième équivalent de triflate de triméthylsilyle – génère l'azabicyclo *C*-silylé.

Lors de la découverte de cette réaction de cyclisation (Schéma 118),²⁷⁰ une purification intermédiaire a été effectuée après chacune des deux premières étapes de la séquence – la présence de groupements silyles imposant alors de neutraliser l'acidité de la silice par ajout de 1 % de triéthylamine à l'éluant. Ces chromatographies ne permettant pas une séparation complète des différents diastéréoisomères (**353** et **354**, **367** et **368**) qui n'est d'ailleurs pas nécessaire puisque tous les intermédiaires conduisent au même produit après désilylation, une simplification de la procédure est tentée en supprimant lesdites purifications intermédiaires (Schéma 129).

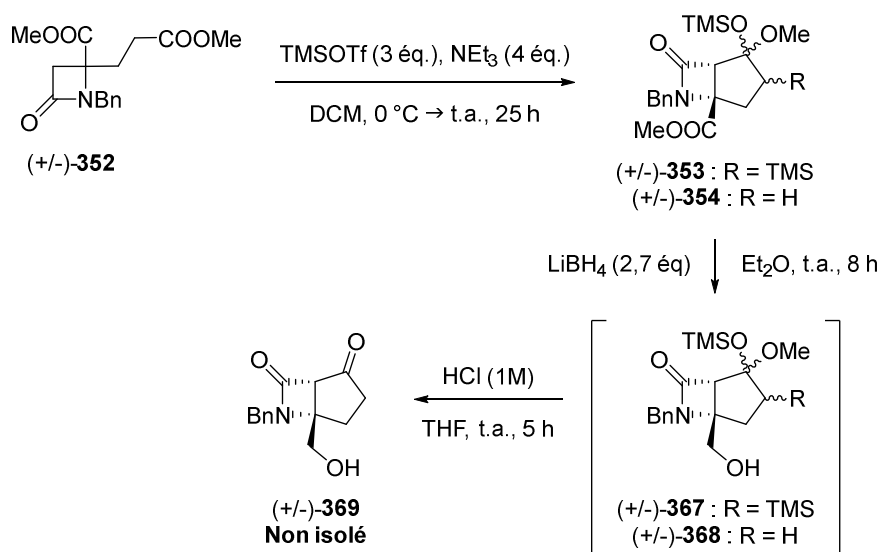


Schéma 129 – Première tentative de formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane sans purifications intermédiaires

Dans ces conditions, le produit **369** attendu n'est pas obtenu. Ceci peut s'expliquer par la très faible solubilité dans le diéthyléther du brut réactionnel issu de la première étape. Afin de pallier à ce problème, un second essai est effectué en enchaînant directement cyclisation et désilylation – sans réduction de l'ester et toujours sans purification intermédiaire. Le brut réactionnel issu de la première étape s'avérant en revanche intégralement soluble dans le THF, cette modification de la séquence permet la formation du produit d'aldolisation **355** – avec un rendement global moyen pour ces deux étapes (Schéma 130).

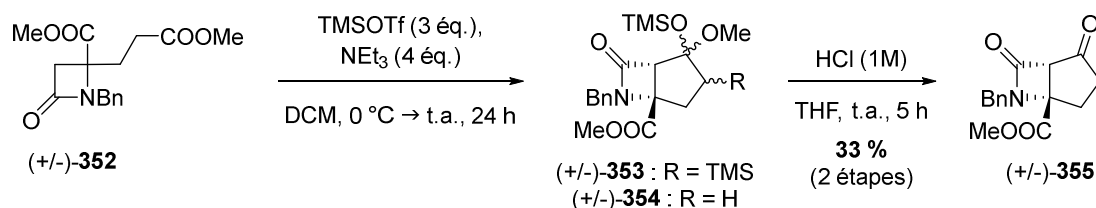


Schéma 130 – Seconde tentative de formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane sans purification intermédiaire

Suite à ce résultat préliminaire, une étude a été conduite afin d'optimiser les conditions de formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane (Schéma 131, Tableau 11).

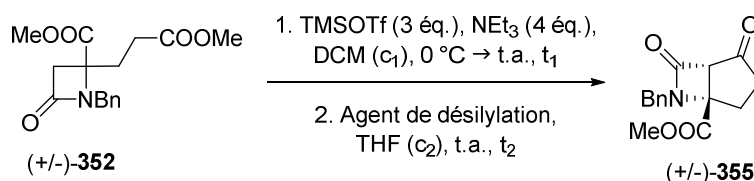


Schéma 131 – Étude de la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane

Tableau 11 – Optimisation des conditions de formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane

	Masse de substrat (g)	c ₁ (M)	t ₁ (h)	Solvant d'extraction	Agent de désilylation	c ₂ (M)	t ₂ (h)	Rendement ^a
1	~ 0,2	0,33	24	DCM	HCl (1N)	0,12	5	33 %
2	~ 0,4	0,33	24	DCM	HCl (1N)	0,13	24	54 %
3	~ 0,5	0,33	24	Et₂O	HCl (1N)	0,12	24	16 %
4	1	0,33	24	DCM	HCl (1N)	0,13	24	39 %
5	1	0,66	24	DCM	HCl (1N)	0,25	24	34 %
6	~ 0,8	0,33	42	DCM	HCl (1N)	0,13	44	46 %
7	0,1	0,33	24	DCM	TBAF (2,2 \u00e9q.)	0,10	3	64 %
8	0,5	0,33	24	DCM	TBAF (2,2 \u00e9q.)	0,10	18	78 %
9	1	0,33	24	DCM	TBAF (2,2 \u00e9q.)	0,10	24	70 %
10	2	0,33	24	DCM	TBAF (2,2 \u00e9q.)	0,10	24	81 %
11	3	0,33	24	DCM	TBAF (2,2 \u00e9q.)	0,10	24	77 %

^a Isolé.

Le produit d'aldolisation n'étant que partiellement désilylé au terme de cinq heures de traitement par l'acide chlorhydrique, la durée de la seconde étape est portée à un jour – ce qui se traduit par une augmentation du rendement d'environ 20 % (Tableau 11, entrée 2 vs 1).

Les sels de triéthylamine générés lors de la première étape étant partiellement solubles dans le DCM mais pas dans le diéthyléther, un essai est effectué en substituant le second au premier lors de l'extraction intermédiaire ; si cette modification permet effectivement d'éliminer lesdits sels de triéthylamine, une perte en rendement de près de 40 % confirme la faible solubilité dans le diéthyléther du produit d'aldolisation (**Tableau 11**, entrée **3 vs 2**) – déjà observée lors de la tentative initiale de formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane (**Schéma 129**).

Cette cyclisation s'est par ailleurs révélée sensible à la quantité de substrat engagée. L'augmentation de cette quantité de 400 mg à 1 g induit ainsi une diminution du rendement de 15 % (**Tableau 11**, entrée **4 vs 2**). Doubler la concentration pour les deux étapes de la séquence n'a pas d'influence significative (**Tableau 11**, entrée **5 vs 4**) tandis qu'augmenter la durée de réaction d'une nuit – là encore pour chaque étape – compense en partie cette perte, sans toutefois revenir au niveau du meilleur rendement obtenu jusqu'alors (**Tableau 11**, entrée **6 vs 4 et 2**).

L'étude des spectres RMN de cette séquence révèle que l'un des signaux caractéristiques de groupements silyles observés lors de l'analyse du brut intermédiaire demeure partiellement présent après traitement par l'acide chlorhydrique. Une moindre labilité de la liaison C-Si vis-à-vis de la liaison O-Si constitue une explication potentielle à cette persistance. Cette hypothèse conduit à envisager le recours à un donneur d'ions fluorure en tant qu'alternative à l'acide chlorhydrique. L'emploi du TBAF^{317,318} permet de fait un quasi-doublement du rendement global au terme d'une étape de désilylation environ moitié moins longue (**Tableau 11**, entrée **7 vs 1**). De plus, prolonger cette étape durant une nuit accroît le rendement d'environ 15 % (**Tableau 11**, entrée **8 vs 7**).

Outre cette notable amélioration de rendement, la substitution du TBAF à l'acide chlorhydrique présente l'avantage de rendre la formation du squelette 6-azabicyclo[3.2.0]-heptane indépendante de l'échelle à laquelle elle est effectuée. La cyclisation peut ainsi être mise en œuvre sur plusieurs grammes de substrat avec conservation du rendement (**Tableau 11**, entrées **9 à 11**).

L'optimisation des conditions pour cette séquence clé d'aldolisation-désilylation a donc permis la formation efficace de la structure azabicyclique des composés cibles. Le β -lactame bicyclique **355** est en effet obtenu en deux étapes sans purification intermédiaire avec un excellent rendement global de l'ordre de 80 % à partir du β -lactame monocyclique **352** sur une échelle allant jusqu'à trois grammes.

4. Vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres

4.1. Fonctionnalisation du cycle à cinq membres

Afin de poursuivre la séquence vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres, il est nécessaire de fonctionnaliser les unités méthylènes présentes au sein du cycle à cinq membres. L'oxydation de la cétone en énone ouvre la voie à l'introduction sur ces deux positions d'un diol dont la stéréochimie dépend du protocole employé (époxydation puis ouverture *vs* dihydroxylation) ainsi que de la nature du substrat auquel ce protocole est appliqué (énone *vs* alcool allylique, libre ou protégé).

4.1.1. Introduction d'une insaturation endocyclique

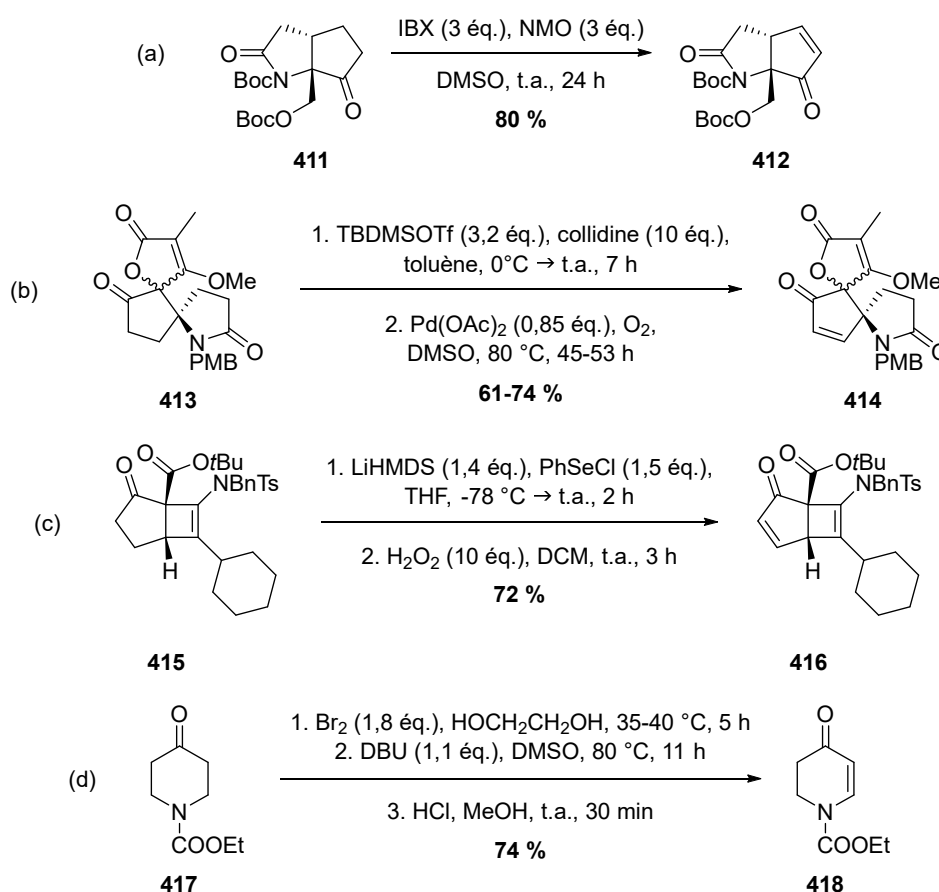


Schéma 132 – Conversion d'une cétone en énone

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature pour la conversion d'une cétone en énone (Schéma 132) :

- Oxydation directe par IBX (Schéma 132a)³¹⁹ ;
- Formation d'un éther d'énol silylé suivie d'une réaction de Saegusa (Schéma 132b)³¹⁶ ;
- α -phénylsélenylation suivie d'une oxydation-élimination (Schéma 132c)³²⁰ ;

- α -bromation suivie d'une élimination (Schéma 132d).³²¹

Parmi ces différentes méthodes, notre choix s'est porté sur l'oxydation directe par IBX qui est effectuée en une seule étape et ne requiert pas de manipuler des réactifs aussi toxiques qu'un dérivé sélénié ou le dibrome.

Cette réaction a initialement été développée par le groupe de Nicolaou, qui a décrit la conversion de cétones ou même d'alcools en énonés – voire diénonés, selon les conditions employées (le nombre d'équivalents d'IBX, en particulier, s'avérant un facteur déterminant quant à la nature du produit obtenu).³²² L'énone **356** est ainsi générée à partir de l'azabicyclic **355** en appliquant un protocole adapté de celui publié par Williams *et al.* (Schéma 133, Tableau 12).³¹⁹

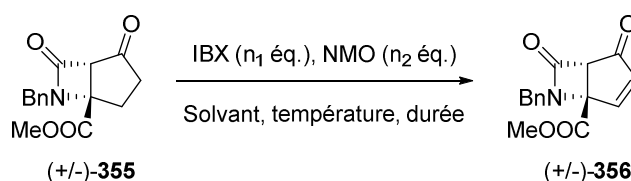


Tableau 12 – Étude des conditions d'oxydation par IBX de la cétone en énone

	Origine de l'IBX (pureté)	n1	n2	Solvant	Temp.	Durée (h)	Conversion	Rendement
1	Commercial (45 %)	3	3	DMSO	t.a. + 60 °C	46,5 + 19	100 %	64 % ^a
2	Commercial (45 %)	3	3	DMSO	t.a.	20	64 %	35 % ^b
3	Commercial (45 %)	3	3	DMSO	60 °C	20	100 %	63 % ^a
4	Commercial (45 %)	2	2	DMSO	60 °C	20	94 %	40 % ^b
5	Commercial (45 %)	3	3	DMSO	60 °C	16	100 %	41 % ^a
6	Commercial (45 %)	3	3	DMSO	60 °C	16,5	100 %	54 % ^a
7	Synthétisé au laboratoire (93 %)	3	3	DMSO	60 °C	20	100 %	37 % ^a
8	Commercial (45 %)	2,2	0	MeCN	70 – 75 °C	21,5	13 %	4 % ^b

^a Isolé.

^b Estimé par RMN (produit **356** et substrat **355** résiduel obtenus en mélange inséparable).

Le composé **355** est ainsi soumis à l'action de l'IBX en présence de NMO (3 éq. chacun) dans le DMSO – qui présente l'avantage de solubiliser intégralement l'IBX,

contrairement aux solvants organiques plus communs. Aucune conversion n'étant observée au terme de près de deux jours de réaction à t.a., la solution est chauffée à 60 °C pendant dix-neuf heures ; bien que la conversion apparente sur CCM demeure nulle après cela (substrat et produit s'avérant en effet posséder le même rapport frontal (R_f)), l'analyse RMN du brut réactionnel révèle que l'espèce présente n'est pas la cétone **355** mais bien l'énone **356** – isolée à hauteur de 64 % après purification (**Tableau 12**, entrée 1).

Afin de déterminer à quelle température l'oxydation a lieu, deux ensembles de conditions sont alors étudiés : vingt heures d'agitation à t.a. d'une part, à 60 °C d'autre part (**Tableau 12**, entrées 2 et 3). Si la formation du produit attendu est observée dans les deux cas, le chauffage s'avère cependant nécessaire pour atteindre une conversion complète et un rendement similaire à celui du premier essai (**Tableau 12**, entrée 1).

La suite de l'étude porte sur l'influence des autres paramètres :

- Diminuer la quantité de réactifs – IBX et NMO – à 2 éq. chacun se traduit par une perte en rendement de l'ordre de 20 %, alors que la conversion demeure pourtant quasi-totale (**Tableau 12**, entrée 4 vs 3) ;
- De même, réduire la durée d'oxydation à seize heures conduit à un rendement amoindri d'environ 20 % – sans pour autant que la conversion s'en trouve affectée (**Tableau 12**, entrée 5 vs 3).

Le fait qu'une réaction plus brève induise une chute d'un tiers du rendement en dépit d'une conversion stable témoigne d'un caractère non reproductible, confirmé par un second essai effectué dans les mêmes conditions mais générant un rendement supérieur au premier de 13 % – la conversion étant complète dans les deux cas (**Tableau 12**, entrée 6 vs 5). Cette absence de reproductibilité est potentiellement due à la qualité variable de l'IBX commercial employé. Celui-ci est en effet conditionné avec des stabilisants (acides benzoïque et isophtalique, notamment), dont la présence – à hauteur de 55 % en masse – peut inhiber ou au contraire promouvoir l'oxydation de la cétone **355** en énone **356** – la réactivité de l'IBX dépendant de son éventuelle complexation avec un ligand (acétate, NMO, solvant, etc.).³²³

Pour tenter de remédier à cet inconvénient, l'IBX commercial est remplacé par de l'IBX fraîchement préparé à partir d'acide 2-iodobenzoïque (IBA) selon la procédure mise au point par le groupe de Santagostino (**Schéma 134**).³²⁴

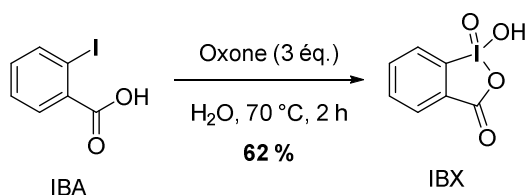


Schéma 134 – Synthèse de l'IBX à partir de l'IBA

Cette substitution produit toutefois le plus faible rendement obtenu en cas de chauffage du milieu réactionnel, contrastant là encore avec une conversion totale (**Tableau 12**, entrée 7). Deux explications peuvent être envisagées pour ce résultat :

- La plus grande réactivité de l'IBX synthétisé au laboratoire (pureté massique de 93 %) engendre une dégradation plus importante ;
- L'absence des stabilisants est préjudiciable si ceux-ci jouent un rôle de promoteurs.

Le recours à un protocole alternatif est alors envisagé. Victor et Muraleedharan, qui ont optimisé l'oxydation par l'IBX d'un alcool en énone,³²⁵ ont en effet constaté qu'effectuer cette réaction dans l'acétonitrile plutôt que le DMSO divise sa durée par quatre tout en augmentant son rendement de 15 % ; bien que l'IBX soit insoluble dans l'acétonitrile à t.a., chauffer la suspension à 70 – 75 °C induit un passage partiel de ce réactif en solution – suffisant pour que l'oxydation susmentionnée ait lieu. L'application de ces conditions au substrat **355** s'avère en revanche inefficace, se traduisant par une très faible conversion (13 %) associée à un rendement en produit **356** de 4 % seulement.

Bien que l'étude des conditions d'oxydation par IBX de la cétone **355** en énone **356** n'ait donc pas permis d'atteindre des rendements supérieurs à 65 %, cet intermédiaire clé est néanmoins formé dans des quantités permettant la poursuite de la synthèse vers l'obtention d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres.

4.1.2. Génération du motif triol

L'intermédiaire clé **356** est ainsi engagé dans une séquence visant à générer un motif triol sur les trois positions du cycle à cinq membres non partagées avec le β -lactame.

À cette fin, l'énone **356** est soumise à l'action de l'eau oxygénée selon le protocole d'époxydation utilisé par Barbe et Charette (Schéma 135).³²⁶

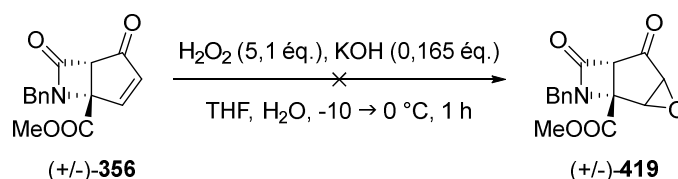


Schéma 135 – Tentative d'époxydation de l'énone **356**

L'hydroxyde de potassium, présent en quantité catalytique, accroît le caractère nucléophile du peroxyde d'hydrogène *via* sa déprotonation – facilitant ainsi son attaque sur la double-liaison qui agit ici en tant qu'accepteur de Michael de par sa conjugaison avec le carbonyle. Cette activation semble toutefois engendrer une réactivité trop importante puisque, au terme d'une heure d'agitation à 0 °C, le substrat **356** est entièrement dégradé sans que la formation du produit **419** ne soit observée.

Bien que le caractère électrophile de la fonction énone soit *a priori* défavorable à sa dihydroxylation catalysée par le tétraoxyde d'osmium, les conditions précédemment employées dans le cadre de la synthèse des spiro-iminosucres (Schéma 91) sont également appliquées au précurseur **356** (Schéma 136).²⁵⁸

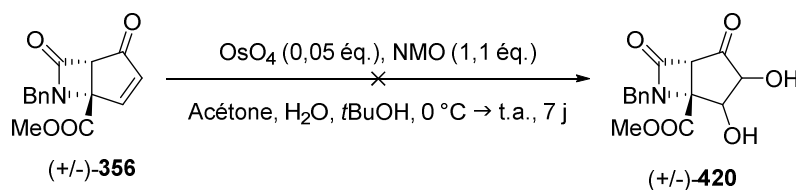


Schéma 136 – Tentative de dihydroxylation de l'énone **356**

Conformément à la faible réactivité théorique du substrat **356** vis-à-vis d'un agent de dihydroxylation électrophile, la conversion demeure quasi-nulle après sept jours d'agitation à t.a.

La fonctionnalisation directe de l'éthylénique apparaissant difficile sur l'énone **356**, celle-ci est alors réduite en alcool allylique **421** dans les conditions de Luche (Schéma 137).^{327,328}

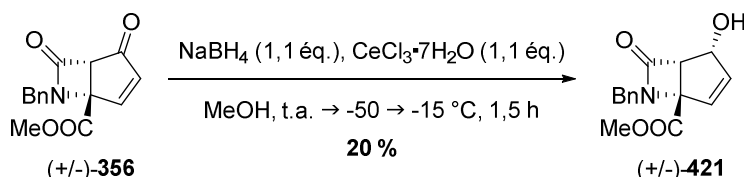


Schéma 137 – Réduction de Luche de l'énone **356** en alcool allylique **421**

Lors de ce premier essai, le produit de réduction du carbonyle n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 20 % ; un second produit, qui pourrait correspondre à **422** – le diastéréoisomère de **421**, est également présent à l'état de traces. Ce résultat peut s'expliquer par la solubilité limitée du substrat **356** dans le méthanol, ainsi que par une température trop élevée. De fait, dissoudre ledit substrat dans le THF et maintenir la température à -78 °C se traduit par un quadruplement du rendement global (Schéma 138).

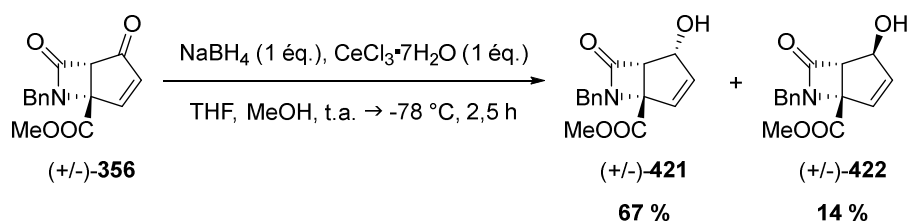


Schéma 138 – Réduction de Luche optimisée de l'énone **356** en alcools allyliques **421** et **422**

Les deux diastéréoisomères **421** et **422** sont cette fois isolés, avec un rapport **421** / **422** ~ 5:1. Ces proportions correspondent à une approche préférentielle du borohydrure de sodium sur la face *exo*, moins encombrée (Schéma 139).

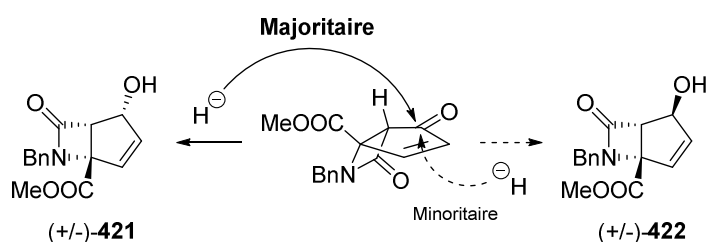


Schéma 139 – Diastéréosélectivité de la réduction de Luche

Ces diastéréoisomères étant séparables par chromatographie, l'issue de cette réduction ouvre la voie à une synthèse stéréodivergente.

La conversion de la double-liaison en diol est à nouveau tentée, cette fois sur l'alcool allylique majoritaire **421**.

Celui-ci est ainsi soumis à l'action du *m*CPBA en présence d'hydrogénocarbonate de sodium (Schéma 140, Tableau 13).^{329,330}

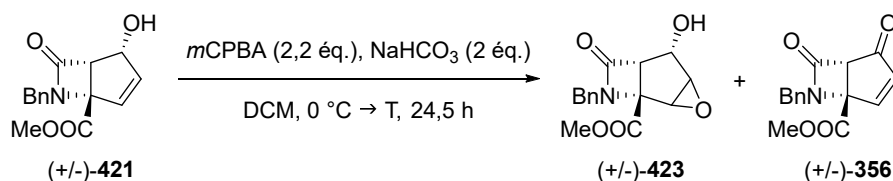


Schéma 140 – Époxydation de l'alcool allylique 421

Tableau 13 – Influence de la température sur l'époxydation de l'alcool allylique 421

	T	Conversion	Rendement ^a	
			423	356
1	t.a.	43 %	11 %	5 %
2	Δ	69 %	0 %	24 %

^a Isolé.

Après un jour d'agitation à t.a. (Tableau 13, entrée 1), l'époxyde 423 est obtenu avec un rendement de 11 % seulement. De manière inattendue, la présence de l'énone 356 est également observée – avec un rapport 423 / 356 ~ 2:1. La conversion ne s'élevant en outre qu'à 43 %, un second essai est effectué en portant le milieu réactionnel à reflux (Tableau 13, entrée 2). Si cette augmentation de la température permet de réduire notablement la quantité de substrat 421 résiduel, elle favorise par ailleurs la réoxydation au détriment de l'époxydation – l'unique produit formé étant alors l'énone 356. De tels cas d'oxydation d'un alcool allylique en énone par le *m*CPBA sont décrits dans la littérature, notamment pour des cyclopenténols polycycliques encombrés (Schéma 141).^{331,332}

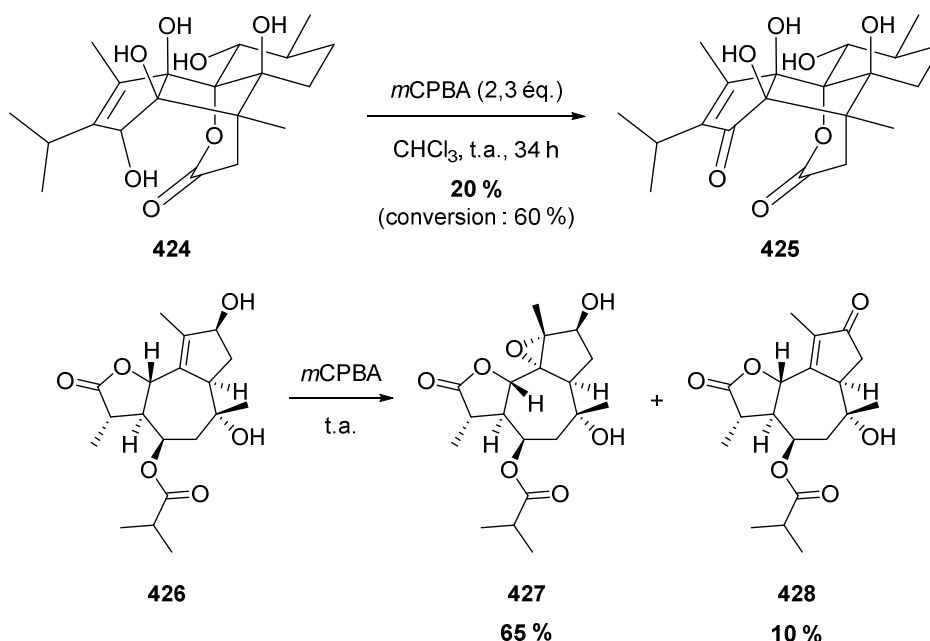
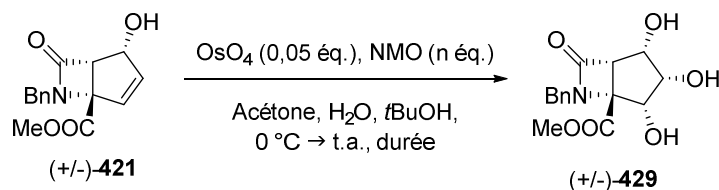


Schéma 141 – Exemples d'oxydation d'un alcool allylique en énone par le *m*CPBA

Compte-tenu de ces tentatives d'époxydation peu concluantes, l'alcool allylique **421** est engagé dans un processus de dihydroxylation catalysée par le tétraoxyde d'osmium (Schéma 142, Tableau 14). Cette réaction s'avère particulièrement sensible à la dilution. En effet, l'emploi de conditions précédemment appliquées à un alcool allylique par Santos implique une concentration de 0,03 M³³³ ; or, il faut dans ce cas attendre quatre jours pour atteindre une conversion presque complète et le rendement en triol **429** n'est alors que de 26 % (Tableau 14, entrée 1). En revanche, recourir au protocole ayant fait ses preuves sur les composés spiraniques – pour lequel la concentration est de 0,3 M²⁵⁸ – triple le rendement au terme d'une durée presque cinq fois moindre (Tableau 14, entrée 2).

Schéma 142 – Dihydroxylation de l'alcool allylique **421**Tableau 14 – Influence de la dilution sur la dihydroxylation de l'alcool allylique **421**

	n	c (M)	Acétone / H ₂ O (v:v)	Durée	Traitement	Rendement ^a
1	2	0,03	9:1	4 j	Extraction	26 %
2	1,1	0,3	1:1	19,5 h	Filtration	75 %

^a Isolé.

Outre la dilution, le mode de traitement du milieu réactionnel peut également avoir une influence sur le rendement : celui-ci est en effet plus élevé lorsque ledit traitement se limite à une simple filtration, sans extraction – un contrôle par CCM indiquant toutefois que le triol **429** ne semble pas passer en phase aqueuse. Par ailleurs, il est à noter que l'unique diastéréoisomère formé résulte d'une dihydroxylation sur la face *endo* – la plus encombrée ; la diastéréosélectivité de cette réaction n'est donc pas gouvernée par des facteurs stériques mais plutôt par l'orientation de l'alcool allylique présent sur le substrat **421** – auquel se coordine le tétraoxyde d'osmium, dirigeant ainsi l'attaque de la double-liaison.

Un groupement hydroxyle ayant donc pu être introduit sur chacune des trois positions du cycle à cinq membres non partagées avec le β -lactame, les ultimes modifications fonctionnelles peuvent désormais être effectuées afin d'obtenir un premier analogue bicyclique accolé d'iminosucre.

4.2. Réduction des fonctions ester et β -lactame

Afin que le produit final soit le plus proche possible d'un iminosucre en termes de fonctionnalité, il est nécessaire de réduire l'ester pour générer un motif hydroxyméthyle en α d'une amine endocyclique pour sa part issue de la réduction du β -lactame.

La possibilité d'une réduction simultanée de ces deux fonctions est étudiée sur l'azabicycle modèle **355** (Schéma 143). Ce substrat est ainsi soumis à l'action du LAH à reflux de THF pendant dix-sept heures. Après traitement du milieu réactionnel et purification, seules de petites quantités de composés présentant des similitudes en RMN avec ledit substrat – mais cependant non-identifiables – sont récupérées. L'analyse RMN ^{13}C de l'un d'entre eux révèle la disparition du signal correspondant au carbone quaternaire situé en jonction de cycle, ce qui implique vraisemblablement une ouverture de la structure bicyclique dans les conditions de cette réaction.

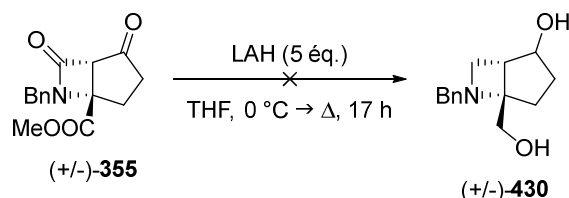


Schéma 143 – Tentative de réduction simultanée de l'ester et du β -lactame

Au vu de ce résultat peu encourageant, l'approche retenue est celle de réductions séquentielles : ester puis β -lactame.

Un premier essai, exploitant là encore le LAH en tant qu'agent réducteur, est effectué sur le triol **429** (Schéma 144).

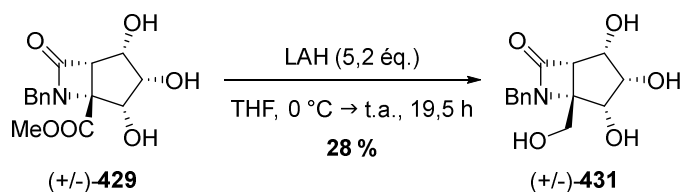


Schéma 144 – Réduction de l'ester par le LAH

Dans ces conditions, le tétrol **431** est certes formé mais à hauteur de 28 % seulement. Ce faible rendement peut être expliqué par :

- D'une part, l'insolubilité du substrat **429** dans le THF – y compris après ajout de cinq gouttes de DMF (pour 0,5 mL de THF) ;
- D'autre part, la dégradation des composés azabicycliques par le LAH – aucun substrat résiduel n'étant récupéré tandis que le produit est obtenu contaminé par diverses impuretés non-identifiées.

Une méthode alternative est alors testée sur l'azabicycle **355**, en s'inspirant de travaux du groupe de Ye dans lesquels le borohydrure de sodium est utilisé dans le méthanol pour réduire un ester sur un disaccharide comportant six alcools non protégés (Schéma 145).³³⁴

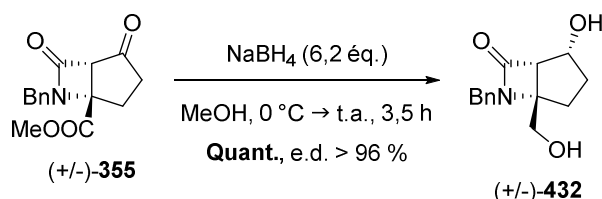
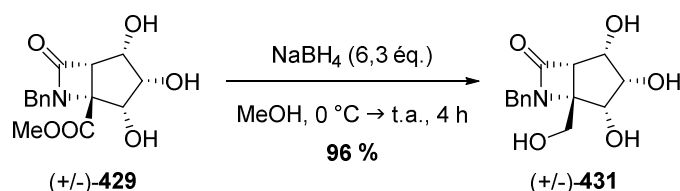


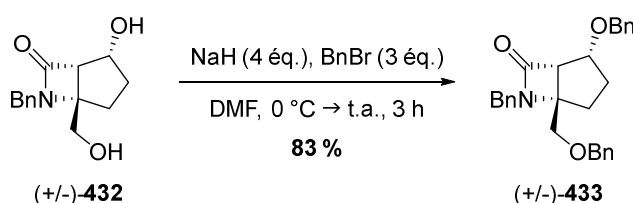
Schéma 145 – Test des conditions de réduction publiées par le groupe de Ye

Le diol **432** est ainsi généré quantitativement sous la forme d'un unique diastéréoisomère – lequel correspond à une approche exclusive du borohydrure de sodium sur la face *exo*, moins encombrée (Schéma 139).

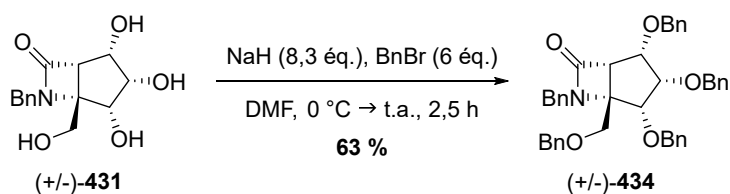
Cette alternative est ensuite appliquée au triol **429** (Schéma 146). Le tétrol **431** est cette fois formé quasi-quantitativement, confirmant l'efficacité de cette méthode de réduction – vis-à-vis de l'azabicyclo modèle **355** comme du précurseur de composés cibles **429**. Il est à noter que, si sa manipulation n'engendre aucune perte notable, la solubilité dudit tétrol **431** dans le méthanol ou l'eau n'en demeure pas moins partielle.

Schéma 146 – Réduction de l'ester par NaBH₄

Afin d'éviter tout problème découlant potentiellement de cette solubilité limitée, les groupements hydroxyles doivent être intégralement protégés. Le choix quant à la nature de cette protection s'est porté sur une benzylation, permettant ainsi une déprotection ultérieure simultanée des fonctions alcools et amine. Le protocole décrit par Schmidt *et al.* pour une tétrabenzoylation conduisant à un produit qui comporte notamment un motif triol *cis-cis* complètement protégé est d'abord appliqué au diol **432** (Schéma 147).³³⁵

Schéma 147 – Benzoylation du diol **432**

Le traitement du substrat **432** par l'hydrure de sodium en présence de bromure de benzyle génère le produit de dibenzoylation **433** avec un très bon rendement de 83 %. Ce composé servira par la suite de modèle afin de tester les conditions envisagées pour la réduction du β -lactame. Après le diol **432**, c'est au tour du tétrol **431** d'être engagé dans la procédure de benzoylation (Schéma 148).

Schéma 148 – Benzoylation du tétrol **431**

Le produit de tétrabenzoylation **434** est ainsi obtenu avec un rendement certes moins élevé que celui de dibenzoylation mais qui demeure satisfaisant compte-tenu de la gêne stérique associée à l'introduction *syn-syn* de groupements benzyloxy sur trois alcools adjacents – une proximité absente dans le cas du diol **432**.

Les dernières étapes requises pour achever la synthèse d'un premier analogue bicyclique accolé d'iminosucre, à partir du précurseur **434**, sont en cours d'étude au sein du laboratoire. La réduction du β -lactame pourrait notamment être effectuée en s'appuyant sur les travaux réalisés en la matière par le groupe de Dhavale (**Schéma 149**).¹⁷¹ Le traitement du composé **434** par le LAH en présence d'une quantité substœchiométrique de chlorure d'aluminium(III) devrait ainsi permettre l'obtention de l'azétidine bicyclique **435**.

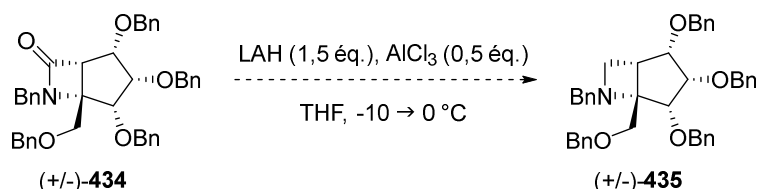


Schéma 149 – Conditions envisagées pour la réduction du β -lactame

5. Conclusion

Dans ce chapitre ont été décrits les travaux ayant pour objectif le développement d'une séquence de synthèse qui ouvre l'accès à des analogues bicycliques accolés d'iminosucres de type **358**. Ces travaux ont permis la production de l'intermédiaire clé de type énone **356**, à partir duquel le précurseur **434** d'un premier composé cible a ensuite été formé (**Figure 69**).

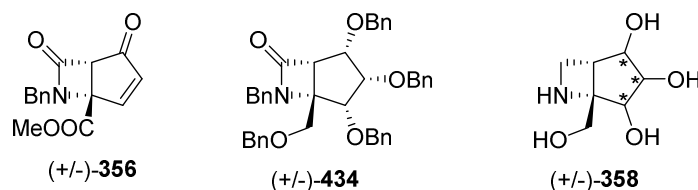


Figure 69 – Intermédiaire clé **356** et précurseur **434** d'un composé cible de type **358**

À partir de l'acide L-glutamique **360**, le β -lactame **352** est obtenu en cinq étapes – dont quatre enchaînées sans purifications intermédiaires – avec un rendement global de 64 % (**Schéma 150**).

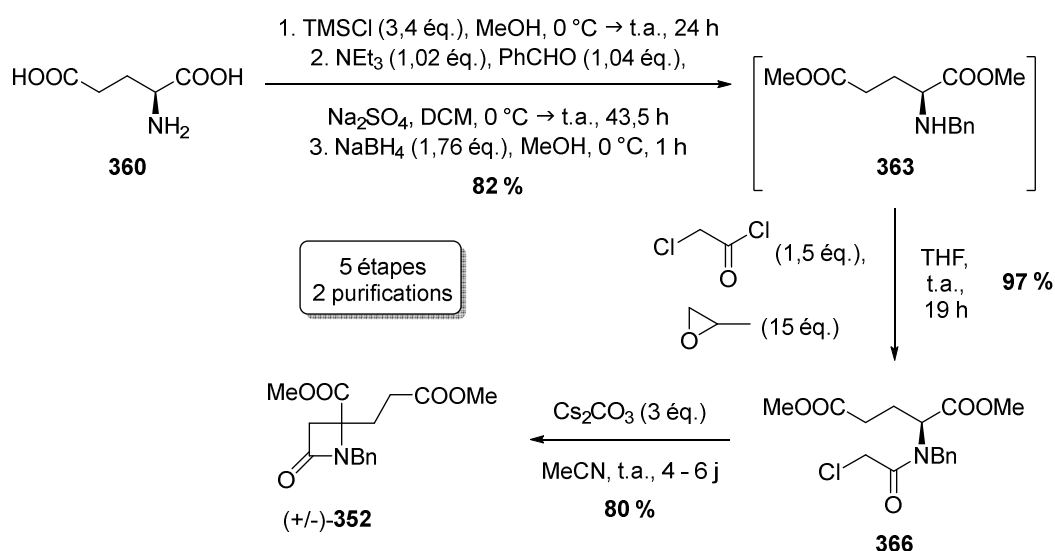


Schéma 150 – Synthèse du β -lactame **352** à partir de l'acide L-glutamique **360**

Ce β -lactame **352** est ensuite engagé dans la première étape clé de la séquence : une aldolisation de type Mukaiyama qui conduit, *via* la formation *in situ* d'un intermédiaire *O*-silyl imidate et après désilylation, à l'azabicyclic **355** – généré avec un excellent rendement global de l'ordre de 80 % sur une échelle allant jusqu'à trois grammes, sans purification intermédiaire (Schéma 151).

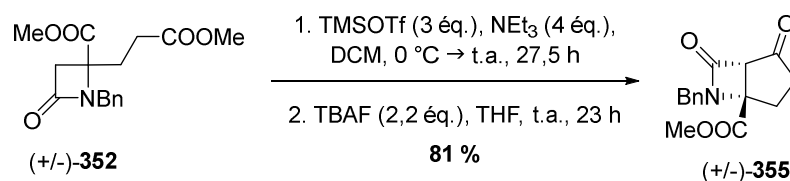


Schéma 151 – Formation de la structure azabicyclique des composés cibles

La seconde étape clé de cette synthèse consiste en la conversion de la cétone **355** en énone **356**. Les tentatives de fonctionnalisation de la double-liaison effectuées directement sur ladite énone **356** s'étant révélées infructueuses, il est nécessaire de la réduire en alcool allylique pour permettre sa dihydroxylation. Le tétrol **431** est alors obtenu par réduction de l'ester, avant d'être tétrabenzylé pour conduire au précurseur **434** d'un premier composé cible – lequel précurseur est donc synthétisé en quatre étapes à partir de l'intermédiaire clé **356** avec un rendement global de 31 % (Schéma 152).

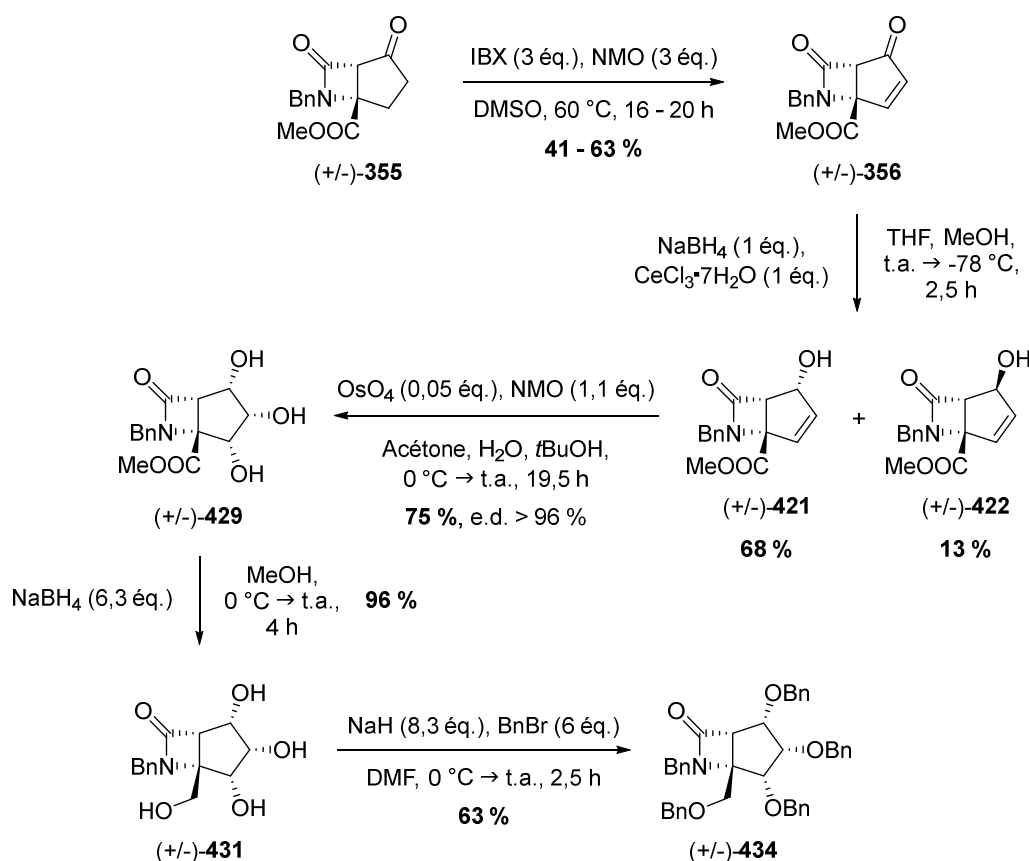


Schéma 152 – Vers la synthèse d'analogues bicycliques accolés d'iminosucres

Conclusion générale et perspectives

L'objectif des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit consistait en l'obtention d'analogues conformationnellement contraints d'iminosucres. Ce projet s'articulait autour de deux axes de recherche :

- La formation de composés polyhydroxylés dotés d'un squelette 5-azaspiro[3.4]octane, conçus afin de mimer la structure d'un inhibiteur puissant et sélectif de la GCCase humaine : l' α -1-C-nonyl-DIX **41** (Schéma 153).
- L'exploitation d'une réaction précédemment découverte au sein du laboratoire en tant qu'étape clé dans le développement d'une séquence ouvrant la voie à la synthèse de composés polyhydroxylés dotés d'un squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane.

L'intérêt premier de cette étude résidait dans la mise au point d'une méthodologie permettant de répondre aux défis synthétiques inhérents à la formation de ces petits cycles inclus dans des structures contraintes à haute densité fonctionnelle. L'activité biologique de certains produits finaux a par ailleurs été évaluée afin de déterminer leur potentiel thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher et de la mucoviscidose.

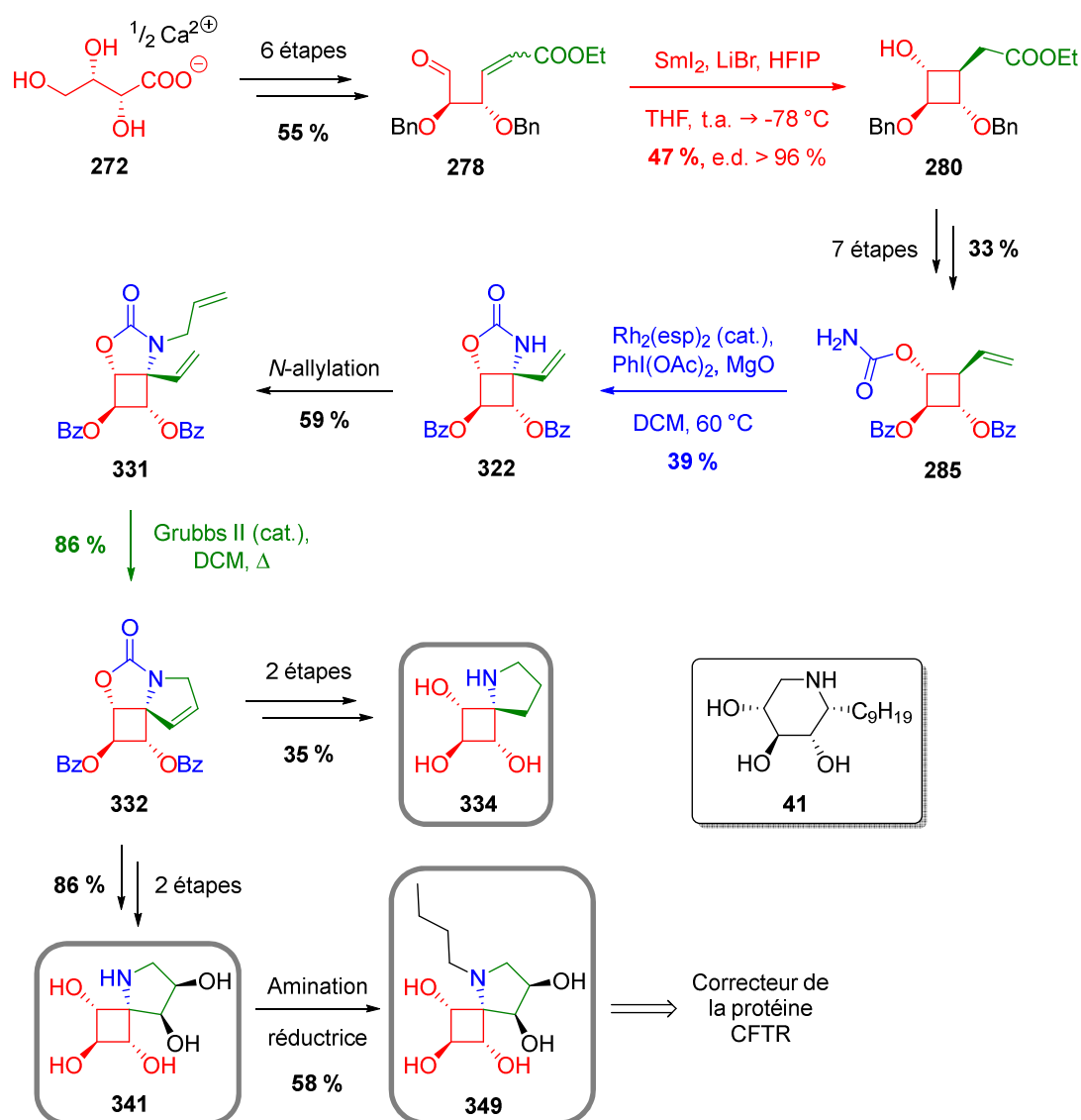


Schéma 153 – Synthèse des spiro-iminosucres **334**, **341** et **349**

En série spiranique (Schéma 153),^{336,337} la partie initiale de la séquence de synthèse consistait en la formation du cycle à quatre membres *via* une première étape clé : une cyclisation radicalaire induite par un dérivé de samarium(II). L'atome d'azote a ensuite été introduit sur le futur centre spiranique *via* une deuxième étape clé : une C-H amination intramolécule catalysée par un complexe de rhodium. Enfin, la formation du cycle à cinq membres a été effectuée lors d'une troisième étape clé *via* une RCM catalysée par un complexe de ruthénium. À partir de l'intermédiaire clé tricyclique **332** ainsi généré, la synthèse a pu diverger vers l'obtention des spiro-iminosucres **334**, **341** et **349**. Ces trois spiro-iminosucres ont alors été soumis à une évaluation préliminaire de leurs propriétés biologiques. Le dérivé *N*-butylé **349** s'est d'une part révélé n'être qu'un inhibiteur faible de la GCCase ($IC_{50} > 100 \mu M$), l'enzyme impliquée dans la maladie de Gaucher. D'autre part, une action correctrice de ce même azaspiropentaol *N*-butylé **349** a été mise en évidence vis-à-vis de la protéine CFTR défectueuse.³³⁷ La restauration d'activité observée est du même ordre que celle induite par la *N*-butyl-DNJ **4**, candidat clinique pour le traitement de la mucoviscidose, dont le composé **349** peut être considéré comme un analogue spiranique.

En série bicyclique accolée (Schéma 154), la partie initiale de la séquence de synthèse consistait en la formation du cycle à quatre membres en tant que β -lactame – précurseur de la structure azabicyclique des composés cibles. Celle-ci a été obtenue au terme d'une première étape clé : une aldolisation de type Mukaiyama impliquant la génération *in situ* d'un intermédiaire *O*-silyl imidate suivie de sa condensation intramolécule sur un ester, ce qui constitue à notre connaissance le premier exemple référencé d'une telle réaction. La cétone résultante a ensuite été engagée dans une seconde étape clé : sa conversion en énone *via* une oxydation par l'IBX. À partir de cet intermédiaire clé **356**, la séquence peut diverger vers différentes configurations pour le motif triol introduit ultérieurement. La poursuite de la synthèse a ainsi permis l'obtention du pseudo-iminosucre benzylé **434**, dont la réduction et la déprotection sont en cours d'étude au sein du laboratoire.

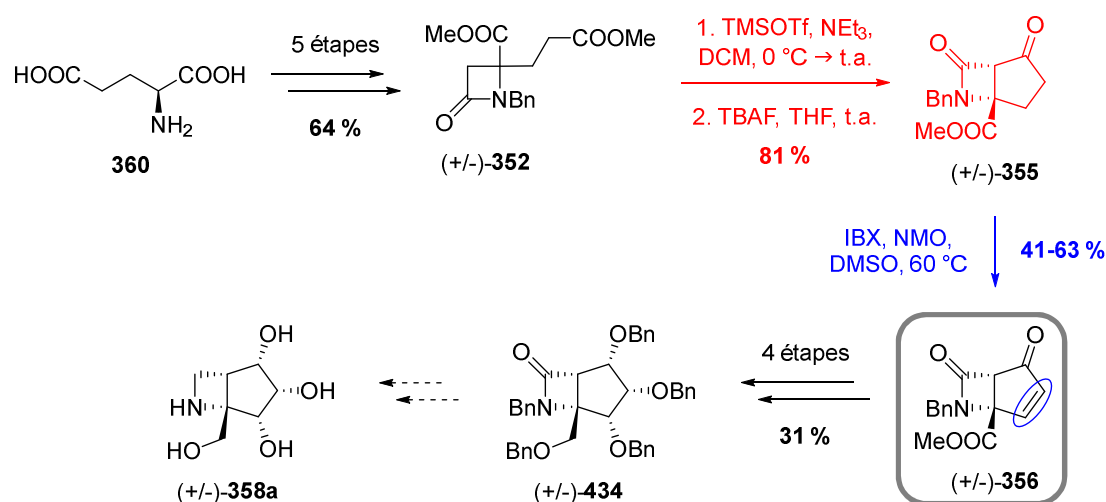


Schéma 154 – Vers la synthèse d'un premier analogue bicyclique accolé d'iminosucre

Bien que l'accomplissement des travaux résumés ci-avant n'ait pas été sans difficultés, des avancées notables en ont cependant découlé.

En série spiranique, la réactivité particulière des liaisons C-H appartenant au motif cyclobutane vis-à-vis de la C-H amination s'est de fait avérée problématique tant en termes de régiosélectivité que de conversion et de rendement. L'efficacité du processus de C-H amination s'est en outre révélée dépendante du substrat – plus précisément, en l'occurrence, de la nature des substituants portés par le cycle à quatre membres. Nonobstant, suite aux études conduites sur des composés modèles, des conditions adaptées ont permis l'introduction de l'atome d'azote sur le futur centre spiranique avec une conversion complète et un rendement satisfaisant compte-tenu du nombre de liaisons C-H activées présentes sur le substrat polyoxygéné. La formation de l'intermédiaire clé tricyclique **332** illustre quant à elle l'intérêt de la RCM pour la synthèse de structures de type iminosucre : cette approche offre en effet la possibilité de moduler le degré d'hydroxylation du produit final, selon que ladite RCM est suivie d'une oxydation ou d'une réduction. Enfin, les tentatives visant à l'introduction de chaînes alkyles dans les dernières étapes de la séquence ont connues des issues divergentes en fonction de l'atome visé : aucun spiro-iminosucre *O*-alkylé n'a ainsi pu être obtenu, en dépit de résultats préliminaires prometteurs sur un composé modèle ; en revanche, l'amination réductrice de l'azaspiropentaol **341** a produit le spiro-iminosucre *N*-butylé **349** – lequel constitue, comme mentionné auparavant, un correcteur de la protéine CFTR défectueuse.

En série bicyclique accolée, le premier exemple de condensation d'un *O*-silyl imidate sur un ester dans une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama précédemment découverte au sein du laboratoire a été optimisé pour conduire à la formation efficace du squelette azabicyclique des composés cibles. Bien que l'étude portant sur l'oxydation de la cétone résultante en énone n'ait à ce jour pas permis d'augmenter le rendement de cette seconde étape clé au-delà de 65 %, l'intermédiaire clé **356** est néanmoins obtenu dans des quantités permettant la poursuite de la synthèse. Les essais initiaux effectués pour l'introduction d'un diol directement sur cette énone se sont avérés infructueux ; il a été nécessaire de la réduire en alcool allylique avant de l'engager dans une dihydroxylation couronnée de succès. Enfin, la sensibilité de la structure de type β -lactame bicyclique aux conditions de réduction du motif ester impose de substituer le borohydrure de sodium au LAH – réducteur de choix pour une telle fonction mais qui, dans le cas présent, semble provoquer l'ouverture du squelette azabicyclique.

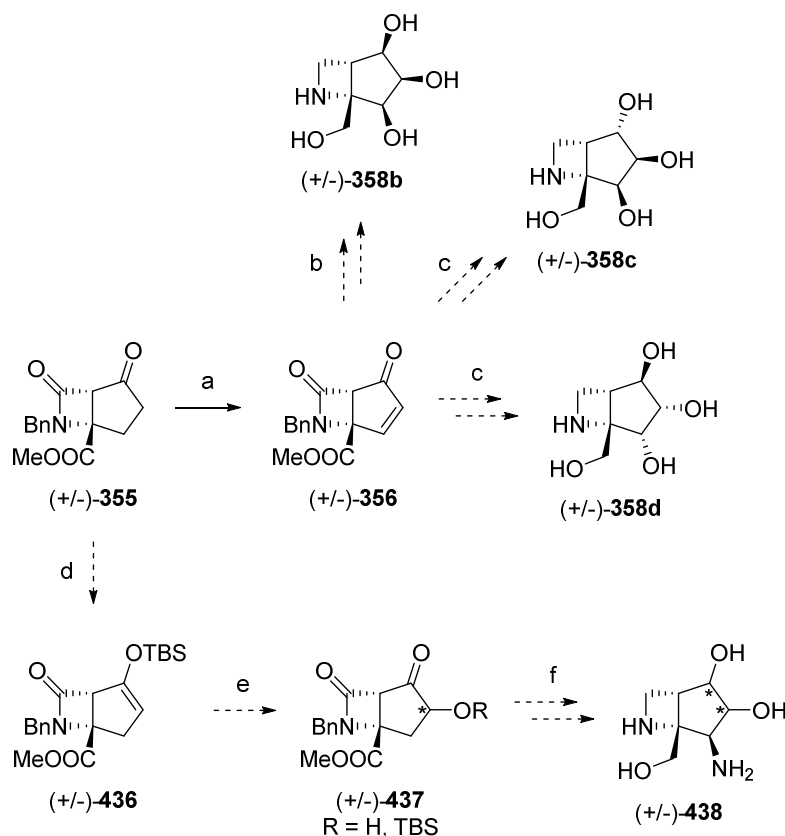
Plusieurs approches sont envisagées en vue de la poursuite de ce projet.

En série spiranique, les premières étapes de la séquence pourraient être révisées de manière à différencier les deux groupes protecteurs placés sur les alcools – avec à la clé une amélioration potentielle du rendement de C-H amination. En effet, s'il est nécessaire de conserver un groupement électroattracteur en α du carbamate afin de maintenir le contrôle de la régiosélectivité, le placement d'un groupement non-électroattracteur en α du site d'insertion éviterait de trop appauvrir la liaison C-H présente sur ce dernier. Une étude approfondie pourrait en outre être menée à la suite des essais préliminaires visant à l'obtention d'analogues d'iminosucres basés cette fois sur un squelette 1-azaspiro[3.3]heptane.

En série bicyclique accolée, la réduction et la déprotection du pseudo-iminosucre benzylé **434** sont en cours au sein du laboratoire. Des voies synthétiques divergeant vers d'autres configurations pourront ensuite être explorées (Schéma 155), parmi lesquelles :

- L'application de la séquence au diastéréoisomère minoritaire obtenu lors de la réduction de l'énone en alcool allylique devrait permettre de générer le motif triol sur la face *exo* de la structure bicyclique ;
- La protection desdits alcools allyliques par un groupement volumineux orienterait alors sur la face opposée la conversion de la double-liaison en diol.

Une approche alternative substituant un éther d'énol silylé à l'intermédiaire clé **356** est également en cours d'étude (**Schéma 155**) : l'oxydation de cet éther d'énol silylé permettrait ainsi l'introduction d'un alcool en α de la cétone, tandis que la position en α de l'ester pourrait quant à elle être fonctionnalisée par C-H amination.



- a. IBX, NMO, DMSO, 60 °C, **41-63 %** ; b. *Via* l'alcool allylique minoritaire **422** ;
 c. *Via* une protection de l'alcool allylique par un groupement volumineux ;
 d. TBSOTf, Et₃N ; e. *m*CPBA ou OsO₄, *t*BuOOH ; f. *Via* une C-H amination.

Schéma 155 – Perspectives en série bicyclique accolée

Enfin, la perte de la pureté énantiomérique de l'acide L-glutamique **360** lors de la formation du β -lactame **352** s'est traduite par le développement d'une synthèse jusqu'à présent exclusivement racémique. Lorsque sera établie la possibilité de générer *via* cette synthèse racémique plusieurs analogues bicycliques accolés d'iminosucres présentant différentes configurations et sous réserve de tests biologiques préliminaires concluants, il sera envisageable de recourir à une résolution enzymatique après la réduction de l'énone clé **356** afin d'obtenir les produits finaux sous forme énantiopure.

Partie expérimentale

Cette partie est rédigée en anglais afin de faciliter son utilisation par des chimistes non francophones.

General methods and remarks

All reactions were performed in standard glassware under argon, unless stated otherwise. All concentrations under reduced pressure were performed at 40 °C, unless stated otherwise.

When specified, anhydrous solvents were required. Acetonitrile was purchased anhydrous over molecular sieves from Sigma-Aldrich. Dichloromethane (DCM) was distilled over CaH₂ under argon. Diethylether was distilled over sodium/benzophenone under argon. Dimethylformamide (DMF) was purchased anhydrous over molecular sieves from Sigma-Aldrich. Dimethylsulfoxyde (DMSO) was distilled over CaH₂ under argon and stored under argon. Pyridine was distilled over KOH under argon and stored over KOH under argon. Tetrahydrofuran (THF) was distilled over sodium/benzophenone under argon. Triethylamine was distilled over KOH under argon and stored over KOH under argon.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ purchased from E. Merck. Revelation was performed under UV light ($\lambda = 254$ nm) and by dipping into a developing bath (*vide infra*) followed by heating with a thermic gun.

Flash column chromatographies were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm) purchased from E. Merck. Automatic flash column chromatographies were performed in a Grace Reveleris[®] flash system equipped with UV/Vis and ELSD detectors.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker AC 300 or Bruker AC 400 spectrometer with solvent peaks as reference.³³⁸ Carbon multiplicities were assigned by Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT) experiments. The ¹H and ¹³C signals were assigned by correlation spectroscopy (COSY), Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy (HSQC) and Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy (HMBC) experiments. In the following NMR assignments, coupling constants (*J*) are expressed in Hertz (Hz) and multiplicity are described with (s) as singlet, (d) as doublet, (t) as triplet, (q) as quadruplet and (m) as multiplet – “br” prefix indicating a broad signal.

Infrared (IR) spectra were recorded neat from 4 000 to 450 cm⁻¹ on a Perkin-Elmer Spectrum Two Spectrophotometer equipped with a 4 cm⁻¹ grid and coupled with diamond ATR.

ESI-TOF high resolution mass spectra (HRMS) were performed on a Bruker MicroTOF spectrometer.

Specific rotations were determined at 20 °C on a Perkin-Elmer 241 polarimeter with sodium lamp ($\lambda = 589$ nm) or an Anton Paar MCP 200 polarimeter. The concentration (*c*) is indicated in gram per deciliter (g/dL).

TLC developing baths

Ninhydrin: Ninhydrin (2,2-dihydroxy-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione, 200 mg) was dissolved in absolute ethanol (EtOH, 100 mL).

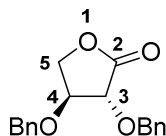
Phosphomolybdic acid (PMA): Phosphomolybdic acid ($12\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, 9.6 g) was dissolved in absolute ethanol (EtOH, 200 mL).

Potassium permanganate (KMnO_4): Potassium permanganate (KMnO_4 , 1.5 g) and potassium carbonate (K_2CO_3 , 10 g) were dissolved in water (H_2O , 200 mL). A 10w% sodium hydroxide aqueous solution (NaOH , 1.25 mL) was added.

Synthesis and analytical data

Spirocyclic iminosugar analogues – 5-azaspiro[3.4]octane scaffold

(3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3*H*)-one (275)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$
Molecular Weight: 298,34

To a solution of L-threonic acid calcium salt **272** (10.0 g, 32.2 mmol, 0.5 eq.) in water (480 mL) was added Amberlite IR120 (H^+ form) (120 mL) at r.t. and the suspension was stirred at 70 °C for 30 min (no magnetic stirring). The resin was removed by filtration and washed with water. The filtrate was concentrated under reduced pressure at 50 °C and coevaporated with CH_3CN (3×).

The residue was suspended in CH_3CN (240 mL) and $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (371 mg, 1.95 mmol, 0.03 eq.) was added at r.t. The stirred suspension was refluxed with a Dean-Stark trap for 4.5 h, cooled, filtered and concentrated under reduced pressure.

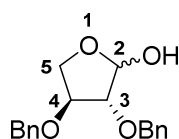
The residue was suspended in anhydrous CH_3CN (360 mL). BnBr (38.0 mL, 318 mmol, 5 eq.) and CaSO_4 (44.0 g, 323 mmol, 5 eq.) were added at r.t. and the suspension was stirred at r.t. for 5 min. The flask was covered with an aluminum foil, Ag_2O (30.0 g, 129 mmol, 2 eq.) was added in three portions over 5 min at r.t. and the suspension was stirred at r.t. for 15 h. A second portion of Ag_2O (30.0 g, 129 mmol, 2 eq.) was added in three portions over 5 min at r.t. and the suspension was stirred at r.t. for 33 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, which was then washed with CH_3CN (3×150 mL), and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 9:1 to 5:1) to afford lactone **275** (14.8 g, 77%) as a colorless oil.

R_f 0.50 (petroleum ether / EtOAc 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44 – 7.24 (m, 10H, 2 Ph), 5.03 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.40 (dd, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H, H-5a), 4.32 (m, 1H, H-4), 4.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 4.06 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H, H-5b).

Analytical data are in accordance with literature data.³³⁹

(3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (276)



Chemical Formula: C₁₈H₂₀O₄
Molecular Weight: 300,35

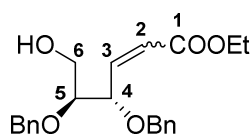
To a stirred solution of lactone **275** (7.16 g, 24.0 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (33.5 mL) was carefully added DIBAL-H (1M in hexane, 45.5 mL, 45.5 mmol, 1.9 eq.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. MeOH (3.6 mL) was slowly added and the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. A saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (31 mL) was added and the solution was stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 2:1) to afford lactol **276** (6.08 g, 84%, de 20%) as a colorless oil.

R_f 0.23 (petroleum ether / EtOAc 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 – 7.23 (m, 10H, 2 Ph), 5.44 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 0.4H, H-2 α isomer), 5.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.6H, H-2 β isomer), 4.67 – 4.47 (m, 4H, 2 OCH₂Ph), 4.21 – 4.05 (m, 2.6H, H-4, H-5 β isomer, H-5a α isomer), 4.01 – 3.95 (m, 1H, H-3), 3.84 – 3.79 (m, 0.4H, H-5b α isomer), 3.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.4H, OH α isomer), 3.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.6H, OH β isomer).

Analytical data are in accordance with literature data.³⁴⁰

Ethyl (4*S*,5*S*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-hydroxyhex-2-enoate (277)



Chemical Formula: C₂₂H₂₆O₅
Molecular Weight: 370,45

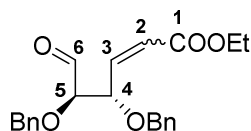
To a stirred solution of lactol **276** (6.19 g, 20.6 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (100 mL) was added (ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (10.1 g, 29.0 mmol, 1.4 eq.) and benzoic acid (76.1 mg, 0.623 mmol, 0.03 eq.) at r.t. and the solution was refluxed for 16 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 1:1) to afford alcohol **277** (7.38 g, 97%, *Z/E* (1:2)) as a colorless oil.

R_f 0.38 (*E*), 0.43 (*Z*) (petroleum ether / EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 – 7.24 (m, 10H, 2 Ph), 6.95 (dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 0.7H, H-3 *E* isomer), 6.27 (dd, *J* = 11.8, 9.0 Hz, 0.3H, H-3 *Z* isomer), 6.11 (dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz, 0.7H, H-2 *E* isomer), 5.98 (dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 0.3H, H-2 *Z* isomer), 5.32 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H, H-4 *Z* isomer), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.3H, OCH₂Ph *Z* isomer), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.7H, OCH₂Ph *E* isomer), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.7H, OCH₂Ph *E* isomer), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.3H, OCH₂Ph *Z* isomer), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.7H, OCH₂Ph *E* isomer), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.3H, OCH₂Ph *Z* isomer), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.3H, OCH₂Ph *Z* isomer), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.7H, OCH₂Ph *E* isomer), 4.27 – 4.18 (m, 2H, H-4 *E* isomer, OCH₂CH₃ *E* isomer), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.7H, OCH₂CH₃ *Z* isomer), 3.79 – 3.54 (m, 3H, H-5, H-6), 2.33 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 0.3H, OH *Z* isomer), 1.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.7H, OH *E* isomer), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃ *E* isomer), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂CH₃ *Z* isomer).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁰⁰

Ethyl (4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-oxohex-2-enoate (278)



Chemical Formula: C₂₂H₂₄O₅
Molecular Weight: 368,43

To a stirred solution of oxalyl chloride (0.51 mL, 5.94 mmol, 2.2 eq.) in anhydrous DCM (12 mL) was added a solution of anhydrous DMSO (0.88 mL, 12.4 mmol, 4.6 eq.) in anhydrous DCM (6 mL) over 5 min at –78 °C and the solution was stirred at –78 °C for 30 min. A solution of alcohol **277** (1.00 g, 2.70 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (12 mL) was added over 5 min at –78 °C and the solution was stirred at –78 °C for 1 h. A solution of anhydrous NEt₃ (2.0 mL, 14.4 mmol, 5.3 eq.) in anhydrous DCM (12 mL) was added over 5 min at –78 °C and the solution was stirred at –78 °C for 1.25 h. The reaction mixture was allowed to warm up to –20 °C, water (85 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3×). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 7:1 to 2:1) to afford aldehyde **278** (872 mg, 88%, *Z/E* (1:2)) as a pale yellow oil.

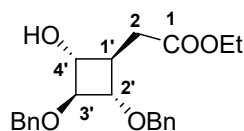
R_f 0.59 (*E*), 0.41 (*Z*) (petroleum ether / EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 0.7H, CHO *E* isomer), 9.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 0.3H, CHO *Z* isomer), 7.40 – 7.20 (m, 10H, 2 Ph), 6.95 (dd, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 0.7H, H-3 *E* isomer), 6.35 (dd, *J* = 11.7, 8.0 Hz, 0.3H, H-3 *Z* isomer), 6.09 (dd, *J* = 15.8, 1.3 Hz, 0.7H, H-2 *E* isomer), 5.91 (dd, *J* = 11.7, 1.3 Hz, 0.3H, H-2 *Z* isomer), 5.46 (ddd, *J* = 8.1, 3.7, 1.3 Hz, 0.3H, H-4 *Z* isomer), 4.79 – 4.54 (m, 3.7H, OCH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.3H, OCH₂Ph *Z* isomer), 4.37 – 4.33 (m, 0.7H, H-4 *E* isomer), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 1.3H, OCH₂CH₃ *E* isomer), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.7H, OCH₂CH₃ *Z* isomer), 4.04 (dd, *J* = 3.7, 0.8

Hz, 0.3H, H-5 *Z* isomer), 3.84 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 0.7H, H-5 *E* isomer), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3 *E* isomer), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_2CH_3 *Z* isomer).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁰⁰

Ethyl 2-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl)acetate (**280**)



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$

Molecular Weight: 370,45

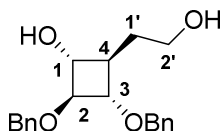
SmI_2 (0.1M in THF, 24.0 mL, 2.40 mmol, 4 eq.) was added at r.t. to anhydrous LiBr (623 mg, 7.17 mmol, 12 eq.) in a flask covered in aluminum foil and the solution was stirred at r.t. for 30 min. HFIP (0.50 mL, 4.75 mmol, 8 eq.) and a solution of aldehyde **278** (220 mg, 0.597 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous THF (20.5 mL) were added at -78 °C and the solution was stirred at -78 °C for 12 min. HCl 1M (30 mL) was added and the solution was allowed to warm up to r.t. over 30 min. The reaction mixture was extracted with DCM (3 \times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHSO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 5:1 to 1:1) to afford cyclobutane **280** (103 mg, 47%) as a yellow oil.

R_f 0.40 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 – 7.15 (m, 10H, 2 Ph), 4.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3'), 3.52 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-4'), 3.32 (m, 1H, H-2'), 3.07 (br s, 1H, OH), 2.66 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H, H-2a), 2.31 (dd, $J = 17.0, 11.1$ Hz, 1H, H-2b), 1.92 (m, 1H, H-1'), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁰⁰

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(2-hydroxyethyl)cyclobutan-1-ol (**281**)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$

Molecular Weight: 328,41

To a stirred solution of cyclobutane **280** (375 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (5.5 mL) was carefully added LAH (96.3 mg, 2.54 mmol, 2.5 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 3 h. After cooling at 0 °C, water (0.1 mL) was carefully added followed by 10w% NaOH aqueous solution (0.2 mL) and water (0.3 mL). The solution was stirred at

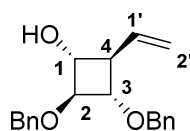
r.t. for 30 min, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 98:2 to 97:3) to afford diol **281** (219 mg, 66%) as a white solid.

R_f 0.30 (DCM / MeOH 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45 – 7.20 (m, 10H, 2 Ph), 4.69 – 4.56 (m, 3H, OCH_2Ph), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-2), 3.72 (m, 1H, H-2'a), 3.63 (m, 1H, H-2'b), 3.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.36 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.20 – 2.26 (br s, 2H, 2 OH), 1.80 (m, 1H, H-1'a), 1.69 (m, 2H, H-4, H-1'b).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁰⁰

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutan-1-ol (**282**)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$
Molecular Weight: 310,39

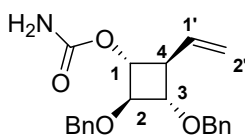
To a stirred solution of diol **281** (138 mg, 0.420 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (13.5 mL) were added 2-nitrophenyl selenocyanate (191 mg, 0.842 mmol, 2 eq.) in one portion and $n\text{Bu}_3\text{P}$ (170 mg, 0.840 mmol, 2 eq.) dropwise at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 45 min. Water was added and the reaction mixture was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude selenyl compound was used without further purification.

To a stirred solution of Davis oxaziridine (143 mg, 0.547 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous DCM (6.5 mL) was added a solution of the crude selenyl compound in anhydrous DCM (6.5 mL) at 0 °C and the solution was stirred at 0 °C for 2 h. A saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (15 mL) was added and the solution was stirred at r.t. for 13.5 h. The reaction mixture was extracted with DCM (3 \times). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 7:1 to 3:1) to afford vinylcyclobutanol **282** (95.2 mg, 73%) as a yellow oil.

R_f 0.58 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 – 7.15 (m, 10H, 2 Ph), 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.1, 7.4$ Hz, 1H, H-1'), 5.09 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2'b), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-2), 3.51 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.43 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.26 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 1.90 (br s, 1H, OH).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁰⁰

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutyl carbamate (283)

Chemical Formula: C₂₁H₂₃NO₄
Molecular Weight: 353,42

To a stirred solution of vinylcyclobutanol **282** (560 mg, 1.30 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (3.7 mL) was added trichloroacetyl isocyanate (205 μ L, 1.73 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 15 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude trichloroacetyl carbamate compound was used without further purification.

To a stirred solution of the crude trichloroacetyl carbamate compound in MeOH (3.2 mL) was added K₂CO₃ (18.2 mg, 0.132 mmol, 0.1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 9 h. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 \times). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 5:1 to 2:1) to afford carbamate **283** (431 mg, 94%) as a white solid.

R_f 0.40 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

[α]_D²⁰ +3 (c 1.0, CHCl₃).

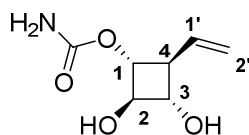
m.p. 90 °C.

IR 3354 (broad, N-H), 1718 (sharp, C=O), 1326 (sharp, C-O-C), 1087 (sharp, C-O-C) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 –7.19 (m, 10H, 2 Ph), 5.90 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.3 Hz, 1H, H-1'), 5.14 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2'b), 4.66 (br s, 2H, NH₂), 4.60 – 4.46 (m, 5H, 2 OCH₂Ph, H-2), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.56 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0 (NCO), 137.8 (2 C_q-Ar), 136.3 (C-1'), 128.5 (4 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (4 CH-Ar), 116.4 (C-2'), 82.6 (C-2), 77.1 (C-1 or C-3), 72.4 (C-1 or C-3), 71.6 (2 OCH₂Ph), 46.3 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₂₁H₂₃NO₄Na): 376.152; found: 376.148.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate (284)

Chemical Formula: C₇H₁₁NO₄
Molecular Weight: 173,17

To a stirred solution of carbamate **283** (431 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (12.5 mL) was carefully added BCl₃ (1M in DCM, 13.5 mL, 13.5 mmol, 11 eq.) at –60 °C

and the solution was allowed to slowly warm up to r.t. overnight. MeOH / water (20:1, 30 mL) was added, the solution was concentrated under reduced pressure and the process was repeated one time. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 90:10 to 85:15) to afford diol **284** (175 mg, 83%) as a white solid.

R_f 0.23 (DCM / MeOH 85:15).

$[\alpha]_D^{20}$ -25 (c 1.0, MeOH).

m.p. 146 °C.

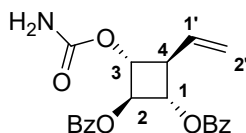
IR 3340 (broad, N-H and O-H), 1698 (sharp, C=O), 1325 (sharp, C-O-H), 1075 (sharp, C-O) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.96 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.17 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-2'a), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2'b), 4.30 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 3.44 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.22 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 159.2 (NCO), 137.7 (C-1'), 115.9 (C-2'), 79.2 (C-2), 74.4 (C-1 or C-3), 73.3 (C-1 or C-3), 48.8 (C-4).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[M + Na]^+$ (C₇H₁₁NO₄Na): 196.058; found: 196.056.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl dibenzoate (**285**)



Chemical Formula: C₂₁H₁₉NO₆
Molecular Weight: 381,38

To a stirred solution of diol **284** (372 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) in anhydrous pyridine (21.5 mL) was added BzCl (1.15 mL, 9.90 mmol, 4.6 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at 0 °C for 1 h. MeOH was added and the solution was diluted with EtOAc. The reaction mixture was washed with water and HCl 1M, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 1:1) to afford carbamate **285** (716 mg, 87%) as a white solid.

R_f 0.25 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

$[\alpha]_D^{20}$ +48 (c 1.0, CHCl₃).

m.p. 193 °C.

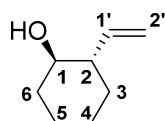
IR 3374 (broad, N-H), 1721 (sharp, C=O), 1275 (sharp, C-O) cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.08 (s, 2H, Ph), 8.06 (s, 2H, Ph), 7.62 – 7.53 (m, 2H, Ph), 7.49 – 7.40 (m, 4H, Ph), 6.12 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 5.34 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H-2'a), 5.23 (dt, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H, H-2'b), 5.16 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.96 (dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.85 – 4.67 (br s, 2H, NH₂), 2.90 (qd, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.7 (2 CO), 155.4 (NCO), 134.3 (C-1'), 133.5 (2 CH-Ar), 130.1 (3 CH-Ar), 130.0 (3 CH-Ar), 129.5 (Cq-Ar), 129.4 (Cq-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 117.5 (C-2'), 75.6 (C-2), 71.0 (C-1 or C-3), 70.6 (C-1 or C-3), 45.8 (C-4).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[M + Na]^+$ ($C_{21}H_{19}NO_6Na$): 404.110; found: 404.109.

(1*R,2*S**)-2-vinylcyclohexan-1-ol (289)**



Chemical Formula: $C_8H_{14}O$
Molecular Weight: 126,20

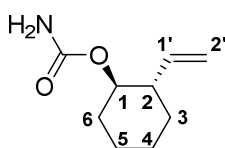
To a stirred solution of cyclohexene oxide **288** (500 μ L, 4.94 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et_2O (2 mL) were added $CuBr \cdot Me_2S$ (102 mg, 0.496 mmol, 0.1 eq.) in one portion and vinylmagnesium bromide (1M in THF, 10.0 mL, 10.0 mmol, 2 eq.) dropwise at $-78^\circ C$ and the solution was allowed to warm up to r.t. while being stirred for 18 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the reaction mixture was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaCl$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM) to afford alcohol **289** (330 mg, 53%) as a colorless oil.

R_f 0.33 (DCM).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.68 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 8.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.17 (dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2'a), 5.13 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H, H-2'b), 3.25 (m, 1H, H-1), 2.03 (m, 1H, H-2), 1.96 – 1.62 (m, 4H, 2 CH_2), 1.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, OH), 1.35 – 1.15 (m, 4H, 2 CH_2).

Analytical data are in accordance with literature data.²¹²

(1*R,2*S**)-2-vinylcyclohexyl carbamate (291)**



Chemical Formula: $C_9H_{15}NO_2$
Molecular Weight: 169,22

To a stirred solution of alcohol **289** (300 mg, 2.38 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (6 mL) was added trichloroacetyl isocyanate (400 μ L, 3.38 mmol, 1.4 eq.) at $0^\circ C$ and the solution was stirred at r.t. for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude trichloroacetyl carbamate compound was used without further purification.

To a stirred solution of the crude trichloroacetyl carbamate compound in MeOH (4.8 mL) was added K_2CO_3 (33 mg, 0.239 mmol, 0.1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 5.5 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (4 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 \times). The combined organic layers were washed with a saturated

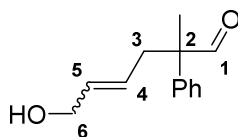
aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / Et₂O 10:0 to 9:1) to afford carbamate **291** (88w%, 413 mg, 95%) as a white solid, containing 12w% methyl carbamate. Pure carbamate **291** was obtained after recrystallization (hexane / Et₂O).

R_f 0.18 (DCM).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.8 Hz, 1H, H-1'), 5.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 4.98 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-2'b), 4.78 (br s, 2H, NH₂), 4.45 (td, *J* = 10.2, 4.3 Hz, 1H, H-1), 2.13 – 1.97 (m, 2H, H-2, ½ CH₂), 1.80 – 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.69 – 1.61 (m, 1H, ½ CH₂), 1.40 – 1.13 (m, 4H, 2 CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.0 (NCO), 140.3 (C-1'), 115.2 (C-2'), 76.3 (C-1), 47.7 (C-2), 32.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.6 (CH₂).

6-hydroxy-2-methyl-2-phenylhex-4-enal (**294**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₂

Molecular Weight: 204,27

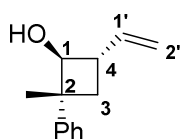
To a stirred solution of Pd(PPh₃)₄ (346 mg, 0.299 mmol, 0.05 eq.) in anhydrous DMSO (15 mL) were added 2-phenylpropanal **292** (0.8 mL, 6.03 mmol, 1 eq.) and 2-vinyloxirane **293** (0.6 mL, 7.45 mmol, 1.2 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 2 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with a saturated aqueous solution of NaCl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 5:1 to 1:2) to afford aldehyde **294** (716 mg, 58%, *Z/E* (1:3)) as a yellow oil.

R_f 0.24 (petroleum ether / EtOAc 7:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.53 (s, 0.25H, H-1 *Z* isomer), 9.52 (s, 0.75H, H-1 *E* isomer), 7.44 – 7.19 (m, 5H, Ph), 5.73 – 5.61 (m, 1H, H-4 or H-5), 5.51 – 5.29 (m, 1H, H-4 or H-5), 4.03 (m, 2H, H-6), 2.66 (m, 2H, H-3), 1.48 (s, 0.75H, CH₃ *Z* isomer), 1.45 (s, 2.25H, CH₃ *E* isomer).

Analytical data are in accordance with literature data.²¹³

(1*S**,2*R**,4*S**)-2-methyl-2-phenyl-4-vinylcyclobutan-1-ol (**295**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₆O

Molecular Weight: 188,27

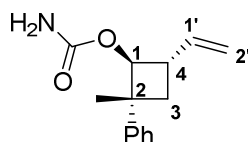
To a stirred solution of aldehyde **294** (708 mg, 3.47 mmol, 1 eq.) and Pd(acac)₂ (106 mg, 0.348 mmol, 0.1 eq.) in anhydrous THF (18 mL) were added *n*Bu₃P (173 μL, 0.693 mmol, 0.2 eq.) and BEt₃ (1M in THF, 10.3 mL, 10.3 mmol, 3 eq.) at r.t. and the solution was stirred at 50 °C for 6.5 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with a saturated aqueous solution of NaCl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 95:5) to afford alcohol **295** (262 mg, 40%) as a white solid.

R_f 0.28 (petroleum ether / EtOAc 9:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 – 7.15 (m, 5H, Ph), 5.91 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 7.0 Hz, 1H, H-1'), 5.08 (dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, H-2'a), 5.00 (dt, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H-2'b), 4.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 2.87 (m, 1H, H-4), 2.11 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-3a), 1.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, OH), 1.76 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-3b), 1.43 (s, 3H, CH₃).

Analytical data are in accordance with literature data.²¹³

(1*S**,2*R**,4*S**)-2-methyl-2-phenyl-4-vinylcyclobutyl carbamate (298)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₂
Molecular Weight: 231,30

To a stirred solution of alcohol **295** (262 mg, 1.39 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (4 mL) was added trichloroacetyl isocyanate (214 μL, 1.81 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude trichloroacetyl carbamate compound was used without further purification.

To a stirred solution of the crude trichloroacetyl carbamate compound in MeOH (3 mL) was added K₂CO₃ (19.2 mg, 0.139 mmol, 0.1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 6 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3×). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 5:1 to 3:1) to afford carbamate **298** (282 mg, 88%) as a white solid.

R_f 0.44 (toluene / EtOAc 4:1).

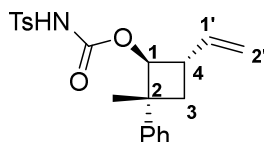
IR 3354 (broad, N-H), 1715 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37 – 7.27 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.14 (m, 3H, Ph), 5.99 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.6 Hz, 1H, H-1'), 5.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 5.08 (dt, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H, H-2'a), 5.02 (dt, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H-2'b), 4.92 (br s, 2H, NH₂), 3.14 – 3.01 (m, 1H, H-4), 2.20 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-3a), 1.84 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-3b), 1.46 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.3 (NCO), 149.8 (Cq-Ar), 139.0 (C-1'), 128.5 (2 CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.1 (2 CH-Ar), 114.6 (C-2'), 78.0 (C-1), 45.7 (C-2), 42.7 (C-4), 32.8 (C-3), 24.5 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$): 254.115; found: 254.116.

(1*S**,2*R**,4*S**)-2-methyl-2-phenyl-4-vinylcyclobutyl tosylcarbamate (299)



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$
Molecular Weight: 385,48

To a stirred solution of alcohol **295** (227 mg, 1.21 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (3.2 mL) was added tosyl isocyanate (184 μL , 1.20 mmol, 1 eq.) dropwise at 0 °C and the solution was stirred at 0 °C for 10 min and then at r.t. for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 8:2 to 3:2). Traces of tosyl isocyanate were still present. In order to remove it, the residue was dissolved in cyclohexane (150 mL) and water (150 mL) and the solution was stirred at r.t. overnight. The two layers were separated and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford *N*-tosylcarbamate **299** (405 mg, 87%) as a white solid.

R_f 0.25 (petroleum ether / EtOAc 8:2).

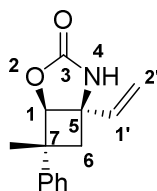
IR 3241 (broad, N-H), 1740 (sharp, C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph), 7.30 – 7.21 (m, 2H, Ph), 7.21 – 7.12 (m, 1H, Ph), 7.09 – 7.01 (m, 2H, Ph), 5.96 – 5.80 (m, 1H, H-1'), 5.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 5.00 – 4.90 (m, 2H, H-2'), 3.08 – 2.92 (m, 1H, H-4), 2.46 (s, 3H, PhCH_3), 2.19 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-3a), 1.82 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-3b), 1.38 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.7 (NCO or Cq-Ar), 148.9 (NCO or Cq-Ar), 145.2 (NCO or Cq-Ar), 138.2 (C-1'), 135.8 (Cq-Ar), 129.8 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 124.9 (2 CH-Ar), 115.2 (C-2'), 80.4 (C-1), 45.6 (C-2), 42.3 (C-4), 32.5 (C-3), 24.6 (CH_3), 21.8 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}$): 408.124; found: 408.126.

(1*R**,5*R**,7*R**)-7-methyl-7-phenyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (317)



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Molecular Weight: 229,28

To anhydrous MgO (30.9 mg, 0.767 mmol, 2.3 eq.) were added a solution of carbamate **298** (77 mg, 0.333 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous DCM (2.6 mL), PhI(OAc)₂ (150 mg, 0.467 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(esp)₂ (25.3 mg, 33.4 μmol, 0.1 eq.) at r.t. and the mixture was stirred at 60 °C for 15.5 h with slow evaporation of DCM. After cooling, a second portion of Rh₂(esp)₂ (12.7 mg, 16.7 μmol, 0.05 eq.) was added at r.t. and the mixture was stirred at 60 °C for 5.5 h. After cooling, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite, which was then washed with DCM, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 9:1 to 3:1) to afford oxazolidone **317** (64 mg, 84%) as a white solid.

R_f 0.27 (toluene / EtOAc 4:1).

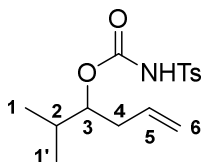
IR 3281 (broad, N-H), 1750 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 – 7.30 (m, 2H, Ph), 7.29 – 7.15 (m, 3H, Ph), 6.49 (br s, 1H, NH), 5.90 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.26 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H-2'a), 5.21 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-2'b), 4.97 (s, 1H, H-1), 2.81 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6a), 2.48 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6b), 1.55 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.8 (NCO), 148.3 (C_q-Ar), 137.8 (C-1'), 128.9 (2 CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 125.3 (2 CH-Ar), 116.3 (C-2'), 86.5 (C-1), 59.7 (C-5), 45.5 (C-7), 43.6 (C-6), 26.3 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₁₄H₁₅NO₂Na): 252.099; found: 252.100.

2-methylhex-5-en-3-yl tosylcarbamate (319)



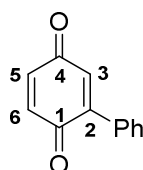
Chemical Formula: C₁₅H₂₁NO₄S
Molecular Weight: 311,40

To a stirred solution of 2-methylhex-5-en-3-ol **318** (344 μL, 2.50 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (6.25 mL) was added tosyl isocyanate (380 μL, 2.49 mmol, 1 eq.) dropwise at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 15 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum to afford *N*-tosylcarbamate **319** (779 mg, quant.) as a white solid, which was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.81 (br s, 1H, NH), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph), 5.53 (dddd, *J* = 17.7, 9.7, 7.4, 6.4 Hz, 1H, H-5), 4.94 – 4.89 (m, 1H, H-6a), 4.89 – 4.84 (m, 1H, H-6b), 4.62 (ddd, *J* = 7.8, 5.8, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.44 (s, 3H, PhCH₃), 2.31 – 2.09 (m, 2H, H-2 and/or H-4), 1.79 (m, 1H, H-2 or H-4), 0.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1 or H-1'), 0.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1 or H-1').

Analytical data are in accordance with literature data.²¹⁴

2-phenyl-1,4-benzoquinone (PhBQ)



Chemical Formula: $C_{12}H_8O_2$
Molecular Weight: 184,19

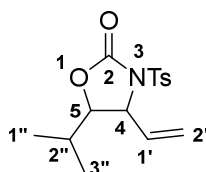
To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (BQ) (541 mg, 5.00 mmol, 1 eq.) in DCM (25 mL) in an open flask were added phenylboronic acid (914 mg, 7.50 mmol, 1.5 eq.), $AgNO_3$ (170 mg, 1.00 mmol, 0.2 eq.), water (15 mL) and $K_2S_2O_8$ (4.05 g, 15.0 mmol, 3 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 15.5 h. The reaction mixture was diluted with DCM, a 5w% $NaHCO_3$ aqueous solution was added, the solution was stirred at r.t. for 5 min and the reaction mixture was extracted with DCM (5×). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 9:1) to afford PhBQ (550 mg, 60%) as a yellow solid.

R_f 0.60 (petroleum ether / EtOAc 4:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.52 – 7.42 (m, 5H, Ph), 6.91 – 6.86 (m, 2H, 2 CH), 6.83 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H, CH).

Analytical data are in accordance with literature data.³⁴¹

5-isopropyl-3-tosyl-4-vinyloxazolidin-2-one (320)



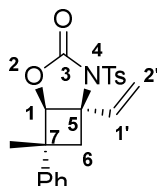
Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_4S$
Molecular Weight: 309,38

To a stirred solution of *N*-tosylcarbamate **319** (93.5 mg, 0.300 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous THF (450 μ L) were added PhBQ (58.0 mg, 0.315 mmol, 1.05 eq.) and 1,2-bis(phenylsulfinyl)ethane palladium(II) acetate (15.1 mg, 30.0 μ mol, 0.1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at 45 °C for 72 h. The reaction mixture was diluted with DCM, washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and a saturated aqueous solution of NaCl and the combined aqueous layers were extracted with DCM (4×). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 9:1 to 4:1) to afford oxazolidones *anti*-**320** (49 mg, 53%) and *syn*-**320** (10 mg, 11%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph), 5.79 (ddd, J = 16.9, 10.3, 8.0 Hz, 1H, H-1'), 5.45 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-2'a), 5.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-2'b), 4.61 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H, H-4), 3.93 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.45 (s, 3H, PhCH₃), 1.92 (m, 1H, H-2''), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-1'', H-3'').

Analytical data are in accordance with literature data.²¹⁴

(1*R,5*R**,7*R**)-7-methyl-7-phenyl-4-tosyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one**
(321)



Chemical Formula: C₂₁H₂₁NO₄S
Molecular Weight: 383,46

To a stirred solution of *N*-tosylcarbamate **299** (96.4 mg, 0.250 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous THF (375 μ L) were added PhBQ (48.3 mg, 0.262 mmol, 1.05 eq.) and 1,2-bis(phenylsulfinyl)ethane palladium(II) acetate (12.6 mg, 25.1 μ mol, 0.1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at 45 °C for 66 h. The reaction mixture was diluted with DCM, washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and a saturated aqueous solution of NaCl and the combined aqueous layers were extracted with DCM (4 \times). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 90:10 to 85:15) to afford oxazolidone **321** (14 mg) contaminated with PhBQ. The yield of **321** (9%) was estimated by ¹H NMR analysis of the fraction containing **321** and PhBQ.

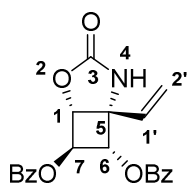
R_f 0.50 (petroleum ether / EtOAc 9:1).

IR 1785 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.40 – 7.30 (m, 4H, Ph), 7.25 – 7.20 (m, 1H, Ph), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 6.04 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-2'b), 4.87 (s, 1H, H-1), 3.00 (s, 2H, H-6), 2.45 (s, 3H, PhCH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.3 (NCO), 147.6 (C_q-Ar), 145.7 (C_q-Ar), 135.8 (C-1'), 135.6 (C_q-Ar), 130.3 (2 CH-Ar), 129.0 (4 CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 125.1 (2 CH-Ar), 119.0 (C-2'), 84.1 (C-1), 65.6 (C-5), 45.3 (C-7), 40.9 (C-6), 26.3 (CH₃), 21.9 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z calcd. for [M + Na]⁺ (C₂₁H₂₁NO₄SNa): 406.108; found: 406.109.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl dibenzoate (322)Chemical Formula: C₂₁H₁₇NO₆

Molecular Weight: 379,37

To anhydrous MgO (4×26.3 mg; 105 mg, 2.61 mmol, 2.3 eq.) were added a solution of carbamate **285** (4×108 mg; 432 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous DCM (4×2 mL), PhI(OAc)₂ (4×127.5 mg; 510 mg, 1.58 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(esp)₂ (4×32.2 mg; 129 mg, 0.170 mmol, 0.15 eq.) at r.t. and the mixtures were stirred at 60 °C for 15.5 h. After cooling, a second portion of Rh₂(esp)₂ (4×11.3 mg; 45.2 mg, 59.6 μmol, 0.05 eq.) was added at r.t. and the mixtures were stirred at 60 °C for 5.5 h. After cooling, the reaction mixtures were filtered through a pad of Celite, which was then washed with DCM, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (toluene / EtOAc 9:1 to 4:1) to afford a mixture of carbamate **285** and oxazolidone **322** (264 mg, **285** / **322** 47:53 (w/w)).

To anhydrous MgO (2×15.2 mg; 30.4 mg, 0.754 mmol, 2.3 eq.) were added a solution of the mixture of oxazolidone **322** and carbamate **285** (2×62.0 mg; 124 mg, 0.325 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous DCM (2×2 mL), PhI(OAc)₂ (2×73.5 mg; 147 mg, 0.456 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(esp)₂ (2×18.5 mg; 37 mg, 48.8 μmol, 0.15 eq.) at r.t. and the mixtures were stirred at 60 °C for 18 h. After cooling, a second portion of Rh₂(esp)₂ (2×6.0 mg; 12.0 mg, 15.8 μmol, 0.05 eq.) was added at r.t. and the mixtures were stirred at 60 °C for 5 h. After cooling, the reaction mixtures were filtered through a pad of Celite, which was then washed with DCM, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (toluene / EtOAc 9:1 to 4:1) to afford oxazolidone **322** (168 mg, 39%) as a colorless oil.

R_f 0.47 (toluene / EtOAc 3:1).

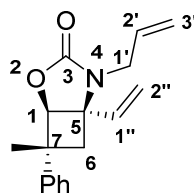
[α]_D²⁰ +97 (c 1.0, CHCl₃).

IR 3321 (broad, N-H), 1762 (sharp, C=O), 1722 (sharp, C=O), 1248 (sharp, C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.13 – 8.04 (m, 4H, Ph), 7.66 – 7.57 (m, 2H, Ph), 7.52 – 7.42 (m, 4H, Ph), 6.21 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.55 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-2'a), 5.53 – 5.44 (m, 4H, NH, H-2'b, H-6, H-7), 4.86 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.6 (CO), 165.2 (CO), 158.8 (NCO), 135.0 (C-1'), 134.0 (CH-Ar), 133.9 (CH-Ar), 130.2 (2 CH-Ar), 130.1 (2 CH-Ar), 128.8 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (Cq-Ar), 118.2 (C-2'), 78.7 (C-1), 77.6 (C-6 or C-7), 75.1 (C-6 or C-7), 63.0 (C-5).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₂₁H₁₇NO₇Na): 402.095; found: 402.094.

(1*R,5*R**,7*R**)-4-allyl-7-methyl-7-phenyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one**
(329)Chemical Formula: C₁₇H₁₉NO₂

Molecular Weight: 269,34

To a stirred solution of oxazolidone **317** (97 mg, 0.423 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF (1.6 mL) was carefully added NaH (60w% in mineral oil, 20.7 mg, 0.518 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 30 min and then allowed to slowly warm up to r.t. over 1 h. Anhydrous DMF (0.7 mL) and allyl bromide (74 μL, 0.850 mmol, 2 eq.) were added at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 2.5 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added, the reaction mixture was diluted with Et₂O and extracted with Et₂O (4×). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 92:8 to 90:10) to afford diene **329** (87 mg, 76%) as a colorless oil.

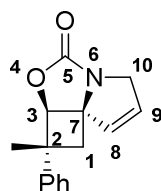
R_f 0.65 (petroleum ether / EtOAc 7:3).

IR 1748 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 – 7.30 (m, 2H, Ph), 7.35 – 7.15 (m, 3H, Ph), 6.01 – 5.85 (m, 1H, H-2'), 5.83 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H-1''), 5.34 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-2''a), 5.31–5.15 (m, 3H, H-2''b, H-3'), 4.84 (s, 1H, H-1), 4.07 (ddt, *J* = 15.5, 5.6, 1.4 Hz, 1H, H-1'a), 3.70 (dd, *J* = 15.4, 7.6, 1H, H-1'b), 2.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6a) 2.47 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-6b), 1.49 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.8 (NCO), 147.4 (Cq-Ar), 135.7 (C-1''), 132.7 (C-2'), 127.9 (2 CH-Ar), 125.5 (CH-Ar), 124.3 (2 CH-Ar), 118.0 (C-3' or C-2''), 117.7 (C-3' or C-2''), 82.7 (C-1), 62.2 (C-5), 44.1 (C-7), 43.5 (C-1'), 39.1 (C-6), 25.3 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₁₇H₁₉NO₂Na): 292.131; found: 292.129.

Compound 330Chemical Formula: C₁₅H₁₅NO₂

Molecular Weight: 241,29

To a stirred solution of diene **329** (87 mg, 0.323 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous DCM (4 mL) was added a solution of Grubbs II catalyst (14 mg, 16.5 μmol, 0.05 eq.) in

degassed anhydrous DCM (1 mL) at r.t. and the solution was refluxed for 7 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 4:1) to afford alkene **330** (70 mg, 90%) as a light brown cream solid.

R_f 0.32 (petroleum ether / EtOAc 4:1).

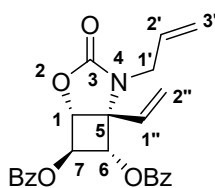
IR 1756 (sharp, C=O), 1045 (sharp, C-N), 703 (sharp, C=C) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43 – 7.34 (m, 2H, Ph), 7.29 – 7.21 (m, 3H, Ph), 5.95 (dt, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H-8), 5.80 (dt, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H, H-9), 5.26 (s, 1H, H-3), 4.41 (dt, *J* = 16.0, 2.1 Hz, 1H, H-10a), 3.99 – 3.88 (m, 1H, H-10b), 2.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-1a), 2.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-1b), 1.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.9 (NCO), 148.5 (C_q-Ar), 129.9 (C-8), 129.7 (C-9), 128.9 (2 CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 125.4 (2 CH-Ar), 86.5 (C-3), 74.3 (C-7), 54.6 (C-10), 45.6 (C-2), 42.9 (C-1), 25.5 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₁₅H₁₅NO₂Na): 264.099; found: 264.096.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4-allyl-3-oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl dibenzoate
(331)



Chemical Formula: C₂₄H₂₁NO₆
Molecular Weight: 419,43

To a stirred solution of oxazolidone **322** (116 mg, 0.306 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF (1.2 mL) was carefully added NaH (60w% in mineral oil, 14.9 mg, 0.373 mmol, 1.2 eq.) at –20 °C. The solution was stirred at –20 °C for 30 min and then allowed to slowly warm up to r.t. over 1 h. Allyl bromide (53 μL, 0.609 mmol, 2 eq.) was added at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 2.5 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with Et₂O (7×). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 5:1) to afford diene **331** (76 mg, 59%) as a colorless oil.

R_f 0.55 (petroleum ether / EtOAc 65:35).

[α]_D²⁰ +26 (c 1.0, CHCl₃).

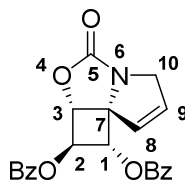
IR 1764 (sharp, C=O), 1724 (sharp, C=O), 1253 (sharp, C-O), 1108 (sharp, C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.12 – 8.01 (m, 4H, Ph), 7.67 – 7.55 (m, 2H, Ph), 7.53 – 7.41 (m, 4H, Ph), 6.10 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H, H-1''), 5.87 – 5.68 (m, 3H, H-1 or H-6 or H-7, H-2', H-2''a), 5.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2''b), 5.53 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 5.07 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-3'a), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, H-3'b), 4.74 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 3.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.5 (CO), 165.1 (CO), 157.9 (NCO), 134.0 (CH-Ar or CH-vinylic), 133.8 (CH-Ar or CH-vinylic), 133.7 (CH-Ar CH-vinylic), 132.7 (CH-Ar CH-vinylic), 130.2 (2 CH-Ar), 130.1 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 120.8 (C-3' or C-2''), 118.4 (C-3' or C-2''), 77.5 (CH-O), 75.9 (CH-O), 73.8 (CH-O), 67.0 (C-5), 45.9 (C-1').

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}$): 442.126; found: 442.123.

Compound 332



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_6$
Molecular Weight: 391,38

To a stirred solution of diene **331** (77 mg, 0.184 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous DCM (4.5 mL) was added a solution of Grubbs II catalyst (7.8 mg, 9.18 μmol , 0.05 eq.) in degassed anhydrous DCM (1.25 mL) at r.t. and the solution was refluxed for 5 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1) to afford alkene **332** (62 mg, 86%) as a brown solid.

R_f 0.37 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +127$ (c 1.0, CHCl_3).

m.p. 108 °C.

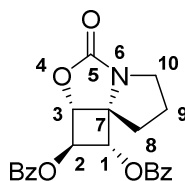
IR 1765 (sharp, C=O), 1721 (sharp, C=O), 1247 (sharp, C-O), 1066 (sharp, C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11 – 8.02 (m, 4H, Ph), 7.64 – 7.57 (m, 2H, Ph), 7.51 – 7.43 (m, 4H, Ph), 6.17 – 6.09 (m, 2H, H-8, H-9), 5.61 (dd, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.47 (dd, $J = 6.2, 3.4$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.15 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 4.47 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-10a), 3.85 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-10b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.5 (CO), 165.3 (CO), 163.4 (NCO), 133.9 (2 CH-Ar), 132.8 (C-8 or C-9), 130.1 (4 CH-Ar), 128.9 (2 Cq-Ar), 128.7 (4 CH-Ar), 126.8 (C-8 or C-9), 78.5 (CH-O), 77.9 (CH-O), 77.1 (C-7), 74.4 (CH-O), 55.7 (C-10).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$): 414.095; found: 414.093.

Compound 333



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6$
Molecular Weight: 393,40

To a stirred solution of alkene **332** (78 mg, 0.199 mmol, 1 eq.) in EtOH (3 mL) and EtOAc (2 mL) was added Pd/C 10% (10 mg) at r.t. The suspension was placed under H₂ atmosphere and stirred at r.t. for 14 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afford azatricycle **333** (78 mg, quant.) as a white solid.

R_f 0.36 (cyclohexane / EtOAc 7:3).

[α]_D²⁰ +75 (c 1.0, CHCl₃).

m.p. 137 °C.

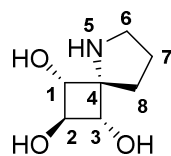
IR 1761 (sharp, C=O), 1719 (sharp, C=O), 1247 (sharp, C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.11 – 8.02 (m, 4H, Ph), 7.65 – 7.55 (m, 2H, Ph), 7.51 – 7.41 (m, 4H, Ph), 5.44 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.39 (dd, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 4.88 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 3.74 (ddd, *J* = 11.2, 7.8, 5.4 Hz, 1H, H-10a), 3.07 (m, 1H, H-10b), 2.47 (m, 1H, H-8a), 2.22 – 1.86 (m, 3H, H-8b, H-9).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.9 (CO), 165.2 (CO), 161.6 (NCO), 133.9 (CH-Ar), 133.8 (CH-Ar), 130.1 (4 CH-Ar), 129.0 (Cq-Ar), 128.9 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 77.3 (CH-O), 76.9 (CH-O), 76.4 (CH-O), 71.1 (C-7), 47.4 (C-10), 32.6 (C-8), 25.6 (C-9).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₂₂H₁₉NO₆Na): 416.110; found: 416.114.

(1*R*,2*r*,3*S*,4*r*)-5-azaspiro[3.4]octane-1,2,3-triol (**334**)



Chemical Formula: C₇H₁₃NO₃
Molecular Weight: 159,19

To a solution of azatricycle **333** (78 mg, 0.198 mmol) in MeOH (4 mL) and water (4 mL) was added Dowex 1X8 (HO⁻ form; prepared from Cl⁻ form according to the procedure reported by Trost *et al.*)²⁵³ (3 g) at r.t. and the suspension was stirred at 70 °C for 23 h (no magnetic stirring). The resin was removed by filtration and washed successively with water, MeOH, MeOH / water (1:1), CHCl₃ / MeOH (1:1) and CHCl₃. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to afford azaspirotriol **334** (3 mg, 10%). Dowex 1X8 was put into HCl 0.1M (5 mL), the suspension was stirred for 15 min and the resin was removed by filtration. The process was repeated three times and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 10:1:1) to afford azaspirotriol **334** (8 mg, 25%) as a white solid.

R_f 0.43 (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 5:1:1).

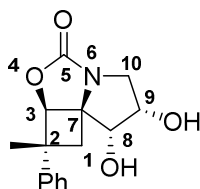
IR 3294 (broad, O-H) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, 2 CH-O), 3.78 (dd, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 1H, CH-O), 3.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6), 2.09 (m, 2H, H-8), 1.91 (m, 2H, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ (ppm) 76.6 (CH-O), 71.0 (2 CH-O), 67.2 (C-4), 46.7 (C-6), 32.7 (C-7 or C-8), 22.7 (C-7 or C-8).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$): 160.097; found: 160.098.

Compound 336



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 275,30

To a stirred solution of alkene **330** (70 mg, 0.290 mmol, 1 eq.) in acetone (330 μL) and water (330 μL) were added NMO (37.4 mg, 0.319 mmol, 1.1 eq.) at r.t. and OsO_4 (2.5w% in *t*BuOH, 186 μL , 14.5 μmol , 0.05 eq.) at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at r.t. for 4.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM / MeOH (9:1), filtered through a pad of Celite, which was then washed with DCM / MeOH (9:1), and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (pentane / EtOAc 1:4) to afford diol **336** (62 mg, 78%) as a cream gleaming solid.

R_f 0.37 (pentane / EtOAc 1:4).

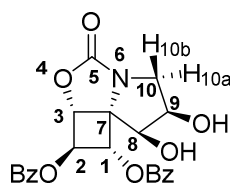
IR 3406 (broad, O-H), 1731 (sharp, C=O), 1043 (sharp, C-N) cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.39 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.30 – 7.17 (m, 3H, Ph), 5.23 (s, 1H, H-3), 4.25 (td, $J = 5.3, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 3.88 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-8), 3.45 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H, H-10a), 3.40 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H, H-10b), 2.59 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-1a), 2.37 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-1b), 1.14 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 166.8 (NCO), 149.7 (C_q-Ar), 129.7 (2 CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.3 (2 CH-Ar), 83.0 (CH-O), 76.8 (CH-O), 73.8 (CH-O), 70.7 (C-7), 52.3 (C-10), 46.5 (C-2), 42.7 (C-1), 25.6 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$): 276.123; found: 276.124, calcd. for $[\text{2M} + \text{Na}]^+$ ($(\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4)_2\text{Na}$): 573.221; found: 573.222, calcd. for $[\text{3M} + \text{Na}]^+$ ($(\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4)_3\text{Na}$): 848.337; found: 848.335.

Compound 340

Chemical Formula: C₂₂H₁₉NO₈

Molecular Weight: 425,39

To a stirred solution of alkene **332** (65 mg, 0.166 mmol, 1 eq.) in acetone (300 μ L) and water (300 μ L) were added NMO (21.6 mg, 0.184 mmol, 1.1 eq.) at r.t. and OsO₄ (2.5w% in *t*BuOH, 110 μ L, 8.58 μ mol, 0.05 eq.) at 0 °C and the mixture was stirred at r.t. for 4 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM / MeOH (9:1), filtered through a pad of Celite, which was then washed with DCM / MeOH (9:1), and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 1:2) to afford diol **340** (61 mg, 86%) as a brown solid.

R_f 0.31 (petroleum ether / EtOAc 1:2).

[α]_D²⁰ +81 (c 0.5, CHCl₃).

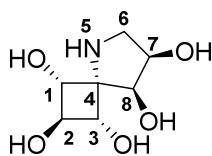
m.p. 101 °C.

IR 3406 (broad, O-H), 1718 (sharp, C=O), 1250 (sharp, C-N) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.08 – 8.01 (m, 4H, Ph), 7.62 – 7.53 (m, 2H, Ph), 7.48 – 7.39 (m, 4H, Ph), 5.40 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.08 (m, 1H, H-3), 4.84 (m, 1H, H-8), 4.38 (m, 1H, H-9), 3.87 (br s, 1H, OH), 3.73 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H, H-10b), 3.61 (br s, 1H, OH), 3.13 (dd, *J* = 12.7, 3.8 Hz, 1H, H-10a).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.4 (CO), 165.5 (CO), 164.2 (NCO), 134.1 (CH-Ar), 133.9 (CH-Ar), 130.1 (4 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.5 (2 Cq-Ar), 77.0 (C-2), 75.5 (C-8), 75.2 (C-1), 74.2 (C-3), 72.4 (C-9), 72.0 (C-7), 54.5 (C-10).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₂₂H₁₉NO₈Na): 448.100; found: 448.100.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*r*,7*R*,8*S*)-5-azaspiro[3.4]octane-1,2,3,7,8-pentaol (341)Chemical Formula: C₇H₁₃NO₅

Molecular Weight: 191,18

To a stirred solution of diol **340** (18.8 mg, 44.2 μ mol, 1 eq.) in MeOH (0.7 mL) was added KOH (50w% in water, 3.3 mL) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 16 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and Amberlite IR120 (H⁺ form) was added until reaching pH ~ 9 – 10. The resin was removed by filtration and washed with MeOH and water. Amberlite IR120 was put into NH₃ (10w% in water, 20 mL), the suspension was stirred and

the resin was removed by filtration. The process was repeated two times and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 10:1:1 to 5:1:1) to afford azaspiropentaol **341** (9 mg, quant.) as a yellow oil.

R_f 0.19 (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 5:1:1).

[α]_D²⁰ -8.8 (c 0.25, H₂O).

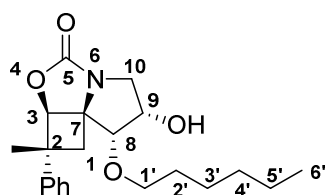
IR 3285 (broad, O-H), 1598 (sharp, N-H), 1106 (sharp, C-N) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) 4.27 (ddd, *J* = 5.3, 4.4, 4.1 Hz, 1H, H-7), 4.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-8), 4.01 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-1), 3.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-3), 3.29 (dd, *J* = 12.2, 5.3 Hz, 1H, H-6a), 3.12 (dd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1H, H-6b).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm) 77.2 (C-2), 74.6 (C-8), 70.1 (C-7), 69.7 (C-3), 66.8 (C-1), 66.6 (C-4), 49.8 (C-6).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + H]⁺ (C₇H₁₄NO₅): 192.087; found: 192.085.

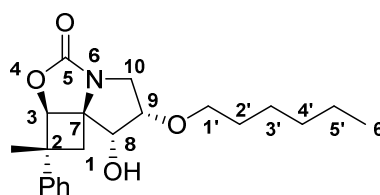
Compounds 343, 344 and 345



Chemical Formula: C₂₁H₂₉NO₄

Molecular Weight: 359,47

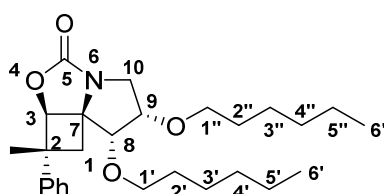
343



Chemical Formula: C₂₁H₂₉NO₄

Molecular Weight: 359,47

344



Chemical Formula: C₂₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 443,63

345

To a stirred solution of diol **336** (18 mg, 65.4 μ mol, 1 eq.) in anhydrous THF (1 mL) was carefully added NaH (60w% in mineral oil, 5.5 mg, 0.138 mmol, 2.1 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 30 min. Hexyl bromide (9.23 μ L, 65.4 μ mol, 1 eq.) and TBAI (5.8 mg, 15.7 μ mol, 0.24 eq.) were added at r.t. and the mixture was refluxed for 16.5 h. After cooling, MeOH and water were slowly added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with DCM (2 \times). The combined organic layers were washed with water (2 \times) and a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 6:1 to 1:4) to afford compound **343** (8 mg, 34%) as a white solid, compound **344** (4 mg, 17%) as a colorless solid and compound **345** (2 mg, 7%) as a yellow oil.

Compound 343

R_f 0.60 (petroleum ether / EtOAc 1:4).

IR 3445 (broad, O-H) 2928 (sharp, C-H), 1743 (sharp, C=O), 1043 (sharp, C-N) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.27 – 7.19 (m, 3H, Ph), 5.15 (s, 1H, H-3), 4.21 (m, 1H, H-9), 3.84 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H, H-10a), 3.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-8), 3.53 (dt, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H, H-1'a), 3.41 (dt, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H, H-1'b), 3.22 (ddd, *J* = 12.6, 3.4, 1.5 Hz, 1H, H-10b), 2.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-1a), 2.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OH), 2.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-1b), 1.53 – 1.41 (m, 2H, H-2'), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.22 – 1.11 (m, 6H, H-3', H-4', H-5'), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.1 (NCO), 148.3 (C_q-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 125.3 (2 CH-Ar), 84.9 (C-8), 81.3 (C-3), 72.3 (C-1'), 71.0 (C-9), 67.1 (C-7), 53.1 (C-10), 45.8 (C-2), 43.4 (C-1), 31.5 (CH₂), 29.8 (C-2'), 25.6 (CH₂), 25.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.1 (C-6').

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + H]⁺ (C₂₁H₃₀NO₄): 360.217; found: 360.216, calcd. for [2M + H]⁺ ((C₂₁H₂₉NO₄)₂H): 719.427; found: 719.420, calcd. for [3M + Na]⁺ ((C₂₁H₂₉NO₄)₃Na): 1100.618; found: 1100.594.

Compound 344

R_f 0.80 (petroleum ether / EtOAc 1:4).

IR 3456 (broad, O-H), 2929 (sharp, C-H), 1757 (sharp, C=O), 1042 (sharp, C-N) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.28 – 7.19 (m, 3H, Ph), 5.19 (s, 1H, H-3), 4.02 – 3.94 (m, 2H, H-8, H-9), 3.74 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H-10a), 3.56 (dt, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, H-1'a), 3.39 (dt, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H, H-1'b), 3.31 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H, H-10b), 2.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 2.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1a), 2.33 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1b), 1.63 – 1.51 (m, 2H, H-2'), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.38 – 1.20 (m, 6H, H-3', H-4', H-5'), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.5 (NCO), 148.3 (C_q-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 125.3 (2 CH-Ar), 81.1 (C-3), 79.8 (C-9), 75.5 (C-8), 70.4 (C-1'), 69.0 (C-7), 49.0 (C-10), 45.8 (C-2), 41.7 (C-1), 31.7 (CH₂), 29.7 (C-2'), 25.7 (CH₂), 25.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 14.2 (C-6').

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + H]⁺ (C₂₁H₃₀NO₄): 360.217; found: 360.213, calcd. for [2M + K]⁺ ((C₂₁H₂₉NO₄)₂K): 757.383; found: 757.371, calcd. for [3M + Na]⁺ ((C₂₁H₂₉NO₄)₃Na): 1100.618; found: 1100.589.

Compound 345

R_f 0.86 (petroleum ether / EtOAc 1:4).

IR 2927 (sharp, C-H), 1763 (sharp, C=O), 1047 (sharp, C-N) cm⁻¹.

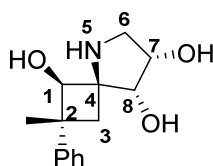
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.29 – 7.19 (m, 3H, Ph), 5.19 (s, 1H, H-3), 3.89 (q, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-9), 3.79 (dd, *J* = 11.9, 3.6 Hz, 1H, H-10a), 3.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-8), 3.61 (dt, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H, H-1'a or H-1''a), 3.49 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, H-1'a or H-1''a), 3.34 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, H-1'b or H-1''b), 3.33 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, H-1'b or H-1''b), 3.17 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H, H-10b), 2.55 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1a), 2.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1b), 1.58 – 1.43 (m, 4H, H-2', H-2''), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.36 –

1.16 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-4'', H-5''), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6' or H-6''), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6' or H-6'').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.3 (NCO), 148.4 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 125.4 (2 CH-Ar), 83.4 (C-8), 81.9 (C-3), 78.7 (C-9), 71.3 (C-1' or C-1''), 70.0 (C-1' or C-1''), 67.5 (C-7), 49.8 (C-10), 45.4 (C-2), 43.2 (C-1), 31.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.9 (C-2' or C-2''), 29.8 (C-2' or C-2''), 25.8 (2 CH_2), 24.9 (CH_3), 22.7 (2 CH_2), 14.2 (C-6', C-6'').

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Na}$): 466.293; found: 466.291, calcd. for $[2\text{M} + \text{K}]^+$ ($(\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4)_2\text{K}$): 925.570; found: 925.557, calcd. for $[3\text{M} + \text{Na}]^+$ ($(\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4)_3\text{Na}$): 1352.900; found: 1352.861.

(1*R**,2*R**,4*S**,7*S**,8*R**)-2-methyl-2-phenyl-5-azaspiro[3.4]octane-1,7,8-triol (347)



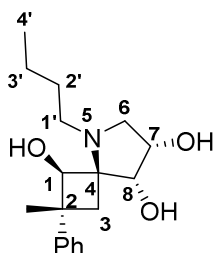
Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 249,31

To a stirred solution of diol **336** (23 mg, 83.5 μmol , 1 eq.) in MeOH (1.3 mL) was added KOH (50w% in water, 3.7 mL) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 20 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and Amberlite IR120 (H^+ form) was added until reaching pH ~ 6. The resin was removed by filtration and washed with MeOH and water. Amberlite IR120 was put into NH_3 (10w% in water, 20 mL), the suspension was stirred and the resin was removed by filtration. The process was repeated four times and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 6:1) to afford azaspirotriol **347** (8 mg, 38%) as a yellow oil.

R_f 0.07 (DCM / MeOH 4:1).

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm) 7.50 – 7.40 (m, 2H, Ph), 7.39 – 7.26 (m, 3H, Ph), 4.64 (s, 1H, H-1), 4.16 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-7), 3.85 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-8), 3.12 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H, H-6a), 2.94 (dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 1H, H-6b), 2.23 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-3b), 1.40 (s, 3H, CH_3).

(1*R**,2*R**,4*S**,7*S**,8*R**)-5-butyl-2-methyl-2-phenyl-5-azaspiro[3.4]octane-1,7,8-triol (348)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 305,42

To a stirred solution of azaspirotriol **347** (8 mg, 32.1 μmol , 1 eq.) in MeOH (1 mL) were added butanal (5.7 μL , 64.2 μmol , 2 eq.) at r.t. and sodium cyanoborohydride (4.4 mg, 66.5 μmol , 2.1 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 23 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 9:1) to afford *N*-butylazaspirotriol **348** (7 mg, 71%) as a yellow solid.

R_f 0.69 (DCM / MeOH 4:1).

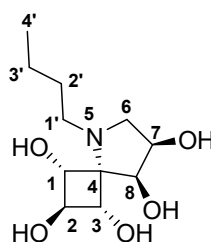
IR 3273 (broad, O-H), 2963 (sharp, C-H), 1064 (sharp, C-N) cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.38 – 7.26 (m, 5H, Ph), 4.97 (s, 1H, H-1), 4.38 – 4.29 (m, 1H, H-7), 3.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-8), 3.58 (td, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H, H-1'a), 3.52 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.42 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H, H-6b), 3.14 (td, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1H, H-1'b), 2.74 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-3a), 2.50 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-3b), 1.86 – 1.60 (m, 2H, H-2'), 1.54 – 1.43 (m, 2H, H-3'), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-4').

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 149.8 (C_q-Ar), 129.6 (2 CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 126.4 (2 CH-Ar), 76.6 (CH-O or C-4), 74.5 (CH-O or C-4), 73.5 (CH-O or C-4), 69.2 (C-7), 58.4 (C-6), 55.0 (C-1'), 46.0 (C-2), 35.6 (C-3), 28.1 (C-2'), 25.9 (CH₃), 21.0 (C-3'), 14.0 (C-4').

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{H}]^+$ (C₁₈H₂₈NO₃): 306.206; found: 306.207.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*r*,7*R*,8*S*)-5-butyl-5-azaspiro[3.4]octane-1,2,3,7,8-pentaol (**349**)



Chemical Formula: C₁₁H₂₁NO₅
Molecular Weight: 247,29

To a stirred solution of azaspiropentaol **341** (9 mg, 47.1 μmol , 1 eq.) in MeOH (1 mL) were added butanal (12.5 μL , 141 μmol , 3 eq.) at r.t. and sodium cyanoborohydride (6.5 mg, 98.3 μmol , 2.1 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 25 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 15:1:1) to afford *N*-butylazaspiropentaol **349** (6.7 mg, 58%) as a brown oil.

R_f 0.38 (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 10:1:1).

$[\alpha]_D^{20}$ -27.2 (c 0.25, MeOH).

IR 3306 (broad, O-H), 2961 (sharp, C-H), 1080 (sharp, C-N) cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 4.29 (m, 1H, H-7), 4.15 – 4.11 (m, 2H, H-1 or H-3, H-2), 4.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-8), 3.81 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.58 (dd, $J =$

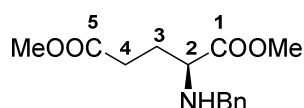
10.9, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 3.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-1'), 3.19 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H, H-6b), 1.73 – 1.56 (m, 2H, H-2'), 1.47 – 1.33 (m, 2H, H-3'), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-4').

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 80.9 (CH-O), 75.5 (C-8), 72.6 (CH-O), 69.9 (CH-O), 69.2 (C-7), 59.3 (C-6), 53.9 (C-1'), 48.1 (C-4), 29.8 (C-2'), 21.2 (C-3'), 14.1 (C-4').

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_5$): 248.149; found: 248.150.

Fused bicyclic iminosugar analogues – 6-azabicyclo[3.2.0]heptane scaffold

Dimethyl (S)-2-(benzylamino)pentanedioate (363)



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Molecular Weight: 265,31

To a stirred suspension of L-glutamic acid **360** (5.00 g, 34.0 mmol, 1 eq.) in MeOH (70 mL) was added TMSCl (15.0 mL, 117 mmol, 3.4 eq.) at 0 °C over 20 min and the solution was stirred at r.t. for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, coevaporated with Et_2O and dried under high vacuum until solidification. The crude ammonium chloride was used without further purification.

To a stirred suspension of the crude ammonium chloride and Na_2SO_4 (2.95 g) in anhydrous DCM (90 mL) were added distilled PhCHO (3.6 mL, 35.3 mmol, 1.04 eq.) at r.t. and NEt_3 (4.8 mL, 34.5 mmol, 1.02 eq.) at 0 °C and the suspension was stirred at r.t. for 43.5 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude imine was used without further purification.

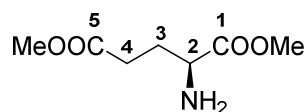
To a stirred solution of the crude imine in MeOH (70 mL) was carefully added NaBH_4 (2.36 g, 59.9 mmol, 1.76 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at r.t. The residue was dissolved in water (60 mL) and extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude diester **363** (93w%, 7.94 g, 82%) was used without further purification.

R_f 0.63 (petroleum ether / EtOAc 3:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40 – 7.20 (m, 5H, Ph), 3.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.73 (s, 3H, COOMe), 3.65 (s, 3H, COOMe), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.28 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H, H-2), 2.47 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H, H-4), 2.09 – 1.80 (m, 2H, H-3).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁷⁴

Dimethyl L-glutamate (364)

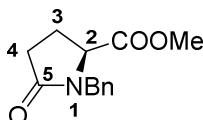
Chemical Formula: C₇H₁₃NO₄

Molecular Weight: 175,18

Free amine **364** was obtained when the second step of the synthesis of diester **363** was performed in MeOH.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.73 (s, 3H, COOMe), 3.68 (s, 3H, COOMe), 3.49 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H, H-2), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4a), 2.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-4b), 2.09 (dddd, *J* = 13.9, 7.6, 6.7, 5.4 Hz, 1H, H-3a), 1.85 (dddd, *J* = 14.0, 8.3, 7.6, 6.8 Hz, 1H, H-3b).

Methyl (S)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (365)

Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO₃

Molecular Weight: 233,27

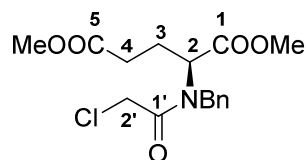
Lactam **365** was obtained in some attempts of formation of diester **363**.

R_f 0.14 (petroleum ether / EtOAc 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 – 7.27 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.19 (m, 2H, Ph), 5.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.01 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.99 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, COOMe), 2.58 (dt, *J* = 17.0, 9.2 Hz, 1H, H-4a), 2.43 (ddd, *J* = 16.8, 9.6, 3.7 Hz, 1H, H-4b), 2.25 (dq, *J* = 13.3, 9.4 Hz, 1H, H-3a), 2.08 (ddt, *J* = 13.3, 9.5, 3.5 Hz, 1H, H-3b).

Analytical data are in accordance with literature data.³⁴²

Dimethyl (S)-2-[N-benzyl-N-(2-chloroacetyl)amino]pentanedioate (366)

Chemical Formula: C₁₆H₂₀ClNO₅

Molecular Weight: 341,79

To a stirred solution of the crude diester **363** (93w%, 7.94 g, 27.8 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (140 mL) were added propylene oxide (29 mL, 414 mmol, 15 eq.) and chloroacetyl chloride (3.3 mL, 41.5 mmol, 1.5 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for

19 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 1:1) to afford amide **366** (9.26 g, 97%) as a yellow oil.

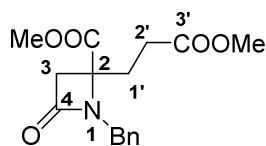
R_f 0.48 (petroleum ether / EtOAc 3:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43 – 7.20 (m, 5H, Ph), 4.76 – 4.47 (m, 2.3H*, H-2, H-2'), 4.41 (m, 0.7H*, H-2), 4.34 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.3H*, NCH_2Ph), 4.26 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.3H*, NCH_2Ph), 4.09 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.7H*, NCH_2Ph), 4.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.7H*, NCH_2Ph), 3.64 (s, 4.2H*, 2 COOMe), 3.49 (s, 1.8H*, 2 COOMe), 2.48 – 2.00 (m, 4H, H-3, H-4).

* Mixture of two rotamers (major / minor ~ 7:3).

Analytical data are in accordance with literature data.²⁷⁴

Methyl 1-benzyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-oxoazetid-2-carboxylate (352)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 305,33

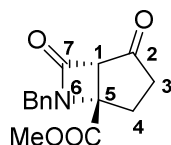
To a stirred solution of amide **366** (9.26 g, 27.1 mmol, 1 eq.) in CH_3CN (325 mL) was added Cs_2CO_3 (27.1 g, 82.3 mmol, 3 eq.) at r.t. and the suspension was vigorously stirred at r.t. for 137.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and EtOAc and extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 1:1) to afford lactam **352** (6.62 g, 80%) as a yellow oil.

R_f 0.24 (petroleum ether / EtOAc 3:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 – 7.19 (m, 5H, Ph), 4.44 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.34 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.59 (s, 3H, COOMe), 3.51 (s, 3H, COOMe), 3.23 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.84 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3b), 2.30 – 1.88 (m, 4H, H-1', H-2').

Analytical data are in accordance with literature data.²⁷⁰

Methyl (1*S**,5*S**)-6-benzyl-2,7-dioxo-6-azabicyclo[3.2.0]heptane-5-carboxylate (355)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 273,29

To a stirred solution of lactam **352** (2.00 g, 6.55 mmol, 1 eq.) in anhydrous DCM (20 mL) were added anhydrous NEt_3 (3.6 mL, 25.9 mmol, 4 eq.) and TMSOTf (3.6 mL, 19.7 mmol, 3 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 24 h. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3×). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude silyl acetal was used without further purification.

To a stirred solution of the crude silyl acetal in anhydrous THF (66 mL) was added TBAF (1M in THF, 14.5 mL, 14.5 mmol, 2.2 eq.) at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 24 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (60 mL) was added, THF was removed under reduced pressure and the reaction mixture was extracted with DCM (3×). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 3:1 to 1:1) to afford azabicyclic **355** (1.44 g, 81%) as an orange-red solid.

R_f 0.25 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

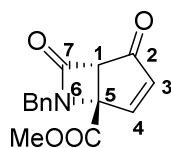
IR 1769 (sharp, C=O), 1736 (sharp, C=O), 1157 (sharp, C-N) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 – 7.29 (m, 5H, Ph), 4.76 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.34 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.82 (s, 1H, H-1), 3.72 (s, 3H, COOMe), 2.51 – 2.16 (m, 3H, H-3, H-4), 1.86 (ddd, $J = 14.4, 8.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3 or H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.9 (CO), 170.2 (COO), 159.4 (NCO), 135.0 (Cq-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.9 (2 CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 68.5 (C-1), 66.1 (C-5), 53.1 (CH_3), 45.8 (NCH_2Ph), 35.6 (C-3 or C-4), 25.3 (C-3 or C-4).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$): 296.089; found: 296.089, calcd. for $[\text{M} + \text{K}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{K}$): 312.063; found: 312.063, calcd. for $[\text{2M} + \text{Na}]^+$ ($(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4)_2\text{Na}$): 569.189; found: 569.186.

Methyl (1S*,5S*)-6-benzyl-2,7-dioxo-6-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-5-carboxylate (356)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

Molecular Weight: 271,27

To a stirred solution of azabicyclic **355** (194 mg, 0.710 mmol, 1 eq.) in DMSO (13.25 mL) were added IBX (45w% in stabilizers, 1.33 g, 2.14 mmol, 3 eq.) and NMO (257 mg, 2.13 mmol, 3 eq.) at r.t. and the solution was stirred at 60 °C for 20 h. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 2:1) to afford enone **356** (122 mg, 63%) as a cream solid.

R_f 0.25 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

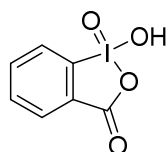
IR 1767 (sharp, C=O), 1741 (sharp, C=O), 1713 (sharp, C=O), 1201 (sharp, C-N), 702 (sharp, C=C) cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 – 7.32 (m, 3H, Ph), 7.26 – 7.21 (m, 2H, Ph), 6.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3 or H-4), 6.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3 or H-4), 4.73 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.29 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.12 (s, 1H, H-1), 3.76 (s, 3H, COOMe).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.9 (CO), 168.1 (COO), 159.9 (NCO), 155.5 (C-3 or C-4), 137.6 (C-3 or C-4), 134.3 (Cq-Ar), 129.5 (2 CH-Ar), 129.2 (2 CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 66.7 (C-5), 65.5 (C-1), 53.3 (CH_3), 46.2 (NCH_2Ph).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4$): 272.092; found: 272.093.

1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide (IBX)



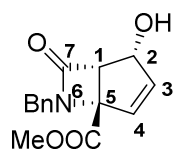
Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$
Molecular Weight: 280,02

To a stirred solution of Oxone (37.2 g, 60.4 mmol, 3 eq.) in deionized water (200 mL) was added all at once IBA (5.10 g, 20.2 mmol, 1 eq.) at r.t. and the solution was stirred at 70 °C for 2 h. The resulting suspension was cooled to 0 °C for 1 h and then filtered. The resulting solid was washed with water and acetone and then dried under high vacuum to afford IBX (93w%, 3.8 g, 62%) as a white crystalline solid, which was used without further purification.

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H).

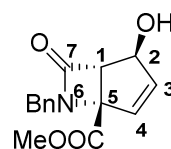
Analytical data are in accordance with literature data.³⁴³

Methyl (1*S**,2*R**,5*S**)-6-benzyl-2-hydroxy-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-5-carboxylate (421) and methyl (1*S**,2*S**,5*S**)-6-benzyl-2-hydroxy-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-5-carboxylate (422)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 273,29

421



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 273,29

422

To a stirred solution of enone **356** (271 mg, 0.999 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (15.5 mL) were added a solution of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (383 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) in MeOH (15.5 mL) at r.t. and NaBH_4 (41.1 mg, 1.04 mmol, 1 eq.) at –78 °C and the solution was stirred at –78 °C for 2.5 h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) was added, the reaction

mixture was allowed to warm up to r.t., THF and MeOH were removed under reduced pressure and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 1:2) to afford allylic alcohols **421** (183 mg, 67%) as a white solid and **422** (37.5 mg, 14%) as a yellow oil.

Compound **421**

R_f 0.26 (petroleum ether / EtOAc 1:4).

IR 3420 (broad, O-H), 1739 (sharp, C=O), 1056 (sharp, C-N), 702 (sharp, C=C) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 – 7.24 (m, 5H, Ph), 6.00 (dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4), 5.00 (m, 1H, H-2), 4.64 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.37 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-1), 3.64 (s, 3H, COOMe), 3.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8 (COO), 165.6 (NCO), 140.8 (C-3), 135.2 (Cq-Ar), 130.2 (C-4), 129.2 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 72.1 (C-5), 71.9 (C-2), 60.2 (C-1), 52.7 (CH₃), 45.7 (NCH₂Ph).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + K]⁺ (C₁₅H₁₅NO₄K): 312.063; found: 312.063.

Compound **422**

R_f 0.35 (petroleum ether / EtOAc 1:4).

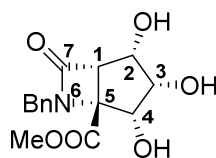
IR 3406 (broad, O-H), 1733 (sharp, C=O), 1064 (sharp, C-N), 701 (sharp, C=C) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37 – 7.25 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.17 (m, 2H, Ph), 6.07 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4), 4.96 (br s, 1H, H-2), 4.56 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.86 (br s, 1H, H-1), 3.66 (s, 3H, COOMe), 2.65 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8 (COO), 166.8 (NCO), 141.0 (C-3), 134.9 (Cq-Ar), 133.0 (C-4), 129.3 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 72.8 (C-5), 72.3 (C-2), 68.7 (C-1), 52.9 (CH₃), 45.9 (NCH₂Ph).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + K]⁺ (C₁₅H₁₅NO₄K): 312.063; found: 312.062.

Methyl (1*S**,2*S**,3*S**,4*R**,5*R**)-6-benzyl-2,3,4-trihydroxy-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.0]heptane-5-carboxylate (**429**)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇NO₆

Molecular Weight: 307,30

To a stirred solution of allylic alcohol **421** (89 mg, 0.326 mmol, 1 eq.) in acetone (590 μL) and water (590 μL) were added NMO (44.2 mg, 0.366 mmol, 1.1 eq.) at r.t. and OsO₄ (2.5w% in *t*BuOH, 210 μL, 16.4 μmol, 0.05 eq.) at 0 °C and the mixture was stirred at r.t. for 19.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM / MeOH (9:1), filtered through a pad of Celite, which was then washed

with DCM / MeOH (9:1), and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 92:8, solid drop-off) to afford triol **429** (75 mg, 75%) as a metallic grey solid.

R_f 0.45 (DCM / MeOH 9:1).

m.p. 170 – 172 °C.

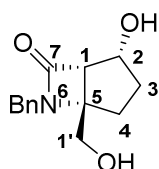
IR 3368 (broad, O-H), 1731 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.40 – 7.26 (m, 5H, Ph), 4.55 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.33 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 3.92 – 3.84 (m, 2H, H-3, H-4), 3.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, COOMe).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 169.5 (COO), 168.3 (NCO), 137.7 (C_q-Ar), 129.8 (2 CH-Ar), 129.6 (2 CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 77.5 (C-3), 74.0 (C-2), 70.6 (C-4), 69.8 (C-5), 58.8 (C-1), 52.7 (CH₃), 45.5 (NCH₂Ph).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₁₅H₁₇NO₆Na): 330.095; found: 330.093.

(1*S**,2*R**,5*S**)-6-benzyl-2-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one
(432)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₃
Molecular Weight: 247,29

To a stirred solution of azabicyclo **355** (203 mg, 0.744 mmol, 1 eq.) in MeOH (7.25 mL) was added NaBH₄ (183 mg, 4.64 mmol, 6.2 eq.) in three portions at 0 °C over 1 h at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 2.5 h. Acetone was added and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (DCM / MeOH 92:8 to 90:10, solid drop-off) to afford diol **432** (191 mg, quant.) as a white glassy solid.

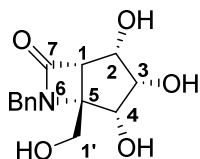
R_f 0.38 (DCM / MeOH 9:1).

IR 3383 (broad, OH), 1715 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.44 – 7.25 (m, 5H, Ph), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.24 – 4.13 (m, 1H, H-2), 4.20 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-1'a), 3.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-1'b), 3.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 1.95 – 1.83 (m, 1H, H-3a), 1.64 (tdd, *J* = 12.6, 10.6, 6.5 Hz, 1H, H-3b), 1.47 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H, H-4a), 1.35 (ddd, *J* = 13.8, 13.0, 6.5 Hz, 1H, H-4b).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 168.9 (NCO), 138.4 (C_q-Ar), 129.7 (4 CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 72.3 (C-2), 71.5 (C-5), 63.6 (C-1'), 60.2 (C-1), 44.6 (NCH₂Ph), 31.8 (C-3), 26.4 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + Na]⁺ (C₁₄H₁₇NO₃Na): 270.110; found: 270.111, calcd. for [2M + Na]⁺ ((C₁₄H₁₇NO₃)₂Na): 517.231; found: 517.233.

(1*S**,2*S**,3*S**,4*R**,5*S**)-6-benzyl-2,3,4-trihydroxy-5-(hydroxymethyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one (431)Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₅

Molecular Weight: 279,29

To a stirred solution of triol **429** (63 mg, 0.205 mmol, 1 eq.) in MeOH (2 mL) was added NaBH₄ (51 mg, 1.29 mmol, 6.3 eq.) in three portions at 0 °C over 1 h at r.t. and the solution was stirred at r.t. for 3 h. Acetone was added and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 15:1:1, solid drop-off) to afford tetrol **431** (55 mg, 96%) as a yellow solid.

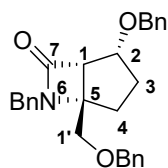
R_f 0.34 (CH₃CN / H₂O / NH₄OH 10:1:1).

IR 3338 (broad, O-H), 1716 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) 7.47 – 7.33 (m, 5H, Ph), 4.70 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.21 (dd, *J* = 9.1, 8.3 Hz, 1H, H-2), 4.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.01 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-1'a), 3.92 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-1'b), 3.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm) 168.6 (NCO), 135.7 (C_q-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 75.7 (C-3), 72.3 (C-2), 68.8 (C-4), 68.7 (C-5), 58.2 (C-1'), 54.8 (C-1), 44.3 (NCH₂Ph).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + K]⁺ (C₁₄H₁₇NO₅K): 318.074; found: 318.074, calcd. for [2M + Na]⁺ ((C₁₄H₁₇NO₅)₂Na): 581.211; found: 581.207.

(1*S**,2*R**,5*S**)-6-benzyl-2-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one (433)Chemical Formula: C₂₈H₂₉NO₃

Molecular Weight: 427,54

To a stirred solution of diol **432** (191 mg, 0.772 mmol, 1 eq.) and BnBr (280 μL, 2.29 mmol, 3 eq.) in anhydrous DMF (8.5 mL) was carefully added NaH (60w% in mineral oil, 122 mg, 3.06 mmol, 4 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 3 h. After cooling at 0 °C, MeOH was carefully added. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t., diluted with EtOAc, washed with a saturated aqueous solution of NaCl and water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by

flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 2:1) to afford azabicyclic **433** (275 mg, 83%) as a colorless oil.

R_f 0.33 (petroleum ether / EtOAc 2:1).

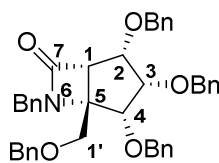
IR 1745 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 – 7.40 (m, 2H, Ph), 7.37 – 7.21 (m, 13H, Ph), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.31 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.96 (ddd, *J* = 10.4, 7.5, 6.4 Hz, 1H, H-2), 3.45 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-1'a), 3.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-1), 3.40 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-1'b), 2.03 – 1.95 (m, 1H, H-3a), 1.83 (tdd, *J* = 12.8, 10.4, 6.6 Hz, 1H, H-3b), 1.61 (dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 1H, H-4a), 1.30 (ddd, *J* = 14.1, 12.9, 6.8 Hz, 1H, H-4b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.4 (NCO), 138.3 (C_q-Ar), 137.9 (C_q-Ar), 137.2 (C_q-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (4 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.7 (3 CH-Ar), 77.3 (C-2), 73.4 (OCH₂Ph), 72.1 (OCH₂Ph), 72.0 (C-1'), 68.0 (C-5), 58.1 (C-1), 43.9 (NCH₂Ph), 29.3 (C-3), 26.2 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for [M + H]⁺ (C₂₈H₃₀NO₃): 428.222; found: 428.223.

(1*S**,2*S**,3*S**,4*R**,5*S**)-6-benzyl-2,3,4-tris(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one (**434**)



Chemical Formula: C₄₂H₄₁NO₅
Molecular Weight: 639,79

To a stirred solution of tetrol **431** (55 mg, 0.197 mmol, 1 eq.) and BnBr (145 μL, 1.19 mmol, 6 eq.) in anhydrous DMF (2.15 mL) was carefully added NaH (60w% in mineral oil, 65 mg, 1.63 mmol, 8.3 eq.) at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 2.5 h. After cooling at 0 °C, MeOH was carefully added. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t., diluted with EtOAc, washed with a saturated aqueous solution of NaCl and water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether / EtOAc 4:1 to 3:1) to afford azabicyclic **434** (79 mg, 63%) as a light yellow oil.

R_f 0.34 (petroleum ether / EtOAc 3:1).

IR 1754 (sharp, C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 – 7.10 (m, 25H, Ph), 4.83 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H, OCH₂Ph), 4.33 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.25 (dd, *J* = 8.5, 7.8 Hz, 1H, H-2), 4.08 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.05 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-1'a), 3.60 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-1'b), 3.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-4), 3.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.3 (NCO), 138.5 (Cq-Ar), 138.4 (Cq-Ar), 138.2 (Cq-Ar), 137.8 (Cq-Ar), 136.9 (Cq-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (6 CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 127.8 (2 CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.5 (2 CH-Ar), 84.3 (C-3), 79.3 (C-2), 75.0 (C-4), 74.4 (OCH₂Ph), 73.7 (OCH₂Ph), 72.9 (OCH₂Ph), 72.5 (OCH₂Ph), 69.3 (C-1'), 66.9 (C-5), 55.2 (C-1), 44.9 (NCH₂Ph).

HRMS (ESI) m/z calcd. for [M + H]⁺ (C₄₂H₄₂NO₅): 640.306; found: 640.307.

Bibliographie

- (1) *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, West Sussex, England, 2007.
- (2) Compain, P.; Desvergnès, V.; Liautard, V.; Pillard, C.; Toumieux, S. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 327–455.
- (3) Wolfenden, R.; Lu, X.; Young, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6814–6815.
- (4) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–554.
- (5) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1356–1359.
- (6) Nagral, A. *J Clin Exp Hepatol* **2014**, *4*, 37–50.
- (7) Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158–171.
- (8) Arjona, O.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036.
- (9) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645–651.
- (10) Witczak, Z. J.; Culhane, J. M. *Appl Microbiol Biotechnol* **2005**, *69*, 237–244.
- (11) Yamamoto, H.; Hanaya, T.; Kawamoto, H.; Inokawa, S.; Yamashita, M.; Armour, M. A.; Nakashima, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3516–3521.
- (12) Jones, J. K. N.; Turner, J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699–4703.
- (13) Jones, J. K. N.; Szarek, W. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 636–640.
- (14) Hanessian, S.; Haskell, T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604–2610.
- (15) Hanessian, S. *Chem. Commun.* **1966**, 796–798.
- (16) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 454.
- (17) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597.
- (18) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Nida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288–292.
- (19) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144.
- (20) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495–510.
- (21) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3385–3396.
- (22) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3397–3404.
- (23) *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Stütz, A. E., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 1998.
- (24) James, L. F.; Kampen, K. R. V.; Hartley, W. J. *Pathol Vet* **1970**, *7*, 116–124.
- (25) Scott, L. J.; Spencer, C. M. *Drugs* **2000**, *59*, 521–549.
- (26) Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebíček, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A. *Lancet* **2000**, *355*, 1481–1485.
- (27) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.
- (28) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265–295.
- (29) Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inouye, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M.; Ogawa, Y. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1579–1586.
- (30) Miyake, Y.; Ebata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 661–666.
- (31) Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiewicz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 977–978.
- (32) Isobe, M.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1111–1112.
- (33) 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.
- (34) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747–749.

- (35) Nash, R. J.; Asano, N.; Watson, A. A. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier Science: Oxford, 1996; Vol. 11, pp 345–376.
- (36) Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296.
- (37) Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Harvey, D. J.; Dealler, S.; Lees, E.; Asano, N.; Kizu, H.; Kato, A.; Griffiths, R. C.; Cairns, A. J.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 255–259.
- (38) 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.
- (39) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198–1206.
- (40) Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849–7852.
- (41) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95–103.
- (42) Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257–2264.
- (43) Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811–814.
- (44) Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886–1891.
- (45) Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153–1161.
- (46) Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 169–178.
- (47) Patel, V.; Tappel, A. L. *Biochim. Biophys. Acta, Enzymol.* **1969**, *191*, 653–662.
- (48) Narikawa, T.; Shinoyama, H.; Fujii, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1317–1319.
- (49) Koshland, D. E. *Biol Rev* **1953**, *28*, 416–436.
- (50) Davies, G. J.; Williams, S. J. *Biochem. Soc. Trans.* **2016**, *44*, 79–87.
- (51) Yip, V. L. Y.; Withers, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2707–2713.
- (52) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18.
- (53) Knapp, S.; Vocadlo, D.; Gao, Z.; Kirk, B.; Lou, J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804–6805.
- (54) Jongkees, S. A. K.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 226–235.
- (55) Zhou, J.-M.; Zhou, J.-H.; Meng, Y.; Chen, M.-B. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 157–165.
- (56) López, Ó.; Qing, F.-L.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4755–4761.
- (57) Varrot, A.; Tarling, C. A.; Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7496–7497.
- (58) Decroocq, C.; Rodríguez-Lucena, D.; Russo, V.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Compain, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13825–13831.
- (59) Rísquez-Cuadro, R.; García Fernández, J. M.; Nierengarten, J.-F.; Ortiz Mellet, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16791–16803.
- (60) Compain, P.; Bodlener, A. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1239–1251.
- (61) Hottin, A.; Wright, D. W.; Moreno-Clavijo, E.; Moreno-Vargas, A. J.; Davies, G. J.; Behr, J.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4718–4727.
- (62) Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. In *Carbohydrate Chemistry : Volume 39*; Royal Society of Chemistry: Burlington House, London, 2013; pp 120–149.

- (63) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077–3092.
- (64) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr Top Med Chem* **2003**, *3*, 541–560.
- (65) Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Mitchell, M. L.; Wong, C.-H. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 153–176.
- (66) Schramm, V.; Tyler, P. *Curr Top Med Chem* **2003**, *3*, 525–540.
- (67) Schramm, V. L.; Tyler, P. C. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 177–208.
- (68) Martínez-Montero, S.; Fernández, S.; Sanghvi, Y. S.; Chattopadhyaya, J.; Ganesan, M.; Ramesh, N. G.; Gotor, V.; Ferrero, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4671–4678.
- (69) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; McNeil, M.; Grewal, R. K.; Yan, W.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6733–6736.
- (70) Oikonomakos, N. G.; Tiraidis, C.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Kristiansen, M.; Jessen, C. U.; Nørskov-Lauritsen, L.; Agius, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5687–5701.
- (71) Wang, R.-J.; Yang, C.-H.; Hu, M.-L. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 8988–8993.
- (72) Orsato, A.; Barbagallo, E.; Costa, B.; Olivieri, S.; De Gioia, L.; Nicotra, F.; La Ferla, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5012–5019.
- (73) Decroocq, C.; Stauffert, F.; Pamard, O.; Oulaïdi, F.; Gallienne, E.; Martin, O. R.; Guillou, C.; Compain, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 830–833.
- (74) Asano, N. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 7–24.
- (75) Mitrakou, A.; Tountas, N.; Raptis, A. E.; Bauer, R. J.; Schulz, H.; Raptis, S. A. *Diabet. Med.* **1998**, *15*, 657–660.
- (76) Standl, E.; Schernthaner, G.; Rybka, J.; Hanefeld, M.; Raptis, S. A.; Naditch, L. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2001**, *51*, 205–213.
- (77) Ghani, U. *Eur J Med Chem* **2015**, *103*, 133–162.
- (78) Bourebaba, L.; Saci, S.; Touguit, D.; Gali, L.; Terkmane, S.; Oukil, N.; Bedjou, F. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *82*, 337–344.
- (79) Nishimura, Y. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 269–294.
- (80) Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 155–161.
- (81) Shaheen, P. E.; Stadler, W.; Elson, P.; Knox, J.; Winquist, E.; Bukowski, R. M. *Invest New Drugs* **2005**, *23*, 577–581.
- (82) Sánchez-Fernández, E. M.; Gonçalves-Pereira, R.; Rísquez-Cuadro, R.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 113–122.
- (83) Hottin, A.; Scandolera, A.; Duca, L.; Wright, D. W.; Davies, G. J.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1546–1549.
- (84) Norton, P. A.; Gu, B.; Block, T. M. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 209–224.
- (85) Chang, J.; Guo, J.-T.; Du, Y.; Block, T. *Emerg Microbes Infect* **2013**, *2*, e77.
- (86) Warfield, K. L.; Plummer, E. M.; Sayce, A. C.; Alonzi, D. S.; Tang, W.; Tyrrell, B. E.; Hill, M. L.; Caputo, A. T.; Killingbeck, S. S.; Beatty, P. R.; Harris, E.; Iwaki, R.; Kinami, K.; Ide, D.; Kiappes, J. L.; Kato, A.; Buck, M. D.; King, K.; Eddy, W.; Khaliq, M.; Sampath, A.; Treston, A. M.; Dwek, R. A.; Enterlein, S. G.; Miller, J. L.; Zitzmann, N.; Ramstedt, U.; Shresta, S. *Antiviral Res.* **2016**, *129*, 93–98.

- (87) Howe, J. D.; Smith, N.; Lee, M. J.-R.; Ardes-Guisot, N.; Vauzeilles, B.; Désiré, J.; Baron, A.; Blériot, Y.; Sollogoub, M.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4831–4838.
- (88) Qu, X.; Pan, X.; Weidner, J.; Yu, W.; Alonzi, D.; Xu, X.; Butters, T.; Block, T.; Guo, J.-T.; Chang, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1036–1044.
- (89) Stavale, E. J.; Vu, H.; Sampath, A.; Ramstedt, U.; Warfield, K. L. *PLOS ONE* **2015**, *10*, e0121662.
- (90) Hou, Y.; Xing, S.; Shao, J.; Yin, Z.; Hao, L.; Yang, T.; Zhang, H.; Zhu, M.; Chen, H.; Li, X. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 105–112.
- (91) Platt, F. M.; Boland, B.; van der Spoel, A. C. *J Cell Biol* **2012**, *199*, 723–734.
- (92) Desnick, R. J.; Schuchman, E. H. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **2012**, *13*, 307–335.
- (93) Platt, F. M.; Jeyakumar, M. *Acta Pædiatr* **2008**, *97*, 88–93.
- (94) Amiri, M.; Naim, H. Y. *J Inherit Metab Dis* **2012**, *35*, 949–954.
- (95) Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat Med* **1999**, *5*, 112–115.
- (96) Fan, J.-Q. In *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 225–247.
- (97) Parenti, G.; Andria, G.; Valenzano, K. J. *Mol Ther* **2015**, *23*, 1138–1148.
- (98) Sánchez-Fernández, E. M.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5497–5515.
- (99) Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194985> (consulté le 20 juillet 2016).
- (100) Jenkinson, S. F.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Koike, Y.; Adachi, I.; Yoshihara, A.; Morimoto, K.; Izumori, K.; Kato, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4064–4067.
- (101) Kato, A.; Yamashita, Y.; Nakagawa, S.; Koike, Y.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Nash, R. J.; Ikeda, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3790–3794.
- (102) Sawkar, A. R.; Adamski-Werner, S. L.; Cheng, W.-C.; Wong, C.-H.; Beutler, E.; Zimmer, K.-P.; Kelly, J. W. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1235–1244.
- (103) Kato, A.; Miyauchi, S.; Kato, N.; Nash, R. J.; Yoshimura, Y.; Nakagome, I.; Hirono, S.; Takahata, H.; Adachi, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3558–3568.
- (104) Chang, H.-H.; Asano, N.; Ishii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J.-Q. *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082–4092.
- (105) 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.
- (106) Luan, Z.; Higaki, K.; Aguilar-Moncayo, M.; Ninomiya, H.; Ohno, K.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Suzuki, Y. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2780–2792.
- (107) Tominaga, L.; Ogawa, Y.; Taniguchi, M.; Ohno, K.; Matsuda, J.; Oshima, A.; Suzuki, Y.; Nanba, E. *Brain Dev.* **2001**, *23*, 284–287.
- (108) Schitter, G.; Scheucher, E.; Steiner, A. J.; Stütz, A. E.; Thonhofer, M.; Tarling, C. A.; Withers, S. G.; Wicki, J.; Fantur, K.; Paschke, E.; Mahuran, D. J.; Rigat, B. A.; Tropak, M.; Wrodnigg, T. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi:10.3762/bjoc.6.21.
- (109) Fröhlich, R. F. G.; Furneaux, R. H.; Mahuran, D. J.; Saf, R.; Stütz, A. E.; Tropak, M. B.; Wicki, J.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. M. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1592–1598.
- (110) Parenti, G.; Zuppaldi, A.; Pittis, M. G.; Tuzzi, M. R.; Annunziata, I.; Meroni, G.; Porto, C.; Donaudy, F.; Rossi, B.; Rossi, M.; Filocamo, M.; Donati, A.; Bembi, B.; Ballabio, A.; Andria, G. *Mol Ther* **2007**, *15*, 508–514.
- (111) Okumiya, T.; Kroos, M. A.; Vliet, L. V.; Takeuchi, H.; Van der Ploeg, A. T.; Reuser, A. J. J. *Mol. Genet. Metab.* **2007**, *90*, 49–57.

- (112) Flanagan, J. J.; Rossi, B.; Tang, K.; Wu, X.; Mascioli, K.; Donaudy, F.; Tuzzi, M. R.; Fontana, F.; Cubellis, M. V.; Porto, C.; Benjamin, E.; Lockhart, D. J.; Valenzano, K. J.; Andria, G.; Parenti, G.; Do, H. V. *Hum. Mutat.* **2009**, *30*, 1683–1692.
- (113) Study to Evaluate the Safety of AT2220 in Pompe Disease <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688597> (consulté le 20 juillet 2016).
- (114) Lum, S. H.; Jones, S. A.; Ghosh, A.; Bigger, B. W.; Wynn, R. F. *Expert Opin Orphan Drugs* **2016**, *4*, 379–393.
- (115) Biffi, A. *Hum. Mol. Genet.* **2016**, *25*, R65–R75.
- (116) Gabig-Cimińska, M.; Jakóbkiewicz-Banecka, J.; Malinowska, M.; Kloska, A.; Piotrowska, E.; Chmielarz, I.; Moskot, M.; Węgrzyn, A.; Węgrzyn, G. *Curr. Mol. Med.* **2015**, *15*, 746–771.
- (117) Elborn, J. S. *The Lancet* **2016**, doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- (118) Kerem, E.; Konstan, M. W.; De Boeck, K.; Accurso, F. J.; Sermet-Gaudelus, I.; Wilschanski, M.; Elborn, J. S.; Melotti, P.; Bronsveld, I.; Fajac, I.; Malfroot, A.; Rosenbluth, D. B.; Walker, P. A.; McColley, S. A.; Knoop, C.; Quattrucci, S.; Rietschel, E.; Zeitlin, P. L.; Barth, J.; Elfring, G. L.; Welch, E. M.; Branstrom, A.; Spiegel, R. J.; Peltz, S. W.; Ajayi, T.; Rowe, S. M. *Lancet Respir Med* **2014**, *2*, 539–547.
- (119) Wainwright, C. E.; Elborn, J. S.; Ramsey, B. W.; Marigowda, G.; Huang, X.; Cipolli, M.; Colombo, C.; Davies, J. C.; De Boeck, K.; Flume, P. A.; Konstan, M. W.; McColley, S. A.; McCoy, K.; McKone, E. F.; Munck, A.; Ratjen, F.; Rowe, S. M.; Waltz, D.; Boyle, M. P. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 220–231.
- (120) Norez, C.; Noel, S.; Wilke, M.; Bijvelds, M.; Jorna, H.; Melin, P.; DeJonge, H.; Becq, F. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 2081–2086.
- (121) Jenkinson, S. F.; Best, D.; Saville, A. W.; Mui, J.; Martínez, R. F.; Nakagawa, S.; Kunimatsu, T.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D.; Norez, C.; Becq, F.; Blériot, Y.; Wilson, F. X.; Weymouth-Wilson, A. C.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7380–7397.
- (122) Alton, E. W. F. W.; Armstrong, D. K.; Ashby, D.; Bayfield, K. J.; Bilton, D.; Bloomfield, E. V.; Boyd, A. C.; Brand, J.; Buchan, R.; Calcedo, R.; Carvelli, P.; Chan, M.; Cheng, S. H.; Collie, D. D. S.; Cunningham, S.; Davidson, H. E.; Davies, G.; Davies, J. C.; Davies, L. A.; Dewar, M. H.; Doherty, A.; Donovan, J.; Dwyer, N. S.; Elgmati, H. I.; Featherstone, R. F.; Gavino, J.; Gea-Sorli, S.; Geddes, D. M.; Gibson, J. S. R.; Gill, D. R.; Greening, A. P.; Griesenbach, U.; Hansell, D. M.; Harman, K.; Higgins, T. E.; Hodges, S. L.; Hyde, S. C.; Hyndman, L.; Innes, J. A.; Jacob, J.; Jones, N.; Keogh, B. F.; Limberis, M. P.; Lloyd-Evans, P.; Maclean, A. W.; Manvell, M. C.; McCormick, D.; McGovern, M.; McLachlan, G.; Meng, C.; Montero, M. A.; Milligan, H.; Moyce, L. J.; Murray, G. D.; Nicholson, A. G.; Osadolor, T.; Parra-Leiton, J.; Porteous, D. J.; Pringle, I. A.; Punch, E. K.; Pytel, K. M.; Quittner, A. L.; Rivellini, G.; Saunders, C. J.; Scheule, R. K.; Sheard, S.; Simmonds, N. J.; Smith, K.; Smith, S. N.; Soussi, N.; Soussi, S.; Spearing, E. J.; Stevenson, B. J.; Sumner-Jones, S. G.; Turkhila, M.; Ureta, R. P.; Waller, M. D.; Wasowicz, M. Y.; Wilson, J. M.; Wolstenholme-Hogg, P. *Lancet Respir Med* **2015**, *3*, 684–691.
- (123) Dose Escalation Study of QR-010 in Homozygous $\Delta F508$ Cystic Fibrosis Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02532764> (consulté le 20 juillet 2016).
- (124) Exploratory Study to Evaluate QR-010 in Subjects With Cystic Fibrosis $\Delta F508$ CFTR Mutation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564354> (consulté le 20 juillet 2016).
- (125) Sánchez-Fernández, E. M.; Gómez-Pérez, V.; García-Hernández, R.; García Fernández, J. M.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Castanys, S.; Gamarro, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21812–21822.
- (126) Wrodnigg, T. M.; Sprenger, F. K. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 437–459.

- (127) Marotte, K.; Ayad, T.; Génisson, Y.; Besra, G. S.; Baltas, M.; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2557–2565.
- (128) Pyne, S. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 39–57.
- (129) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Demonceau, A.; Vosloo, H. *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 2721–2739.
- (130) Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Giusti, L.; Reissig, H.-U.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10595–10604.
- (131) Brewster, K.; Harrison, J. M.; Inch, T. D.; Williams, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 21–26.
- (132) Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6214–6217.
- (133) Lin, W.; Gupta, A.; Kim, K. H.; Mendel, D.; Miller, M. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 449–452.
- (134) Jeong, L. S.; Lee, J. A. *Antivir Chem Chemother* **2004**, 15, 235–250.
- (135) Chen, W.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2163–2172.
- (136) Kapferer, P.; Birault, V.; Poisson, J.-F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2210–2227.
- (137) Ogawa, S.; Nakajima, A.; Miyamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3287–3290.
- (138) Pearson, M. S. M.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synthesis* **2007**, 3589–3594.
- (139) Pearson, M. S. M.; Floquet, N.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8020–8026.
- (140) Flowers, H. M. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*; Horton, R. S. T. and D., Ed.; Academic Press, 1981; Vol. 39, pp 279–345.
- (141) Tonetti, M.; Sturla, L.; Bisso, A.; Zanardi, D.; Benatti, U.; De Flora, A. *Biochimie* **1998**, 80, 923–931.
- (142) Pérez, S.; Rodríguez-Carvajal, M. A.; Doco, T. *Biochimie* **2003**, 85, 109–121.
- (143) Laroche, C.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synlett* **2006**, 223–226.
- (144) Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4047–4054.
- (145) Parihar, V. S.; Pawar, N. J.; Ghosh, S.; Chopade, B.; Kumbhar, N.; Dhavale, D. D. *RSC Adv.* **2015**, 5, 52907–52915.
- (146) Pal, A. P. J.; Gupta, P.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6957–6966.
- (147) Freire, R.; Martín, A.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5113–5116.
- (148) Martín, A.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6147–6155.
- (149) Sinibaldi, M.-E.; Canet, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4391–4399.
- (150) Sayago, F. J.; Pradera, M. Á.; Gasch, C.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 915–921.
- (151) Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3875–3879.
- (152) Maity, J. K.; Ghosh, R.; Drew, M. G. B.; Achari, B.; Mandal, S. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4305–4308.
- (153) de Castro, S.; Lobatón, E.; Pérez-Pérez, M.-J.; San-Félix, A.; Cordeiro, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1158–1168.
- (154) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5102–5118.
- (155) Magdycz, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1412–1416.
- (156) Jarosz, S.; Gawel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3415–3432.

- (157) Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Bertho, G.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8721–8730.
- (158) Zou, W.; Wu, A.-T.; Bhasin, M.; Sandbhor, M.; Wu, S.-H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2686–2689.
- (159) Pierce, J. G.; Kasi, D.; Fushimi, M.; Cuzzupe, A.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7807–7810.
- (160) Bhorkade, S. B.; Gavhane, K. B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2575–2578.
- (161) Cedrón, J. C.; Oberti, J. C.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Del Arco-Aguilar, M.; López, M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 112–116.
- (162) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1126–1142.
- (163) da Silva, A. F. S.; de Andrade, J. P.; Bevilaqua, L. R. M.; de Souza, M. M.; Izquierdo, I.; Henriques, A. T.; Zuanazzi, J. Â. S. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *85*, 148–154.
- (164) Tan, A.; Kazancioğlu, M. Z.; Aktaş, D.; Gündoğdu, Ö.; Şahin, E.; Horasan Kishali, N.; Kara, Y. *Turk J Chem* **2014**, *38*, 629–637.
- (165) Franzyk, H.; Frederiksen, S. M.; Jensen, S. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1012–1016.
- (166) Franzyk, H.; Frederiksen, S. M.; Jensen, S. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 592–595.
- (167) Sun, H.; Abboud, K. A.; Horenstein, N. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10462–10469.
- (168) Roy, A.; Roy, B. G.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5811–5814.
- (169) Macdonald, S. J. F.; Clarke, G. D. E.; Dowle, M. D.; Harrison, L. A.; Hodgson, S. T.; Inglis, G. G. A.; Johnson, M. R.; Shah, P.; Upton, R. J.; Walls, S. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5166–5175.
- (170) Yamamoto, J.; Arima, T.; Kasahara, N.; Nanri, M. Anxiolytic agent. WO9526187, 1995.
- (171) 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.
- (172) Prasad, V.; Kumar, D.; Tiwari, V. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5794–5797.
- (173) Martínez, R. F.; Araújo, N.; Jenkinson, S. F.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4813–4819.
- (174) Pal, S.; Dumbre, S. G. *Synlett* **2016**, *27*, doi:10.1055/s-0036-1588312.
- (175) Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Khan, M. I.; Shabab, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8481–8488.
- (176) Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Khan, M. I.; Shabab, M.; Puranik, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7923–7926.
- (177) Betou, M.; Male, L.; Steed, J. W.; Grainger, R. S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6505–6517.
- (178) Jasiński, M.; Moreno-Clavijo, E.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 442–454.
- (179) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6117–6127.
- (180) Maciejko, M.; Stecko, S.; Staszewska-Krajewska, O.; Jurczak, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 2825–2839.
- (181) Tong, M. K.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 312–313.
- (182) Martin, O. R.; Saavedra, O. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 799–802.
- (183) Martin, O. R.; Xie, F.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4027–4030.
- (184) Bickley, J. F.; Gilchrist, T. L.; Mendonça, R. *Arkivoc* **2002**, 192–204.
- (185) Nakata, M.; Chong, C.; Niwata, Y.; Toshima, K.; Tatsuta, K. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1919–1922.
- (186) Tatsuta, K.; Niwata, Y.; Umezawa, K.; Toshima, K.; Nakata, M. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 912–914.
- (187) Jiang, J.; Artola, M.; Beenakker, T. J. M.; Schröder, S. P.; Petracca, R.; de Boer, C.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3671–3678.

- (188) Li, K.-Y.; Jiang, J.; Witte, M. D.; Kallemeijn, W. W.; van den Elst, H.; Wong, C.-S.; Chander, S. D.; Hoogendoorn, S.; Beenakker, T. J. M.; Codée, J. D. C.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6030–6043.
- (189) Willems, L. I.; Beenakker, T. J. M.; Murray, B.; Gagestein, B.; van den Elst, H.; van Rijssel, E. R.; Codée, J. D. C.; Kallemeijn, W. W.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6044–6056.
- (190) Jiang, J.; Kallemeijn, W. W.; Wright, D. W.; Nieuwendijk, A. M. C. H. van den; Rohde, V. C.; Folch, E. C.; Elst, H. van den; Florea, B. I.; Scheij, S.; Donker-Koopman, W. E.; Verhoek, M.; Li, N.; Schürmann, M.; Mink, D.; Boot, R. G.; Codée, J. D. C.; Marel, G. A. van der; Davies, G. J.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2782–2789.
- (191) Schröder, S. P.; Petracca, R.; Minnee, H.; Artola, M.; Aerts, J. M. F. G.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4787–4794.
- (192) Li, K.-Y.; Jiang, J.; Witte, M. D.; Kallemeijn, W. W.; Donker-Koopman, W. E.; Boot, R. G.; Aerts, J. M. F. G.; Codée, J. D. C.; Marel, G. A. van der; Overkleeft, H. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7786–7791.
- (193) Jiang, J.; Beenakker, T. J. M.; Kallemeijn, W. W.; van der Marel, G. A.; van den Elst, H.; Codée, J. D. C.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10861–10869.
- (194) Acar, E. A.; Glarner, F.; Burger, U. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1095–1104.
- (195) Schoenfeld, R. C.; Lumb, J.-P.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6447–6449.
- (196) Lopez Lopez, O.; Fernández-Bolaños, J. G.; Lillelund, V. H.; Bols, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 478–482.
- (197) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1–8.
- (198) Schöning, K.-U.; Scholz, P.; Wu, X.; Guntha, S.; Delgado, G.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4111–4153.
- (199) Nocquet, P.-A. Vers la synthèse d'une nouvelle classe d'iminosucres conformationnellement contraints : Ouverture d'azetidines, cyclisation 4-exo-trig et C-H amination catalytique., Université de Strasbourg, 2013.
- (200) Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Gruntz, G.; Compain, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6751–6757.
- (201) Smith, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102.
- (202) Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137–1140.
- (203) Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Synlett* **2012**, 6–20.
- (204) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.
- (205) Kagan, H. B.; Namy, J.-L. In *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 1999; pp 155–198.
- (206) Procter, D. J.; Flowers, R. A.; Skrydstrup, T. In *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide*; Royal Society of Chemistry, 2009; pp 5–19.
- (207) Gilles, P.; Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042–1045.
- (208) Fuchs, J. R.; Mitchell, M. L.; Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157–8158.
- (209) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947–949.
- (210) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- (211) Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923.
- (212) Jacolot, M.; Jean, M.; Levoine, N.; van de Weghe, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 58–61.
- (213) Kimura, M.; Mukai, R.; Tamaki, T.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4122–4123.

- (214) Fraunhoffer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274–7276.
- (215) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911–922.
- (216) Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384–7395.
- (217) Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092–4106.
- (218) Wan, J.-P.; Jing, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2209–2222.
- (219) Buendia, J.; Grelier, G.; Dauban, P. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Pérez, P. J., Ed.; Academic Press, 2015; Vol. 64, pp 77–118.
- (220) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.
- (221) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.
- (222) Du Bois, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758–762.
- (223) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- (224) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.
- (225) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785–1788.
- (226) Wehn, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823–4826.
- (227) Lin, X.; Zhao, C.; Che, C.-M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101–1108.
- (228) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584–3585.
- (229) Nahra, F.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078–11082.
- (230) Engelin, C.; Jensen, T.; Rodriguez-Rodriguez, S.; Fristrup, P. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 294–302.
- (231) Duarte, F. J. S.; Poli, G.; Calhorda, M. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1772–1784.
- (232) Yuan, P.; Driscoll, M. R.; Raymond, S. J.; Hansen, D. E.; Blatchly, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6195–6198.
- (233) Martyres, D. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lee, V.; Probert, M. R.; Watkin, D. *J. Tetrahedron* **2001**, *57*, 4999–5007.
- (234) Ferguson, A. C.; Adlington, R. M.; Martyres, D. H.; Rutledge, P. J.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8233–8243.
- (235) Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720–16723.
- (236) Scamp, R. J.; Jirak, J. G.; Dolan, N. S.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3014–3017.
- (237) Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280–283.
- (238) Cully, S. J.; Storr, T. E.; Rawling, M. J.; Abeysena, I. R.; Hamza, D.; Jones, G.; Pearce, C. A.; Quddus, A.; Lewis, W.; Stockman, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5249–5257.
- (239) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.
- (240) Joosten, A.; Persson, A. K. Å.; Millet, R.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15151–15157.
- (241) Fujiwara, Y.; Domingo, V.; Seiple, I. B.; Gianatassio, R.; Del Bel, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295.
- (242) Nishikawa, Y.; Kimura, S.; Kato, Y.; Yamazaki, N.; Hara, O. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 888–891.
- (243) Flasche, M.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1543–1546.
- (244) El-Batta, A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2457–2463.
- (245) Dumbre, S. G.; Jang, M.-Y.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7137–7144.

- (246) Ishikawa, T.; Ishii, H.; Shimizu, K.; Nakao, H.; Urano, J.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8133–8135.
- (247) Pradhan, T. K.; Krishnan, K. S.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1793–1795.
- (248) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408–3419.
- (249) Pace, V.; de la Vega-Hernández, K.; Urban, E.; Langer, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2750–2753.
- (250) Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829–1846.
- (251) Compain, P.; Hazelard, D. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg, doi:10.1007/7081_2014_139.
- (252) Felpin, F.-X.; Boubekour, K.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4518–4527.
- (253) Trost, B. M.; Aponick, A.; Stanzl, B. N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547–9560.
- (254) Lepage, M. L.; Mirloup, A.; Ripoll, M.; Stauffert, F.; Bodlenner, A.; Ziessel, R.; Compain, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 659–667.
- (255) Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlenner, A.; Meli, A.; De Riccardis, F.; Schmitt, M.; Tarnus, C.; Nguyen-Huynh, N.-T.; Francois, Y.-N.; Leize-Wagner, E.; Birck, C.; Cousido-Siah, A.; Podjarny, A.; Izzo, I.; Compain, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5151–5155.
- (256) Stauffert, F.; Bodlenner, A.; Trinh, T. M. N.; García-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Nierengarten, J.-F.; Compain, P. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 7421–7430.
- (257) Laigne, E.; Hazelard, D.; Casas, J.; Serra-Vinardell, J.; Michelakakis, H.; Mavridou, I.; Aerts, J. M. F. G.; Delgado, A.; Compain, P. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 98–104.
- (258) Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6485–6492.
- (259) Martin, O. R.; Saavedra, O. M.; Xie, F.; Liu, L.; Picasso, S.; Vogel, P.; Kizu, H.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1269–1278.
- (260) Oulaïdi, F.; Front-Deschamps, S.; Gallienne, E.; Lesellier, E.; Ikeda, K.; Asano, N.; Compain, P.; Martin, O. R. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 353–361.
- (261) Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721–6734.
- (262) Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C.-Y.; Fleet, G. W. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1513–1521.
- (263) Horne, G.; Wilson, F. X. In *Progress in Medicinal Chemistry*; Witty, G. L. and D. R., Ed.; Elsevier, 2011; Vol. 50, pp 135–176.
- (264) Yu, Z.; Sawkar, A. R.; Whalen, L. J.; Wong, C.-H.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 94–100.
- (265) Compain, P.; Decroocq, C.; Joosten, A.; de Sousa, J.; Rodríguez-Lucena, D.; Butters, T. D.; Bertrand, J.; Clément, R.; Boinot, C.; Becq, F.; Norez, C. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2050–2058.
- (266) Leonard, A.; Lebecque, P.; Dingemanse, J.; Leal, T. *J. Cyst. Fibros.* **2012**, *11*, 231–236.
- (267) Mellor, H. R.; Platt, F. M.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *Biochem. J.* **2003**, *374*, 307–314.
- (268) Yu, L.; Ikeda, K.; Kato, A.; Adachi, I.; Godin, G.; Compain, P.; Martin, O.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7736–7744.
- (269) Norez, C.; Heda, G. D.; Jensen, T.; Kogan, I.; Hughes, L. K.; Auzanneau, C.; Dérand, R.; Bulteau-Pignoux, L.; Li, C.; Ramjeesingh, M.; Li, H.; Sheppard, D. N.; Bear, C. E.; Riordan, J. R.; Becq, F. *J. Cyst. Fibros.* **2004**, *3*, 119–121.
- (270) Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Compain, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4117–4128.

- (271) Singh, G. S.; Sudheesh, S. In *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*; Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 101–145.
- (272) Nivsarkar, M.; Thavaselvam, D.; Prasanna, S.; Sharma, M.; Kaushik, M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1371–1373.
- (273) Evans, C. D.; Mahon, M. F.; Andrews, P. C.; Muir, J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6276–6279.
- (274) Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1173–1183.
- (275) Sorra, K.; Mukkanti, K.; Pusuluri, S. *Synthesis* **2013**, *46*, 189–194.
- (276) Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6512–6513.
- (277) Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Herranz, R.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3538–3547.
- (278) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011–1014.
- (279) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
- (280) Matsuo, J.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109–9118.
- (281) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 989–990.
- (282) Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 319–322.
- (283) Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223–1224.
- (284) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248–3249.
- (285) Heathcock, C. H.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973–5976.
- (286) Gennari, C.; Grazia Beretta, M.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893–909.
- (287) Chan, T. H.; Aida, T.; Lau, P. W. K.; Gorys, V.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4029–4032.
- (288) Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3982–3983.
- (289) Gong, L.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6235–6236.
- (290) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077–4078.
- (291) Denmark, S. E.; Lee, W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707–709.
- (292) Ellis, W. W.; Bosnich, B. *Chem. Commun.* **1998**, 193–194.
- (293) Gung, B. W.; Zhu, Z.; Fouch, R. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2860–2864.
- (294) Lee, J. M.; Helquist, P.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973–14981.
- (295) Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265–1267.
- (296) Webster, O. W.; Hertler, W. R.; Sogah, D. Y.; Farnham, W. B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706–5708.
- (297) Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721–4724.
- (298) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 297–300.
- (299) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 39–52.
- (300) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247–4252.
- (301) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 129–132.
- (302) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1455–1458.
- (303) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; pp 239–275.
- (304) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- (305) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. React.* **1994**, *46*, 1–103.
- (306) Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084–6096.
- (307) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5191–5194.
- (308) Baak, M.; Rubin, Y.; Franz, A.; Stoeckli-Evans, H.; Bigler, L.; Nachbauer, J.; Neier, R. *Chimia* **1993**, *47*, 233–240.

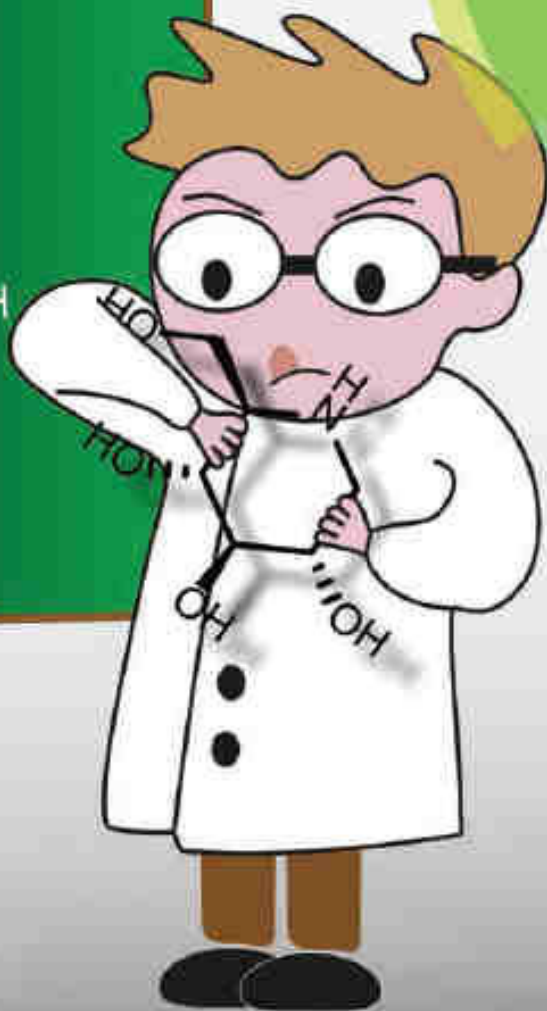
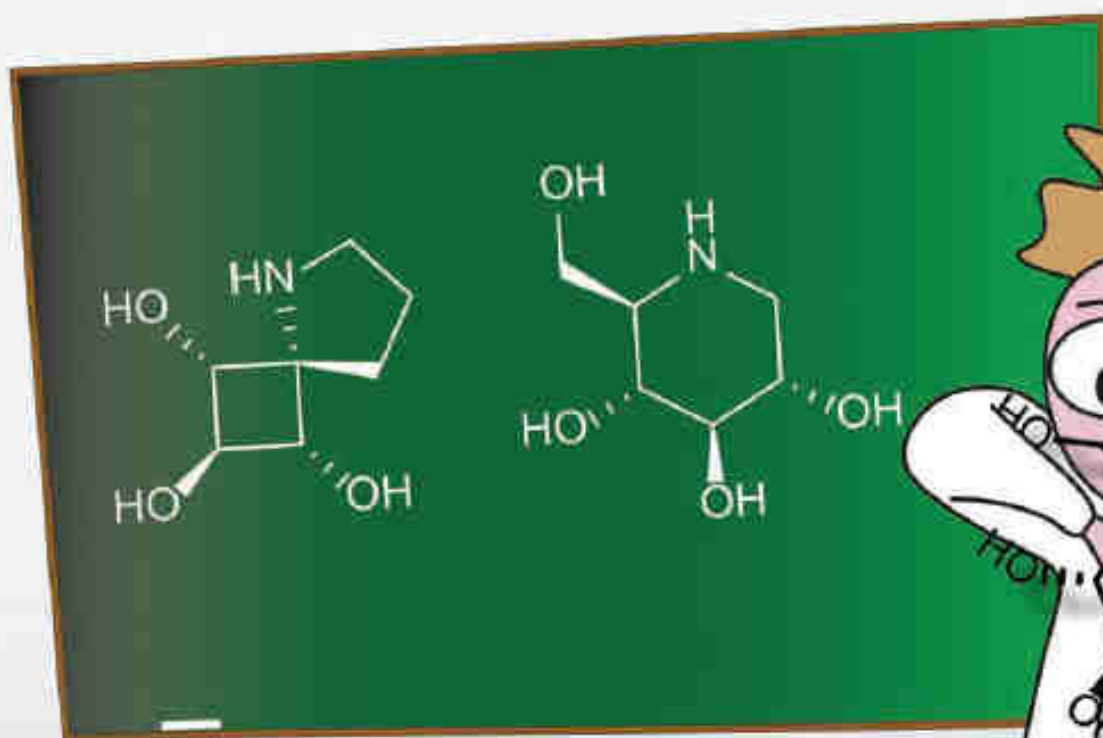
- (309) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 776–779.
- (310) Battistini, L.; Curti, C.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Auzzas, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2611–2613.
- (311) Rassa, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5338–5342.
- (312) Rassa, G.; Auzzas, L.; Zambrano, V.; Burreddu, P.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1625–1628.
- (313) Rassa, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5881–5885.
- (314) Bi, L. Part I. Approaches Toward the Total Synthesis of Tyloindicine F Part II. Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of β -Enaminones, University of Kansas, 2010.
- (315) Desmaële, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1233–1236.
- (316) Kende, A. S.; Martin Hernando, J. I.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 61–74.
- (317) Boesen, T.; Fox, D. J.; Galloway, W.; Pedersen, D. S.; Tyzack, C. R.; Warren, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 630–637.
- (318) Boissel, V.; Simpkins, N. S.; Bhalay, G.; Blake, A. J.; Lewis, W. *Chem. Commun.* **2009**, 1398–1400.
- (319) Namba, K.; Inai, M.; Sundermeier, U.; Greshock, T. J.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6557–6559.
- (320) Schotes, C.; Bigler, R.; Mezzetti, A. *Synthesis* **2012**, 513–526.
- (321) Kozikowski, A. P.; Park, P. U. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668–4682.
- (322) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.
- (323) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- (324) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- (325) Victor, N. J.; Muraleedharan, K. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3600–3614.
- (326) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873–13875.
- (327) Paquette, L. A.; Meister, P. G.; Friedrich, D.; Sauer, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 49–56.
- (328) Abdelkafi, H.; Herson, P.; Nay, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1270–1273.
- (329) Rej, R.; Jana, N.; Kar, S.; Nanda, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 364–372.
- (330) Yin, X.; Schneller, S. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3451–3455.
- (331) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186–192.
- (332) Bordoloi, M. J.; Sharma, R. P.; Sarma, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4633–4634.
- (333) Santos, C. Conception, synthèse et évaluation de nouveaux inhibiteurs du transport de céramide: vers de nouveaux agents de sensibilisation des cellules cancéreuses chimiorésistantes, Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2015.
- (334) Yang, F.; Zheng, X.-J.; Huo, C.-X.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Ye, X.-S. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 252–259.
- (335) Pekari, K.; Tailler, D.; Weingart, R.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7432–7442.
- (336) Nocquet, P.-A.; Hensienne, R.; Wencel-Delord, J.; Wimmer, E.; Hazelard, D.; Compain, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9176–9180.
- (337) Nocquet, P.-A.; Hensienne, R.; Wencel-Delord, J.; Laigre, E.; Sidelarbi, K.; Becq, F.; Norez, C.; Hazelard, D.; Compain, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2780–2796.
- (338) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

- (339) Pabba, J.; Rempel, B. P.; Withers, S. G.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.
- (340) Kutterer, K. M. K.; Just, G. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1409–1420.
- (341) Miyamura, H.; Shiramizu, M.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8093–8095.
- (342) Mavromoustakos, T.; Moutevelis-Minakakis, P.; Kokotos, C. G.; Kontogianni, P.; Politi, A.; Zoumpoulakis, P.; Findlay, J.; Cox, A.; Balmforth, A.; Zoga, A.; Iliodromitis, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4353–4360.
- (343) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.

Publications

Organic & Biomolecular Chemistry

www.rsc.org/obc



ISSN 1477-0520



COMMUNICATION

Philippe Compain *et al.*

Synthesis of a new class of iminosugars based on constrained ataspirocyclic scaffolds by way of catalytic C–H amination

COMMUNICATION

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 9176

Received 18th June 2015

Accepted 2nd July 2015

DOI: 10.1039/c5ob01254f

www.rsc.org/obc

Synthesis of a new class of iminosugars based on constrained azaspirocyclic scaffolds by way of catalytic C–H amination†

Pierre-Antoine Nocquet,^a Raphaël Hensienne,^a Joanna Wencei-Dejord,^{†‡} Eric Wimmer,^a Damien Hazelard^a and Philippe Compain^{*§}

The synthesis of the first examples of a new class of iminosugars based on constrained spirocyclic scaffolds has been achieved via Rh-catalyzed C(sp³)–H amination. In this process, the needed electronic control in securing high regioselectivity from substrates with a high density of activated C–H bonds was achieved by using a combination of activating and electron-withdrawing groups.

Fifty years after their discovery, sugars in which the endocyclic oxygen is replaced by a nitrogen atom, the so-called iminosugars, have established themselves as the most fascinating class of glycomimetics reported so far.^{1,2} The main skeletal framework of iminosugars may be classified into five structural classes: pyrrolidines, piperidines, indolizidines, pyrrolizidines and norpropanes (Fig. 1). Firstly known as potent glycosidase inhibitors in the 70s, iminosugars have been shown over the years to have a wide range of inhibitory activities against various carbohydrate-processing enzymes including glycosyltransferases and glycogen phosphorylases.^{1–4} Remarkably, in the early 2000s, the scope of their biological activity was extended to metalloproteinases,⁵ protein kinases⁶ and cholinesterases⁷ which are enzymes that act on non-sugar substrates. Because of the pivotal roles played by the above-mentioned enzymes in numerous biological mechanisms, iminosugars have logically demonstrated a range of promising activities that span a wide cross section of diseases such as diabetes, viral diseases, psoriasis or misfolded protein disorders.^{1,8} The number of structures involved in clinical trials and the two drugs currently on the market further highlight the high therapeutic interest of iminosugars.^{1,8} The approval of Zavesca

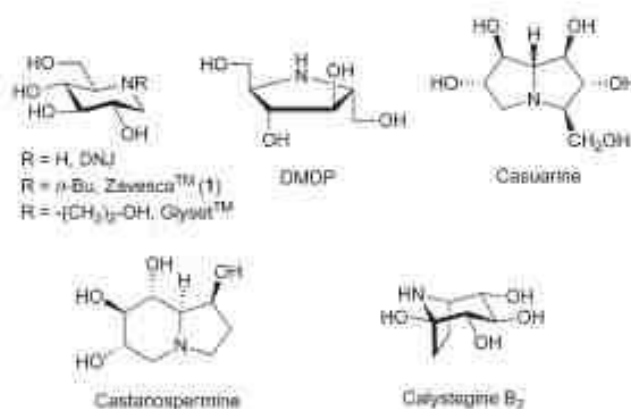


Fig. 1 Some representative examples of iminosugars.

(N-Bu-DNJ, **1**) as the first oral treatment for Gaucher and Niemann-Pick diseases and its recent evaluation in phase II clinical trials for cystic fibrosis are spectacular demonstrations of the importance of iminosugars as medicines for unmet medical needs.⁸

Despite these successes, several issues are facing the development of iminosugars as credible medicines, the most important one being their potential lack of selectivity. Iminosugars may indeed appear as “dirty drugs” for medicinal chemists due to their capability to strike several intracellular targets.⁹ In this context, the development of truly original iminosugar analogues with unprecedented skeletons is more than ever highly needed. In connection with our recent work on new classes of glycomimetics,¹⁰ we turned our attention to spirocyclic systems of type **1** incorporating small rings (Fig. 2). The main objective was to rigidify the conformation of the potential iminosugar-based inhibitors, a strategy widely used in drug discovery,¹¹ while exploring unfrequented regions of chemical and intellectual property spaces.^{12,13} In addition, such structures with several contiguous asymmetric centres, two small cycles, an azaspiranic skeleton and a high density of functional groups represent a number of attractive synthetic challenges. Although four-membered ring-containing spiro-

^a Laboratoire de Synthèse Organique et Molécules Réactives (SORM), Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux (ECPM), 25 rue Beccourd, 67087 Strasbourg, France.

E-mail: philippe.compain@unistra.fr

[†] Institut Universitaire de France, 133 Bd Saint-Michel, 75005 Paris, France

[‡] Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c5ob01254f

[§] Present address: SynCat, Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux (ECPM), 25 rue Beccourd, 67087 Strasbourg, France.

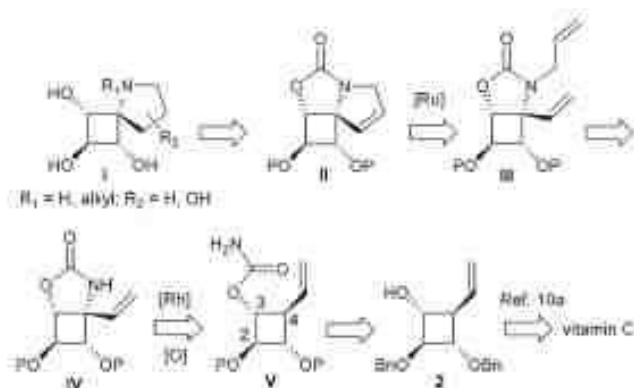


Fig. 2 Retrosynthetic analysis.

cycles are witnessing a rapidly growing interest in organic and medicinal chemistry, only very few examples of relatively complex, polysubstituted heterospiro[3,*n*]alkanes have been reported so far.^{12,13} Herein we report the synthesis of the first members of a new class of iminosugars based on a 5-azaspiro[3,4]octane framework. The *trans-trans* relative configuration of the three secondary hydroxyl groups in **1** has been chosen since it represents an important structural feature of bioactive iminosugars including DNJ analogues, castanospermine and iminoylimins.^{14,15} Our retrosynthetic analysis hinges on protected cyclobutanol **2**, an advanced intermediate synthesized recently in our group from vitamin C.¹⁶ The key step of our synthetic strategy is the sterecontrolled formation of the pivotal C–N bond at G4 by way of intramolecular Rh-catalyzed C–H amination, a powerful insertion process occurring with retention of configuration.¹⁵ Applying such a reaction to polyoxygenated substrates represents however an attractive challenge in terms of regioselectivity since electron-donating groups generally activate α -C–H bond towards insertion.¹² Because of the strong bias of carbamates for 5-membered ring formation,¹⁵ this functional group was chosen to generate the transient metal nitrene to secure a high level of stereocontrol. Less control was indeed expected from sulfamate esters for which the panel of cycles generated may span from 5- to 10-membered rings.^{15,16} The carbamate function, as an electron-withdrawing group, was directly introduced on the cyclobutane ring and not on the carbon side-chain at C4 to deactivate the α -oxygenated C–H bond at C3 (Fig. 2). To further discriminate between cyclobutane C–H bonds, a vinylic group was introduced at C4 since C–H insertion into allylic C–H bonds has been described to be favoured (over α -oxygenated C–H bonds).¹⁷ In addition to direct the C–H bond insertion at C4, the vinylic group is involved in the subsequent key step of our strategy which is the ring-closing metathesis of *N*-allyl carbamate **III**. Although RCM reaction has been widely used to form nitrogen-containing heterocycles,^{18,19} its application to constrained substrates such as **III** represents an additional challenge. One advantage of combining C–H amination and RCM is that no additional steps are required to prevent unwanted coordination events between the metathesis catalyst and the nitrogen

atom since the latter is deactivated by an electron-withdrawing group.¹⁸

The C–H amination substrate **3a** was obtained in high yield by treatment of cyclobutanol **2**^{16a,20} with $\text{CCl}_3\text{C(O)NCO}$ followed by K_2CO_3 (Scheme 1). The first attempts to perform the intramolecular C–H insertion reaction led to reverse regioselectivity as compared with acyclic or pyran substrates.¹⁷ Treatment of carbamate **3a** with 2 mol% of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ and stoichiometric amounts of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and MgO afforded the desired C–H amination product **5a** in only 1% yield, whereas the unwanted regioisomer **6a**, corresponding to the insertion at C2, was obtained in 32% yield (Table 1, entry 1). Increasing the amount of catalyst to 20 mol% led to complete conversion of **3a** and provided the allylic C–H insertion product **5a** in 17% yield, compound **6a** being still the major product (56% yield, entry 2). Structure of **5a** was unambiguously determined by ^1H NMR, mainly by the disappearance of the allylic C–H proton at G4, whereas structure **6a** was confirmed by the presence in ^{13}C NMR of a signal at δ 91.1 ppm corresponding to the quaternary hemiaminal ether carbon C2 (see ESI†). Since the nature of the catalyst may have a profound influence on the regioselectivity of the C–H amination reaction, several catalytic systems were evaluated.^{21,22} Unfortunately, no improvements were observed with $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, or $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ catalysts or using silver-based catalytic systems^{23,24} in the presence of bathophenanthroline and of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (entries 3–7).

To disfavour the formation of the unwanted regioisomer **6a**, we switched the benzyloxy protecting groups by much more electron-withdrawing protecting groups to reduce the electronic density of the C–H bond at C2. Deprotection of the benzyloxy groups with BCl_3 followed by treatment with BzCl or Ac_2O in the presence of pyridine afforded the desired esters **3b,c** in high yields for the two steps (Scheme 1). The electron-withdrawing protecting group strategy was found to be successful since it completely prevented the formation of the unwanted regioisomer (entries 8–10). The best results were obtained with benzoate **3b**, the allylic C–H amination product being obtained in 40% yield (entry 10). However, the use of benzoate groups is a double-edge sword since the presence of

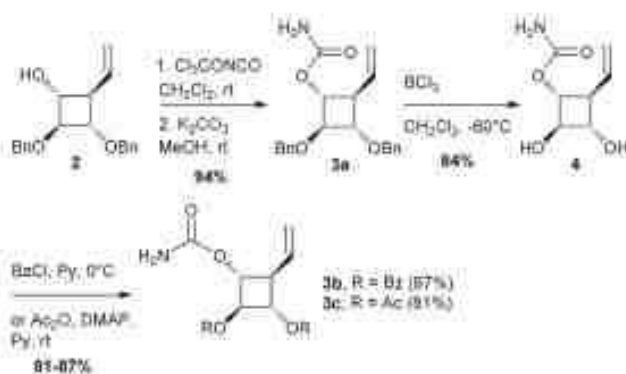
Scheme 1 Synthesis of C–H amination substrates **3**.

Table 1 C–H amination of carbamates 3^a

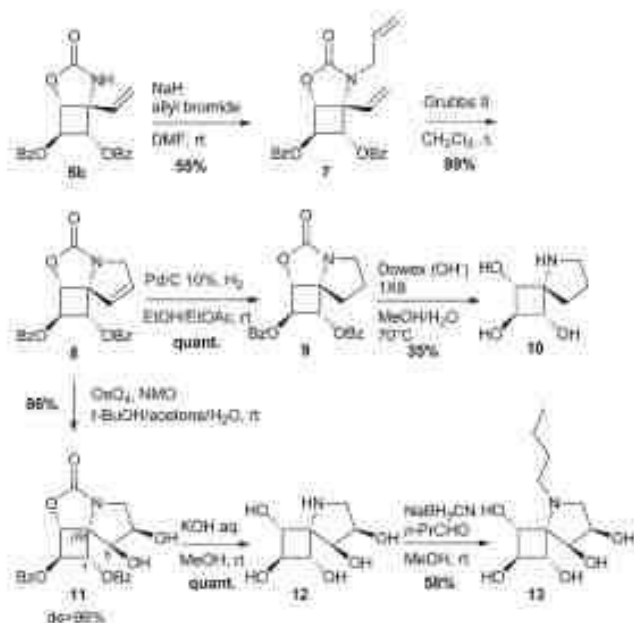
Entry	Cat. (mol%)	Solvent	T	R	5 ^b	6 ^b	3 ^c
1	Rh ₂ (esp) ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bn	1%	32%	23%
2	Rh ₂ (esp) ₂ (20)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bn	17%	56%	—
3	Rh ₂ (O ₂ CCF ₃) ₂ (23)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bn	5%	56%	15%
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (10)	C ₆ H ₆	60 °C	Bn	8%	43%	9%
5	Rh ₂ (OAc) ₄ (10)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bn	9%	56%	—
6	Rh ₂ (tpa) ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bn	—	14%	24%
7 ^d	AgOTf (50) ^e	CH ₂ CN	Δ	Bn	2%	14%	29%
8	Rh ₂ (OAc) ₄ (20)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Ac	12%	—	—
9	Rh ₂ (esp) ₂ (15)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Ac	31%	—	—
10	Rh ₂ (esp) ₂ (20)	CH ₂ Cl ₂	Δ	Bz	40%	—	10%

^a See ESI for experimental conditions. ^b Isolated yields. ^c Recovered after purification on silica gel. ^d Reaction performed in the presence of bathophenanthroline in the absence of MgO.

two electron-withdrawing protecting groups on the cyclobutane ring may also reduce the reactivity of the allylic C–H bond as shown by the modest C–H insertion yield obtained. As a prelude to RCM reaction, *N*-allyl carbamate **7** was prepared in one step from **5b** in the presence of NaH and allylbromide (Scheme 2). Despite the large additional ring strain generated by the 5-membered ring closure, the second key step of our synthetic strategy led to the expected tricyclic spirocycle deriva-

tive **8** in high yield under classical conditions using 5 mol% of Grubbs II catalyst. Having in hands the 5-azaspiro[3.4]octane skeleton of our targets, we first reduced the endocyclic double bond using hydrogen over palladium on charcoal and then performed the one-step basic hydrolysis of the benzoate protecting groups and the cyclic carbamate. The latter step proved difficult mainly because of solubility problems during the work-up and purification process. Treatment of **9** with a basic anion exchange resin²² provided **10**, the simplest representative of the new class of iminosugars targeted.²³

To access more water soluble compounds with additional OH groups, alkene **8** was converted into the corresponding diol **11** under Upjohn reaction conditions in 86% yield and high diastereoselectivity. The absolute configuration of the two new stereogenic centres was determined in part by NOE interactions between H-1 and H-8 (see ESI† for the NOESY NMR of **11**). Thus dihydroxylation has occurred on the concave face of the pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3-one moiety. Such high level of stereoselectivity has been already observed with simpler bicyclic oxazolidine derivatives and has been rationalized by stereoelectronic effects involving the carbamate nitrogen lone pair.²⁴ The use of aqueous KOH in MeOH instead of basic anion exchange resin led to the one-step hydrolysis of the oxazolidinone ring and the benzoate protecting groups to provide **12** in high yield. A prevalent structural feature of many pyrrolidine- or piperidine-based bioactive iminosugars is the presence of an *N*-allyl chain.^{1,2} To evaluate the feasibility of alkylating the nitrogen atom of unprotected spiranic iminosugar of type **1**, compound **12** was subjected to reductive amination with butanal and sodium cyanoborohydride. The reaction provided the expected product **13** which may be seen as a constrained analogue of NBU-DNJ (**1**).



Scheme 2 Synthesis of spiranic iminosugars.

Conclusions

In conclusion, we have synthesized the first examples of a new class of iminosugars based on a constrained azaspiranic framework. The 5-azaspiro[3,4]octane skeleton was built by way of C–H amination and RCM. Despite the high density of reactive C–H bonds and the fact that the cyclobutane ring imparts unusual regioselectivity, high level of regiocontrol could be achieved for the C–H amination key step by using a tactical combination of activating and electron-withdrawing groups. Future work will focus on the extension of our synthetic strategy to access a diversity of biologically relevant spiro iminosugars.

The authors are grateful to financial supports from the Institut Universitaire de France (IUF), the CNRS (UMR 7509), the University of Strasbourg and the International Centre for Frontier Research in Chemistry (icFRC). P.-A. N. and R. H. thank the French Department of Research for their doctoral fellowship.

Notes and references

- 1 *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, ed. P. Compain and O. R. Martin, Wiley & Sons, Chichester, 2007.
- 2 *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nevirimycin and Beyond*, ed. A. E. Stütz, Wiley-VCH, New-York, 1999.
- 3 (a) P. Compain and O. R. Martin, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, **3**, 541–560; (b) P. Compain and O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 3077–3092.
- 4 (a) M. Bols, R. G. Hazelle and L. B. Thomsen, *Chem. – Eur. J.*, 1997, **3**, 940–947; (b) T. D. Heightman, A. Vasella, K. E. Tsitsaniou, S. E. Zographos, V. T. Skarnaki and N. G. Oikonomakos, *Helv. Chim. Acta*, 1998, **81**, 853–864.
- 5 H. Moriyama, T. Tsukida, Y. Imoue, K. Yokota, K. Yoshino, H. Kondo, N. Mium and S.-I. Nishimura, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 1930–1938.
- 6 A. Orsato, E. Barbagallo, B. Costa, S. Olivieri, L. De Giota, P. Nicotra and B. La Ferla, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 5012–5019.
- 7 C. Decroocq, E. Stauffert, O. Pamlard, E. Oulaidi, E. Gallienne, O. R. Martin, C. Guillou and P. Compain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 830–833.
- 8 For reviews, see: (a) B. G. Winchester, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 645–651; (b) R. J. Nash, A. Kato, C.-Y. Yu and G. W. J. Fleet, *Future Med. Chem.*, 2011, **3**, 1513–1521; (c) G. Horne and F. X. Wilson, *Prog. Med. Chem.*, 2011, **50**, 135–176.
- 9 T. M. Cox, F. M. Platt and J. M. P. G. Aerts in *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, ed. P. Compain and O. R. Martin, Wiley & Sons, Chichester, 2007, Ch. 13, pp. 295–326.
- 10 For recent examples, see: (a) P.-A. Nocquet, D. Hazelard, G. Grunze and P. Compain, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6751–6757; (b) V. Chagnault, P. Compain, K. Lewinski, K. Ikeda, N. Asano and O. R. Martin, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3179–3182; (c) P. Compain, C. Decroocq, J. Iehl, M. Holler, D. Hazelard, T. Mena Barragan, C. Ortiz Mellet and J.-F. Nierengarten, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 5753–5756; (d) C. Bonduelle, J. Huang, T. Mena-Barragan, C. Ortiz Mellet, C. Decroocq, E. Etame, A. Heise, P. Compain and S. Lecommandoux, *Chem. Commun.*, 2014, 3350–3352.
- 11 (a) Y. Zheng, C. M. Tice and S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 3673–3682; (b) For a review on conformationally restricted glycoside derivatives see: C. Maaliki, C. Gauthier, O. Massinon, R. Sagar, S. P. Vincent and Y. Blériot, in *Carbohydrate Chemistry*, ed. A. Pilar Rauter, T. Lindhorst and Y. Queneau, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2014, Ch. 20, pp. 418–444.
- 12 E. M. Carreira and T. C. Fessard, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 8257–8322.
- 13 K. Undheim, *Synthesis*, 2014, 1957–2006.
- 14 For examples of iminoglucitol-based pharmacological chaperones for lysosomal storage disorders, see: (a) P. Compain, O. R. Martin, C. Boucheron, G. Godin, L. Yu, K. Ikeda and N. Asano, *ChemBioChem*, 2006, **7**, 1356–1359; (b) F. Oulaidi, S. Front-Deschamps, E. Gallienne, E. Lesellier, K. Ikeda, N. Asano, P. Compain and O. R. Martin, *ChemMedChem*, 2011, **6**, 353–361; (c) J. Serravinarrell, L. Diaz, J. Casas, D. Grinberg, L. Vilageliu, H. Michelakalis, I. Mavridou, J. M. P. G. Aerts, C. Decroocq, P. Compain and A. Delgado, *ChemMedChem*, 2014, **9**, 1744–1754.
- 15 For recent reviews, see: (a) C. G. Espino and J. Du Bois, in *Modern Rhodium-catalyzed Organic Reaction*, ed. P. A. Evans, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp. 379–416; (b) J. L. Fouzen, M. E. Harvey and J. Du Bois, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 911–922; (c) P. Dauban and R. Dodd, in *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, ed. A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, pp. 55–92; (d) A. R. Dick and M. S. Sanford, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 2439–2463; (e) Z. Li and C. He, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4313–4322; (f) E. Collet, R. H. Dodd and P. Dauban, *Chem. Commun.*, 2009, 5061–5074; (g) P. Compain and S. Toumieux, in *Targets in Heterocyclic systems. Chemistry and Properties*, ed. O. A. Attanasi and D. Spinelli, SCI, Rome, 2007, vol. 11, pp. 338–364; (h) G. Dequierez, V. Pons and P. Dauban, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 7384–7395; (i) J. L. Jeffrey and R. Sarpong, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 4092–4106.
- 16 (a) S. Toumieux, P. Compain and O. R. Martin, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2155–2162; (b) S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin and M. Selkti, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4493–4496; (c) E. Milczek, N. Boudet and S. Blakey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6825–6828; (d) B. M. Trist, B. M. O’Boyle, W. Torres and M. K. Ateriks, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 7890–7903; (e) S. Toumieux, P. Compain and O. R. Martin, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 4731–4735; (f) M. S. T. Morin, S. Toumieux, P. Compain, S. Peyrat and J. Kalinowska-Flusik, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 8531–8535.

- 17 (a) K. A. Parker and W. Chang, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1785–1788; (b) S. M. Pradine and M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 2036–2039.
- 18 For reviews on olefin metathesis of amine-containing systems, see: (a) P. Compain, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1829–1846; (b) P. Compain and D. Hazelaar in *Synthesis of heterocycles by Metathesis reactions*, *Topics in Heterocyclic Chemistry*, ed. J. Prunet, Springer, 2015, DOI: 10.1007/7081_2014_139, in press.
- 19 For recent reviews on olefin metathesis of nitrogen-containing systems, see: (a) A. Deiters and S. F. Martin, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2199–2238; (b) S. K. Chattopadhyay, S. Karmakar, T. Biswas, K. C. Majumdar, H. Rahaman and B. Roy, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3919–3952; (c) A. J. Vernal and A. D. Abell, *Albichimica Acta*, 2003, **36**, 93–105; (d) F.-X. Felpin and J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3693–3712; (e) I. Dragutan, V. Dragutan, C. Mitan, H. C. M. Voslou, L. Delaude and A. Demonceau, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, 699–716; (f) I. Dragutan, V. Dragutan and A. Demonceau, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 719–736; (g) P. Merino, T. Tejero, G. Gimco, E. Marca, I. Delso, A. Gómez-Sanjuan and B. Matute, *Heterocycla*, 2012, **84**, 75–100.
- 20 Compound **2** is synthesized in 11 steps and in 5–6% overall yield from vitamin C by way of SmI₂ mediated cyclization (see ref. 10a).
- 21 See, for examples: S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh and Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.*, 2009, 6264–6266.
- 22 (a) B. M. Trost, A. Aponick and B. N. Stanzl, *Chem. – Eur. J.*, 2007, **13**, 9547–9560; (b) S. J. Katz and S. C. Bergmeier, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 557–559.
- 23 As expected due to its achiral nature, compound **10** has a specific rotation of zero using the D-line of sodium at room temperature.
- 24 (a) C. W. G. Au, R. J. Nish and S. G. Pyne, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 713–715; (b) A. J. Murray, P. J. Parsons, E. S. Greenwood and E. M. E. Viseux, *Synlett*, 2004, 1589–1591; (c) A. J. Murray, P. J. Parsons, E. S. Greenwood and P. Hitchcock, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 6485–6492.



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **14**, 2780

Pushing the limits of catalytic C–H amination in polyoxygenated cyclobutanes†

Pierre-Antoine Nocquet,^a Raphaël Hensienne,^a Joanna Wencel-Delord,^{‡,§} Eugénie Laigre,^a Khadidja Sidfarbi,^b Frédéric Becq,^b Caroline Norez,^b Damien Hazeland^a and Philippe Compain*^a

A synthetic route to a new class of conformationally constrained iminosugars based on a 5-azapropio[1.4]octane skeleton has been developed by way of Rh(II)-catalyzed C(sp³)-H amination. The pivotal stereocontrolled formation of the quaternary C–N bond by insertion into the C–H bonds of the cyclobutane ring was explored with a series of polyoxygenated substrates. In addition to anticipated regioselective issues induced by the high density of activated α-etheral C–H bonds, this systematic study showed that cyclobutane C–H bonds were, in general, poorly reactive towards catalytic C–H amination. This was demonstrated *inter alia* by the unexpected formation of a oxathiazonane derivative, which constitutes a very rare example of the formation of a 9-membered ring by way of catalyzed C(sp³)-H amination. A complete stereocontrol could be however achieved by activating the key insertion position as an allylic C–H bond in combination with reducing the electron density at the undesired C–H insertion sites by using electron-withdrawing protecting groups. Preliminary biological evaluations of the synthesized spiro-iminosugars were performed, which led to the identification of a new class of correctors of the defective F508del-CFTR gating involved in cystic fibrosis.

Received 18th December 2015,
Accepted 27th January 2016
DOI: 10.1039/c5ob02602d
www.rsc.org/obc

Introduction

Over the past decade, catalytic C–H amination of C(sp³)-H bonds has established itself as a powerful tool for the synthesis of relevant nitrogen-containing compounds.¹ The direct and selective functionalization of unactivated C–H bonds is indeed a strategy of choice to achieve a major simplification of synthetic sequences since no prior incorporation of functional groups is needed.² Based on pioneering studies by Breslow and Gelman,³ the group of Du Bois developed in the early 2000s a powerful process for the intramolecular amination of C(sp³)-H bonds through Rhodium nitrene intermediates using carbamate or sulfamic ester substrates (Fig. 1).^{1,4} In the following years, various catalytic systems and new nitrene precursors were identified, and relevant mechanistic insights were dis-

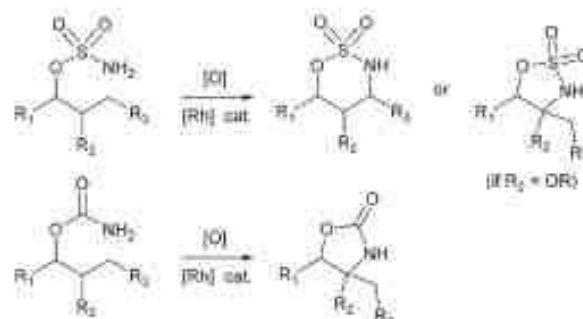


Fig. 1 Intramolecular catalyzed C–H amination of sulfamic esters and carbamates.

^aLaboratoire de Synthèse Organique et Molécules Bioactives (SYBIO), Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux (ECPM), 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France.

Email: philippe.compain@unistra.fr

^bLaboratoire Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (SITIM), Université de Poitiers et CNRS (EIR 7368), 1 rue Georges Bonnet, 86000 Poitiers, France

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c5ob02602d

‡ Present address: SynCat, Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux (ECPM), 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France.

closed.⁵ The process developed by Dr Bois is still the best method in terms of practicality, mild experimental conditions and functional group tolerance. The broad synthetic utility of Rh(II)-catalyzed C–H amination has been indeed superbly demonstrated by the total synthesis of complex natural molecules such as (–)-tetradotamin.⁶ In addition, this highly regioselective, stereospecific process is valuable in the retrosynthetic analysis of enantiopure target molecules since it occurs with complete retention of configuration at the insertion site. Another strategic advantage of synthetic design is that the regioselectivity of the amination reaction may be

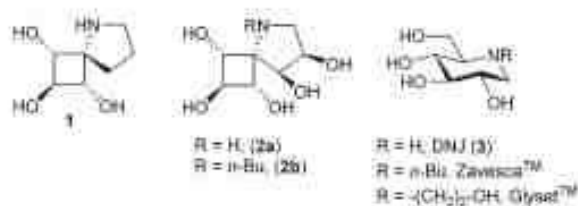


Fig. 2 Some examples of iminosugars and of constrained analogues thereof.

predicted. Amination reactions performed with carbamates led almost exclusively to five-membered rings whereas sulfamic esters afforded, in general, six-membered rings.² In addition to structural parameters related to elongated S–N/S–O bonds and unfavourable compression of the N–S–O angle in 5-membered cyclic sulfamates,^{1,5} electronic factors are also at play. Sites adjacent to electron-donating groups as well as benzylic, allylic and tertiary C–H bonds are generally favoured. Recent examples concerning the formation of 5- to 10-membered products from sulfamate substrates⁶ have nevertheless complicated the matter further. In some cases, conformational control, in combination or not with stereoelectronic effects, may dominate purely electronic factors.⁸ The major challenge associated with C(sp³)–H amination thus remain the control of regioselectivity in C–N bond formation, especially for complex substrates displaying “non-classical” conformation or a high density of reactive C–H bonds.

In connection with our interest in biologically relevant glycomimetics,⁷ we recently described the synthesis of the first examples of conformationally constrained iminosugars 1–2 based on four-membered ring-containing spirocycles (Fig. 2).⁸

These compounds were designed as analogues of 1-deoxy-nojirimycin (DNJ, 3), a common motif found in many bioactive iminosugars, such as the antidiabetic Glyset™ or Zavesca™ (Gaucher disease, cystic fibrosis).^{9,10} In addition to exploring unfrequented regions of chemical and intellectual property spaces, we were interested in performing the first catalytic C–H amination of cyclobutanes¹¹ to generate the pivotal C–N spinic bond. An additional challenge was to design efficient strategies to secure high regioselectivity in polyoxygenated substrates with up to four contiguous reactive C–H bonds. Herein we wish to describe the full details of this synthetic study that led to unexpected regioselectivity and to a new class of bioactive iminosugars.

Results and discussion

The consecutive retrosynthetic analyses presented hereafter were mainly focused on achieving a high level of regiocontrol in the C–H amination critical step. Our synthetic strategies were based on guidelines established in the literature and competition experiments employing bifunctional substrates. From these precedents, the order of reactivity for C–H bond insertion may be roughly formulated as follows: allylic

> α -etheral \sim 3° \sim benzylic > 2° \gg 1°.^{11,12–14} Sites adjacent to electron-withdrawing groups are strongly disfavoured.¹⁵

First strategy: C–H amination of non-allylic C–H bonds using sulfamate esters

Our first synthetic strategy takes advantage of cyclobutanol 4, an advanced intermediate synthesized recently in our group from vitamin C (Fig. 3).²² The sulfamate function was easily introduced on the carbon side chain at C4 by the two-step conversion of the ester group in 4.

Sulfamic ester 7 was expected to be a promising reaction substrate in terms of regioselectivity since C–H insertion into a tertiary C–H bond to form a 6-membered cyclic sulfamidate is supposed to be highly favoured. Insertion into the α -etheral C–H bonds at C1 or C3 to form a less favourable 7-membered ring could nevertheless not be ruled out. We first envisioned original iminosugars of type 1 since sulfamidates 2 could be direct precursors to 1-azaspiro[3.3]heptanes following a two-step protocol involving a ring-opening/ring-closing cascade.²³ After the activation of the oxathiazinane ring by *N*-acylation, the desired azetidine ring was indeed expected to be obtained by a one-pot reaction with NaI followed by NaH. Compound 7 was obtained in 3 steps from 4 (Scheme 1). First attempts to protect the secondary alcohol in 4 with a benzyl group under classical basic conditions (NaH, BnBr) led to sluggish conversion. Better results were obtained for protection as a silyl ether and 5 could be eventually obtained in 80% yield. After the reduction of ester 5 with LAH, the corresponding alcohol 6 was reacted with sulfamoyl chloride and DMAP to afford sulfamic ester 7. Quite surprisingly, exposure of 7 to the standard C–H amination protocol using $^i\text{Pr}(\text{OAc})_2$, MgO and a catalytic amount of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ did not lead to any expected C–H insertion products but instead afforded alcohol 8 in 32% yield. The structure of 8 was unambiguously determined by using a heteronuclear multiple-bond correlation (HMBC) between benzylic protons and C-2 (see the ESI† for the HMBC spectrum of 8). The highly regioselective deprotection of the benzyloxy group at C1 could be explained by the formation of a 9-membered cyclic sulfamidate (Scheme 1). C–H insertion into the activated methylene of the benzylic ether would generate a labile hemiaminal that could be readily hydrolysed during the

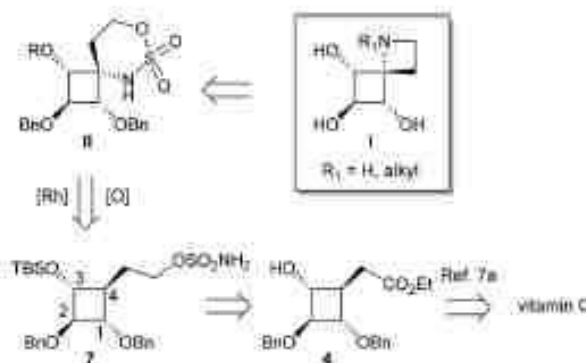
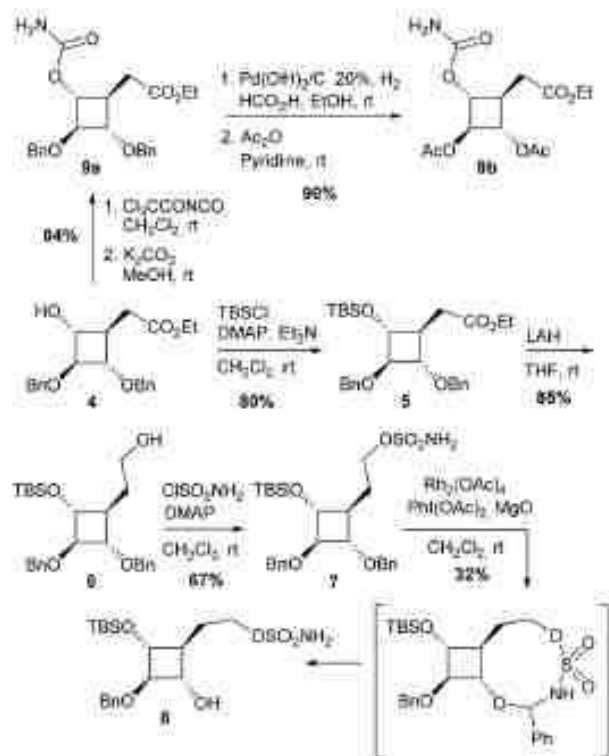


Fig. 3 Retrosynthetic analysis.



Scheme 1 Synthesis of compounds 7 and 9.

work-up procedure to give 8. It is noteworthy that only one example of the formation of a 9-membered ring by way of intramolecular-catalyzed C–H amination has been reported so far in the literature.^{5c} In the aforementioned study, the macrocyclic sulfamidate was nevertheless obtained in low yields (16%) from [Z]-hex-4-en-1-yl sulfamate, the major product being the corresponding expected oxatriazinanone derivative.

The unexpected outcome of the C–H amination of 7 prompted us to adopt a different strategy since the regioselectivity observed showed quite clearly that C–H bonds in

cyclobutane were poorly reactive. No C–H insertions were indeed observed either at C4 or at C1 or C3 despite the fact that tertiary C–H bonds and tertiary α -etheral C–H bonds are known to be favoured towards Rh(*a*)-catalyzed C–H amination. These results are consistent with the significantly lower s-character of the exocyclic bonds on four-membered hydrocarbon rings.^{11b}

Second strategy: C–H amination of non-allylic C–H bonds using carbamates

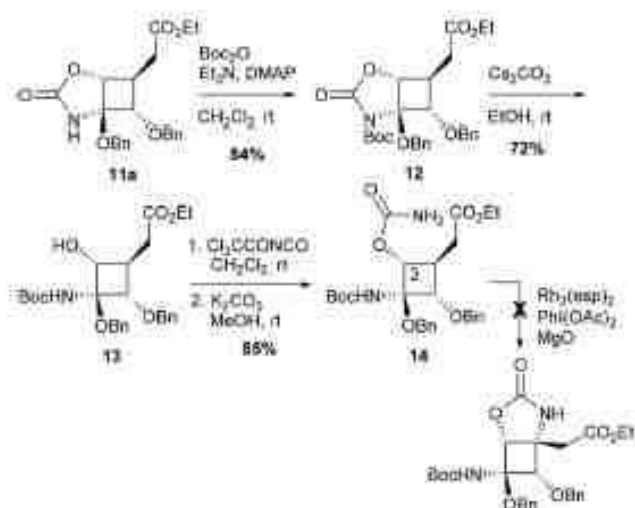
To synthesize more rapidly substrates for C–H amination and to reduce the number of possible regioisomers, we turned our attention to the synthesis of carbamate 9a (Scheme 1). This compound was obtained in 84% yield from 4 by treatment with $\text{Cl}_2\text{CC}(\text{O})\text{NCO}$ followed by K_2CO_3 . Reaction of carbamate 9a with different Rh(*a*) catalysts and stoichiometric amounts of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and MgO afforded hemiaminal 11a in 46–61% yields as the only regioisomer (Table 1, entries 1–3). The presence of the ester in the β -position is likely to have strongly deactivated the position at C4. These results were nonetheless encouraging since they demonstrated that catalytic amination of cyclobutane C–H bonds was feasible. To favour the formation of the desired regioisomer 10a, the benzoyloxy group was replaced by a much more electron-withdrawing protecting group to reduce the electronic density at C2. Hydrogenolysis of 9a afforded the corresponding diol which was protected as acetates to yield compound 9b (Scheme 1). Unfortunately, the presence of four electron-withdrawing groups around the cyclobutane ring completely abolished the reactivity of the cyclobutane C–H bonds and no C–H amination product could be obtained (Table 1, entries 4 and 5).

A different tactic was designed to generate the desired C–N bond at C4, taking advantage of the C–H amination product 11a. The objective was to cleave the oxamolidinone ring to afford a hemiaminal function, as a masked ketone, and a secondary alcohol at C3 (compound 13) that may be converted

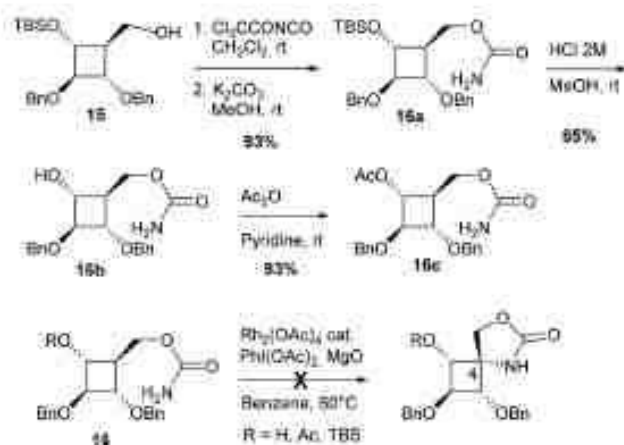
Table 1 C–H amination of carbamates 9^a

Entry	Cat. (mol%)	Solvent	Reaction time (h)	R	10	11 ^b	9 ^c
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3)	CH_2Cl_2	7	Bn	—	54%	12%
2	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2)	CH_2Cl_2	7	Bn	—	61%	18%
3	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_2$ (5)	CH_2Cl_2	15	Bn	—	46%	31%
4	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2)	CH_2Cl_2	8	Ac	—	—	22%
5	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_2$ (10)	C_6H_6 ^d	8	Ac	—	—	~10%

^a See the Experimental section for the experimental conditions. ^b Isolated yields. ^c Recovered after purification on a silica gel. ^d The reaction was performed at 60 °C.



Scheme 2 Synthesis and evaluation of carbamate 14 as the substrate for C-H amination.



Scheme 3 Synthesis and evaluation of carbamates 16 as the substrate for C-H amination.

into the corresponding carbamate to perform a second C-H amination reaction (Scheme 2).

After *N*-Boc protection, oxazolidinone 12 was reacted with cesium carbonate¹⁸ to provide alcohol 13 which was converted into the corresponding carbamate 14 in 51% yield for the three steps. Unfortunately, despite several attempts using typical rhodium-catalyzed conditions, no C-H amination product could be obtained from 14 and only the starting material was recovered in up to 52% yield.

Another strategy to avoid regioselectivity issues was to introduce the carbamate function on the carbon side chain at C4 (Scheme 3). Due to the strong bias of carbamates for 5-membered ring formation, C-H insertion was expected to occur exclusively at C4 from substrates 16. Three carbamates protected (Ac, TBS) or not at C3 were synthesized from alcohol 15.²⁰ None of these compounds led to the desired azaspiranic products under typical $Rh(n)$ -catalyzed C-H amination con-

ditions. In each case, the starting material was the only compound that could be isolated by chromatography on a silica gel.

These results indicated that even in the absence of a strong electron-withdrawing group in the β -position, as in carbamate 9, the cyclobutane tertiary C-H bond was not reactive enough to undergo the C-H insertion process.

Third strategy: C-H amination of allylic C-H bonds using carbamates

Considering the apparent low reactivity of the tertiary C-H bond at C4 discussed above and the regioselectivity issues due to the high density of α -oxygenated C-H bonds, we decided to introduce a vinylic group onto the cyclobutane skeleton (Fig. 4). Allylic C-H bonds were indeed shown in several studies to be favoured over α -oxygenated C-H bonds.²² To further discriminate between cyclobutane C-H bonds, the carbamate function was directly introduced on the 4-membered ring to deactivate the α -oxygenated C-H bond at C3. With these substrates VII thus designed, we shifted our focus towards iminosugars of type III based on a 5-azaspiro[3.4]octane skeleton (Fig. 4). The next logical step to rapidly obtain spiranic iminosugars was indeed to perform olefin ring-closing metathesis (RCM) of the C-H amination products VI after *N*-allylation.

Combining C-H amination and RCM has two main advantages in terms of synthetic efficiency. First of all, the vinylic group introduced to direct the C-H insertion at C4 is directly involved in the construction of the second ring of our azaspiranic targets. Secondly, no additional steps are required to avoid the poisoning of the metathesis catalyst since the nitrogen atom is deactivated by an electron-withdrawing group.²² The feasibility of our strategy was first evaluated on a simplified cyclobutane derivative, carbamate 19 (Scheme 4). This compound was synthesized by carbamoylation of the readily available racemic alcohol 18 obtained in 2 steps from vinyl epoxide.¹⁸ Another advantage of using 19 as a model substrate is that it reproduces the same structural pattern found in

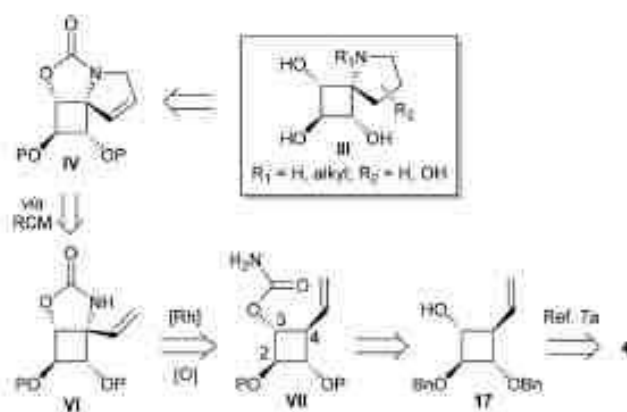
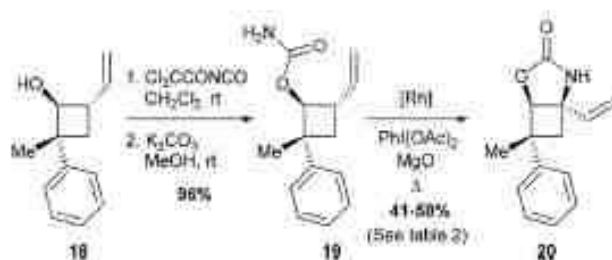
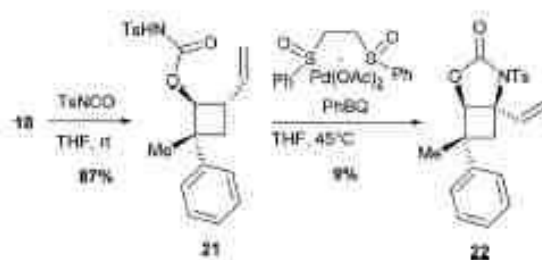


Fig. 4 Retrosynthetic analysis towards azaspiro[3.4]octane derivatives.



Scheme 4 Model study on compound 19.



Scheme 5 Model study on compound 21.

Table 2 C–H amination of model carbamates 19^a

Entry	Cat. (mol%)	Solvent	Reaction time (h)	T	20 ^b	19 ^c
1	Rh ₂ (esp) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	17	Δ	41%	39%
2	Rh ₂ (oct) ₄ (10)	CH ₂ Cl ₂	32	Δ	41%	6%
3	Rh ₂ (esp) ₂ (20)	CH ₂ Cl ₂	35	Δ	52%	19%
4	Rh ₂ (esp) ₂ (15)	DCE	43	Δ	58%	16%
5 ^d	Rh ₂ (esp) ₂ (15)	CH ₂ Cl ₂	32	Δ	47%	22%

^a See the Experimental section for the experimental conditions.

^b Isolated yields. ^c Recovered after purification on a silica gel.

^d PhI(OPiv)₂ was used instead of PhI(OAc)₂.

VII – a *trans*-1-carbamoyl-2-vinylcyclobutane motif – but with minimal regioselectivity issues.

Encouragingly, treatment of **19** with 10 mol% of Rh(esp)₂ or Rh₂(oct)₄ and stoichiometric amounts of PhI(OAc)₂ and MgO in CH₂Cl₂ provided the expected C–H insertion product **20** in 41% yield (Table 2, entries 1 and 2). Increasing the amount of catalyst to 20 mol% or performing the reaction in refluxing dichloromethane (DCE) led to improved yields up to 58% (entries 3 and 4). Replacing PhI(OAc)₂ with PhI(OPiv)₂ did not increase the efficiency of the C–H insertion process (entry 5). The modest yields observed for the formation of cyclic carbamate **20** further confirmed the low reactivity of cyclobutane C–H bonds towards catalytic C–H amination.

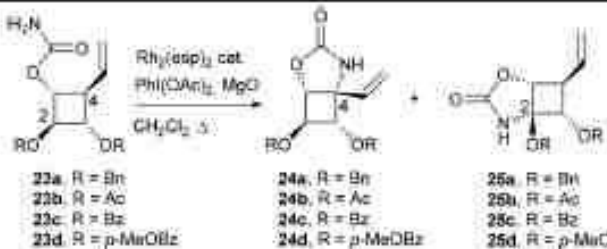
The C–H allylic bonds also provide an opportunity for performing C–H amination via π -allyl species. To apply the methodology recently developed by the group of White based on electrophilic Pd(η)/sulfoxide catalysis,¹⁹ alcohol **18** was converted into the corresponding *N*-tosylcarbamate **21** by treatment with TsNCO (Scheme 5). Under standard allylic C–H amination conditions using phenyl bis-sulfoxide/Pd(OAc)₂ and a stoichiometric amount of phenyl-benzoquinone (PhBQ), the desired *N*-tosylcarbamate **22** was obtained in only 9% yield (15% based on the recovered starting materials). In addition,

22 is obtained as a mixture with PhBQ since the two compounds are difficult to separate by flash chromatography. No improvement was obtained when the reaction was performed under an oxygen atmosphere or in the presence of additives including AcOH,²⁰ Na₂S₂O₈, PhI(OAc)₂ or Ag₂CO₃. To the best of our knowledge, this result is a very rare example of a C–H amination of a tertiary allylic C–H bond using White's methodology.²¹

Despite the modest yields observed in the model study, carbamate **23a** was synthesized by carbamoylation of alcohol **17**^{22a,b} and subjected to a Rh(η)-catalyzed C–H amination (Table 3, entry 1). Disappointingly, in contrast to previous results obtained with pyran or acyclic substrates,¹² the regioselectivity of insertion was strongly in favor of the methine group adjacent to the oxygen atom over the allylic C–H bond at C4. After an extensive study, the best results in terms of yields and regioselectivity were obtained when carbamate **23a** was treated with 20 mol% of Rh₂(esp)₂ and stoichiometric amounts of PhI(OAc)₂ and MgO in refluxing CH₂Cl₂.⁸ These reaction conditions led to a complete conversion of **23a** and to the desired allylic C–H insertion **24a** but in only 17% yield, carbamate **25a** being still the major product (56% yield). To overcome this unexpected obstacle, we designed a strategy to strongly disfavor the formation of the unwanted regioisomer **25**. Our objective was to reduce the electron density of the α -oxygenated C–H bond at C2 by using electron-withdrawing protecting groups instead of benzoyl groups. However, such a tactic may be seen as a double-edged sword since the presence of three electron-withdrawing groups around the cyclobutane ring may also reduce the reactivity of the C–H bond at C4. Acetate and benzoate esters were firstly selected as hydroxyl-protecting groups.

To fine tune the electronic environment around the reactive cyclobutane C–H bond, *para*-methoxybenzoate ester **23d** was also prepared as a close analogue of substrate **23c**. The esters **23b**, **23c** and **23d** were synthesized in 2 steps from carbamate **23a** by deprotection of the benzyl group followed by treatment with Al₂O₃, BzCl or *para*-methoxybenzoyl chloride (*p*-MeOBzCl) in the presence of pyridine (Scheme 6).

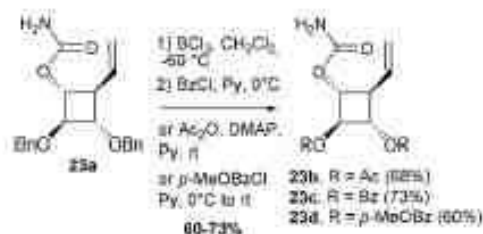
To our delight, the electron-withdrawing group strategy reached its goal, allowing complete regioselectivity towards the desired C–H insertion products **24** (Table 3, entries 2–6). As with substrate **23a**, the reaction time has to be relatively long (~24 h) to ensure total conversion of the starting material

Table 3 C–H amination of carbamates 23^a


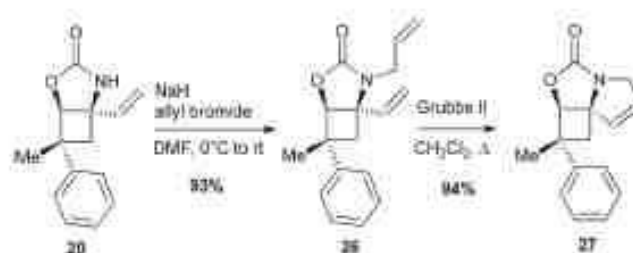
23a, R = Bn
 23b, R = Ac
 23c, R = Bz
 23d, R = *p*-MeOBz
 24a, R = Bn
 24b, R = Ac
 24c, R = Bz
 24d, R = *p*-MeOBz
 25a, R = Bn
 25b, R = Ac
 25c, R = Bz
 25d, R = *p*-MeOBz

Entry	Rh ₂ (esp) ₂ (mol%)	Reaction time (h)	R	δ(H2) ppm ^b	δ(H4) ppm ^b	24 ^c	25 ^c	23 ^d
1	20	27	Bn	3.95	2.48	17%	56%	—
2	15	8	Ac	5.09	2.65	26%	—	10%
3	15	24	Ac	5.09	2.65	31%	—	—
4	20	23	<i>p</i> -MeOBz	5.49	2.85	40%	—	12%
5	20	23	Bz	5.53	2.90	40%	—	10%
6 ^e	25	40	Bz	5.33	2.90	32%	—	33%

^a See the Experimental section for the experimental conditions. ^b From the ¹H NMR spectrum of compounds 23 recorded in CDCl₃. ^c Isolated yields. ^d Recovered after purification on a silica gel. ^e DCE was used instead of CH₂Cl₂.



Scheme 6 Synthesis of compounds 23.



Scheme 7 Model study (RCM reaction).

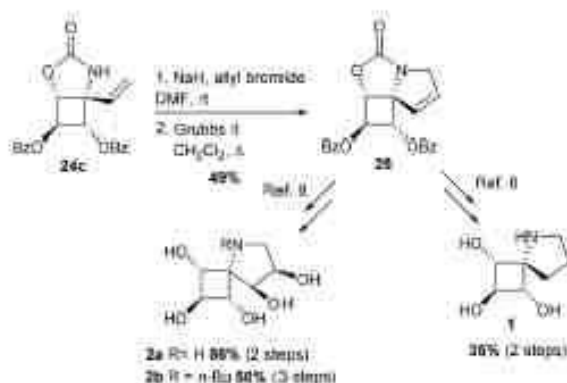
(entries 2 and 3) and acetate-protected carbamate **24b** was obtained in up to 31% yield. The use of the more electron-withdrawing benzoate group was found to increase the yield by ~20% (entries 3 and 5). In contrast to the results obtained in the model study (Table 3), reactions performed in DCE do not increase the yield of the process (entry 6). The addition of an electron-donating group to the benzoate phenyl ring had no impact on the yield of the C–H amination reaction and carbamate **24d** was obtained in 40% yield (entry 4). As shown by the ¹H NMR of compounds **23** (Table 3), the signals of H2 shifted downfield upon increasing the electron-withdrawing ability of the hydroxyl protecting groups, an observation consistent with a decrease of electron density around H2. The H2 chemical shifts correlated nicely with the yields of carbamates **24** and the level of regiocontrol achieved. As suggested by the downfield shifts of H4 protons from 2.48 ppm (R = Bn) to 2.90 ppm (R = Bz), the addition of two electron-withdrawing groups impacted also the electron density at C4 and thus the efficiency of the desired C–H amination reaction. Despite the modest yields observed, the electron-withdrawing group strategy was nonetheless efficient if one considers the complete regiocontrol achieved and the yields obtained with the related carbamate **19**, a substrate with minimal regioselectivity issues. In addition, the yields of the C–H amination reaction provided

the azaspiranic intermediate **24c** in quantities sufficient to complete the synthesis of the targeted iminosugars **1–2**. To pursue our synthetic goal, we took advantage of the readily available model substrate **26** obtained by *N*-allylation of **20** to evaluate the key RCM step. Pleasingly, the highly constrained cyclobutane-containing tricycle **27** was obtained in 94% yield using 5 mol% Grubbs II catalyst in refluxing CH₂Cl₂ (Scheme 7). This result provides a further example of the powerfulness of the RCM process considering the large additional ring strain generated by the 5 membered ring closure.

The same process was applied to carbamate **24c** with a similar efficiency for the RCM step (89% yield) to provide the 5-azaspiro[3.4]octane skeleton of our targets. The spiranic iminosugars **1–2** were then obtained in 2 or 3 steps from the common intermediate **28** thus generated (Scheme 8).⁸

Biological evaluation

The potential of the three DNJ analogues **1–2** was first evaluated for the treatment of cystic fibrosis. This life-threatening inherited disease is caused by a mutation in the gene for the protein Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR).²² Zavesca™ (*N*-Bu DNJ), a clinical candidate for the treatment of cystic fibrosis,^{22b} is able to act as a CFTR corrector



Scheme 8 Synthesis of spiranic iminosugars 1 and 2.

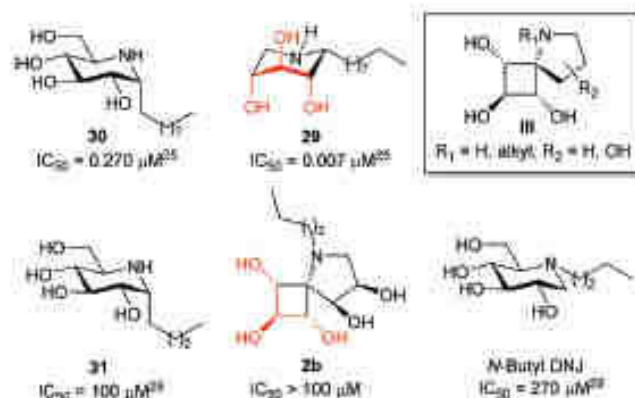


Fig. 6 Inhibition of GCase.

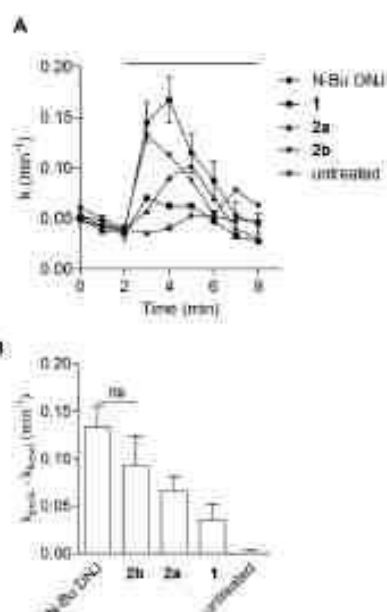


Fig. 5 (A) Rescue of functional F508del-CFTR activity: iodide efflux curves on untreated or iminosugar-treated F508del-CFTR stably transfected HeLa cells. Iodide effluxes were stimulated by forskolin/genistein as indicated by the horizontal bar above the traces. Each value represents the mean \pm SEM ($n = 4$). (B) Summary of the functional evaluation of F508del-CFTR: histograms represent the mean (\pm SEM) of four experiments obtained by the iodide efflux technique in CF cells untreated or treated for 4 h with 100 μM of iminosugar as indicated. A mixture of forskolin (10 μM) + genistein (50 μM) was used to activate CFTR. ns, not significant.

by inhibiting endoplasmic reticulum-resident trimming α -glucosidases and thus overcoming the processing defect of the mutant protein.²³ To evaluate the impact of a constrained iminosugar conformation on F508del-CFTR defective trafficking, the rescue of the F508del-CFTR function was assessed using the iodide efflux technique on CF cells treated for 4 hours with 100 μM of iminosugars (Fig. 5).²⁴ In these experiments, *N*-Bu DNJ was used as a reference compound with regard to its therapeutic potential. Results presented in Fig. 5A show the

rescue of the F508del-CFTR function by *N*-Bu DNJ but also by *N*-butyl spiranic iminosugar 2b and to a less extent by 2a. The presence of a butyl chain and of more than three hydroxyl groups was found to play an important role since the best corrector of the spiranic series, iminosugar 2b, displayed an F508del-CFTR activity rescue not significantly different from the *N*-Bu DNJ-induced one.

In our previous study on Gaucher disease, a rare genetic disorder caused by the deficiency of β -glucocerebrosidase (GCase), we identified α -1-*C*-nonyl-iminoxylitol (29) as a promising lead for a pharmacological chaperone therapy (Fig. 6).²⁵ This therapeutic strategy is based on the use of competitive inhibitors capable of enhancing GCase residual hydrolytic activity at sub-inhibitory concentrations.^{26,27} Reversible competitive inhibitors are indeed believed to modify and/or stabilize the three-dimensional structure of the deficient but still catalytically active glycosidase, preventing its premature degradation by the endoplasmic reticulum quality-control system before trafficking to lysosomes.²⁷ α -1-*C*-Nonyl-iminoxylitol (29) was found to be a very specific nanomolar inhibitor of GCase.²⁵ It was hypothesized that the qualitative leap in inhibitory potency between 29 and 30,²⁵ the corresponding analogue in the *D*-gluco series, was due to a piperidine ring inversion from a classical ⁴*C*₁(*D*) to a ⁵*C*₄(*D*) conformation in which all hydroxyl groups are axial and the alkyl chain is equatorial.^{25,28,29}

In a preliminary study, we evaluate whether further improvement of the activity might be gained for structures of type III that may be considered constrained mimetics of iminosugar 29 with the hydroxyl groups in pseudo axial orientation. Considering that the presence of an alkyl chain is important for GCase inhibitory activity but cytotoxicity may be associated with long alkyl chain iminosugar derivatives, first preliminary inhibitory assays were performed with spiro-iminosugar 2b (Fig. 6). This compound was found to display weak inhibitory activity ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$) and showed no significant improvement in the inhibition of GCase relative to the corresponding analogues in the *D*-gluco series, α -1-*C*-butyl DNJ (31)²⁹ and *N*-butyl DNJ (ZavescaTM).

Conclusions

In conclusion we have developed a synthetic route to conformationally constrained iminosugars based on four-membered ring-containing spirocycles. The key step of our strategy was the formation of the pivotal quaternary C–N bond of the 5-azaspiro[3.4]octane skeleton by way of Rh(II)-catalyzed C(sp³)-H amination. In addition to the goal of developing a new class of bioactive iminosugars, our aim was to explore the limits of this powerful stereospecific process with a series of substrates. The main anticipated challenge was to secure a high level of regioselectivity from polyoxygenated substrates with a high density of activated α -etheral C–H bonds. An additional and rather unexpected issue was found to be the low reactivity of cyclobutane C–H bonds towards catalytic C–H amination, which led to modest yields and unusual regioselectivity. A complete stereocontrol could be nevertheless achieved by using a combination of electron-withdrawing and activating groups. The mere introduction of a vinylic group was indeed not sufficient to reach high regioselectivity even though insertion into allylic C–H bonds has been described to be favoured over α -etheral C–H bonds. Consequently, electron-withdrawing protecting groups were required to reduce the electron density at the undesired C–H insertion site. First preliminary biological evaluations of the potential of the synthesized spiro-iminosugars for the treatment of Gaucher disease and cystic fibrosis were performed, which led to the identification of a new class of CFTR correctors.

Experimental section

Tetrahydrofuran (THF) was dried by passing through an activated alumina column under Ar or distilled over Na/benzophenone under Ar. Dichloromethane (CH₂Cl₂) and dichloroethane (DCE) were distilled over CaH₂ under Ar. Pyridine and triethylamine were distilled over KOH under Ar and stored over KOH. Dried DMF was purchased from Sigma-Aldrich. All the reactions were performed in standard glassware under Ar unless otherwise specified. Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230–400 mesh, 0.040–0.063 mm) purchased from E. Merck or using an automatic flash chromatography device. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ purchased from E. Merck. IR spectra (cm⁻¹) were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One spectrophotometer. NMR spectra were recorded on 300 MHz or 400 MHz spectrometers with solvent peaks as the reference. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The ¹H and ¹³C signals were assigned by 2D experiments (COSY, HSQC, HMBC). For convenience, the assignment of ¹H and ¹³C for all the molecules were based on the same numbering (see the ESI†). ESI-HRMS mass spectra were recorded on a TOF-spectrometer. Specific rotations were determined at room temperature (20 °C) on a Perkin-Elmer 241 polarimeter for sodium (λ =

589 nm). Rh₂(esp)₂ (CAS: 819050-89-0), Rh₂(OAc)₄ (CAS: 15956-28-2), Rh₂(oct)₄ (CAS: 73482-96-9) and Rh₂(tpa)₄ (CAS: 142214-04-8) were purchased from Sigma-Aldrich.

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclobutyl)acetate (5)

To a solution of alcohol 4⁷⁴ (200 mg, 0.54 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) were added TBSCl (122 mg, 0.81 mmol, 1.5 equiv.), DMAP (33 mg, 0.27 mmol, 0.5 equiv.) and Et₃N (0.15 mL, 1.08 mmol, 2 equiv.). The solution was stirred for 18.5 h. Water was added and the product was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:19) to afford the desired cyclobutane 5 (209 mg, 90%) as a pale yellow oil.

*R*_f 0.26 (EtOAc/petroleum ether, 1:19), [α]_D²⁰ +0.5 (*c* 1.0, CHCl₃), IR (film) 1733, 1097, 835 cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.28 (m, 10H, Ph), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.83 (m, 1H, H-2), 3.65 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.49 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.57 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H-1'a), 2.50 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H, H-1'b), 2.17 (m, 1H, H-4), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (CO), 138.4 (Cq-Ar), 138.2 (Cq-Ar), 128.42 (2 CH-Ar), 128.40 (2 CH-Ar), 127.8 (4 CH-Ar), 127.70 (CH-Ar), 127.67 (CH-Ar), 86.0 (C-2), 77.3 (C-1 or C-3), 71.6 (2 CH₂Ph), 71.1 (C-1 or C-3), 60.5 (CH₂CH₃), 41.2 (C-4), 36.3 (C-1'), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃), HRMS (ESI) *m/z*: 507.250 [(M + Na)⁺, calcd for C₂₉H₄₀O₅SiNa: 507.254].

2-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclobutyl)ethanol (6)

LiAlH₄ (23 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of ester 5 (199 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.) in THF (2.3 mL), cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 2.5 h. After cooling to 0 °C, water (0.02 mL), 10% aqueous NaOH (0.03 mL) and water (0.05 mL) were successively added. The solution was stirred for 40 min at rt, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford the desired alcohol 6 (155 mg, 85%) as a colorless oil.

*R*_f 0.51 (EtOAc/petroleum ether, 1:3), [α]_D²⁰ -5 (*c* 1.0, CHCl₃), IR (film) 3449, 1061, 836 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.27 (m, 10H, Ph), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61–4.54 (m, 2H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-2), 3.67 (m, 2H, H-2'), 3.53 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.36 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 1.86–1.68 (m, 3H, H-4, H-1'), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (Cq-Ar), 137.9 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 86.0 (C-2), 77.8 (C-1 or C-3), 71.9 (C-1 or C-3), 71.8 (CH₂Ph), 71.7 (CH₂Ph), 61.9 (C-2'), 42.7 (C-4), 34.9 (C-1'),

25.8 (C(CH₃)₃), 17.9 (C(CH₃)₂), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), HRMS (ESI) *m/z* 465.241 [[M + Na]⁺, calcd for C₂₈H₃₄O₄SiNa: 465.243].

2-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclobutyl]ethyl sulfamate (7)

Preparation of sulfamoyl chloride: formic acid (0.78 mL, 20.7 mmol, 0.9 equiv.) was added slowly to chlorosulfonyl isocyanate (2 mL, 23.0 mmol, 1 equiv.) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 4.5 h. The solution was cooled at 0 °C and benzene (30 mL) was added. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give a white to brown solid of ClSO₂NH₂ (1.44 g, 40%) which was used without further purification.

IR (neat) 1374, 1174 cm⁻¹.

DMAP (91 mg, 0.75 mmol, 2 equiv.) followed by ClSO₂NH₂ (65 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv.) were added to a solution of **6** (165 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.8 mL). After 2 h of stirring, a second portion of DMAP (91 mg, 0.75 mmol, 2 equiv.) followed by ClSO₂NH₂ (65 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv.) were added. The solution was stirred for 15 h. Water (a few drops) was added and the solution was filtered. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford **7** (130 mg, 67%) as a colorless oil.

*R*_f 0.42 (EtOAc/petroleum ether, 1:3), [α]_D²⁰ +5 (c 0.9, MeOH), IR (film) 3355, 1359 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.27 (m, 10H, Ph), 4.75 (s, 2H, NH₂), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60–4.52 (m, 2H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.22 (m, 2H, H-2'), 3.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.53 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.39 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.07 (m, 1H, H-4), 1.84 (m, 2H, H-1'), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (Cq-Ar), 137.5 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 86.3 (C-2), 77.6 (C-1 or C-3), 72.3 (C-1 or C-3), 71.79 (CH₂Ph), 71.76 (CH₂Ph), 69.6 (C-2'), 41.1 (C-4), 31.6 (C-1'), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₂), -4.2 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), HRMS (ESI) *m/z* 544.212 [[M + Na]⁺, calcd for C₂₈H₃₀NO₆SSiNa: 544.216].

2-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxycyclobutyl]ethyl sulfamate (8)

MgO (10 mg, 0.25 mmol, 2.3 equiv.), Pd(OAc)₂ (39 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv.) and Rh₂(OAc)₂ (2.4 mg, 0.0055 mmol, 0.05 equiv.) were added to a solution of **7** (58 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in degassed CH₂Cl₂ (0.69 mL). The solution was stirred at rt for 7 h. After filtration through Celite, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 4:1) to afford **8** (15 mg, 32%) as a white solid.

*R*_f 0.25 (EtOAc/petroleum ether, 2:1), [α]_D²⁰ -8 (c 1.0, MeOH), IR (neat) 3386, 1385 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.40–7.22 (m, 5H, Ph), 4.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2'), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H2), 3.48 (m, 1H, H-1 or H-3),

3.40 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.12–1.87 (m, 2H, H-1'), 1.66 (m, 1H, H-4), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, 2 SiCH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 139.6 (Cq-Ar), 129.5 (2 CH-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 88.7 (C-2), 72.60 (C-1 or C-3), 72.57 (C-1 or C-3), 72.3 (CH₂Ph), 69.2 (C-2'), 44.0 (C-4), 32.5 (C-1'), 26.4 (C(CH₃)₂), 18.9 (C(CH₃)₂), -4.2 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), HRMS (ESI) *m/z* 454.169 [[M + Na]⁺, calcd for C₂₄H₃₀NO₆SSiNa: 454.169].

Ethyl 2-[(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(carbamoyloxy)cyclobutyl]acetate (9a)

Trichloroacetyl isocyanate (84 μL, 0.70 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of **4**^{2a} (218 mg, 0.59 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 7 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.3 mL) and K₂CO₃ (8 mg, 0.059 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred for 14 h. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired carbamate **9a** (203 mg, 84%) as a white solid.

*R*_f 0.45 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), [α]_D²⁰ = -12 (c 1.0, MeOH), IR (neat) 3440, 1723, 1666, cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.23 (m, 10H, Ph), 4.64–4.46 (m, 7H, 2 CH₂Ph, NH₂, H-3), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.94 (m, 1H, H-2), 3.55 (m, 1H, H-1), 2.65 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1H, H-1'a), 2.56 (dd, *J* = 16.1, 6.2 Hz, 1H, H-1'b), 2.27 (m, 1H, H-4), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 173.4 (CO), 158.8 (NCO), 139.4 (Cq-Ar), 139.2 (Cq-Ar), 129.38 (2 CH-Ar), 129.35 (2 CH-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.9 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 83.8 (C-2), 77.9 (C-1), 73.2 (C-3), 72.7 (CH₂Ph), 72.3 (CH₂Ph), 61.7 (CH₂CH₃), 40.4 (C-4), 36.8 (C-1'), 14.5 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 436.172 [[M + Na]⁺, calcd for C₂₃H₂₃NO₆Na: 436.173].

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)cyclobutane-1,2-diyl diacetate (9b)

Pd(OH)₂/C 20% (15 mg) and HCO₂H (2 drops) were added to a solution of **9a** (95 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in EtOH (3 mL). The solution was placed under a H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (25 h). The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in pyridine (6 mL) and Ac₂O (1.7 mL) was added. The solution was stirred at rt for 17 h. The solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1 to 2:1) to afford the desired ester **9b** (66 mg, 90%) as a white solid.

*R*_f 0.31 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1), [α]_D²⁰ = +2 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3474, 1725, 1225 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.02 (br s, 2H, NH₂), 4.68 (dd, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.61 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃),

2.72 (m, 2H, H-1'), 2.38 (m, 3H, H-4), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (CO), 170.4 (CO), 170.0 (CO), 155.8 (NCO), 74.4 (C-2), 70.7 (C-1 or C-3), 70.0 (C-1 or C-3), 60.7 (CH₂CH₃), 38.9 (C-4), 35.4 (C-1'), 20.8 (2 CH₃), 14.2 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 340.099 [[M + Na]⁺], calcd for C₁₇H₁₉NO₆Na: 340.100.

General procedure A for C–H amination of carbamates (Tables 1–3)

MgO (2.3 equiv.), PhI(OAc)₂ (1.4 equiv.) and catalyst (2 mol%–20 mol%) were added to a solution of carbamate (1 equiv., 0.2 mmol) in degassed CH₂Cl₂, DCE or benzene (1.8 mL). The solution was refluxed (CH₂Cl₂, DCE) or heated at 60 °C (benzene). After cooling, the solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

Ethyl 2-((1*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxo-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-yl)acetate (11a) (Table 1, entries 1–3)

According to general procedure A, 11a was obtained as a white solid after flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1).

*R*_f 0.22 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), [α]_D²⁰ –25 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3286, 1757, 1730 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.24 (m, 10H, Ph), 5.61 (s, 1H, NH), 4.62–4.48 (m, 3H, CH₂Ph), 4.48–4.41 (m, 2H, CH₂Ph, H-3), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.00 (dd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H, H-1), 2.56 (dd, *J* = 16.0, 5.9 Hz, 1H, H-1'a), 2.44 (dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1H, H-1'b), 2.33 (m, 1H, H-4), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (CO), 158.7 (NCO), 137.4 (Cq-Ar), 136.9 (Cq-Ar), 128.69 (2 CH-Ar), 128.66 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.8 (2 CH-Ar), 91.7 (C-2), 80.8 (C-1 or C-3), 75.8 (C-1 or C-3), 72.8 (CH₂Ph), 65.8 (CH₂Ph), 61.0 (CH₂CH₃), 42.3 (C-4), 34.7 (C-1'), 14.3 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 434.154 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₇H₃₂NO₆Na: 434.157.

Ethyl 2-(*N*-tertbutyloxycarbonyl-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxo-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-yl)acetate (12)

Boc₂O (83 mg, 0.38 mmol, 2 equiv.), Et₃N (53 μL, 0.38 mmol, 2 equiv.) and DMAP (7 mg, 0.057 mmol, 0.3 equiv.) were added to a solution of 11a (78 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL). The solution was stirred for 3 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (6 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the desired bicyclic compound 12 (82 mg, 84%) as a white solid.

*R*_f 0.56 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), [α]_D²⁰ –42 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 1816, 1736 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.24 (m, 10H, Ph), 4.78 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.36 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.09–4.02 (m, 1H, H-1 or H-3),

2.50 (m, 1H, H-1'a), 2.41–2.27 (m, 2H, H-1'b, H-4), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (CO), 152.8 (NCO), 149.1 (NCO), 137.7 (Cq-Ar), 136.4 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 127.8 (2 CH-Ar), 94.3 (C-2), 84.2 (C(CH₃)₃), 80.2 (C-1 or C-3), 73.1 (CH₂Ph), 72.8 (C-1 or C-3), 66.4 (CH₂Ph), 61.1 (CH₂CH₃), 42.3 (C-4), 34.5 (C-1'), 28.0 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 534.204 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₈H₃₃NO₆Na: 534.204.

Ethyl 2-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxycyclobutyl)acetate (13)

CS₂CO₂ (10 mg, 0.029 mmol, 0.2 equiv.) was added to a solution of 12 (83 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.) in EtOH (6 mL). The solution was stirred for 21 h and concentrated under reduced pressure. Water (2 mL) was added and pH was adjusted to 7 with 0.1 N HCl. The product was extracted with CH₂Cl₂ (5×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired cyclobutane 13 (57 mg, 72%) as a colorless oil.

*R*_f 0.49 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), [α]_D²⁰ –25 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3417, 1732, 1483 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.23 (m, 10H, Ph), 5.98 (br s, 1H, NH), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1 or H-3), 2.51 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 2H, H-1'), 2.24 (m, 1H, H-4), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (CO), 156.3 (NCO), 138.1 (Cq-Ar), 137.6 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.21 (CH-Ar), 128.17 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 89.3 (C(CH₃)₃ or C-2), 80.9 (C(CH₃)₃ or C-2), 77.7 (C-1 or C-3), 73.6 (C-1 or C-3), 72.6 (CH₂Ph), 65.7 (CH₂Ph), 60.8 (CH₂CH₃), 41.8 (C-4), 36.2 (C-1'), 28.3 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 508.223 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₇H₃₃NO₇Na: 508.231.

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(carbamoyloxy)cyclobutyl)acetate (14)

Trichloroacetyl isocyanate (35 μL, 0.29 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of 13 (109 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.7 mL) and K₂CO₃ (3 mg, 0.022 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred for 7.5 h. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford the desired carbamate 14 (101 mg, 85%) as a white solid.

R_f 0.13 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2), $[\alpha]_D^{20}$ -33 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3423, 2931, 1724, 1158 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.17 (m, 10H, Ph), 5.69 (br s, 1H, NH/Boc), 4.87 (br s, 2H, NH₂), 4.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.65 (m, 1H, CH₂Ph), 4.56–4.37 (m, 3H, CH₂Ph), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1 or H-3), 2.59–2.44 (m, 2H, H-1'), 2.38 (m, 1H, H-4), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (CO), 155.3 (2 NCO), 138.2 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (3 CH-Ar), 128.1 (3 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 89.3 (C-2), 79.8 (C(CH₃)₃), 78.5 (C-1 or C-3), 73.4 (C-1 or C-3), 73.0 (CH₂Ph), 65.9 (CH₂Ph), 60.8 (CH₂CH₃), 40.6 (C-4), 36.0 (C-1'), 28.3 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 551.210 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₆H₃₆N₂O₅Na: 551.236).

(1S,2S,3R,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclobutyl)methyl carbamate (16a)

Trichloroacetyl isocyanate (27 μL, 0.22 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of 15^{3a} (74 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred for 15 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.42 mL) and K₂CO₃ (2 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred for 23.5 h. Saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:3) to afford the desired carbamate 16a (76 mg, 93%) as a white solid.

R_f 0.41 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), $[\alpha]_D^{20}$ -2 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3353, 1720, 1331 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.16 (m, 10H, Ph), 4.64 (br s, 2H, NH₂), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.09 (m, 2H, H-1'), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-2), 3.59 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.41 (m, 1H, H-1 or H-3), 1.93 (m, 1H, H-4), 0.82 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, CH₃), 0.00 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8 (NCO), 138.2 (Cq-Ar), 138.1 (Cq-Ar), 128.54 (2 CH-Ar), 128.52 (2 CH-Ar), 127.92 (2 CH-Ar), 127.86 (4 CH-Ar), 86.0 (C-2), 74.7 (C-1 or C-3), 71.74 (CH₂Ph), 71.73 (CH₂Ph), 68.4 (C-1 or C-3), 63.9 (C-1'), 44.3 (C-4), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -4.5 (CH₃), -4.7 (CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 494.237 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₆H₃₇NO₅SiNa: 494.233).

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl methyl carbamate (16b)

HCl (2 M, 0.5 mL, 1.0 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of 16a (240 mg, 0.51 mmol, 1 equiv.) in MeOH (2 mL). The solution was stirred at rt for 2.5 h. NaHCO₃ was added and the solution was stirred for 5 min. Water was added and the product was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash

chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) to afford the desired alcohol 16b (155 mg, 85%) as a white solid.

R_f 0.16 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ -4 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3351, 1705, 1331 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.39–7.23 (m, 10H, Ph), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-1'), 3.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-2), 3.57 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.49 (m, 1H, H-1 or H-3), 1.92 (m, 1H, H-4), ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 159.8 (NCO), 139.6 (Cq-Ar), 139.4 (Cq-Ar), 129.36 (2 CH-Ar), 129.34 (2 CH-Ar), 129.0 (4 CH-Ar), 128.74 (CH-Ar), 128.70 (CH-Ar), 86.6 (C-2), 75.7 (C-1 or C-3), 72.6 (CH₂Ph), 72.2 (CH₂Ph), 68.9 (C-1 or C-3), 64.4 (C-1'), 45.5 (C-4), HRMS (ESI) *m/z* 380.145 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₀H₂₃NO₅Na: 380.147).

(1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((carbamoyloxy)methyl)cyclobutyl acetate (16c)

Ac₂O (1 mL) was added to a solution of 16b (68 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) in pyridine (5 mL). The solution was stirred at rt for 15 h. Water was added and the product was extracted with EtOAc (1×). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1) to afford the desired ester 16c (71 mg, 93%) as a white solid.

R_f 0.17 (EtOAc/petroleum ether, 1:1), $[\alpha]_D^{20}$ -5 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3363, 2923, 1738, 1238 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.24 (m, 10H, Ph), 4.71 (br s, 2H, NH₂), 4.63–4.55 (m, 4H, H-1 or H-3, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.28 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H, H-1'a), 4.18 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, H-1'b), 3.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-2), 3.66 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.13 (m, 1H, H-4), 2.03 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (CO), 156.7 (NCO), 138.0 (Cq-Ar), 137.8 (Cq-Ar), 128.59 (2 CH-Ar), 128.57 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.01 (CH-Ar), 127.98 (CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 82.7 (C-2), 74.7 (C-1 or C-3), 72.0 (CH₂Ph), 71.8 (CH₂Ph), 69.2 (C-1 or C-3), 63.6 (C-1'), 42.6 (C-4), 21.0 (CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 422.153 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₂H₂₅NO₅Na: 422.157).

(1S',2R',4S')-2-Methyl-2-phenyl-4-vinylcyclobutyl carbamate (19)

Trichloroacetyl isocyanate (0.11 mL, 0.94 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of 18³⁷ (135 mg, 0.72 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 15 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.8 mL) and K₂CO₃ (10 mg, 0.072 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred for 8 h. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:3) to afford the desired carbamate 19 (169 mg, 96%) as a white solid.

R_f 0.44 (EtOAc/toluene, 2:1), IR (neat) 3354, 1715, cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.27 (m, 2H, Ph), 7.24–7.14

(m, 3H, Ph), 5.99 (ddd, $J = 17.2$ Hz, 10.3, 6.6 Hz, 1H, H-1'), 5.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 5.08 (dt, $J = 17.5, 1.5$ Hz, 1H, H-2'a), 5.02 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, H-2'b), 4.92 (br s, 2H, NH₂), 3.14–3.01 (m, 1H, H-4), 2.20 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1a), 1.84 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1b), 1.46 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (NCO), 149.8 (Cq-Ar), 139.0 (C-1'), 128.5 (2 CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.1 (2 CH-Ar), 114.6 (C-2'), 78.0 (C-3), 45.7 (C-2), 42.7 (C-4), 32.8 (C-1), 24.5 (CH₃). HRMS (ESI) m/z 254.116 ([M + Na]⁺, calcd for C₁₄H₁₃NO₂N₂: 254.115).

(1R*,5R*,7R*)-7-Methyl-7-phenyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (20) (Table 2)

According to general procedure A, 20 was obtained as a white solid after flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3).

R_f 0.27 (EtOAc/toluene, 2:8), IR (film) 3281, 1750 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.30 (m, 2H, Ph), 7.29–7.15 (m, 3H, Ph), 6.49 (br s, 1H, NH), 5.90 (dd, $J = 17.2$ Hz, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.26 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H-2'a), 5.21 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-2'b), 4.97 (s, 1H, H-3), 2.81 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-1a), 2.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-1b), 1.55 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (NCO), 148.3 (Cq-Ar), 137.8 (C-1'), 128.9 (2 CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 125.3 (2 CH-Ar), 116.3 (C-2'), 86.5 (C-3), 59.7 (C-4), 45.5 (C-2), 43.6 (C-1), 26.3 (CH₃). HRMS (ESI) m/z 252.100 ([M + Na]⁺, calcd for C₁₄H₁₃NO₂N₂: 252.099).

(1S*,2R*,4S*)-2-Methyl-2-phenyl-4-vinylcyclobutyl tosylcarbamate (21)

p-Toluenesulfonyl isocyanate (184 μ L, 1.2 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of 18¹⁸ (227 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) in THF (3.2 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 10 min and then allowed to warm to rt. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at rt and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 2:8 to 2:3). Traces of *p*-toluenesulfonyl isocyanate residues were still present. The residue was dissolved in 150 mL of cyclohexane and then 150 mL of H₂O were added. The solution was stirred at rt overnight. The two layers were separated and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired *N*-tosylcarbamate 21 (405 mg, 87%) as a white solid.

R_f 0.25 (EtOAc/petroleum ether, 2:8), IR (film) 3241, 1740 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 7.30–7.21 (m, 2H, Ar), 7.21–7.12 (m, 1H, Ar), 7.09–7.01 (m, 2H, Ar), 5.96–3.80 (m, 1H, H-1'), 5.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 5.00–4.90 (m, 2H, H-2'), 3.09–2.92 (m, 1H, H-4), 2.46 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.19 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1a), 1.82 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1b), 1.38 (s, 3H, CH₃-Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.7 (NCO or Cq-Ar), 148.9 (NCO or Cq-Ar), 145.2 (NCO or Cq-Ar), 138.2 (C-1'), 135.8 (Cq-Ar), 129.8 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 124.9 (2 CH-Ar), 115.2 (C-2'), 80.4 (C-3), 45.6 (C-2), 42.3 (C-4), 32.5 (C-1), 24.6 (CH₃), 21.8 (CH₃). HRMS (ESI) m/z 408.126 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₂H₂₃NO₄SN₂: 408.124).

(1R*,5R*,7R*)-7-Methyl-7-phenyl-4-tosyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (22)

Phenyl-benzoquinone²⁰ (48.3 mg, 0.26 mmol, 1.05 equiv.) and 1,2-bis(phenylsulfonyl)ethane palladium(II) acetate (12.6 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv.) were added to a solution of *N*-tosylcarbamate 21 (96.4 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in degassed THF. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred 66 h at 45 °C. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl and then brine. The aqueous layer was extracted (4 \times) with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 15:85) to afford the desired product 21 (14 mg) contaminated with phenyl-benzoquinone. The yield of 21 (9%) was estimated by ¹H NMR analysis of the fraction containing 21 and PhBQ.

R_f 0.5 (EtOAc/petroleum ether, 1:9) IR (film) 1785 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 7.40–7.30 (m, 4H, Ar), 7.25–7.20 (m, 1H, Ar), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar), 6.04 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H, H-1'), 5.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2a'), 5.36 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-2a'), 4.87 (s, 1H, H-3), 3.00 (s, 2H, H-1), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.47 (s, 3H, CH₃-Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (NCO), 147.6 (Cq-Ar), 145.7 (Cq-Ar), 135.8 (C-1'), 135.6 (Cq-Ar), 130.3 (2 CH-Ar), 129.05 (2 CH-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 125.1 (2 CH-Ar), 119.0 (C-2'), 84.1 (C-3), 65.6 (C-4), 45.3 (C-2), 40.9 (C-1), 26.3 (CH₃), 21.9 (CH₃). HRMS (m/z 406.109 ([M + Na]⁺, calcd for C₂₂H₂₃NO₄SN₂: 406.108).

(1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutyl carbamate (23a)

Trichloroacetyl isocyanate (0.20 mL, 1.72 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of 17^{20a} (403 mg, 1.3 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3.7 mL) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (3.2 mL) and K₂CO₃ (18 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred at rt for 8 h. Saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (5 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford carbamate 23a (431 mg, 94%) as a white solid.

R_f 0.46 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), $[\alpha]_D^{20} +3$ (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3354, 1718, 1326, 1097 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.20 (m, 10H, Ph), 5.95 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.19 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-2'a), 5.09 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2'b), 4.72–4.42 (m, 7H, 2 CH₂Ph, NH₂, H-1 or H-3), 3.95 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-2), 3.60 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.48 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (NCO), 137.84 (Cq-Ar), 137.82 (Cq-Ar), 136.3 (C-1'), 128.52 (2 CH-Ar), 128.50 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (4 CH-Ar), 116.4 (C-2'), 82.6 (C-2), 77.1 (C-1 or C-3), 72.4 (C-1 or C-3),

71.62 (CH₂Ph), 71.57 (CH₂Ph), 46.3 (C-4), HRMS (ESI) *m/z* 376.148 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₃H₂₃NO₄Na: 376.152.

Debenzylation of 23a

BCl₃ (1 M in CH₂Cl₂, 14 mL, 14 mmol, 12 equiv.) was added to a solution of carbamate 23a (411 mg, 1.16 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -60 °C. The solution was allowed to warm slowly to rt overnight. MeOH/H₂O (20:1, 50 mL) was added and the solution was concentrated under reduced pressure. The process was repeated once. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 to 15:85) to afford (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate (169 mg, 84%) as a white solid.⁸

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl diacetate (23b)

Ac₂O (0.31 mL, 3.30 mmol, 6 equiv.) and DMAP (136 mg, 1.11 mmol, 2 equiv.) were added to a solution of (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate⁸ (96 mg, 0.55 mmol, 1 equiv., obtained by debenzoylation of 23a) in pyridine (5.5 mL). The solution was stirred at rt for 17 h. Et₂O (38 mL) was added and the organic layer was washed successively with 1% aqueous HCl (22 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (38 mL) and brine (38 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford 23b (115 mg, 81%) as a colorless oil.

*R*_f 0.33 (EtOAc/petroleum ether, 1:1), [α]_D²⁰ -9 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3374, 1728, 1220 cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.7 Hz, 1H, H-1'), 5.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2'b), 5.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.99–4.86 (br s, 2H, NH₂), 4.73 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.68 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.65 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 2.06 (s, 6H, CH₃), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.13 (CO), 170.10 (CO), 155.6 (NCO), 134.2 (C-1'), 117.3 (C-2'), 75.2 (C-2), 70.7 (C-1 or C-3), 69.9 (C-1 or C-3), 45.1 (C-4), 20.84 (CH₃), 20.80 (CH₃), HRMS (ESI) *m/z* 280.078 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₁H₂₃NO₆Na: 280.079.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl dibenzoate (23c)

BzCl (0.19 mL, 1.64 mmol, 4.6 equiv.) was added to a solution of (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate⁸ (62 mg, 0.36 mmol, 1 equiv., obtained by debenzoylation of 23a) in pyridine (3.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1 h. MeOH was added and the solution was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with water and 1 N HCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford cyclobutane 23c (118 mg, 87%) as a white solid.

*R*_f 0.25 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2), [α]_D²⁰ +40 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 3374, 1721, 1275 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, Ph), 7.62–7.53 (m, 2H, Ph), 7.49–7.40 (m, 4H, Ph), 6.12 (ddd, *J* = 17.2, 10.5,

6.5 Hz, 1H, H-1'), 5.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.34 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H-2'a), 5.23 (dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H-2'b), 5.16 (dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.96 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.76 (br s, 2H, NH₂), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.72 (CO), 165.67 (CO), 155.4 (NCO), 134.3 (C-1'), 133.5 (2 CH-Ar), 130.1 (3 CH-Ar), 130.0 (3 CH-Ar), 129.5 (Cq-Ar), 129.4 (Cq-Ar), 128.55 (CH-Ar), 128.54 (CH-Ar), 117.5 (C-2'), 75.6 (C-2), 71.0 (C-1 or C-3), 70.6 (C-1 or C-3), 45.8 (C-4), HRMS (ESI) *m/z* 404.109 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₅H₂₉NO₆Na: 404.110.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl bis(4-methoxybenzoate) (23d)

p-Anisoyl chloride (0.22 mL, 1.59 mmol, 4.6 equiv.) was added to a solution of (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate⁸ (60 mg, 0.35 mmol, 1 equiv., obtained by debenzoylation of 23a) in pyridine (3.5 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with ice and diluted with Et₂O. The product was extracted with Et₂O (4×). The combined organic layer was washed with 1 N HCl until pH 5, water, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 2:3) to afford the desired cyclobutane 23d (110 mg, 72%) as a white solid.

*R*_f 0.19 (EtOAc/petroleum ether, 2:3), [α]_D²⁰ +85 (c 1.0, CHCl₃), IR (film) 1712, 1604, 1251, 1167, 1095 cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, Ph), 6.95–6.87 (m, 4H, Ph), 6.11 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-1'), 5.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2'b), 5.12 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.93 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.80 (br s, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (m, 1H, H-4), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.42 (Cq-OCH₃ or CO), 165.36 (Cq-OCH₃ or CO), 163.8 (2 Cq-OCH₃ or CO), 155.5 (NCO), 134.4 (C-1'), 132.2 (2 CH-Ar), 132.1 (2 CH-Ar), 121.83 (Cq-Ar), 121.77 (Cq-Ar), 117.3 (C-2'), 113.80 (2 CH-Ar), 113.78 (2 CH-Ar), 75.3 (C-1 or C-2 or C-3), 71.1 (C-1 or C-2 or C-3), 70.3 (C-1 or C-2 or C-3), 55.59 (OCH₃), 55.58 (OCH₃), 45.9 (C-4), HRMS (ESI) *m/z* 464.130 [[M + Na]⁺], calcd for C₂₇H₃₃NO₈Na: 464.132.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-Bis(benzyloxy)-5-vinyl-2-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (24a) and (1*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-5,6-bis(benzyloxy)-7-vinyl-2-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (25a) (Table 3, entry 1)

According to general procedure A, compounds 25a and 24a were obtained as pale yellow oils after flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2).

Compound 25a. *R*_f 0.48 (EtOAc/toluene, 1:3), [α]_D²⁰ -7 (c 0.6, CHCl₃), IR (film) 3272, 1760 cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.26 (m, 10H, Ph), 5.86 (m, 1H, H-1'), 5.57 (br s, 1H, NH), 5.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-2'a), 5.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-2'b), 4.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.02 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H, H-1 or H-3), 2.68 (m, 1H, H-4),

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2 (NCO), 137.2 (Cq-Ar), 136.8 (Cq-Ar), 134.3 (C-1'), 128.76 (2 CH-Ar), 128.72 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 117.4 (C-2'), 91.1 (C-3), 81.0 (C-1 or C-3), 76.4 (C-1 or C-3), 72.5 (CH_2Ph), 65.9 (CH_2Ph), 49.0 (C-4), HRMS (ESI) m/z 374.136 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 374.136.

Compound 24a. R_f 0.45 (EtOAc/petroleum ether, 1:2), $[\alpha]_D^{20} +54$ (c 1.0, CHCl_3), IR (film) 3279, 1755 cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.24 (m, 10H, Ph), 5.81 (dd, $J = 17.3$, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.71 (br s, 1H, NH), 5.24 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-2'a), 5.22 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-2'b), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.11 (dd, $J = 5.3$, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-1 or H-3), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (NCO), 137.1 (Cq-Ar), 136.9 (Cq-Ar), 136.2 (C-1'), 128.74 (2 CH-Ar), 128.73 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.24 (2 CH-Ar), 128.21 (2 CH-Ar), 116.7 (C-2'), 84.2 (C-2), 81.3 (C-1 or C-3), 78.9 (C-1 or C-3), 72.22 (CH_2Ph), 72.21 (CH_2Ph), 62.1 (C-4), HRMS (ESI) m/z 374.148 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 374.136.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-Oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl diacetate (24b) (Table 3, entry 3)

According to general procedure A, compound 24b was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 2:1).

R_f 0.46 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1), $[\alpha]_D^{20} +57$ (c 1.0, CHCl_3), IR (film) 3293, 1747, 1220 cm^{-1} , ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dd, $J = 17.3$, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.99 (s, 1H, NH), 5.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-2'a), 5.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2'b), 5.15 (dd, $J = 5.8$, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.08 (dd, $J = 5.8$, 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.62 (dd, $J = 3.5$, 1.7 Hz, 1H, H-3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (CO), 169.4 (CO), 158.8 (NCO), 134.9 (C-1'), 118.1 (C-2'), 78.4 (C-3), 76.9 (C-2), 74.4 (C-1), 62.6 (C-4), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3), HRMS (ESI) m/z 278.063 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{Na}$: 278.064.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-Oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl dibenzoate (24c) (Table 3, entries 5 and 6)

According to general procedure A, compound 24c was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:7 to 1:6).

R_f 0.48 (EtOAc/toluene, 1:3), $[\alpha]_D^{20} +97$ (c 1.0, CHCl_3), IR (film) 3321, 1762, 1722, 1248 cm^{-1} , ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12–8.04 (m, 4H, Ph), 7.65–7.56 (m, 2H, Ph), 7.51–7.43 (m, 4H, Ph), 6.20 (dd, $J = 17.3$, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.96–5.90 (br s, 1H, NH), 5.54 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-2'a), 5.50–5.43 (m, 3H, H-1, H-2, H-2'b), 4.85 (dd, $J = 2.8$, 2.0 Hz, 1H, H-3), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.6 (CO), 165.2 (CO), 158.8 (NCO), 135.0 (C-1'), 134.0 (CH-Ar), 133.9 (CH-Ar), 130.2 (2 CH-Ar), 130.1 (2 CH-Ar), 128.82 (Cq-Ar), 128.78 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (Cq-Ar), 118.2 (C-2'), 78.7 (C-3), 77.6 (C-1 or C-2), 75.1 (C-1 or C-2), 63.0 (C-4), HRMS (ESI) m/z 402.094 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$: 402.095.

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-Oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl bis(4-methoxybenzoate) (24d) (Table 1, entry 4)

According to general procedure A, compound 24d was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:4).

R_f 0.27 (EtOAc/toluene, 1:4), $[\alpha]_D^{20} +144$ (c 1.0, CHCl_3), IR (film) 3326, 1761, 1716, 1605, 1250, 1168, 1100 cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, Ph), 8.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ph), 6.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H, Ph), 6.19 (dd, $J = 17.3$, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.88 (br s, 1H, NH), 5.53 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.47–5.38 (m, 3H, H-1 or H-3, H-2, H-2'b), 4.82 (dd, $J = 3.1$, 1.5 Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.3 (Cq- OCH_3 or CO), 164.9 (Cq- OCH_3 or CO), 164.2 (Cq- OCH_3 or CO), 164.1 (Cq- OCH_3 or CO), 158.8 (NCO), 135.2 (C-1'), 132.3 (2 CH-Ar), 132.2 (2 CH-Ar), 121.1 (Cq-Ar), 120.8 (Cq-Ar), 118.0 (C-2'), 114.04 (2 CH-Ar), 113.96 (2 CH-Ar), 78.8 (C-1 or C-2 or C-3), 77.4 (C-1 or C-2 or C-3), 75.0 (C-1 or C-2 or C-3), 63.0 (C-4), 55.65 (OCH_3), 55.64 (OCH_3), HRMS (ESI) m/z 462.310 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$: 462.316.

(1*R*,5*R*,7*R*)-4-Allyl-7-methyl-7-phenyl-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (26)

NaH (60% in oil, 11.5 mg, 0.29 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of carbamate 20 (55 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.9 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C and then 1 h at rt. An additional portion of DMF (0.4 mL) was added and allyl bromide (42 μL , 0.48 mmol, 2 equiv.) was added and the solution was stirred at rt for 2.5 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added, the solution was diluted with Et_2O and the product was extracted with Et_2O (4 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 8:92 to 10:90) to afford diene 26 (60 mg, 93%) as a colorless oil.

R_f 0.65 (EtOAc/petroleum ether, 3:7), IR (film) 1748 cm^{-1} , ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.30 (m, 2H, Ph), 7.35–7.15 (m, 3H, Ph), 6.01–5.85 (m, 1H, H-2'), 5.83 (dd, $J = 17.3$, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.34 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-2'a), 5.31–5.15 (m, 3H, H-2'b, H-3'), 4.84 (s, 1H, H-3), 4.07 (ddt, $J = 15.5$, 5.6, 1.4 Hz, 1H, H-1'a), 3.70 (dd, $J = 15.4$, 7.6 Hz, 1H, H-1'b), 2.82 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-1a), 2.47 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-1b), 1.49 (s, 3H, CH_3), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.8 (NCO), 147.4 (Cq-Ar), 135.7 (C-1'), 132.7 (C-2'), 127.9 (2 CH-Ar), 125.5 (CH-Ar), 124.3 (2 CH-Ar), 118.0 (C-3' or C-2'), 117.7 (C-3' or C-2'), 82.7 (C-3), 62.2 (C-4), 44.1 (C-2), 43.5 (C-1'), 39.1 (C-1), 25.3 (CH_3), HRMS m/z 292.129 $[[\text{M} + \text{Na}]^+]$, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$: 292.131.

(2*R*,2*aR*,8*aR*)-2-Methyl-2-phenyl-2,2a-dihydro-1*H*-cyclobuta-[d]pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-4(6*H*)-one (27)

A solution of Grubbs II catalyst (7.9 mg, 93 μmol , 0.05 equiv.) in degassed CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added to a solution of diene 26 (50 mg, 0.186 mmol, 1 equiv.) in degassed CH_2Cl_2 (2.5 mL). The solution was refluxed for 7 h. After cooling, the solution

was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:4) to afford compound 27 (42 mg, 94%) as a light brown cream solid.

R_f 0.32 (EtOAc/petroleum ether, 1:4), IR (film), 1756, 1343, 1044, 703 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.34 (m, 2H, Ph), 7.29–7.21 (m, 3H, Ph), 5.95 (dt, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.00 (dt, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1H, H-2'), 5.26 (s, 1H, H-3), 4.41 (dt, $J = 16.0, 2.1$ Hz, 1H, H-1'a), 3.99–3.88 (m, 1H, H-1'b), 2.64 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-1a), 2.45 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-1b), 1.50 (s, 3H, CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.9 (NCO), 148.5 (Cq-Ar), 129.9 (C-3'), 129.7 (C-2'), 128.9 (2 CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 125.4 (2 CH-Ar), 86.5 (C-3), 74.3 (C-4), 54.6 (C-1'), 45.6 (C-2), 42.9 (C-1), 25.5 (CH_3), HRMS m/z 264.096 [$[\text{M} + \text{Na}]^+$], calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$: 264.099.

(1S,2R,2aR,8aR)-4-oxo-2,2a,4,6-tetrahydro-1H-cyclobuta[d]pyrrolo[1,2-c]oxazole-1,2-diyl dibenzoate (28)

NaH (60%, 17 mg, 0.43 mmol, 1.05 equiv.) was added to a solution of compound 24c (156 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.) in DMF (1.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C and then 1 h at rt. Allyl bromide (72 μL , 0.82 mmol, 2 equiv.) was added and the solution was stirred at rt for 2 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added and the product was extracted with Et_2O (7%). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:4) to afford the corresponding diene (96 mg, 55%) as a colorless oil.* A solution of Grubbs II catalyst (5 mg, 57 μmol , 0.05 equiv.) in degassed CH_2Cl_2 (1 mL) was added to a solution of the diene (48 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in degassed CH_2Cl_2 (3.6 mL). The solution was refluxed for 5 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:7 to 2:3) to afford compound 28 (40 mg, 89%) as a cream solid.*

R_f 0.17 (EtOAc/petroleum ether, 1:4), $[\alpha]_D^{20} +127$ (c 1.0, CHCl_3), IR (film) 1765, 1721, 1247, 1066 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph), 7.64–7.56 (m, 2H, Ph), 7.51–7.42 (m, 4H, Ph), 6.17–6.09 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.61 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 1H, CH-O), 5.47 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, 1H, CH-O), 5.15 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H, CH-O), 4.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-1'a), 3.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-1'b), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5 (CO), 165.3 (CO), 163.4 (NCO), 133.9 (2 CH-Ar), 132.8 (C-2' or C-3'), 130.11 (2 CH-Ar), 130.10 (2 CH-Ar), 128.9 (2 Cq-Ar), 128.74 (2 CH-Ar), 128.71 (2 CH-Ar), 126.8 (C-2' or C-3'), 78.5 (CH-O), 77.9 (CH-O), 77.1 (C-4), 74.4 (CH-O), 55.7 (C-1), HRMS (ESI) m/z 414.093 [$[\text{M} + \text{Na}]^+$], calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$: 414.095.

Iodide efflux

The F508del-CFTR Cl^- channel activity was assayed by measuring the rate of iodide (^{125}I) efflux from HeLa cells stably transfected with F508del-CFTR as previously described.²² Time-dependent rates of ^{125}I efflux were calculated from the follow-

ing: $\ln(^{125}\text{I} \text{ at } t_1 / ^{125}\text{I} \text{ at } t_2) / (t_1 - t_2)$, where ^{125}I is the intracellular ^{125}I at time t , and t_1 and t_2 successive time points. Curves were constructed by plotting the rates of ^{125}I versus time. All comparisons were based on maximal values for the time-dependent rates ($k = \text{peak rates, min}^{-1}$), excluding the points used to establish the baseline ($k = \text{peak} - k \text{ basal, min}^{-1}$) (for more details see ref. 24).

Enzymatic inhibition assay

The enzyme used was CerezymeTM, the recombinant enzyme of the β -glucuronidase commercialized by Genzyme. The enzyme activity was measured in a 96-well plate: 13 μL of BTT buffer (pH 5.2), 2 μL of inhibitor solution in DMSO and 25 μL of enzyme solution in BTT buffer (pH 5.2, 0.1 mg mL^{-1}) containing 0.2% sodium taurocholate and 0.1% TX-100 were added. The plate was incubated at 37 °C for 30 min. Then 60 μL of substrate solution of 4-methylumbelliferyl β -D-glucoside in Mcllvaine buffer (pH 5.2, 4 mM) were added and the plate was incubated at 37 °C for 10 min. The reaction was stopped by the addition of glycine/NaOH buffer (pH 10.6, 100 mM, 150 μL), and the fluorescence of the released 4-methylumbelliferone was measured by the use of an excitation wavelength of 355 nm and an emission wavelength of 460 nm. Inhibition constants were generated for CerezymeTM using 2.4 mM substrate concentration for IC_{50} determination. The percentage of inhibition was plotted as a function of the logarithm of the inhibitor concentration. By means of a linear regression, the IC_{50} value for each compound was calculated from the value of the log of the inhibitor concentration corresponding to an inhibition of 50% of the enzyme activity.

Acknowledgements

The authors are grateful for the financial support from the Institut Universitaire de France (IUF), the CNRS (UMR 7509), the University of Strasbourg, the association Valnere La Mucopolysaccharidose and the International Centre for Frontier Research in Chemistry (icFRIC). P.-A. N. and R. H. thank the French Department of Research for their doctoral fellowships. We also thank Prof. A. Delgado (RUBAM, Institut de Quimica Avançada de Catalunya, Spain) for enzymatic inhibition assays and Eric Wimmer for assistance with synthetic work.

Notes and references

- For recent reviews on catalytic C–H amination, see: (a) C. G. Espino and J. Du Bois, in *Modern Rhodium-catalyzed Organic Reaction*, ed. P. A. Evans, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp. 379–416; (b) J. L. Roizen, M. E. Harvey and J. Du Bois, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 911–922; (c) P. Dauban and R. Dodd, in *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, ed. A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, pp. 55–92; (d) A. R. Dick and M. S. Sanford, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 2439–2463; (e) Z. Li and C. He, *Eur. J. Org. Chem.*,

- 2006, 4313–4322; (f) F. Collet, R. H. Dodd and P. Dauban, *Chem. Commun.*, 2009, 5061–5074; (g) P. Compain and S. Toumieux, in *Targets in Heterocyclic systems, Chemistry and Properties*, ed. O. A. Attanasi and D. Spinelli, SCI, Rome, 2007, vol. 11, pp. 338–364; (h) G. Dequierez, V. Pons and P. Dauban, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, 51, 7384–7395; (i) J. L. Jeffrey and R. Sarpong, *Chem. Sci.*, 2013, 4, 4092–4106; (j) J.-P. Wan and Y. Jing, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, 11, 2209–2222; (k) J. Buendia, G. Grellet and P. Dauban, *Adv. Organomet. Chem.*, 2015, 64, 77–118; (l) J. Du Bois, *Chemtracts*, 2005, 18, 1–13.
- 2 J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi and K. Itami, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, 51, 8960–9009.
- 3 R. Breslow and S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 6728–6729.
- 4 (a) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 6935–6936; (b) C. G. Espino and J. Du Bois, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 598–600.
- 5 A. Hitman and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 11510–11511.
- 6 (a) S. Toumieux, P. Compain and O. R. Martin, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 2155–2162; (b) S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin and M. Sellci, *Org. Lett.*, 2006, 8, 4493–4496; (c) E. Milczek, N. Boudet and S. Blakey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 47, 6825–6828; (d) B. M. Trout, B. M. O'Boyle, W. Torres and M. E. Ameriks, *Chem. – Eur. J.*, 2011, 17, 7890–7903; (e) S. Toumieux, P. Compain and O. R. Martin, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4731–4735; (f) M. S. T. Morin, S. Toumieux, P. Compain, S. Peyrat and J. Kalinowski-Tluscik, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 8531–8535.
- 7 For recent examples, see: (a) P.-A. Nocquet, D. Hazeldard, G. Gruntz and P. Compain, *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 6751–6757; (b) V. Chagnault, P. Compain, K. Lewinski, K. Ikeda, N. Asano and O. R. Martin, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 3179–3182; (c) P. Compain, C. Decroocq, J. Iehl, M. Holler, D. Hazeldard, T. Mena Barragan, C. Ortiz Mellet and J.-F. Nierengarten, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, 49, 5753–5756; (d) C. Bonduelle, J. Huang, T. Mena-Barragan, C. Ortiz Mellet, C. Decroocq, E. Etame, A. Heise, P. Compain and S. Lecommandoux, *Chem. Commun.*, 2014, 50, 3350–3352.
- 8 P.-A. Nocquet, R. Hensienne, J. Wencel-Delord, E. Wimmer, D. Hazeldard and P. Compain, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 9176–9180.
- 9 *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, ed. P. Compain and O. R. Martin, Wiley & Sons, Chichester, 2007.
- 10 For reviews, see: (a) B. G. Witchebster, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20, 645–651; (b) R. J. Nash, A. Kato, C.-Y. Yu and G. W. J. Fleet, *Future Med. Chem.*, 2011, 3, 1513–1521; (c) G. Horne and F. X. Wilson, *Prog. Med. Chem.*, 2011, 50, 135–176.
- 11 (a) In the course of our study, Schomaker *et al.* reported the silver-catalyzed C–H amination of a sulfamoyloxyethyl cyclobutane derivative in yields less than 31%, see: J. M. Alderson, A. M. Phelps, R. J. Scamp, N. S. Dolan and J. M. Shomaker, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 16720–16723; (b) K. B. Wiberg in *The Chemistry of Cyclobutanes*, ed. Z. Rappoport and J. F. Liebman, Wiley & Sons, Chichester, 2003, pp. 1–16.
- 12 (a) K. A. Parker and W. Chang, *Org. Lett.*, 2005, 7, 1785–1788; (b) S. M. Paradise and M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 2036–2039.
- 13 K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky and J. Du Bois, *Tetrahedron*, 2009, 65, 3042–3051.
- 14 J. J. Fleming, M. D. McReynolds and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 9964–9975.
- 15 Such a process has been recently described by Blakey *et al.* for the synthesis of pyrrolidine derivatives, see: A. R. Thornam, V. I. Martin and S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 2434–2435.
- 16 T. Ishizuka and T. Kumieda, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4185–4188.
- 17 For reviews on olefin metathesis of amine-containing systems, see: (a) P. Compain, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 1829–1846; (b) P. Compain and D. Hazeldard in *Synthesis of heterocycles by Metathesis reactions, Topics in Heterocyclic Chemistry*, ed. J. Prunet, Springer, 2015, DOI: 10.1007/7081_2014_139, in press.
- 18 M. Kimura, R. Mukai, T. Tamaki, Y. Horino and Y. Tamara, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4122–4123.
- 19 (a) K. J. Fraunhoffer and M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 7274–7276; (b) For a review, see: F. Liron, J. Obler, M. M. Lorion and G. Poli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 5863–5883.
- 20 F. Narez, F. Liron, G. Prestat, C. Mealli, A. Messaoudi and G. Poli, *Chem. – Eur. J.*, 2009, 15, 11078–11082.
- 21 Very recently, Nishikawa *et al.* reported some examples of Pd(n)-catalyzed C–H amination of tertiary allylic C–H bonds: Y. Nishikawa, S. Kimura, Y. Kato, N. Yamazaki and O. Hara, *Org. Lett.*, 2015, 17, 888–891.
- 22 (a) M. E. Hodson, *Respiration*, 2000, 67, 595–607; (b) A. Leonard, P. Lebecque, J. Dingemans and T. Leal, *J. Cystic Fibrosis*, 2012, 11, 231–236.
- 23 (a) C. Narez, S. Noel, M. Wilke, M. Rijvelds, H. Jorna, P. Melin, H. DeJonge and F. Becq, *FEBS Lett.*, 2006, 580, 2081–2086; (b) For examples of DNJ cluster-based CFTR correctors, see: P. Compain, C. Decroocq, A. Joosten, J. de Sousa, D. Rodriguez-Lucena, T. D. Butters, J. Bertrand, R. Clément, C. Boinot, F. Becq and C. Narez, *ChemBioChem*, 2013, 14, 2050–2058.
- 24 C. Narez, G. D. Heda, T. Jensen, I. Kogan, L. K. Hughes, C. Azanneau, R. Dérand, L. Bulteau-Pignoux, C. Li, M. Ramjessingh, H. Li, D. N. Sheppard, C. E. Bear, J. R. Riordan and F. Becq, *J. Cystic Fibrosis*, 2004, 3, 119–121.
- 25 P. Compain, O. R. Martin, C. Boucheron, G. Godin, L. Yu, K. Ikeda and N. Asano, *ChemBioChem*, 2006, 7, 1356–1359.
- 26 P. Compain, *Synlett*, 2014, 1215–1240.
- 27 For selected reviews on pharmacological chaperone therapy see: (a) J.-Q. Fan, in *Iminosugars: from Synthesis*

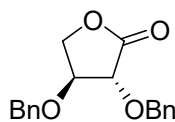
- to *Therapeutic Applications*, ed. P. Compain and O. R. Martin, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, pp. 225–247; (b) J.-Q. Fan, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003, **24**, 355–360; (c) Z. Yu, A. R. Sawkar and J. W. Kelly, *FERS J.*, 2007, **274**, 4944–4950; (d) G. Parenti, *EMBO Mol. Med.*, 2009, **1**, 268–279; (e) T. M. Wrodnigg and A. E. Stütz, *Curr. Enzyme Inhib.*, 2012, **8**, 47–99.
- 28 (a) F. Oulaidi, S. Front-Deschamps, E. Gallienne, E. Lesellier, K. Ikeda, N. Asano, P. Compain and O. R. Martin, *ChemMedChem*, 2011, **6**, 353–361; (b) W. Schönemann, E. Gallienne, P. Compain, K. Ikeda, N. Asano and O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 2645–2650.
- 29 L. Yu, K. Ikeda, A. Kato, I. Adachi, G. Godin, P. Compain, O. R. Martin and N. Asano, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 7736–7744.
- 30 Phenyl-benzoquinone is commercially available but can be prepared according to: Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Seiple, R. Gianatasio, M. Del Bel and P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 3292–3295.
- 31 W. Kamnouchi, B. Moreau, F. Beeq, A. Saleh, A. Davizani, C. Figarella and M. D. Merten, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999, **20**, 684–691.

Index des composés synthétisés

Structure du composé

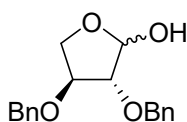
N° du composé

N° de page (partie théorique) | N° de page (partie expérimentale)



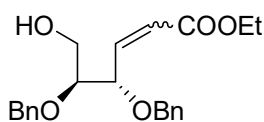
275

77 (ch.II) | 156 (p.e.)



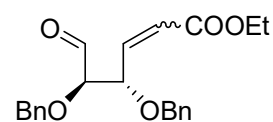
276

77 (ch.II) | 157 (p.e.)



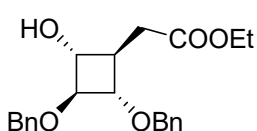
277

77 (ch.II) | 157 (p.e.)



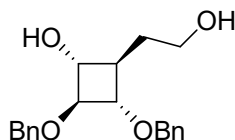
278

77 (ch.II) | 158 (p.e.)



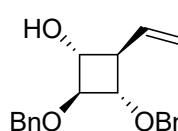
280

79 (ch.II) | 159 (p.e.)



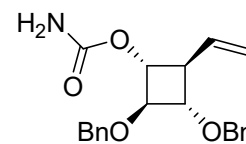
281

81 (ch.II) | 159 (p.e.)



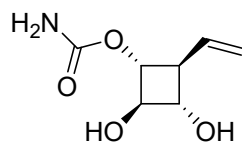
282

81 (ch.II) | 160 (p.e.)



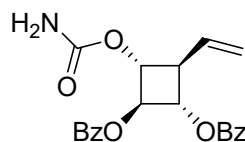
283

81 (ch.II) | 161 (p.e.)



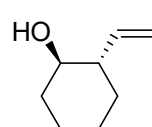
284

81 (ch.II) | 161 (p.e.)



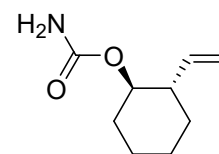
285

81 (ch.II) | 162 (p.e.)



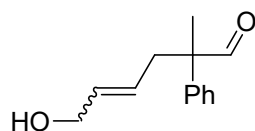
(+/-)-**289**

83 (ch.II) | 163 (p.e.)



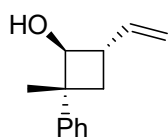
(+/-)-**291**

83 (ch.II) | 163 (p.e.)



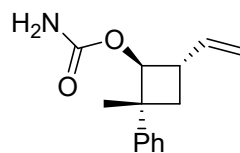
294

83 (ch.II) | 164 (p.e.)



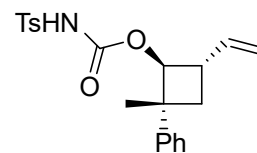
(+/-)-**295**

83 (ch.II) | 164 (p.e.)



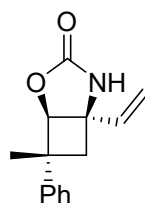
(+/-)-**298**

84 (ch.II) | 165 (p.e.)



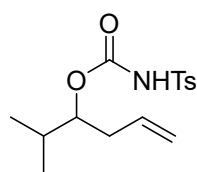
(+/-)-**299**

84 (ch.II) | 166 (p.e.)



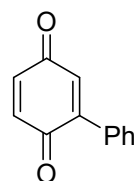
(+/-)-**317**

93 (ch.II) | 166 (p.e.)



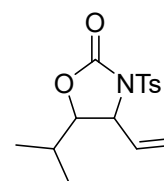
319

95 (ch.II) | 167 (p.e.)



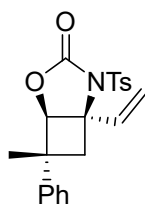
PhBQ

96 (ch.II) | 168 (p.e.)



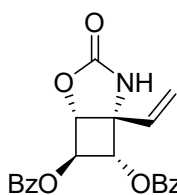
320

96 (ch.II) | 168 (p.e.)



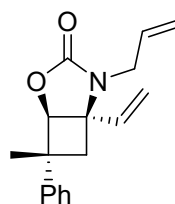
(+/-)-**321**

96 (ch.II) | 169 (p.e.)



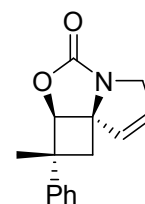
322

98 (ch.II) | 170 (p.e.)



(+/-)-**329**

102 (ch.II) | 171 (p.e.)



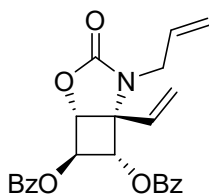
(+/-)-**330**

102 (ch.II) | 171 (p.e.)

Structure du composé

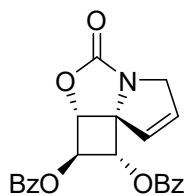
N° du composé

N° de page (partie théorique) | N° de page (partie expérimentale)



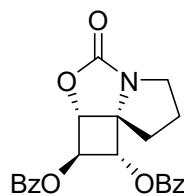
331

102 (ch.II) | 172 (p.e.)



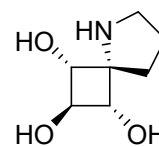
332

102 (ch.II) | 173 (p.e.)



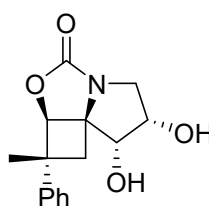
333

103 (ch.II) | 173 (p.e.)



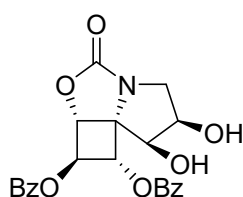
334

103 (ch.II) | 174 (p.e.)



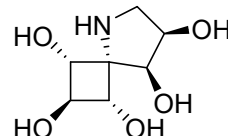
(+/-)-**336**

104 (ch.II) | 175 (p.e.)



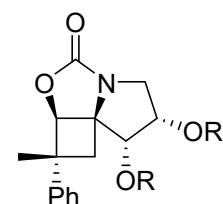
340

105 (ch.II) | 176 (p.e.)



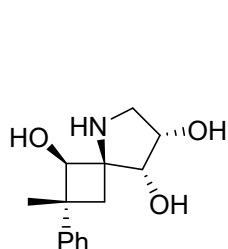
341

106 (ch.II) | 176 (p.e.)



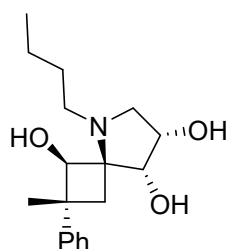
(R, R' = H, C₆H₁₃)
(+/-)-**343-345**

107 (ch.II) | 177 (p.e.)



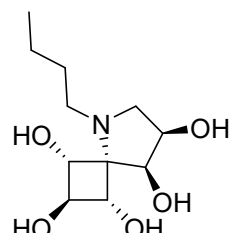
(+/-)-**347**

110 (ch.II) | 179 (p.e.)



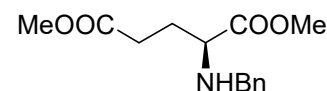
(+/-)-**348**

110 (ch.II) | 179 (p.e.)



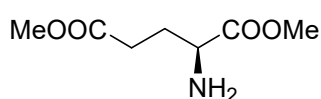
349

110 (ch.II) | 180 (p.e.)



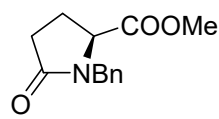
363

119 (ch.III) | 181 (p.e.)



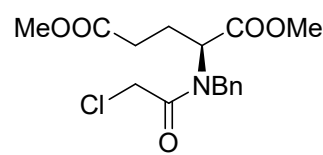
364

119 (ch.III) | 182 (p.e.)



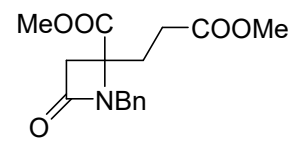
365

120 (ch.III) | 182 (p.e.)



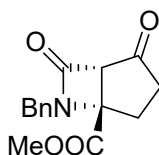
366

121 (ch.III) | 182 (p.e.)



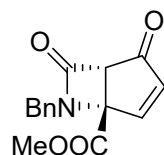
(+/-)-**352**

122 (ch.III) | 183 (p.e.)



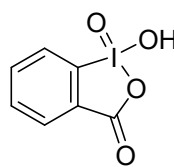
(+/-)-**355**

134 (ch.III) | 183 (p.e.)



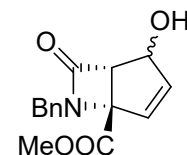
(+/-)-**356**

137 (ch.III) | 184 (p.e.)



IBX

138 (ch.III) | 185 (p.e.)



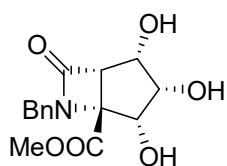
(+/-)-**421-422**

140 (ch.III) | 185 (p.e.)

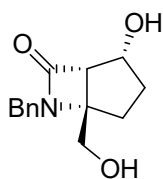
Structure du composé

N° du composé

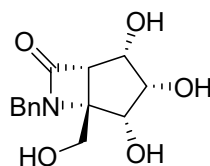
N° de page (partie théorique) | N° de page (partie expérimentale)



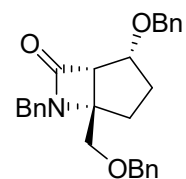
(+/-)-**429**
142 (ch.III) | 186 (p.e.)



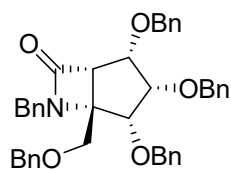
(+/-)-**432**
143 (ch.III) | 187 (p.e.)



(+/-)-**431**
144 (ch.III) | 188 (p.e.)



(+/-)-**433**
144 (ch.III) | 188 (p.e.)



(+/-)-**434**
144 (ch.III) | 189 (p.e.)

Nouvelles classes d'iminosucres bicycliques :

Approche synthétique des squelettes

5-azaspiro[3.4]octane et

6-azabicyclo[3.2.0]heptane

Résumé

Des études antérieures conduites par notre groupe ont permis d'identifier l' α -1-C-nonyl-1,5-didésoxy-1,5-imino-D-xylitol en tant que puissant inhibiteur de la β -glucosidase – enzyme impliquée dans la maladie de Gaucher. La conformation inhabituelle (chaise inversée) de ce composé nous a incités à étudier plus avant la relation entre conformation et activité biologique des iminosucres.

L'objectif de ces travaux de thèse consistait ainsi en la synthèse d'analogues conformationnellement contraints d'iminosucres. Dans un premier temps, trois spiro-iminosucres basés sur un squelette 5-azaspiro[3.4]octane ont été obtenus *via* une séquence comportant trois étapes clés : formation du cyclobutane par cyclisation radicalaire, introduction de l'azote par C-H amination et formation de la pyrrolidine par métathèse. Dans un second temps, une séquence a été développée pour la synthèse stéréodivergente d'iminosucres bicycliques accolés basés sur un squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane *via* l'enchaînement de deux étapes clés : formation de la structure azabicyclique par aldolisation de type Mukaiyama puis oxydation de la cétone résultante en énone.

Mots-clés : 5-azaspiro[3.4]octane, 6-azabicyclo[3.2.0]heptane, aldolisation de type Mukaiyama, bicycles accolés, C-H amination, conformation contrainte, glycomimétiques, iminosucres, spirocycles.

Abstract

Previous studies performed by our group led to the identification of α -1-C-nonyl-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-xylitol as a powerful inhibitor of β -glucocerebrosidase, the enzyme involved in Gaucher disease. This compound's unusual (inverted chair) conformation prompted us to further study the relationship between iminosugars' conformation and biological activity.

The aim of this PhD work was thus the synthesis of conformationally restricted iminosugar analogues. Firstly, three spiro-iminosugars based on a 5-azaspiro[3.4]octane scaffold were synthesized through a sequence including three key steps: cyclobutane formation by way of radical cyclisation, nitrogen introduction by mean of C-H amination and pyrrolidine formation by way of metathesis. Secondly, we developed a sequence dedicated to the stereodivergent synthesis of fused bicyclic iminosugars based on a 6-azabicyclo[3.2.0]heptane scaffold through a succession of two key steps: azabicyclic scaffold formation by mean of Mukaiyama aldol reaction followed by ketone to enone oxidation.

Keywords: 5-azaspiro[3.4]octane, 6-azabicyclo[3.2.0]heptane, C-H amination, fused bicycles, glycomimetics, iminosugars, Mukaiyama aldol reaction, restricted conformation, spirocycles.