



**HAL**  
open science

# Réactivité des glyconitriles vis-à-vis d'organométalliques : accès à des céto-C-glycosides précurseurs de C-glycoconjugués

Idriss Ella Obame

► **To cite this version:**

Idriss Ella Obame. Réactivité des glyconitriles vis-à-vis d'organométalliques : accès à des céto-C-glycosides précurseurs de C-glycoconjugués. Chimie organique. Le Mans Université, 2016. Français. NNT : 2016LEMA1042 . tel-02372800

**HAL Id: tel-02372800**

**<https://theses.hal.science/tel-02372800>**

Submitted on 20 Nov 2019

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

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

## Thèse de Doctorat

ELLA OBAME IDRISSE

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du  
grade de Docteur de l'Université du Maine  
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

**École doctorale :** Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire (3MPL)

**Discipline :** Chimie Fine

**Spécialité :** Chimie Organique

**Unité de recherche :** Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM), UMR CNRS 6283

**Soutenu le** 19 juillet 2016

## Réactivité des glyconitriles vis-à-vis d'organométalliques : Accès à des céto-C-glycosides précurseurs de C-glycoconjugués.

### JURY

Rapporteurs : **Nadège Lubin-Germain**, Professeur des Universités, Université de Cergy-Pontoise  
**Jean-Bernard Behr**, Professeur des Universités, Université de Reims Champagne-Ardenne

Directeur de Thèse : **Christine Saluzzo**, Professeur des Universités, Université du Maine

Co-encadrant de thèse : **Stéphane Guillaume**, Maître de conférences, Université du Maine

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans l'équipe Méthodologie et Synthèse Organique (MSO) de l'IMMM UMR 6283 à l'Université du Maine.

Je voudrai tout d'abord remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Je remercie Mme Nadège Lubin-Germain, professeur à l'université de Cergy-Pontoise  
Merci à Jean-Bernard Behr, professeur des universités Champagne Ardennes.

Mes remerciements s'adressent également à Mme Christine Saluzzo, Professeur des Universités et à Stéphane Guillaume Maître de Conférence tout deux à l'Université du Maine, qui en tant que directrice et Co-encadrant de thèse, m'ont suivie tout au long de ces trois années. Leur confiance, conseils et encouragements m'ont donné l'opportunité d'avancer avec sérénité dans mon travail. Je voudrai également les remercier pour la grande patience dont ils ont fait preuve au cours de cette période. Merci !

Je tiens à remercier Frédéric Legros pour son agréable personnalité, sa gentillesse, ses conseils tant sur le plan professionnel que social. Merci à lui d'avoir toujours eu du temps pour donner un conseil, apporter une petite aide.

Je voudrai également remercier Amélie Durand, Corentin Jacquemmoz, Emmanuelle Mebold et Patricia Gangnery qui m'ont apporté leur aide lors de la réalisation des différentes analyses RMN, HPLC et HRMS.

Je voudrai remercier toutes les autres personnes qui ont travaillé sur ce projet à savoir Nicolas Guisot, Rosanne Sillé et Roman Selim.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des membres de l'unité, pour l'ambiance, la bonne humeur permanente qui règne dans les locaux.

Merci à mes amis Baggio, Perez, Elaine, Alla, Tracy, Bim, Manuella, Gémael, Stency pour leur soutien...mais aussi à Marcell, Jamal, Haiten et Benjamin pour les parties de football et de Basketball qui sont deux de mes passions et grâce auxquelles j'ai souvent pu décompresser

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à ma famille. Merci à mon frère, ma sœur et à mon neveu Daniel, pour leur soutien, leurs blagues et pour les longues heures de rire au téléphone. Merci d'avoir toujours su trouvé les justes mots pour me soutenir.

Merci à ma chérie Katie, qui me supporte et me soutient depuis quelques années maintenant. Merci pour tout !

Comment terminer ce texte sans une pensée pour toi ? Tu as tellement fais pour moi que te dire «merci» me semble insuffisant, alors je te dis « Je t'aime maman».

## Abréviations et acronymes

<b>Ac</b>	Acétyle
<b>acac</b>	Acétylacétonate
<b>ACN</b>	Acétonitrile
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AIBN</b>	Azobis isobutyronitrile
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMP</b>	Adénosine 5'-monophosphate
<b>Ar</b>	Aryle
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	Di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
<b><i>n</i>-Bu</b>	<i>n</i> -butyle
<b>Bu</b>	Butyl
<b>Bn</b>	Benzyle
<b>Cat.</b>	Catalytique
<b>CI</b>	Concentration Inhibitrice
<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince
<b>CSII</b>	Perfusion sous-cutanée continue
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Acide méta-chloroperbenzoïque
<b>DAST</b>	Diéthylaminotrifluorure de soufre
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DID</b>	Diabète Insulino-dépendant
<b>DMDO</b>	Diméthylidioxirane
<b>DMF</b>	Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
<b>DPP-IV</b>	Dipeptidyl Peptidase-IV
<b>Dppf</b>	1,1-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
<b>DT1</b>	Diabète de Type 1
<b>DT2</b>	Diabète de Type 2
<b>EC<sub>50</sub></b>	Concentration Efficace Médiane

<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EDA</b>	Diazoacétate d'éthyle
<b>Eq</b>	Equivalent
<b>ESI</b>	Ionisation par électrospray
<b>Et</b>	Ethyle
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GIP</b>	Glucose-dependent Insulino Polypeptide
<b>GLP-1</b>	Glucagon-Like Peptide 1
<b>GP</b>	Glycogène Phosphorylase
<b>GP<sub>a</sub></b>	Glycogène Phosphorylase active
<b>GP<sub>b</sub></b>	Glycogène Phosphorylase inactive
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine Glyquée
<b>HMPA</b>	Héxaméthylphosphoramide
<b>HRMS</b>	Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
<b>IBX</b>	Acide 2-iodoxybenzoïque
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentration provoquant 50% d'inhibition
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>LDA</b>	Diisopropylamidure de lithium
<b>Me</b>	Méthyle
<b>MID</b>	Injection Multiple Quotidienne
<b>MM</b>	Masse Molaire
<b>MOM</b>	Méthoxyméthyle
<b>MS</b>	Spectrométrie de Masse
<b>nM</b>	nanoMolaire
<b>NMO</b>	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -Méthylmorpholine
<b>Nu</b>	Nucléophile
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORAC</b>	Oxygen Radical Absorbance Capacity
<b>PCC</b>	Pyridinium Chlorochromate
<b>Ph</b>	Phényle
<b><i>i</i>-Pr</b>	isopropyle
<b>Pyr</b>	Pyridine
<b>RAAS</b>	Insuline à action rapide

<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RHI</b>	Insuline Humaine Régulière
<b>RMGPb</b>	GP de muscle de lapin
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>SGLT</b>	Cotransporteur de Glucose Sodium Dépendant
<b>t.a.</b>	Température Ambiante
<b>Tf</b>	Triflate
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>Tm</b>	Capacité de Transport Maximale du Glucose
<b>TMSCN</b>	Cyanure de Triméthylsilyle
<b>TTMS</b>	Tris (triméthyl)silane

<b>Introduction Générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I- Le diabète de type-2 et les principales stratégies expérimentales.</b>	
I-Introduction. ....	5
II - Principaux type de diabètes : DT1 et DT2.....	6
III- Les principales classes thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2 .....	9
III-1. Les principaux agents anti-diabétiques disponibles.....	9
III.1.1 Les stimulateurs de sécrétion d'insuline .....	9
III.1.2 Les insulino-sensibilisateurs.....	10
III-1.3 Les molécules ciblant les incrétines .....	11
III.1.4. Les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases .....	12
IV- L'inhibition de la glycogène phosphorylase.....	13
IV-1. Introduction .....	13
IV-2. Les inhibiteurs glycosidiques de la GP .....	15
V- Les inhibiteurs de la SGLT-2.....	18
V-1 Introduction .....	18
V-2 L'inhibition de la SGLT-2 : pourquoi une cible thérapeutique ? .....	20
V-3 Les inhibiteurs de SGLT-2 .....	22
V-3.1. La phlorizine, premier inhibiteur de la SGLT-2 .....	22
V-3.2. Les composés <i>O</i> -glycosidiques .....	24
V-3.3. Les composés <i>C</i> -glycosidiques .....	27
a) Modifications du deuxième cycle aromatique ou de la substitution en C-4 .....	30
b) Modifications du cycle aromatique central et de sa substitution.....	33
c) Modifications au niveau du glucose .....	34
d) Autres analogues.....	36
<b>Chapitre II: Réactivité des glyconitriles vis-à-vis des organométalliques: Accès aux acyl-<i>C</i>-glycosides.</b>	
I- Rappels bibliographiques : méthodes de synthèse des céto- <i>C</i> -glycosides.....	38
I-1. Synthèse via des glycosides métallés .....	40

I-1.1. Synthèse via des Glycosyllithium.....	41
a) Addition directe .....	41
b) Transmétallation Sn/Li à partir de glycosyl stannanes .....	42
c) Synthèse à partir de glycosyl stannanes : transmétallation Sn/Cu.....	44
I-1.2. Synthèse à partir de glycosylmanganèse : formation de complexes de pyranosyl- et furanosylmanganèse pentacarbonyles .....	45
I-1.3. Synthèse via un glycosylsamarium : utilisation de glycopyranosylpyridylsulfones	47
I-1.2. Couplage réducteur catalysé au Nickel .....	49
I-2. Synthèse à partir de glycosyles électrophiles.....	51
I-2.1. Synthèse à partir d'aldéhydes .....	51
a) Addition de réactifs de grignard suivie d'une oxydation .....	51
b) Addition d'organoindium suivie d'une oxydation .....	53
I-2.2. Addition de réactifs de grignard sur les <i>N</i> -méthylbenzothiazolium .....	54
I-3. Autres réactions.....	55
I-3.1. Par formation d'un radical acylglucose issu d'une <i>N</i> -acyl oxazolidinone .....	55
I-3.2. Formation de $\beta$ -cétoesters.....	56
II- Synthèse des glyconitriles tétrabenzylés : rappels bibliographiques.....	58
II-1. Synthèse à partir d'halogénures de glycosides .....	58
II-1.1. Synthèse par voie ionique .....	59
a) Synthèse à partir des bromures de glycosides .....	59
b) Synthèse à partir de fluorures de glycosyles .....	61
c) Synthèse à partir d'iodures de glycosyles .....	63
II-1.2. Synthèses par voie radicalaire .....	65
II-2. Synthèse par substitution d'un acétate .....	66
II-3. Synthèse à partir de thioglycosyles .....	69
II-4. Synthèse par réduction des nitroalditols par $PCl_3$ .....	69
III- Nos travaux .....	71
III-1. Préparation des 1-cyano-1-désoxy- D-galacto et D-glucoypyranose.....	71
III-2. Réactivité des 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-galacto- et D-gluconitriles.....	74
III-2.1. Réactivité des glyconitriles envers les réactifs organozinciques .....	74
III-2.2. Vis-à-vis d'organomagnésiens .....	81
III-3. Synthèse des glyconitriles 2-hydroxylés .....	82
III-3.1. Rappel bibliographique.....	82

a) Synthèse par ouverture d'un époxyde .....	82
b) Synthèse à partir des sulfites cycliques.....	82
III-3-2 Synthèse des 2-hydroxyglyconitriles .....	83
a) Synthèse des glycols .....	84
b) Voie époxyde.....	84
c) A partir de sulfite cyclique .....	87
d) Réaction de substitution nucléophile sur un 1,2-diacétate.....	90
IV Etude de la réactivité des glyconitriles 43, 44 et 45 envers les réactifs de grignard et les organolithiens.....	99
IV-1 Addition des réactifs de Grignard.....	100
IV-2 Réactivité vis-à-vis d'un organocuprate .....	104
IV-3 Réactivité des d'organolithiens .....	105

### **Chapitre III: Application à la synthèse de C-glycoconjugués d'intêt biologique**

I-Synthèse des composés de la famille I.....	109
I-1. Transformations chimiques sur le composé modèle .....	109
I-1.1. Déprotection des hydroxyles .....	110
I-1.2. Réduction de la fonction cétone en alcool.....	111
a) Par hydrogénation catalytique .....	111
b) Par réduction via des borohydrures .....	112
- Réduction du substrat non protégé en C-2.....	112
- Réduction du substrat protégé en C-2 .....	116
α) Réduction du substrat acétylé .....	116
β) Réduction du substrat benzylé .....	117
I-1.3. -Accès aux composés mono et gem-difluoro-C-glycosides .....	119
a) Accès aux CF <sub>2</sub> - et CHF-glycosides : rappels bibliographiques.....	120
- Accès aux CF <sub>2</sub> -glycosides .....	120
- Accès aux CHF-glycosides.....	123
b) Etude modèle pour accéder au monofluoro- ou gem-difluoro-C-galactosides ...	124
I-2. Vers l'accès aux composés de la famille I .....	128
I-2.1. Synthèse des aglycones .....	129
I-2.2. Couplage avec les glyconitriles .....	132

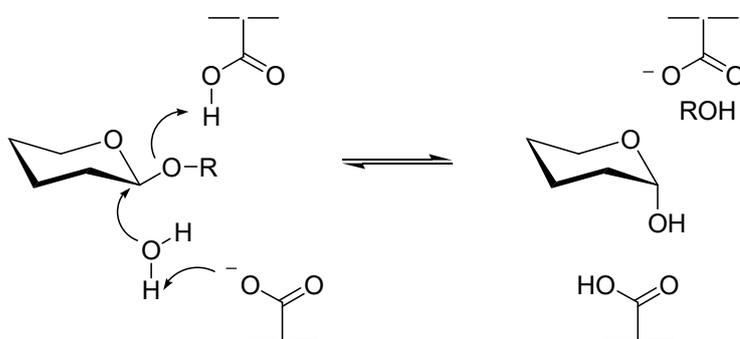
II-Synthèse des composés de la famille II .....	134
III-Synthèse des composés de la famille III.....	136
III-1. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un alcyne ou un nitrile .....	137
III.1.1. Généralités.....	137
III.1.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un dipolarophile glycosylé .....	137
III.2. Vers l'accès aux composés de la famille III .....	139
III.2.1 Synthèse des chlorures d'hydroximoyle .....	140
III.2.2. Synthèse de l'éthynyl- $\beta$ -C-glucoside.....	141
III.2.3. Cycloaddition [3+2].....	141
Conclusion générale.....	144
Partie Expérimentale.....	147

## **INTRODUCTION GENERALE**

Les glycoconjugués tels les glycoprotéines ou les glycolipides constituent une classe de molécules organiques importante car ils sont impliqués dans de nombreux processus biologiques à savoir l'inflammation, la transmission du signal, la fécondation, l'adhérence cellule-cellule et bactérie-cellule, la reconnaissance virus-cellule, la défense immunitaire<sup>1</sup>...

Pour les glycoconjugués *O*-glycosylés, leur inconvénient majeur est d'être sujet à l'hydrolyse acide ou enzymatique<sup>2</sup>, la partie osidique liée de manière covalente à un aglycone de type lipidique ou protéinique *via* l'atome d'oxygène anomérique libre ainsi la partie sucre, ce qui limite l'utilisation de tels composés en tant que principe actif (Schéma 1).

### Mécanisme 1



R = protéine ou lipide

### Mécanisme 2

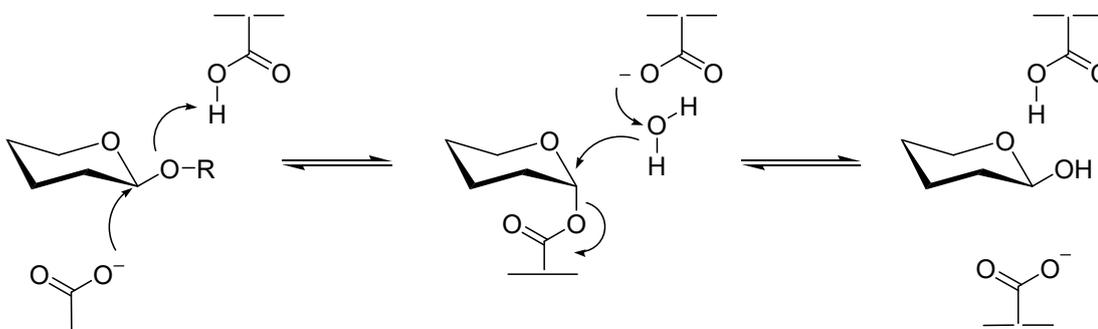


Schéma 1. Mécanismes d'hydrolyse via des glycosidases.<sup>3</sup>

Cette instabilité au sein du milieu physiologique due à la liaison glycosidique peut être éliminée en considérant non plus des *O*-glycoconjugués mais des *C*-glycoconjugués mimétiques plus stables, non sensibles aux hydrolyses acides ou enzymatiques. Ainsi, pour

<sup>1</sup> R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683-720

<sup>2</sup> E. C. K. Lai, S. A. Morris, I. P. Street, S. G. Withers, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1929-1937.

<sup>3</sup> D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11-18.

pallier à cet inconvénient majeur, depuis une quarantaine d'années, de nombreuses méthodes de synthèse de tels composés ont été développées.<sup>4,5,6,7,8,9</sup>

C'est ainsi que les C-glycoconjugués ont pris une place prépondérante dans le traitement de nombreuses maladies.

Récemment, certains de ces C-glycosides se sont illustrés dans les nouveaux traitements contre le diabète de type 2 notamment qui mettent en jeu l'inhibition du co-transporteur sodium/glucose dépendant de type 2 (SGLT-2) ou bien de la glycogène phosphorylase, deux cibles thérapeutiques très étudiées depuis ces dernières années.

A titre d'exemple, nous citerons les trois molécules qui sont commercialisés pour le traitement du diabète de type 2, à savoir la Dapagliflozine, la Canagliflozine et l'Empagliflozine, qui sont de puissant inhibiteur de la SGLT-2, et le meilleur inhibiteur de la glycogène phosphorylase à ce jour (Schéma 2).

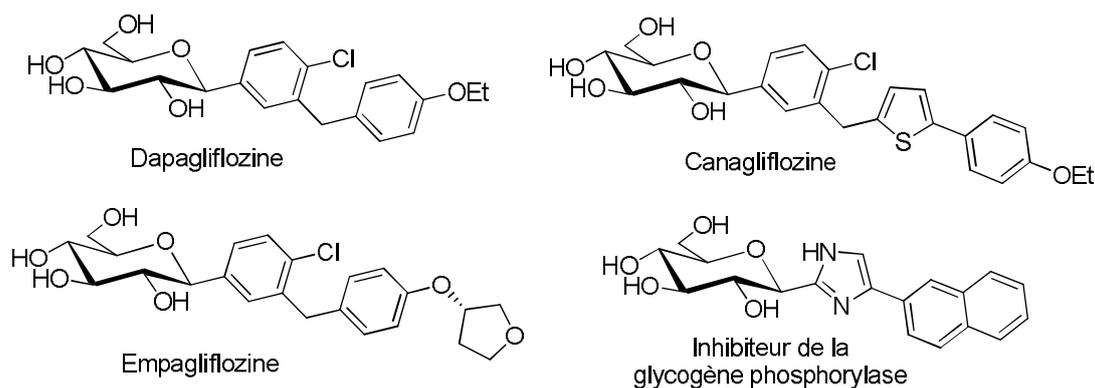


Schéma 2

Dans notre laboratoire, nous nous intéressons particulièrement à la synthèse de nouveaux C-glycoconjugués, et depuis quelques années, nous étudions la possibilité de les préparer à partir d'acyl-C-glycosides.

L'objectif de cette thèse est de mettre au point une nouvelle méthode de synthèse de céto-C-glycosides à partir de glyconitriles et d'étudier certaines fonctionnalisations de la fonction

<sup>4</sup> M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599.

<sup>5</sup> M. H. D. Postema, *C-glycoside Synthesis*; CRS Press : Boca Raton, **1995**.

<sup>6</sup> D. E. Levy, C. Tang, *The chemistry of C-glycosides*; Pergamon : Tarrytown, NY, **1995**.

<sup>7</sup> H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, *Synlett* **1998**, 700-717.

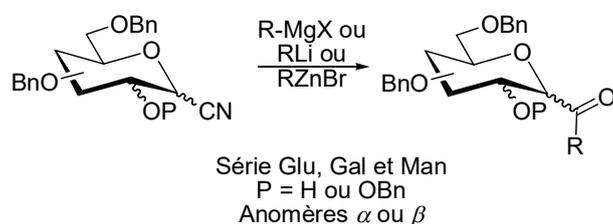
<sup>8</sup> I.P. Smoliakova, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 589-608.

<sup>9</sup> Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.

carbonyle afin d'accéder à un large panel de composés C-glycosylés biologiquement actifs et plus particulièrement à des précurseurs de C-glycosides inhibiteurs potentiels de SGLT2 ou de la glycogène phosphorylase.

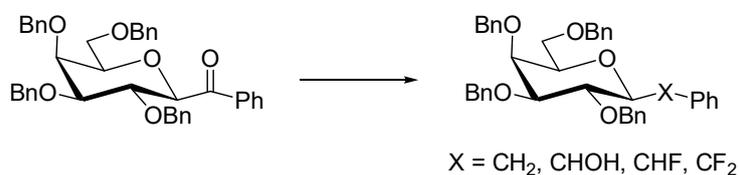
Dans la première partie de ce manuscrit, une partie bibliographique présente les avancées des divers traitements du diabète de type 2 et plus particulièrement ceux qui mettent en oeuvre des inhibiteurs de SGLT2 ou de glycogène phosphorylase.

La deuxième partie aborde une nouvelle voie d'accès à des céto-C-glycosides à partir de glyconitriles *via* une addition nucléophile de dérivés organométalliques (réactifs de Grignard, organolithiens ou organozinciques), en série glucose, galactose ou mannose (Schéma 3).



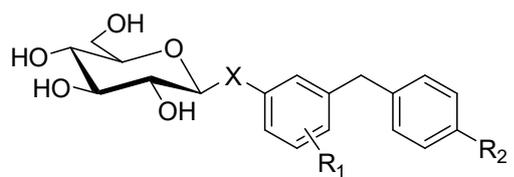
**Schéma 3**

Quant à la troisième et dernière partie, elle consiste à mettre au point à partir d'un substrat modèle, un céto-C-galactoside, diverses transformations de la fonction cétone (réduction en méthylène, en hydroxyméthylène, fluoration avec formation du *gem*-difluorométhylène ou du monofluorométhylène, etc...) (Schéma 4).



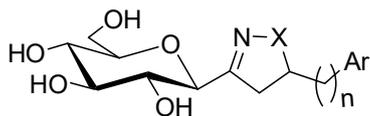
**Schéma 4**

Dans ce troisième chapitre, nous présenterons l'avancée de nos travaux sur la synthèse de trois familles de molécules comme potentiels inhibiteurs de la SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase. Les familles I et II sont directement liés à la méthodologie de synthèse développée et présentée dans le chapitre 2 alors que la famille III est basée sur un travail exploratoire (Schéma 5).



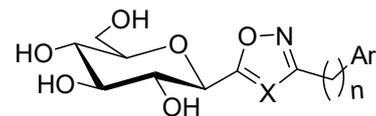
X = CH<sub>2</sub>, CHOH, CHF, CF<sub>2</sub>

**I**



X = O, NMe  
n = 0, 1

**II**



X = CH, N  
n = 0, 1

**III**

**Schéma 5**

## **CHAPITRE I**

**Le diabète de type-2 et les principales stratégies thérapeutiques.**

## I-Introduction.

Le diabète représente actuellement un problème sanitaire majeur dans plusieurs pays développés et en voie de développement. Le nombre de personnes atteintes par cette maladie dans le monde est sans cesse en constante augmentation. En 2015, ce nombre était estimé à environ 415 millions dans le monde et pourrait selon la fédération internationale de diabète (FID) atteindre les 642 millions en 2040.<sup>1</sup> Toutes les régions du globe sont touchées, de manière inégale certes, mais suffisamment pour y accorder une attention particulière (Figure 1).



Figure 11<sup>1</sup>

Classé dans la catégorie des maladies chroniques, le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage du glucose apporté par les aliments à l'organisme. Le résultat de cet apport est une élévation ponctuelle de la glycémie, appelée hyperglycémie. En effet, lorsque nous mangeons, la glycémie augmente et les sucres apportés sont transformés entre autres en glucose. Le pancréas, détectant l'augmentation de la glycémie, déclenche la sécrétion de l'insuline *via* les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. L'insuline sécrétée va favoriser la pénétration du glucose dans différentes cellules de l'organisme comme les tissus adipeux, les muscles, le foie, etc... Il s'ensuit alors un mécanisme physiologique au cours duquel la glycémie peut augmenter puis revenir à une valeur normale. Le glucose excédentaire étant transformé en réserves et/ou en énergie. Chez une personne atteinte de diabète, un

<sup>1</sup> Fédération Française des Diabètes, *Atla IDF 2015*, [www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-monde](http://www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-monde)

dysfonctionnement dans la sécrétion d'insuline et/ou la résistance à l'action de l'insuline conduit à une hyperglycémie.

Le diabète est diagnostiqué par la mesure du taux d'hémoglobine (Hb) glyquée. Celle-ci correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par la fixation non enzymatique de molécules de glucose sur les fonctions aminées de la globine. La fraction HbA1c de l'hémoglobine glyquée représente la valeur biologique permettant de déterminer la concentration de glucose dans le sang<sup>2</sup> sur une période de trois mois. Il s'agit d'une mesure qui permet de surveiller l'équilibre glycémique des patients diabétiques. En 2010, l'association américaine «American Diabetes Association» (ADA) a incorporé cet outil comme référence pour diagnostiquer le diabète. En tenant compte de critères prédéfinis, une personne est dite diabétique si le taux de HbA1c est supérieur ou égal à 6,5 % et prédiabétique si ce taux est compris entre 5,7 et 6,4 %.

## II - Principaux type de diabètes : DT1 et DT2.

Plusieurs types de diabètes ont été identifiés à ce jour. Cependant, les deux plus importants sont les diabètes de type 1 et 2.

Le diabète de type 1 (DT1) dit diabète insulino-dépendant ou DID concerne 5 à 10% des cas, il apparaît essentiellement chez les enfants et les adolescents.<sup>3</sup> Les symptômes les plus caractéristiques sont la polydipsie (soif excessive), la polyurie (augmentation anormale du volume des urines) et un amaigrissement assez rapide. Ce diabète résulte de la disparition des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas due à une production abusive d'anticorps déclenchée par le système immunitaire que ne reconnaît plus ces cellules. La destruction de celles-ci conduit à une diminution de la sécrétion d'insuline engendrant ainsi une élévation de la glycémie. Les patients atteints de DT1 doivent alors s'injecter de l'insuline pour compenser ce manque, ce qui constitue, à l'heure actuelle, la seule thérapie efficace. D'autres axes de recherche pour le traitement de ce diabète sont actuellement en cours, nous pouvons notamment citer les pancréas artificiels ou les greffes de pancréas.

---

<sup>2</sup> A. E. Zemlin, T. E. Matsha, A. P. Kengue, R. T. Erasmus, *Clinica Chimica Acta* **2015**, *448*, 215–219.

<sup>3</sup> R. Sicree, J. Shaw, P. Zimmet, Diabetes and impaired glucose tolerance. In: Gan D (Ed.) *Diabetes Atlas*, International Diabetes Federation, 3<sup>rd</sup> edition. Belgium: *International Diabetes Federation* **2006**, 15-103.

Le diabète de type 2 (DT2) dit insulino-résistant ou non insulino-dépendant concerne 90 à 95% des cas.<sup>4</sup> Il touche principalement des sujets de plus de 40 ans. Cependant, on dénombre de plus en plus de cas chez de jeunes adultes. Il est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/L (ou 7,0 mmol/L) après un jeûne de huit heures. Comme pour le DT1, les symptômes sont la polyurie, la polydipsie auxquelles s'ajoutent le surpoids, l'obésité, et le manque d'activité physique. Une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) deux heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'OMS) est également révélatrice de la maladie. Ce diabète peut passer inaperçu pendant un laps de temps relativement long : il se passe en moyenne cinq à six ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic. Les processus physiologiques sont différents de ceux identifiés dans le cas d'un DT1. En effet, deux types d'anomalies sont responsables de l'hyperglycémie, soit le pancréas fabrique toujours de l'insuline mais en quantité insuffisante par rapport à la glycémie (phénomène d'insulinopénie), soit cette insuline agit mal (phénomène d'insulino-résistance). Dans les deux cas, l'insuline ne peut plus réguler normalement la glycémie et la résistance insulinique observée épuise progressivement le pancréas qui finit par ne plus assurer une production suffisante d'insuline. Ces deux mécanismes font que le glucose ne pénètre plus normalement dans les cellules et reste dans la circulation sanguine.

Il n'existe pas de causes définies causant le diabète mais plutôt un ensemble de facteurs qui le favorisent à savoir :

- les facteurs génétiques : présence d'antécédents de diabète dans la famille ou encore cas des diabètes néonataux qui sont très rares (1/500000 naissances en Europe).<sup>5</sup>
- les facteurs ethniques. Selon une étude réalisée sur une population américaine mixte, chez les patients ayant le DT2,<sup>6</sup> les américains «natifs» (tels les Indiens Pimas), les Hispaniques (surtout les Mexico-Américains) et les Afro-Américains présentent un risque beaucoup plus élevé que les blancs non-hispaniques de développer une néphropathie et une insuffisance rénale terminale. Cette dernière ayant une prévalence 3 fois plus grande chez les diabétiques Afro-Américains, 6 fois plus grande chez les Mexico-Américains et 8 fois plus grande chez les Natifs-Américains que chez les caucasiens non-hispaniques.

---

<sup>4</sup> W. N. Washburn, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1785-1795

<sup>5</sup> C. Diatloff-Zito, E. Marquis, *Pathol. Biol.* **2002**, *50*, 233-242.

<sup>6</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Diabetes in America 2<sup>nd</sup> Edition, January 1995: <http://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/Pages/diabetes-america-2nd-edition.aspx>

- les facteurs environnementaux : alimentation déséquilibrée, manque d'activité physique,...

Les conséquences des complications résultantes du DT2 sont considérables tant sur le plan humain qu'économique. D'après certaines études, 25 à 33 % des patients sujets à des problèmes coronariens et environ 33 % à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des patients diabétiques. Cette maladie est également considérée comme la première cause d'amputation, de cécité chez l'adulte, de neuropathie et d'insuffisance rénale chronique. Dans plusieurs pays, les coûts liés au diabète constituent une part importante des dépenses de santé. La prévention, le dépistage et le traitement sont donc des enjeux majeurs pour lesquels il s'avère nécessaire de réaliser des efforts afin de combattre cette maladie.

Une fois la maladie diagnostiquée, il est indispensable de stabiliser au mieux la glycémie. Cela commence par la modification de son style de vie (hygiène, alimentation, ...) avec notamment la mise en place d'un régime qui limite l'absorption d'aliments sucrés et gras. Cependant, ces mesures hygiéno-diététiques sont généralement insuffisantes pour contrôler à elles seules les dérèglements glycémiques auxquels sont confrontés les malades.

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas qui a, avec le glucagon, un rôle majeur dans la régulation des substrats énergétiques, dont les principaux sont le glucose, les acides gras et les substances cétoniques. Celle-ci peut être administrée de diverses manières soit par perfusion sous-cutanée continue (CSII), soit par injections multiples quotidiennes (MDI). Les deux schémas permettent un contrôle adéquat de la glycémie.<sup>7</sup> Plusieurs types d'insuline, tels que l'insuline humaine régulière (RHI), les analogues de l'insuline à action rapide (RAAS), l'insuline protamine neutre et analogues d'action prolongée, sont disponibles pour les patients.

Cependant, depuis de nombreuses années, des équipes de recherche étudient le développement de nouveaux outils thérapeutiques.

Pour la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons aux traitements actuels et futurs du DT2.

---

<sup>7</sup> J. Krzymien, M. Rachuta, I. Kozłowska, P. Ladyzynski, P. Foltynski, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 2016, 36, 1-8.

### III- Les principales classes thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2

Les trois principales approches pour traiter un diabète de type 2 consistent à restaurer la sécrétion d'insuline, à limiter les phénomènes de résistance à l'insuline ou à diminuer directement l'hyperglycémie.

#### III-1. Les principaux agents anti-diabétiques disponibles

Les agents anti-diabétiques existants peuvent être classés en quatre grandes classes en fonction de leurs mécanismes d'action :

- les stimulateurs de sécrétion d'insuline
- les insulino-sensibilisateurs
- les composés ciblant les incrétines
- les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases

##### III.1.1 Les stimulateurs de sécrétion d'insuline

Deux familles de composés constituent cette classe d'agents anti-diabétiques, à savoir les sulfonylurées et les glinides. Les premiers, les sulfonylurées, sont utilisés depuis le début des années 1960 et sont les premiers anti-diabétiques oraux (Figure 2). Ces composés ont la particularité de stimuler la production d'insuline en se fixant notamment sur un récepteur présent à la surface des cellules  $\beta$ .<sup>8</sup> Cette fixation conduit à la fermeture des canaux potassiques permettant l'entrée massive d'ions calcium. L'augmentation de la concentration de ces ions permet de libérer l'insuline. L'avantage de leur utilisation est qu'ils peuvent être associés à tous les autres anti-diabétiques oraux non insulinosécréteurs.<sup>9</sup>

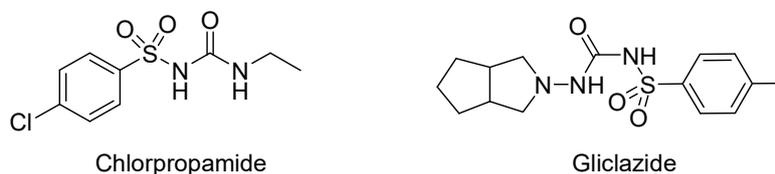
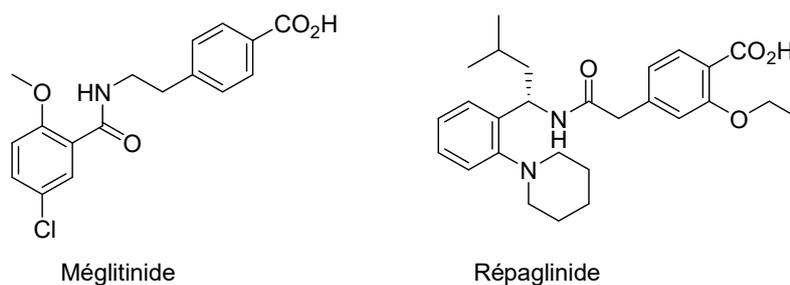


Figure 2

<sup>8</sup> C. Levetan, *Curr. Med. Res. Opin.* **2007**, 23, 945-952

<sup>9</sup> S. Bolen, L. Feldman, J. Vasy, L. Wilson, H. C. Yeh, S. Marinopoulos, *Ann. Intern. Med.* **2007**, 147, 386-399.

La deuxième famille est composée par les glinides (Figure 3) qui sont également des insulinosécréteurs récents dont le mécanisme d'action est proche de celui des sulfonylurées, en se liant notamment à un autre site du récepteur membranaire. Ils ciblent essentiellement les périodes hyperglycémiques postprandiales. Le faible impact de leur action implique plusieurs prises quotidiennes. En France, un seul produit de cette famille est disponible, il s'agit du répaglinide<sup>10</sup> disponible depuis la fin des années 1990. Le principal effet indésirable de ces agents est la possibilité d'hypoglycémie.



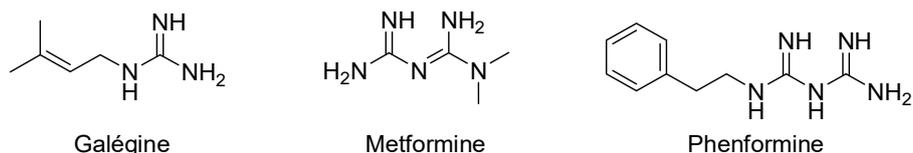
**Figure 3**

### III.1.2 Les insulino-sensibilisateurs

Le rôle principal de ces agents est de diminuer la résistance à l'insuline. Il existe deux grandes familles de molécules, les biguanides et les thiazolidinediones. La première famille dérive de la galéguine, molécule extraite de *Galega officinalis*, une plante traditionnelle qui a été utilisée pour le traitement du diabète en Europe (Figure 4). Le chef de file de cette famille, la metformine (Glucophage®, Stagid®), est utilisé dans le cas d'un traitement contre l'insulino-résistance et son effet le plus connu est sa capacité à réduire l'excès de production hépatique de glucose.<sup>11</sup> Bien qu'il soit utilisé depuis les années 1950, son mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Contrairement à la phenformine qui a été retirée du marché pour des effets secondaires sévères (acidose lactique), la metformine est le médicament anti-diabétique le plus prescrit.

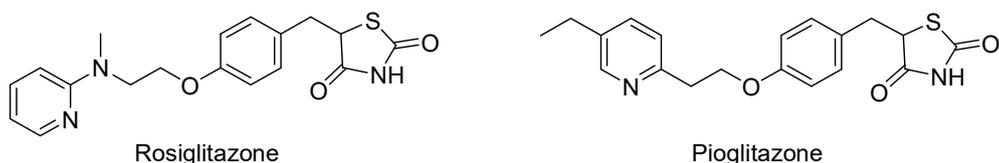
<sup>10</sup> S. Bolen, L. Feldman, J. Vassy, L. Wilson, H. C. Yeh, S. Marinopoulos, C. Wiley, E. Selvin, R. Wilson, E. B. Bass, F. L. Brancati, *Ann. Intern. Med.* **2007**, *147*, 386-39.

<sup>11</sup> M. Bouchoucha, B. Uzzan, R. Cohen *Diabetes Metab.* **2011**, *37*, 90-96



**Figure 4**

La deuxième famille insulino-sensibilisatrice est constituée par les thiazolidinediones représentées par deux produits la rosiglitazone et la pioglitazone (Figure 5).<sup>12</sup> Leur mode d'action est bien connu ; ils activent le récepteur nucléaire PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) qui joue un rôle dans l'adipogénèse.<sup>13</sup> Ces composés diminuent l'accumulation d'acides gras dans le foie et les muscles limitant ainsi leurs effets néfastes sur la sensibilité à l'insuline.



**Figure 5**

### III-1.3 Les molécules ciblant les incrétines

Les incrétines sont des hormones intestinales qui sont produites rapidement après l'absorption d'aliments et qui stimulent la sécrétion d'insuline. Les deux principales incrétines connues sont le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) et le GIP (Glucose-dependent Insulino Polypeptide). Elles ont la capacité de stimuler les cellules  $\beta$  quelques minutes après le début du repas.<sup>14</sup>

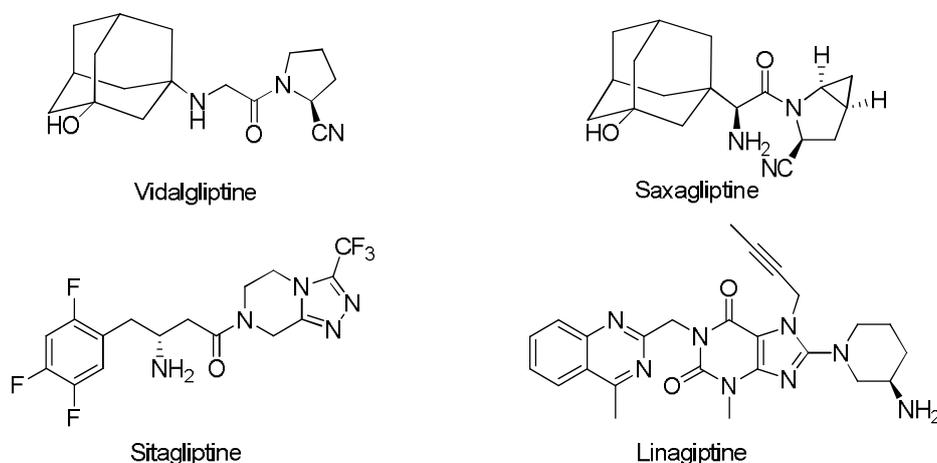
Les agents actuels ne ciblent que le GLP-1 et deux approches sont possibles. Il s'agit soit d'administrer un agoniste du récepteur du GLP-1 comme l'exétanide (Byetta®), un oligopeptide, plus résistant que le GLP-1, ce dernier étant dégradé par une protéase à sérine, la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), soit d'inhiber la DPP-IV avec des composés tels que la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®), la saxagliptine (Onglyza®) ou la

<sup>12</sup> S. Halimi *Rev. Med. Interne*, **2005**, *26*, 54-57

<sup>13</sup> B. M. Spiegelman, *Diabetes*, **1998**, *47*, 507-514.

<sup>14</sup> S. Mudaliar, R. R. Henry, *Diabetologia* **2012**, *55*, 1865-1868.

linagliptine (Trajenta®) qui sont de puissants inhibiteurs de la DPP-IV (Figure 6) et permettent l'augmentation de la sécrétion d'insuline.<sup>15</sup>



**Figure 6**

### III.1.4. Les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases

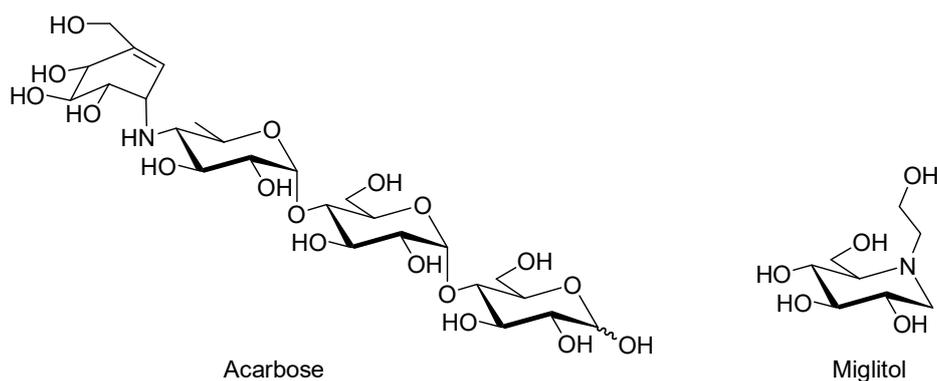
Les glucides absorbés sont dégradés par différentes enzymes notamment les amylases en oligo- ou disaccharides qui sont ensuite hydrolysés en monosaccharide par les  $\alpha$ -glucosidases intestinales leur permettant ainsi de franchir la barrière intestinale. L'inhibition de cette enzyme est alors apparue comme une stratégie de choix pour ralentir la digestion des glucides afin de réduire l'absorption intestinale du glucose et par conséquent l'hyperglycémie.<sup>16</sup>

Le premier inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidases, le tétrasaccharide appelé acarbose (Glucor®), et plus récemment, un iminosucre, le miglitol (Diastabol®), ont montré tous les deux leur capacité à réduire l'hyperglycémie (Figure 7). Non seulement leur caractère hypoglycémiant est beaucoup moins efficace que celui des autres familles d'antidiabétiques<sup>17</sup> mais des effets secondaires digestifs sont également observés avec notamment l'accumulation de sucres non digérés au niveau de l'intestin.

<sup>15</sup> A. J. Scheen, *Expert Opin. Pharmacother.* **2012**, *13*, 81-99.

<sup>16</sup> H. Bischoff, *Clin. Invest. Med.* **1995**, *18*, 303-311.

<sup>17</sup> S. Halimi, M. A. Le Berre, V. Grangé, *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2000**, *50*, 49-56.



**Figure 7**

Dans le cas d'un traitement de diabète de type 2, la metformine reste encore le principe actif prescrit en premier recours. Des bithérapies (metformine + sulfamide hypoglycémiant) ou trithérapie comprenant au moins l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant ont présenté des résultats intéressants et constituent un traitement efficace, le moins coûteux et pour lequel en termes d'utilisation, il y a le plus important recul.<sup>18</sup>

Hormis les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases, les principaux agents anti-diabétiques présentés ci-dessus agissent selon des modes d'action dépendant de l'insuline. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles alternatives pour disposer d'autres composés qui pourraient être combinés avec les molécules existantes en multi-thérapie.

Ces dernières années sont apparues de nouvelles molécules prometteuses avec des modes d'action totalement différents et originaux. Dans la suite de ce chapitre, nous ne présenterons que les composés glycosidiques qui possèdent une activité anti-diabétique, à savoir les inhibiteurs de la glycogène phosphorylase et les inhibiteurs de la SGLT-2 (cotransporteurs de glucose sodium dépendants), deux cibles thérapeutiques très étudiées.

## **IV- L'inhibition de la glycogène phosphorylase**

### **IV-1. Introduction**

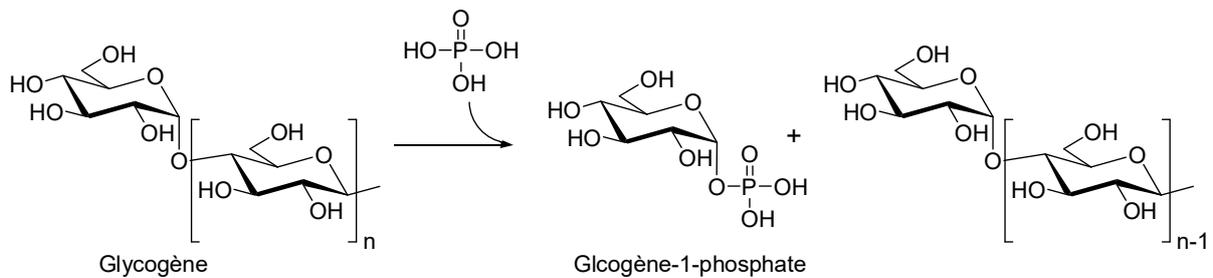
Une autre stratégie pour réduire l'hyperglycémie est de limiter la production du glucose hépatique. Il semblerait que la production de celui-ci soit accrue pour les individus diabétiques ce qui conduit à une accélération de l'hyperglycémie.<sup>19</sup> Le glucose hépatique peut être produit

<sup>18</sup> Haute Autorité de Santé, Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé, communiqué de presse février 2013; [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1359987/fr/diabete-de-type-2-quand-et-quels-medicaments-prescrire-pour-le-controle-glycemique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359987/fr/diabete-de-type-2-quand-et-quels-medicaments-prescrire-pour-le-controle-glycemique).

<sup>19</sup> P. Staehr, O. Hother-Nielsen, H. Beck-Nielsen, *Diabetes Obes. Metab.* **2002**, 4, 215-223.

selon deux voies : la glycogénolyse et la gluconéogénèse ; la première voie contribuant pour 70% de la production du glucose hépatique.

La glycogénolyse est la phosphorolyse du glycogène en glucose-1-phosphate qui est catalysée par la glycogène phosphorylase (Schéma 1). Le glucose-1-phosphate est le substrat permettant la production de glucose hépatique.



**Schéma 1**

Chez les mammifères, on retrouve trois isoenzymes de la glycogène phosphorylase (GP) qui correspondent aux trois organes où elle est exprimée à savoir le foie, les muscles et plus rarement le cerveau.<sup>20</sup> Chez l'homme, la GP est un homodimère de deux sous-unités identiques dont la masse molaire est de 97,5 kDa. Chaque sous-unité est constituée de 846 (foie), 841 (muscles) ou 862 (cerveau) résidus d'acides aminés. Chacune des trois isoenzymes peut être transformée de leur forme inactive (GPb) en leur forme active (GPa) après phosphorylation de la Ser 14 ou après fixation sur divers sites.

La phosphorylation ou la fixation de molécules peut conduire à une stabilisation d'une des conformations. Par exemple, la conformation active est stabilisée par la phosphorylation de la Ser 14 et par liaison avec l'AMP et la conformation inactive est stabilisée par le glucose, le glucose-6-phosphate ou des composés comme la caféine.<sup>21</sup> La GP exprimée au niveau du foie est plus régulée par la phosphorylation que par les effecteurs allostériques.

Hormis le site de phosphorylation (Ser 14), cinq sites de fixation de ligands qui peuvent participer à la stabilisation de l'une des conformations ont été identifiés : le site allostérique (site de fixation de l'AMP), le site inhibiteur, le nouveau site allostérique, le site de stockage

<sup>20</sup> C. F. Cori, G. T. Cori, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1936**, 34, 702-704.

<sup>21</sup> N. G. Oikonomakos, *Curr. Protein. Pept. Sci.* **2002**, 3, 561-586.

du glycogène et le site catalytique. Chacun de ces sites constitue une cible pour bloquer l'activité de la glycogène phosphorylase.

Il est important de noter que le glucose (considéré comme le régulateur physiologique) qui se fixe au site catalytique de la GP favorise un état conformationnel moins actif qui bloque l'accès du substrat (glycogène) au site catalytique rendant ainsi l'enzyme inactive.

Cette observation a été le point de départ quant au design d'inhibiteurs glycosidiques de la GP.

#### IV-2. Les inhibiteurs glycosidiques de la GP

Le premier inhibiteur présentant une activité intéressante ( $K_i = 32 \mu\text{M}$ ) vis-à-vis d'une GP de muscle de lapin (RMGPb), a été la *N*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamine **A1** (entrée 1, Tableau 1).<sup>22</sup> Le remplacement du groupe acétyle par un groupe naphthyle a permis d'améliorer légèrement l'activité (entrée 2,  $K_i = 4 \mu\text{M}$ , RMGPb).<sup>23</sup> Lorsque la fonction amide a été remplacée par une fonction acylurée, l'inhibition de la GP est encore inférieure (entrée 3,  $K_i = 0,35 \mu\text{M}$ ).<sup>24</sup> Ceci montre que la présence d'un lien à quatre atomes entre le glucose et le naphthyle semble avoir une influence importante sur l'activité. Les études cristallographiques menées ont permis de mettre en évidence que le noyau aromatique s'insérait dans une cavité où sont présents des résidus d'acides aminés hydrophobes permettant une bonne fixation de ce composé dans le site catalytique améliorant ainsi l'activité.

Des composés glucosidiques spiro ont également présenté des activités inhibitrices intéressantes. Les premiers d'entre eux sont des hydantoïnes qui ont montré leur capacité à inhiber la RMGPb (entrée 4,  $K_i = 3,1 \mu\text{M}$ ).<sup>25</sup> Cette bonne activité a été attribuée à la présence d'une liaison hydrogène supplémentaire avec la His 377 au niveau du site catalytique.<sup>26</sup> Face à ces résultats prometteurs, Praly et Coll. ont préparé des dérivés glucosidiques spiro-

---

<sup>22</sup> N. G. Oikonomakos, M. Kontou, S. E. Zographos, K. A. Watson, L. N. Johnson, C. J. F. Bichard, G. W. J. Fleet, K. R. Acharya, *Protein Sci.* **1995**, *4*, 2469-2477.

<sup>23</sup> Z. Györgydeák, Z. Hadady, N. Felföldi, A. Krakomperger, V. Nagy, M. Tóth, A. Brunyánszky, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870.

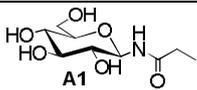
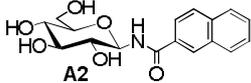
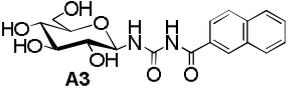
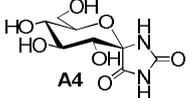
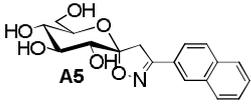
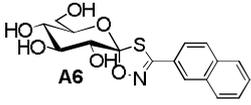
<sup>24</sup> N. G. Oikonomakos, M. Kosmopoulou, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, E. D. Chrysina, L. Somsak, V. Nagy, J.-P. Praly, T. Docsa, B. Toth, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696.

<sup>25</sup> C. J. F. Bichard, E. P. Mitchell, M. R. Wormald, K. A. Watson, L. N. Johnson, S. E. Zographos, D. D. Koutra, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148

<sup>26</sup> M. Gregoriou, M. E. M. Noble, K. A. Watson, E. F. Garman, T. M. Krülle, C. Fuente, G. W. J. Fleet, N. G. Oikonomakos, L. N. Johnson, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 915-927.

isooxazolines et spiro-oxathiazoles et, pour ces deux familles, ce sont les composés **A5**<sup>27</sup> et **A6**<sup>28</sup> comportant notamment un groupe 2-naphtyle qui ont présenté de bonnes activités, avec des valeurs de  $K_i$  de 0,63 et 0,16  $\mu\text{M}$  respectivement (entrées 5 et 6, Tableau 1).

**Tableau 1.** Premiers inhibiteurs amides, urées et spiro.

Entrée	Structure	Activité	Réf.
1		$K_i = 32 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	22
2		$K_i = 4 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	23
3		$K_i = 0,35 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	24
4		$K_i = 3,1 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	25
5		- $K_i = 0,63 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb) ; - <i>in vivo</i> : $\downarrow$ 33% niveau de glucose dans le sang)	27
6		$K_i = 0,16 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	28

Dans le cas du composé **A5**, des études cristallographiques du complexe ligand-enzyme ont montré que cet inhibiteur se fixait au niveau du site catalytique de l'enzyme. Dans le cadre d'une étude *in vivo*, le composé **A5** abaisse le niveau de glucose dans le sang de 33% à une dose de 30 mg/kg ce qui constitue le premier résultat d'inhibiteur de la GP sur modèle animal (rat Zucker *fal/fa*).<sup>29</sup>

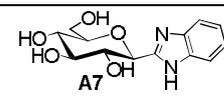
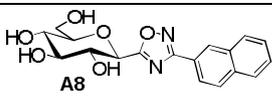
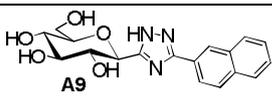
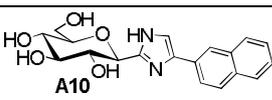
<sup>27</sup> M. Benlifa, J. M. Hayes, S. Vidal, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, J.-P. Praly, G. Kizilis, C. Tiraidis, K.-M. Alexacou, E. D. Chrysinia, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, G. Archontis, N. G. Oikonomakos, *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.

<sup>28</sup> V. Nagy, M. Benlifa, S. Vidal, E. Berzsényi, C. Teilhet, K. Czifrák, G. Batta, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707.

<sup>29</sup> D. Goyard, B. Kónya, A. S. Chajistamatiou, E. D. Chrysinia, J. Leroy, S. Balzarin, M. Tournier, D. Tusch, P. Petit, C. Duret, P. Maurel, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, J.-P. Praly, J. Azay-Milhaud, S. Vidal, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 444-454.

Des composés glucosidiques comportant un cycle hétéroaromatique en position anomérique ont été également décrits comme étant d'intéressants inhibiteurs de la GP. Le premier d'entre eux, le composé **A7** comportant un benzimidazole, présente une activité inhibitrice de la GP avec une valeur de  $K_i$  de 11  $\mu\text{M}$  (entrée 1, Tableau 2).<sup>30</sup> L'étude cristallographique du complexe RMGPb/**A7** a permis de mettre en évidence une liaison hydrogène entre le NH du groupe benzimidazole et le C=O de l'His 377 au niveau du site catalytique.<sup>31</sup>

**Tableau 2.** Inhibiteurs de type hétérocycliques C-glucosylés.

Entrée	Structure	Activité	Réf.
1		$K_i = 11 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	30,31
2		$K_i = 12 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	32
3		$K_i = 0,41 \mu\text{M}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	33
4		$K_i = 31 \text{ nM}$ ( <i>in vitro</i> , RMGPb)	34

Des composés comportant un cycle 1,2,4-oxadiazole ou 1,2,4-triazole ont également été décrits et à nouveau, ce sont les molécules comportant un groupe 2-naphtyle sur ces cycles hétérocycliques qui se sont avérées être les meilleurs inhibiteurs. Le composé **A8**<sup>32</sup> présente une activité vis-à-vis de la RMGPb de 12  $\mu\text{M}$  (entrée 2) alors que le composé **A9** s'est montré plus actif (entrée 3,  $K_i = 0,41 \mu\text{M}$ ),<sup>33</sup> cette meilleure activité pouvant être attribuée à la possible interaction par liaison hydrogène avec le C=O de l'His 377 bien qu'aucune structure cristalline du complexe enzyme/ligand n'ait été décrite.

Enfin, très récemment Somsák et Coll. ont décrit le meilleur inhibiteur de la GP connu à ce jour, le composé **A10** comportant un cycle imidazole sur lequel est lié un groupe 2-naphtyle.

<sup>30</sup> Z. Hadady, M. Tóth, L. Somsák, *Arkivoc*, **2004**, vii, 140-149.

<sup>31</sup> E. D. Chrysina, M. N. Kosmopolou, C. Tiraidis, R. Kardarakis, N. Bischler, D. D. Leonidas, Z. Hadady, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos *Protein Sci.* **2005**, 14, 4773-4785.

<sup>32</sup> M.Tóth, S. Kun, É. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S.Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly *Biorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773-4785.

<sup>33</sup> a) É. Bokor, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615; b) S. Kun, É. Bokor, G. Varga, B. Szócs, A. Páhi, K. Czifrák, M. Tóth, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 567-579.

Une inhibition de la RMGPb avec une valeur de  $K_i$  de 31 nM a été observée (entrée 4, Tableau 2).<sup>34</sup>

## V- Les inhibiteurs de la SGLT-2

### V-1 Introduction

Le glucose est une source de carburant fondamental pour le métabolisme cellulaire. Néanmoins, la forte polarité qui caractérise cette molécule l'empêche de traverser la bicouche lipidique qui constitue la membrane plasmique des cellules vivantes. De ce fait, des protéines membranaires facilitant le transport de celui-ci du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire constituent les moteurs de ces fluctuations. Deux types de transporteurs présents dans le corps humain sont les protagonistes de ces mouvements, il s'agit des facilitateurs de transport du glucose (GLUT) et les cotransporteurs de glucose sodium dépendants (SGLT). Ce sont deux familles de protéines membranaires localisées à divers endroits du corps et principalement dans les organes.

Environ 14 types de GLUTs différents dont la fonction biologique principale est le transport du glucose ont été identifiés (Tableau 3).

Les GLUT sont des protéines à fort poids moléculaire (environ 54 KDa) dont le rôle est de permettre le transport du glucose des cellules épithéliales vers le sang et du sang vers les cellules en franchissant la barrière intestinale suivant le sens du gradient *via* un transport passif, c'est-à-dire sans consommation d'énergie<sup>35,36</sup>

Tout comme les GLUT, les SGLT sont également des protéines à fort poids moléculaire (environ 60 KDa). Ces protéines sont présentes dans divers tissus humains et il en existe six types différents (SGLT-1, -2, ...-6) dont seulement trois ont des rôles biologiques bien identifiés à ce jour : les SGLT-1, -2 et -3 (Tableau 4).

---

<sup>34</sup> É. Bokor, S. Kun, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1215-1219

<sup>35</sup> G. K. Brown, *J. Inherit. Metab. Dis.* **2000**, *23*, 237-246.

<sup>36</sup> I. S. Wood, P. Trayhurn, *Br. J. Nutr.* **2003**, *89*, 3-9.

**Tableau 3.** Transporteurs de glucose de type GLUT.<sup>37</sup>

GLUT	Distribution dans les tissus humains	Fonctions connues
GLUT-1	Omniprésent	Transport actif du glucose
GLUT-2	Pancréas, foie, reins, intestin grêle	Transport du glucose (faible affinité) et du fructose
GLUT-3	Neurones, lymphocytes, monocytes, macrophages, plaquettes	Transport du glucose (forte affinité)
GLUT-4	Muscles squelettiques, cœur, tissus adipeux	Transport du glucose
GLUT-5	Intestin, rein, cerveau, graisse, testicules, muscles inférieurs	Transport du fructose et du glucose (très faible affinité)
GLUT-6	Rate, leucocytes, cerveau	Transport du glucose
GLUT-7	Petit et gros intestin	-
GLUT-8	Testicules, blastocytes, cerveau, muscles, adipocytes	Transport du glucose
GLUT-9	Foie, rein, intestin	Transport d'urate
GLUT-10	Foie et pancréas	Transport du glucose
GLUT-11	Cœur, muscle squelettique	Transport du glucose et fructose
GLUT-12	Cœur, muscle squelettique, intestin grêle, prostate, tissus adipeux, glandes mammaires	Probable homéostasie du glucose
GLUT-13	Cerveau	Transport du myoinostole
GLUT-14	Testicules	Transport probable du glucose

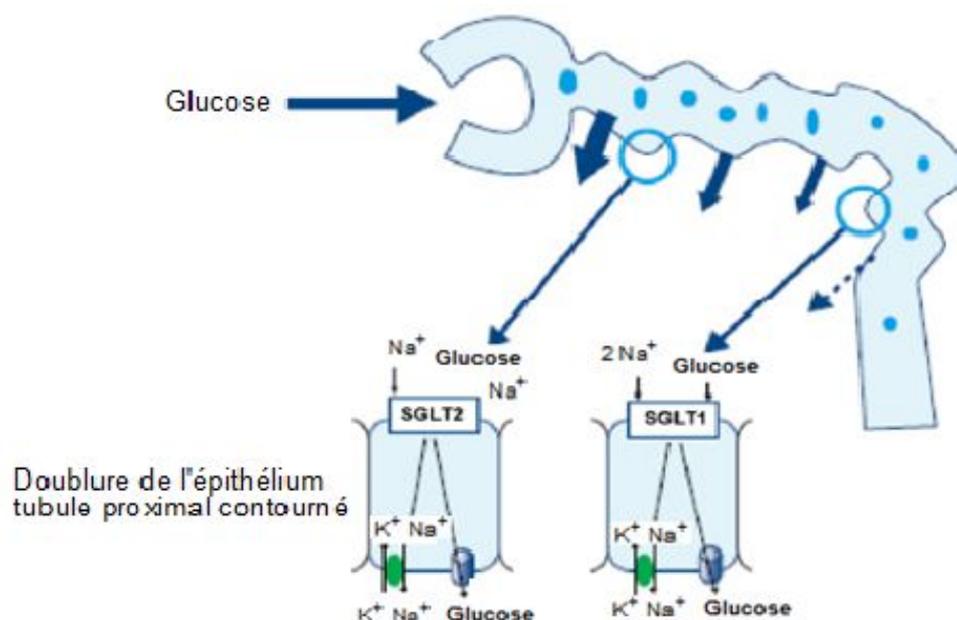
**Tableau 4.** Transporteurs de glucose de type SGLT.<sup>37</sup>

Transporteur	Site d'action	Fonction connue
SGLT-1	Rein, Intestin, Trachée, Cœur, Cerveau, Testicule, Prostate	Cotransporteur du sodium, du glucose et du galactose
SGLT-2	Rein, Foie, Cœur, Cerveau, Thyroïde, Muscle	Cotransporteur du sodium et du glucose
SGLT-3	Intestin, Utérus, Cerveau, Thyroïde, Testicule, Poumon	Pas de transport du glucose chez l'Homme (probable glucosenseur)
SGLT-4	Intestin, Rein, Foie, Trachée, Pancréas, Cerveau, Poumon, Utérus	-
SGLT-5	Cortex Rénal	-

<sup>37</sup> H. Bays, *Diabetes Ther.* **2013**, 4, 195-220.

SGLT-6	Cerveau, Rein, Melle épinière, intestin grêle	-
--------	---	---

Les SGLT sont des symporteurs qui permettent le transport du sodium et du glucose contre leurs gradients de concentration, tandis que les GLUT sont des facilitateurs de ce transport. Ces deux familles de protéines sont toutes deux présentes dans les reins et elles peuvent agir en synergie afin de rendre plus performant ce transport. En effet, le SGLT transfère le glucose dans les cellules de la membrane luminaire puis le sucre sort de celles-ci *via* le transport effectué par le GLUT le long de la membrane basolatérale (Figure 8).



**Figure 8.** Régulation du glucose, excrétion par les tubules rénaux.<sup>38</sup>

La réabsorption du glucose est effectuée à 90 % dans le segment S1 du tube proximal où est exprimé la SGLT-2, transporteur à faible affinité mais haute capacité et les 10% restants sont réabsorbés dans le segment S3 du tube proximal où l'on retrouve la SGLT-1, transporteur à haute affinité mais faible capacité.<sup>39</sup>

## V-2 L'inhibition de la SGLT-2 : pourquoi une cible thérapeutique ?

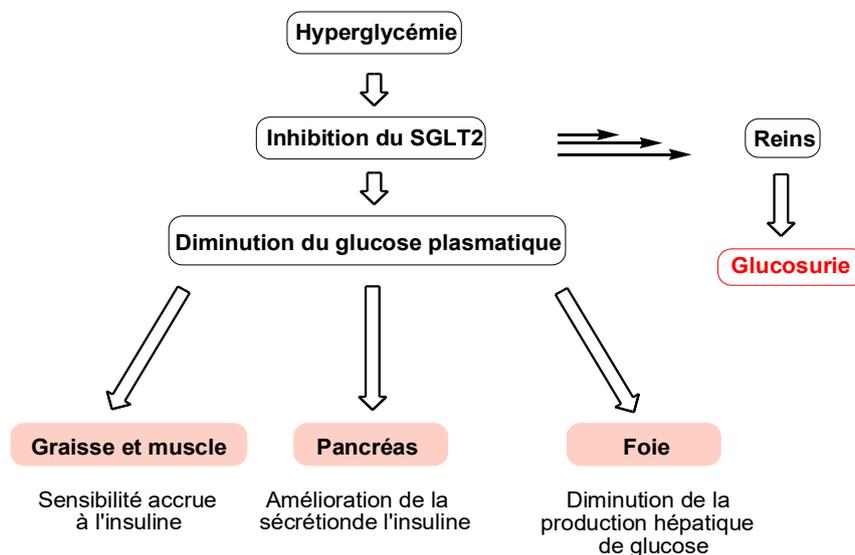
Chez les sujets non diabétiques, la régulation du taux de glucose est effectuée par les reins qui ont la capacité de filtrer et de réabsorber le glucose. La filtration a lieu au niveau du

<sup>38</sup> H. W. Esther Chan, B. Ashan, P. Jayasekera, A. Collier, S. Ghosh, *Diabetes and metabolic : Clinical Research and Reviews*, **2012**, 6, 224-228.

<sup>39</sup> Y. Kanai, W. S. Lee, G. You, D. Brown, M. A. Hediger, *J. Clin. Invest.* **1994**, 93, 397-404.

glomérule rénal et la réabsorption, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, au niveau du tubule proximal. Tous les jours, environ 180 L de plasma sont filtrés par les glomérules rénaux et la totalité du glucose présent est réabsorbé, ce qui conduit à l'absence de glucose dans les urines (absence de glucosurie). En général, chez les individus sains, entre 160 et 180 g de glucose sont réabsorbés quotidiennement. La capacité de transport maximale du glucose ( $T_m$ ) des tubules se situe aux alentours de 375 mg/min.<sup>40</sup> Lorsque la concentration en glucose dans le sang atteint le seuil de 200-250 mg/100 mL, le  $T_m$  est dépassé et le co-transporteur est saturé conduisant à une réabsorption incomplète et le glucose « excédentaire » se retrouve dans les urines contribuant ainsi à la glycosurie.

De plus, il a été observé que certains individus pouvaient présenter des signes de glycosurie en absence d'hyperglycémie, ceci a été attribué à une mutation génétique de la SGLT-2.<sup>41</sup> Ces personnes peuvent excréter dans les urines des taux pouvant atteindre 200 g/jour. Cependant, ces personnes ne semblent pas souffrir de complications et d'effets indésirables. Par conséquent, au vu de cette observation et du fait que la protéine SGLT-2 a la capacité de réabsorber la totalité du glucose, l'inhibition de cette protéine pour diminuer l'hyperglycémie est alors apparue comme une stratégie de choix pour le traitement du diabète de type 2 (Figure 9).



**Figure 9.** Stratégie d'inhibition de la SGLT-2.<sup>4</sup>

<sup>40</sup> M. A. Abdul-Ghani, R. A. DeFronzo, *Endocr. Pract.* **2008**, *14*, 782-790.

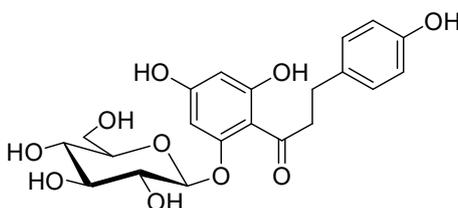
<sup>41</sup> L. P. Van der Heuvel, K. Assink, *Hum. Genet.* **2002**, *111*, 544-547.

L'identification de cette nouvelle cible a suscité l'intérêt d'un grand nombre d'équipes de recherches, qui se sont lancées dans l'étude de molécules capables d'engendrer les effets inhibiteurs décrits plus haut.

### V-3 Les inhibiteurs de SGLT-2

#### V-3.1. La phlorizine, premier inhibiteur de la SGLT-2

Dès 1886, J. Von Mering, qui découvra avec Oskar Minkowski quelques années plus tard l'origine pancréatique du diabète, a mis en évidence l'effet glycosurique de la phlorizine.<sup>42</sup> La phlorizine a été isolée pour la première fois en 1835 par deux chimistes belges, De Koninck et Stas et pendant de nombreuses années, seules ses activités antipyrétiques et antiinfectieuses étaient connues. Molécule d'origine naturelle, la phlorizine (Figure 10) est présente dans l'écorce d'arbres fruitiers tels que le pommier,<sup>43</sup> le poirier, le cerisier et d'autres arbres de la famille des *Rosaceae* ou leurs fruits. On la retrouve également dans les feuilles de *Lithocarpus litseifolius* (Hance) et celles de certaines plantes de la famille des *Symplocaceae* utilisées en Chine pour faire des infusions sucrées.



**Figure 10.** Structure de la Phlorizine.

Au cours des années 1950, il a été établi que la phlorizine impactait la régulation glycémique de par sa capacité à bloquer le transport du sucre et par conséquent la distribution de celui-ci dans divers tissus comme par exemple l'intestin grêle, les globules rouges et les reins<sup>44</sup> et que cela résultait de sa propriété inhibitrice des protéines SGLTs impliquées dans le transport et la diffusion membranaire du sucre dans les cellules.

Les premières études réalisées par Rosetti et coll.<sup>45</sup> en 1987 ont montré que des animaux diabétiques traités par la phlorizine ont présenté une excrétion plus importante de glucose dans

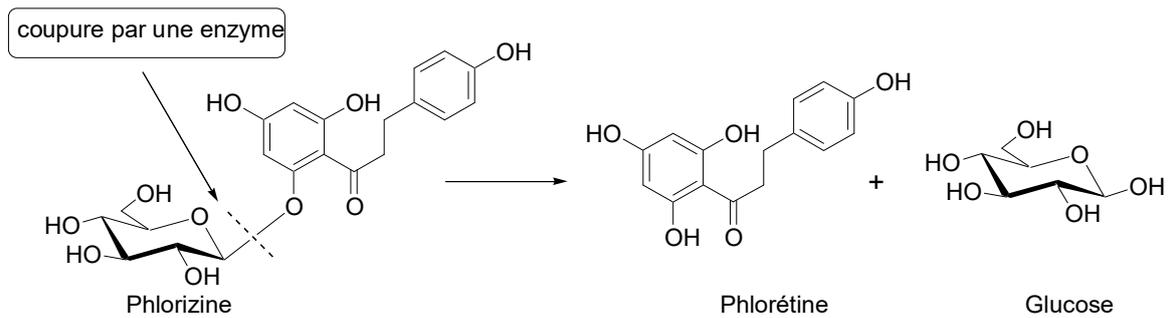
<sup>42</sup> J. Von Mering, *Ztschr. F. Klin. Med.* **1889**,16, 431-346.

<sup>43</sup> T. Sanogo, P. Sanoner, R. Eude, Brevet WO2007026101A1, **2006**.

<sup>44</sup> F. Alvarado, R. K. Crane, *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, 56, 170-172.

<sup>45</sup> L. Rosetti, D. Smith, G. I. Schulman, D. Papachristou, R. A. DeFronzo, *J. Chin. Invest.* **1987**, 79, 1510-1515.

les urines, ce qui entraîne une normalisation de la glycémie sans risque d'hypoglycémie. Cependant, l'utilisation de cette molécule comme médicament s'est avérée problématique à cause de sa faible absorption causée par l'hydrolyse de la liaison *O*-glucosidique par des enzymes comme les glucosidases. Dans le cas de la phlorizine, il a été observé une dégradation de la molécule conduisant au relargage d'un métabolite secondaire appelé phlorétine (Schéma 2).



**Schéma 2.** Décomposition de la phlorizine par hydrolyse enzymatique du lien glycosidique.

Les conséquences de cette décomposition sont d'une part une faible biodisponibilité qui est évaluée à environ 15%.<sup>46</sup> D'autre part, la phlorétine ayant la capacité d'inhiber les GLUT-1 et GLUT-2,<sup>47</sup> une forte concentration sanguine de celle-ci peut inhiber la sécrétion normale d'insuline et perturber le transport du glucose dans divers tissus (par exemple, le système nerveux central).<sup>47</sup> Ce dernier cas est d'ailleurs souvent responsable d'effets secondaires gastro-intestinaux très souvent fréquents après l'administration de la phlorizine.

En plus de cette dégradation, la phlorizine présente peu ou pas de sélectivité envers la SGLT-1 ( $IC_{50} = 160$  nM) ou la SGLT-2 ( $IC_{50} = 160$  nM)<sup>48</sup> soit un rapport de sélectivité de 1. En effet, il a été montré que la phlorizine inhibait de manière compétitive les deux cotransporteurs dans le tubule proximal.<sup>49</sup> De plus, la SGLT-1 étant principalement exprimée dans l'intestin grêle où elle est responsable de l'absorption du glucose et du galactose, son inhibition peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux tels que diarrhée, déshydratation et malabsorption.<sup>50</sup>

<sup>46</sup> M. A. Abdul Ghani, L. Norton, R. A. Defronzo, *Endocrine Rev.* **2011**, *32*, 515-531.

<sup>47</sup> B. Thorens, M. Mueckler, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2010**, *298*, 141-145.

<sup>48</sup> R. K. H. Kinne, F. Czstaneda, *Diabetes - Perspectives in Drug Therapy*, Springer-Verlag: Berlin, M. Schwanstecher (ed.), **2011**, 105-126.

<sup>49</sup> H. Chasis, N. Jolliffe, H.W. Smith, *J. Clin. Invest* **1933**, *12*, 1083-1090.

<sup>50</sup> E. M. Wright, D.D. Loo, B.A. Hirayama, *Physiol. Rev.* **2011**, *91*, 733-794.

Compte tenu de toutes ces limitations, d'autres composés analogues de la phlorizine ont été développés pour apporter une meilleure biodisponibilité et sélectivité.<sup>51,52</sup>

### V-3.2. Les composés *O*-glycosidiques

Des analogues de la phlorizine ont été synthétisés par différents groupes pharmaceutiques comme Tanabe, Wyeth, Kissei Pharmaceuticals et Bristol-Myers Squibb<sup>53,54</sup> qui, par leurs travaux, ont révélé l'importance de la relation structure-activité de ces molécules. Ils ont montré qu'une meilleure lipophilie du groupement aglycone a un double effet à savoir celui d'améliorer l'activité inhibitrice mais aussi les sélectivités. On dénombre ainsi le T-1095A **B1** (Figure 10) qui est un dérivé de la phlorizine avec une meilleure biodisponibilité. Il est développé sous forme de prodrogue **B2** par Tanabe Seiyaku Co<sup>55</sup>Après administration orale, celui-ci est métabolisé dans le foie sous sa forme active **B1**.

---

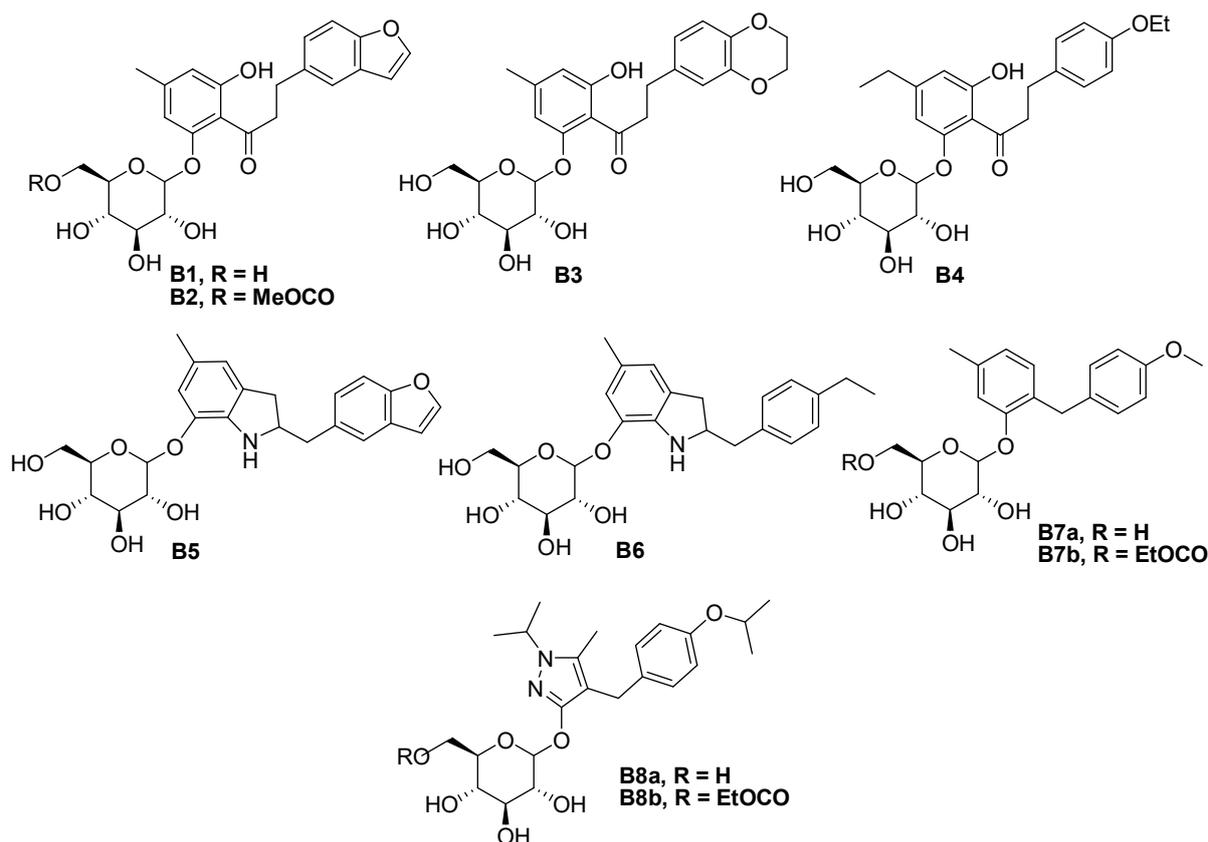
<sup>51</sup> A. Oku, K. Ueta, K. Arakawa, T. Ishihara, M. Nawano, Y. Kuronuma, M. Matsumoto, A. Saito, K. Tsujihara, M. Anai, *Diabetes* **1999**, *48*, 1794-1800

<sup>52</sup> K. Katsuno, Y. Fujimori, Y. Takemura, M. Hiratochi, F. Itoh, Y. Komastu, H. Fujikura, M. Isaji, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 323-330.

<sup>53</sup> K. Tsujihara, M. Hongu, K. Saito, M. Inamasu, K. Arakawa, A. Oku, M. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1174-1180.

<sup>54</sup> A. Oku, Ueta, K. Arakawa, T. Ishihara, M. Nawano, Y. Kuronuma, M. Matsumoto, A. Saito, K. Tsujihara, M. Anai, T. Asano, Y. Kanai, H. Endou, *Diabetes* **1999**, *48*, 1794-1800.

<sup>55</sup> R. Ggrempler, L. Thomas, M. Echardt, F. Himmelsbach, A. Sauer, D. E. Sharp, R. A. Bakker, M. Mark, T. Klein, P. Eickelmann, *Diabetes, Obesity and Metabolims* **2012**, *14*, 83-90.



**Figure 11.** Inhibiteurs *O*-glucosidiques de la SGLT-2.<sup>56</sup>

Les modifications du groupement benzofurane de **B1** en benzodioxane (**B3**) et en 4-éthoxyphényle (**B4**) (Figure 11) ont permis d'améliorer la sélectivité en faveur de la SGLT-2 (Tableau 5). D'autres modifications du fragment cétonique ou phénolique de **B1** ont conduit aux *O*-glucosides **B5**, **B6**, **B7** et **B8** (Figure 10). La sergliflozine (**B7b**) initialement développée par Kissei Pharmaceutique Co. au Japon<sup>55</sup> l'est actuellement en tant qu'antidiabétique par GlaxoSmithKline<sup>55</sup> et présente un meilleur potentiel de réabsorption du glucose par rapport au T-1095 en plus d'avoir une haute sélectivité pour la SGLT-2.<sup>52,57</sup>

Le développement de la rémogliflozine (**B8**) initialement effectué par les mêmes entreprises a été abandonné. Néanmoins, tout comme la sergliflozine, la rémogliflozine est synthétisée sous la forme d'une prodrogue **B8b** et la forme active **B8a** n'est obtenue qu'après administration orale avec une sélectivité en faveur de la SGLT-2 beaucoup plus élevée qu'avec la sergliflozine.

<sup>56</sup> V. Deraud, T. Fey, J. Atzrodt, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1472-1482.

<sup>57</sup> A. M. Pajor, K. M. Randolph, S. A. Kener, C. D. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2008**, *324*, 985-991.

Les valeurs comparatives en termes de sélectivité et d'efficacité concernant les SGLT -1 et -2 humaines (hSGLT-1 et hSGLT-2) sont rapportées dans le Tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5.** Effets des *O*-glucosides basés sur les valeurs de l'IC<sub>50</sub> obtenues *via* des études *in vitro*.

Composé	hSGLT 1 (IC <sub>50</sub> ) en nM	hSGLT 2 (IC <sub>50</sub> ) en nM	Sélectivité SGLT-1/SGLT-2	Effets thérapeutiques	Réf.
<b>B1</b>	200	50	4	+	4, 58
<b>B3</b>	628	15	41,9	nd	59, 60
<b>B4</b>	839	34	24,7	nd	58, 59
<b>B5</b>	145	24	5,8	nd	58, 59
<b>B6</b>	214	28	7,6	nd	58, 59
<b>B7a</b>	210	10	21	+	58, 59
<b>B8a</b>	450	12	37,5	+	58, 59

Malgré l'amélioration de l'activité inhibitrice observée pour certaines de ces molécules, il n'en demeure pas moins que les résultats obtenus en termes de pourcentage d'excrétion urinaire de glucose demeurent très insatisfaisants. En effet, les résultats obtenus au cours des essais cliniques mettant en jeu le T-1095 (**B2**) et la sergliflozine (**B7**) (Figure 11) ont montré qu'en utilisant des doses plus élevées dans chacun des cas, après 24 heures, seulement 13 à 19 grammes de glucose sont respectivement excrétés. Ces valeurs correspondent respectivement à seulement 18 et 27% de la charge de glucose.<sup>61</sup> Ces observations ont montré d'une part qu'une augmentation des doses aurait certainement engendré un plus grand taux d'excrétion quotidienne du glucose, puisque les doses efficaces maximales n'ont pas été atteintes au cours des essais cliniques. D'autre part, pour atteindre des valeurs satisfaisantes, il faudrait des quantités de médicament assez importantes. La biodisponibilité de ces composés étant la principale raison de cette faible activité, le développement du T-1095 (**B2**) et de la sergliflozine a été arrêté après des essais cliniques en phase II. Les autres molécules **B3-B6** et **B8** étant structurellement identiques aux deux précédemment citées, on imagine bien que celles-ci

<sup>58</sup> I. Masayuki, *Kidney International* **2011**, 79, 14-19.

<sup>59</sup> N. W. Washburn, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1145-1149.

<sup>60</sup> Z.-H. Chen, R.-W. Wang, F.-Ling Qing, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2171-2176.

<sup>61</sup> E. K. Hussey, R. V. Clark, D. M. Amin, M. S. Kipnes, R. L. O'ConnorSemmes, E. C. O'Driscoll, J. Leong, S. C. Murray, R. L. Dobbins, D. Layko, D. J. Nunez, *J. Clin. Pharmacol.* **2010**, 50, 623-635.

présentent également des problèmes de stabilité chimique et par conséquent d'efficacité thérapeutique.

Suite à ces observations, des efforts ont été faits par des équipes de recherche qui ont envisagé la synthèse de composés présentant une meilleure stabilité chimique. La solution trouvée a été de remplacer la liaison C-O anomérique par une liaison C-C métaboliquement plus stable. L'exploration de cette voie nous permet de rapporter quelques structures de types aryl-C-glycosides qui sont actuellement à des stades différents d'essais cliniques.

### V-3.3. Les composés C-glycosidiques

Les premiers travaux réalisés en vue d'améliorer la stabilité métabolique des inhibiteurs O-glycosidiques consistaient à remplacer l'atome d'oxygène anomérique par un groupement méthylène par analogie à leurs analogues O-glycosidiques comme rapporté ci-dessous avec les transformations de **B9** en **C1** (Schéma 3 A) et **B10** en **C2**, **B11** en **C3** (Schéma 3 B)

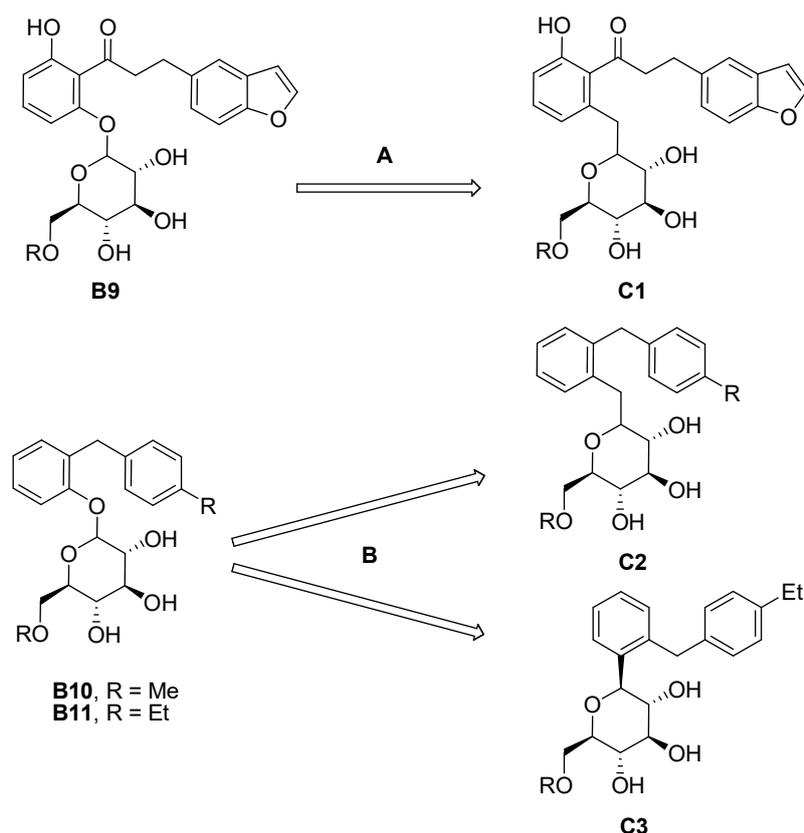


Schéma 3

Après ce changement fonctionnel, les résultats obtenus ne furent malheureusement pas ceux escomptés. En effet, une perte d'activité importante a été observée dans les cas du composé **C1**

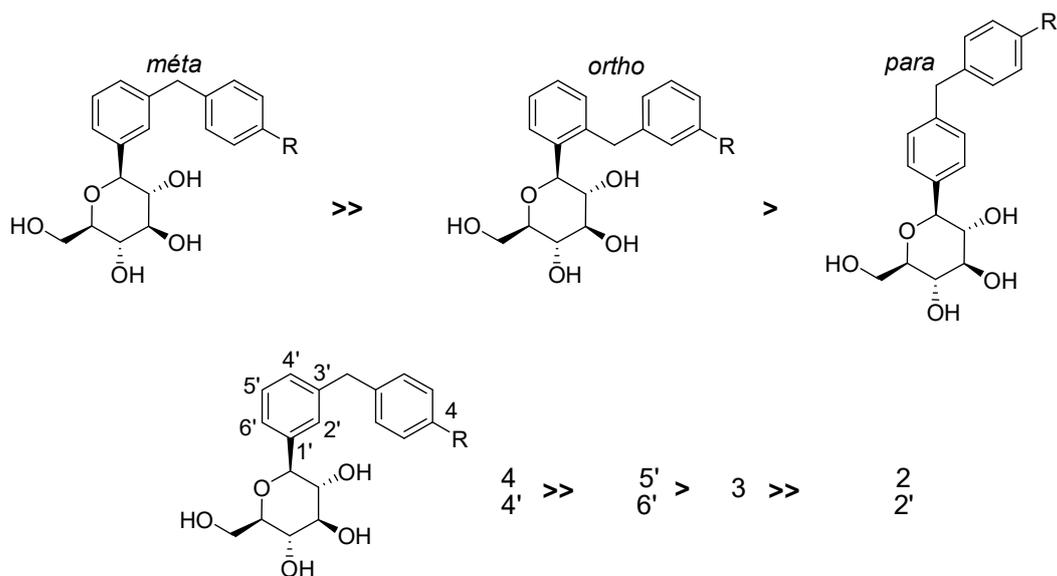
présentant un abaissement de son activité inhibitrice d'environ 20 fois par rapport à **B9**<sup>62</sup> tandis qu'avec **C2**, celle-ci est d'environ 75 fois plus faible que **B10**.<sup>63</sup> Néanmoins, dans le cas du composé **C2**, une augmentation de la concentration efficace médiane (EC<sub>50</sub>) a été observée passant de 8 à 500 nM (**2**). Cette valeur est beaucoup plus importante si un groupement aryle est introduit à la place de l'oxygène. La transformation de **B11** en **C3** est un bon exemple de ce dernier cas où il est observé un passage de l'EC<sub>50</sub> de 2 nM à 4000 nM (**3**).

L'existence d'un rapport direct entre la structure et l'activité a été établie. Il a été montré que l'orientation *ortho*, *mé*ta ou *para* des substituants alkylphényles liés au groupement phényle rattaché au sucre a une influence sur l'activité inhibitrice, l'orientation *mé*ta étant celle qui présente une plus grande force inhibitrice de la SGLT-2 (Figure 12), bien mieux que les biphényles correspondants et les 1,2-diaryléthanes analogues.<sup>63</sup> L'addition en positions 4 de substituants lipophiles de petites tailles apporte une amélioration de l'affinité envers le SGLT-2 et des EC<sub>50</sub> d'une dizaine de nanomoles. Lorsque le même type de substituants est introduit en 4' (Figure 12), il est constaté le même comportement avec néanmoins une importance moindre qui donne des valeurs de l'EC<sub>50</sub> qui baissent jusqu'à environ 1 nM. Les substitutions en C-2 et C-3 ne s'étant pas montrées intéressantes, des études dans cette direction n'ont pas été approfondies. Finalement, en tenant compte de toutes ces observations, il en ressort que ces structures peuvent présenter des sélectivités de l'ordre de 1000 fois en faveur de la SGLT-2.4 Ces caractéristiques couplées à la stabilité chimique ont conduit à un intérêt croissant pour les C-glycosides.

---

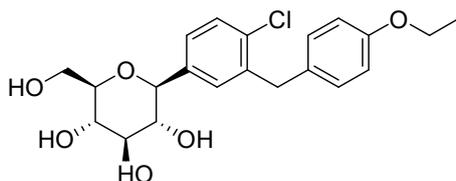
<sup>62</sup> J. T. Link, B. K. Sorensen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9213–9217.

<sup>63</sup> B. E. Ellsworth, W. Meng, M. Patel, R. N. Girotra, G. Wu, P. Sher, D. Hagan, M. Obermeier, W. G. Humphreys, J. G. Robertson, A. Wang, S. Han, T. Waldron, N. N. Morgan, J. M. Whaley, W. N. Washburn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4770–4773.



**Figure 12.** Relation Structure-Activité (SAR) des diarylméthane-C-glycosides vis-à-vis de l'inhibition du SGLT-2.<sup>4</sup>

En tenant compte des paramètres structuraux précédemment évoqués, divers aryl-C-glycosides ont été synthétisés en tant qu'inhibiteurs de SGLT-2. Produits par divers groupes pharmaceutiques, ces composés sont à des stades différents allant des phases cliniques à la commercialisation. Nous ne présenterons ici que les familles de composés qui possèdent d'excellentes activités inhibitrices. Actuellement, peu d'entre eux sont commercialisés, il est dénombré entre autres la dapagliflozine <sup>64</sup> (Figure 13) qui a été en quelque sorte le composé pionnier puisqu'il a été le premier à passer les différentes phases cliniques et à être commercialisé.



**Figure 13 : Structure de la dapagliflozine**

Ce composé a montré sa capacité à inhiber la SGLT-2 humaine avec une valeur d'IC<sub>50</sub> de 11 nanomolaire avec une bonne sélectivité pour la hSGLT-2 (hSGLT-2/hSGLT-1 : 1200). Lors

<sup>64</sup> W. Meng, B. A. Ellsworth, A. A. Nirschl, P. J. Mc Cann, M. Patel, R. N. Girotra, G. Wu, P. M. Sher, E. P. Morrison, S. A. Biller, R. Zahler, P. P. Deshpande, A. Pullockaran, D. L. Hagan, N. Morgan, J. R. Taylor, M. T. Obermeier, W. G. Humphreys, A. Khanna, L. Discenza, J. G. Robertson, A. Wang, S. Han, J. R. Wetterau, E. B. Janovitz, O. P. Flint, J. M. Whaley, W. N. Washburn, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145-1149.

des essais cliniques, après 12 semaines, une réduction du taux de HbA1c de 0,9% avec une excrétion urinaire du glucose très importante à une dose de 50 mg/jour a été observée.<sup>65</sup> En 2012, l'autorisation de mise sur le marché a été acceptée et la dapagliflozine est depuis commercialisée (Forxiga®).

Par la suite, différentes recherches ont été menées sur les relations structure-activité en modifiant soit le cycle aromatique central, le deuxième cycle aromatique ou le glucose ce qui a conduit à de nombreux composés avec des activités biologiques très intéressantes.

*a) Modifications du deuxième cycle aromatique ou de la substitution en C-4*

Les chercheurs de Mitsubishi Tanabe Pharma ont découvert que le remplacement du deuxième cycle aromatique par un thiophène donne un excellent inhibiteur, la canagliflozine **D1** (entrée 1, Tableau 6), qui induit une très bonne excrétion urinaire du glucose.<sup>66</sup> L'administration orale de dose de 30 mg/kg à des rats a conduit à une excrétion urinaire du glucose de 3,696 g en 24 h. Des réductions du taux de HbA1c entre 0,77 et 1,03% à des doses de 100 et 300 mg/jour respectivement lors des études en phase clinique.<sup>67</sup> En mars 2013, la canagliflozine a reçu l'aval de la FDA quant à sa mise sur le marché. En 2013, cette même entreprise japonaise a décrit la préparation d'analogues de la canagliflozine où le cycle thiophène a été fonctionnalisé par différents groupements.<sup>68</sup> Le composé **D2** a présenté la meilleure activité contre la SGLT-2 humaine et le plus grand taux d'excrétion urinaire du glucose (entrée 2, Tableau 6).

---

<sup>65</sup> B. Komoroski, N. Vachharajani, Y. Feng, L. Li, D. Kornhauser, M. Pfister, *Clin. Pharmacol. Therap.* **2009**, *85*, 513-519.

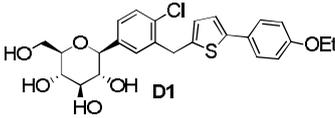
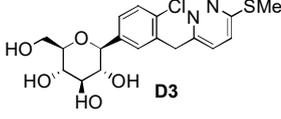
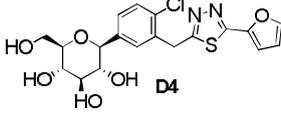
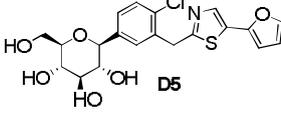
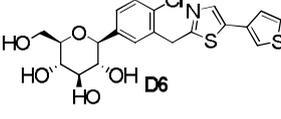
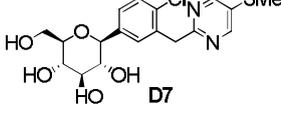
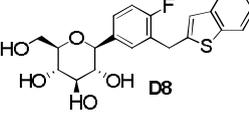
<sup>66</sup> S. Nomura, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, Y. Koga, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, K. Ueta, H. Kimata, K. Nakayama, M. Tsuda-Tsukimoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355-6360.

<sup>67</sup> K. Stenlöf, W.T. Cefalu, K. A. Kim, M. Alba, K. Usiskin, C. Tong, W. Canovatchel, G. Meininger, *Diabetes Obes. Metab.* **2013**, *15*, 372-382.

<sup>68</sup> Y. Koga, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, H. Kimata, K. Nakayama, C. Kuriyama, Y. Matsushita, K. Ueta, M. Tsuda-Tsukimoto, S. Nomura, *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5561-5572.

Le deuxième cycle aromatique a été remplacé par d'autres cycles hétérocycliques comme un cycle pyridazine,<sup>69</sup> 1,3,4-thiadiazole,<sup>70</sup> thiazole,<sup>71</sup> ou pyrimidine<sup>72</sup> (entrées 3-7, Tableau 6) et ont conduit à des composés très actifs.

**Tableau 6**

Entrée	Structure	Activité <i>in vitro</i> (hSGLT-2)	Réf.
1		IC <sub>50</sub> = 2,2 nM	67
2		IC <sub>50</sub> = 2,0 nM	69
3		IC <sub>50</sub> = 13,4 nM	74
4		IC <sub>50</sub> = 7,03 nM	75
5		IC <sub>50</sub> = 0,72 nM	76
6		IC <sub>50</sub> = 0,772 nM	76
7		IC <sub>50</sub> = 10,7 nM	77
8		IC <sub>50</sub> = 7,4 nM	78

En série thiazole, deux molécules **D5** et **D6** ont présenté d'excellentes activités *in vitro* inférieures à celle présentée par la canagliflozine **D1**. L'efficacité et notamment l'excrétion

<sup>69</sup> M. J. Kim, J. Lee, S. Y. Kang, S.-H. Lee, E.-J. Son, M. E. Jung, S. H. Lee, K.-S. Song, M. Lee, H.-K. Han, J. Kim, J. Lee, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3420-3425.

<sup>70</sup> J. Lee, S.-H. Lee, H. J. Seo, E.-J. Son, S. H. Lee, M. E. Jung, M. Lee, H.-K. Han, J. Kim, J. Kang, J. Lee, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2178-2194.

<sup>71</sup> K.-S. Song, S.-H. Lee, M. J. Kim, H. J. Seo, J. Lee, S. H. Lee, M. E. Jung, E.-J. Son, M. Lee, J. Kim, J. Lee, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 182-187.

<sup>72</sup> J. Lee, J. Y. Kim, J. Choi, S.-H. Lee, J. Kim, J. Lee, *Biorg. Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7046-7049.

urinaire du glucose de ces deux composés a été évaluée *in vivo* sur des rats normaux. L'excrétion urinaire du glucose est comparable à la dapagliflozine (figure 13) mais à des doses 10 fois supérieures.<sup>66</sup>

Enfin des chercheurs d'Astellas Pharma ont également étudié la modification du second cycle aromatique et ont mis en évidence que son remplacement par un benzothiophène a conduit à l'ipragliflozine **D8** qui est un bon inhibiteur de la SGLT-2 humaine et qui a montré sa capacité à réduire le taux de glucose dans le sang avec une importante excrétion urinaire du glucose (entrée 8, Tableau 6).<sup>73</sup>

Des modifications de la substitution en C-4 du deuxième aromatique (par rapport à la dapagliflozine) ont été également effectuées conduisant notamment à la synthèse de l'empagliflozine (Figure 14).<sup>74</sup> Cette structure a présenté une IC<sub>50</sub> de 3,1 nM vis-à-vis de la SGLT-2 sur une étude *in vitro* avec une très bonne sélectivité pour cette protéine.<sup>75</sup> Cette molécule est capable de réduire le taux de HbA1c de 1,1 % à des doses de 3 mg/kg.<sup>76</sup> Récemment, l'empagliflozine est la troisième molécule à avoir reçu l'AMM de la part de l'EMA pour le traitement du diabète de type 2.

Nous pouvons également citer les travaux de Chen et Coll. qui ont préparé certains composés qui ont des activités comprises entre 2,3 et 4 nM, ces composés ayant montré leur capacité à excréter le glucose dans les urines *in vivo* avec des rats et chiennes normaux (Figure 14).<sup>77</sup>

Enfin, un phényle a été introduit en C-4 et le composé biphenyle **E3** (Figure 14) a présenté une bonne activité *in vitro* (IC<sub>50</sub> = 3,1 nM) et le taux d'excrétion urinaire du glucose est presque comparable à la canagliflozine sur modèle animal.<sup>78</sup>

---

<sup>73</sup> M. Imamura, K. Nakanishi, T. Suzuki, K. Ikegai, R. Shiraki, T. Ogiyama, T. Murakami, E. Kurosaki, A. Noda, Y. Kobayashi, M. Yokota, T. Koide, K. Kosakai, Y. Ohkura, M. Takeuchi, H. Tomiyama, M. Ohta, *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3263-3279.

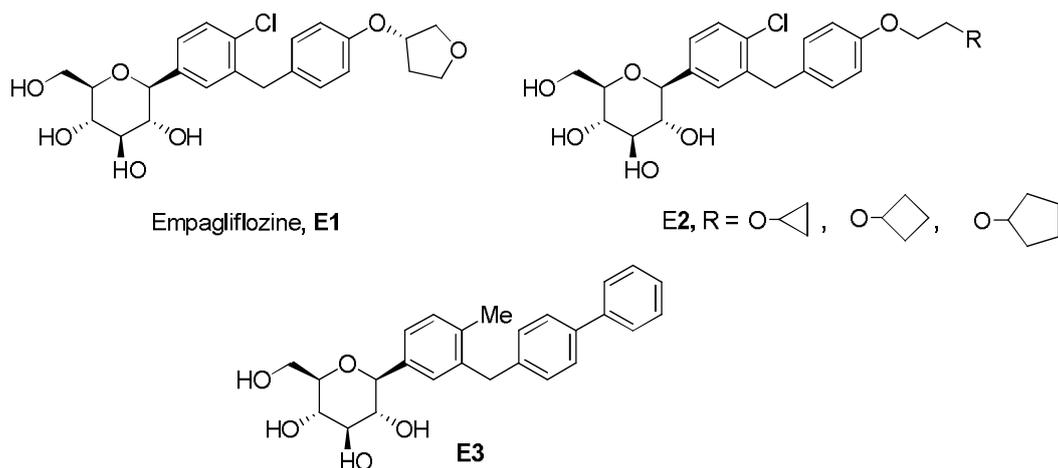
<sup>74</sup> F. Himmelsbach, M. Eckhardt, P. Eickelmann, E. L. Barsoumian, L. Thomas, Brevet WO2005/092877 A1, **2005**.

<sup>75</sup> R. Grempler, L. Thomas, M. Eckhardt, F. Himmelsbach, A. Sauer, D. E. Sharp, R. A. Bakker, M. Mark, T. Klein, P. Eickelmann, *Diabetes Obes. Metab.* **2012**, *14*, 83-90.

<sup>76</sup> L. Thomas, R. Grempler, M. Eckhardt, F. Himmelsbach, A. Sauer, T. Klein, P. Eickelmann, M. Mark, *Diabetes Obes. Metab.* **2012**, *14*, 94-96.

<sup>77</sup> B. Xu, Y. Feng, H. Cheng, Y. Song, B. Lv, Y. Wu, C. Wang, S. Li, M. Xu, Du, K. Peng, J. Dong, W. Zhang, T. Zhang, L. Zhu, H. Ding, Z. Sheng, A. Welihinda, J. Y. Roberge, B. Seed, Y. Chen, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4465-4470.

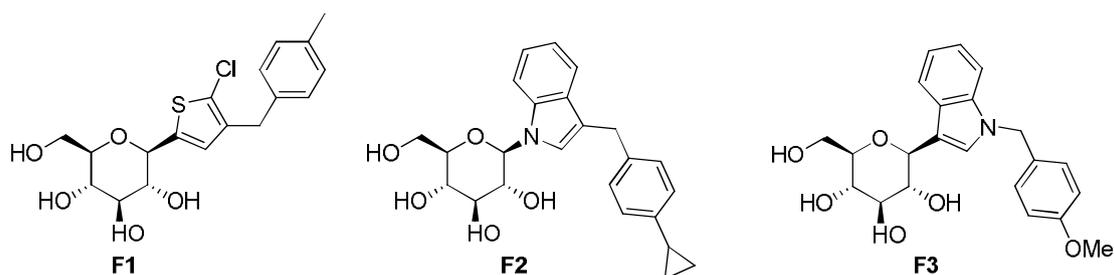
<sup>78</sup> Y. Ding, L. Mao, D. Xu, H. Xie, L. Yang, H. Xu, W. Geng, Y. Gao, C. Xia, X. Zhang, Q. Meng, D. Wu, J. Zhao, W. Hu, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2744-2748.



**Figure 14.** Inhibiteurs obtenus après modification de la substitution en C-4.

*b) Modifications du cycle aromatique central et de sa substitution*

Lee et Coll. ont remplacé le cycle aromatique central par un thiophène conduisant au composé **F1** qui est un très bon inhibiteur de la SGLT-2 avec une valeur d' $IC_{50}$  de 4,47 nM (Figure 15).<sup>79</sup> Les chercheurs de Tanabe Pharma ont décrit la synthèse d'analogues d'indoles *N*-glucosylés **F2** (Figure 15) et le meilleur inhibiteur ( $IC_{50} = 1,4$  nM) de cette famille a un réel effet anti-hyperglycémique sur des souris et l'administration de dose de 30 mg/kg de ce composé à des rats induit une excrétion urinaire de glucose de 2,502 g en 24 h ce qui est comparable aux résultats obtenus avec les *C*-glucosides présentés ci-dessus.<sup>80</sup> Un autre composé indolique **F3**, préparé par Kissei Pharmaceutical, a présenté une activité inférieure sur la SGLT-2 humaine ( $IC_{50} = 6$  nM, Figure 15).<sup>81</sup>



**Figure 15**

<sup>79</sup> S. H. Lee, K.-S. Song, J. Y. Kim, M. Kang, J. S. Lee, S.-H. Cho, H.-J. Park, J. Kim, J. Lee, *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5813-5832.

<sup>80</sup> S. Nomura, Y. Yamamoto, Y. Matsumura, K. Ohba, S. Sakamaki, H. Kimata, K. Nakayama, C. Kuriyama, Y. Matsushita, K. Ueta, M. Tsuda-Tsukimoto, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 51-55.

<sup>81</sup> S. Yonekubo, N. Fushimi, Brevet Brevet WO2006054629, **2006**

### c) Modifications au niveau du glucose

Des chercheurs de Lexicon Pharmaceuticals ont remplacé le glucose par un L-xylose, considérant que les configurations relatives des alcools secondaires étaient conservées. Ils ont alors préparé le composé **G1** qui est le meilleur inhibiteur de cette famille (entrée 1, Tableau 7). L'évaluation *in vitro* a été effectuée sur des SGLT-2 murine et humaine avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> de 6,3 et 14 nM respectivement.<sup>82</sup>

Différents analogues thio-glucoside ont également été décrits comme d'excellents inhibiteurs de la SGLT-2 et la luseogliflozine **G2** a été choisie comme candidat pour les différentes phases cliniques (entrée 2, Tableau 7). Ce composé a présenté une activité *in vitro* avec une valeur d'IC<sub>50</sub> de 2,26 nM avec une bonne sélectivité pour la SGLT-2 et a montré sa capacité à excréter le glucose dans les urines notamment chez des chiens à une dose de 1 mg/kg.<sup>83</sup> Sur la base des essais cliniques de phase III, la luseogliflozine a été approuvée au Japon.

Chez Pfizer, la synthèse de structures bicycliques a été mise au point et l'analogue bicyclique de la dapagliflozine, l'ertugliflozine **G3** (entrée 3, Tableau 7), est l'un des inhibiteurs les plus actifs *in vitro* avec une IC<sub>50</sub> de 0,877 nM.<sup>84</sup> Ce composé induit une forte excrétion urinaire du glucose sur des rats. Au vu de ces propriétés, ce composé est actuellement en développement clinique. L'analogue bicyclique comportant un atome de soufre **G4** (entrée 4, Tableau 7) a été publié en 2014 mais ce composé est moins actif *in vitro*.<sup>85</sup> Enfin, cette année, un analogue de l'ertugliflozine comportant un autre aglycone a été décrit et a présenté une activité *in vitro* légèrement inférieure.<sup>86</sup>

---

<sup>82</sup> N. C. Goodwin, R. Mabon, B. A. Harrison, M. K. Shadoan, Z. Y. Almstead, Y. Xie, J. Healy, L. M. Buhning, C. M. DaCosta, J. Bardenhagen, F. Mseeh, Q. Liu, A. Nouraldeen, A. G. E. Wilson, S. D. Kimball, D. R. Powell, D. R. Rawlins, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6201-6204.

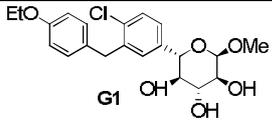
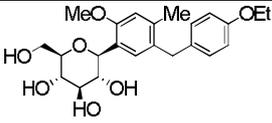
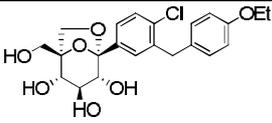
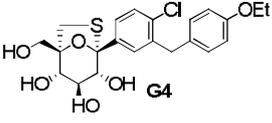
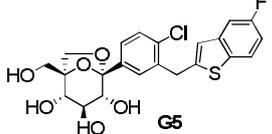
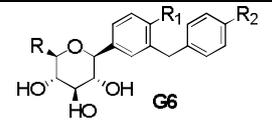
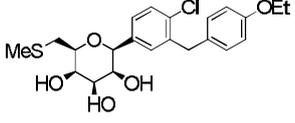
<sup>83</sup> H. Kakinuma, T. Oi, Y. Hashimoto-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, N. Hagima, H. Takeuchi, Y. Chino, J. Asami, L. Okumura-Kitajima, F. Io, D. Yamamoto, N. Miyata, T. Takahashi, S. Uchida, K. Yamamoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3247-3261

<sup>84</sup> V. Mascitti, T. S. Maurer, R. P. Robinson, J. Bian, C. M. Boustany-Cari, T. Brandt, B. M. Collman, A. S. Kalgutkar, M. K. Kletonic, M. T. Leininger, A. Lowe, R. J. Maguire, V. M. Materson, Z. Miao, E. Mukaiyama, J. D. Patel, J. D. Pettersen, C. Prévaille, B. Samas, L. She, Z. Sobol, C. M. Stepan, B. D. Stevens, B. A. Thuma, M. Tugnait, D. Zeng, T. Zhu, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2952-2960.

<sup>85</sup> Y. Li, L. Chen, B. Xu, W. Sheng, Y. Wei, Brevet WO2014206349, A1, **2014**.

<sup>86</sup> Y. Chen, Z. Lidong, X. Zhu, Brevet WO2016000599, A1, **2016**

Tableau 7

Entrée	Structure	Activité <i>in vitro</i> (hSGLT-2)	Réf.
1	 G1	IC <sub>50</sub> = 14 nM	82
2	 G2, Luseogliflozine	IC <sub>50</sub> = 2,26 nM	83
3	 G3, Ertugliflozine	IC <sub>50</sub> = 0,877 nM	84
4	 G4	IC <sub>50</sub> = 2,72 nM	85
5	 G5	IC <sub>50</sub> = 0,77 nM	86
6	 G6	IC <sub>50</sub> = 6,6 nM	87
7	 G7, Sotagliflozine	IC <sub>50</sub> = 36 nM	88

Il a été également montré qu'il était possible de moduler au niveau de la position 5 du glucose tout en conservant une activité biologique intéressante. A titre d'exemple, l'introduction d'un méthyle, d'un fluor ou d'un cycle oxétane en position 5 donne des composés de type **G6** qui présentent une activité nanomolaire *in vitro* (entrée 6, Tableau 7).<sup>87</sup> L'introduction d'un groupe SMe en position 6 a permis de mettre en évidence un très bon inhibiteur de la SGLT-2, la sotagliflozine, qui est entré en phase clinique III récemment (entrée 7, Tableau 7).<sup>88</sup>

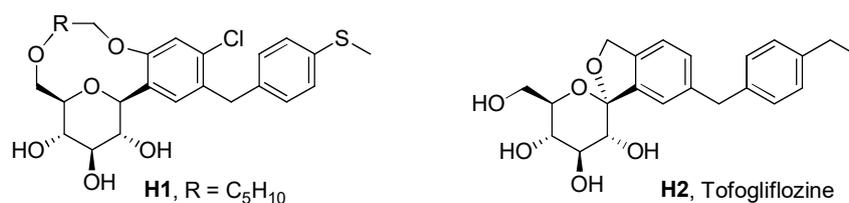
<sup>87</sup> R. P. Robinson, V. Mascitti, C. M. Boustany-Cari, C. L. Carr, P. M. Foley, E. Kimoto, M. T. Leininger, A. Prévaille, M. R. Reese, L. She, C. M. Stepan, B. A. Thuma, T. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1569-1572.

<sup>88</sup> P. Lapuerta, B. Zambrowicz, P. Strumph, A. Sands, *Diab. Vas. Dis. Res.* **2015**, *12*, 101-110.

d) *Autres analogues*

Parmi les autres analogues qui ont présenté de très bonnes activités biologiques, nous pouvons citer les analogues pour lesquels un lien entre l'aromatique central et le glucose a été construit. Lee et Coll. ont introduit un macrocycle entre la position 6 du cycle aromatique et la position 6 du glucose conduisant ainsi au composé **H1** (Figure 16) qui a présenté une activité *in vitro* inférieure à 1 nanomolaire ( $IC_{50} = 0,778$  nM).<sup>89</sup>

L'introduction d'un cycle de type spiroacétal en position anomérique a été effectuée et a permis d'isoler la tofogliflozine **H2** (Figure 16) comme un très bon inhibiteur de la SGLT-2 humaine ( $IC_{50} = 2,9$  nM) avec une très bonne sélectivité pour la SGLT-2. Ce composé induit une très bonne excrétion urinaire du glucose à des doses de 1 et 3 mg/kg et a montré sa capacité à réduire le taux du glucose dans le sang sur des souris diabétiques.<sup>90</sup>



**Figure 16**

Les inhibiteurs présentés ci-dessus peuvent également être associés aux autres agents anti-diabétiques disponibles cités dans ce chapitre comme la metformine ou les inhibiteurs de DDP-IV.

Dans le cadre de cette thèse, et par rapport au savoir-faire méthodologique de l'équipe, nous sommes intéressés à la synthèse des familles de composés glycosidiques présentés ci-dessous comme potentiels inhibiteurs de la SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase (Figure 17). Les deux premières familles **I** et **II** dérivent directement d'acyl-C-glycosides dont la

<sup>89</sup> M. J. Kim, S. H. Lee, S.O. Park, H. Kang, J. S. Lee, K. N. Lee, J. Kim, J. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5468-5479.

<sup>90</sup> Y. Ohtake, T. Sato, T. Kobayashi, M. Nishimoto, N. Taka, K. Takano, K. Yamamoto, M. Ohmori, M. M. Yamagushi, K. Takami, S.-Y. Yeu, K.-H. Anh, H. Mastuoka, K. Morikawa, M. Suzuki, H. Hagita, K. Ozawa, K. Yamagushi, M. Kato, S. Ikeda, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7828-7840.

préparation selon une nouvelle méthodologie de synthèse sera présentée dans le prochain chapitre.

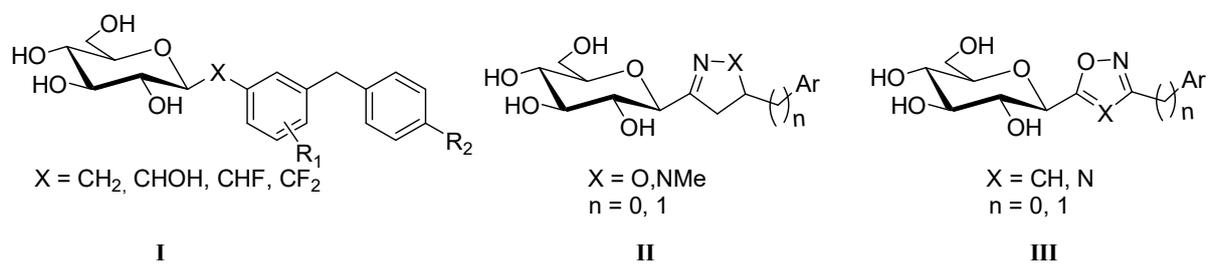


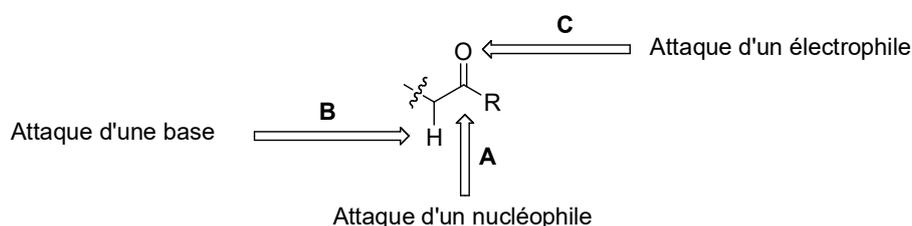
Figure 17

## **CHAPITRE II**

**Réactivité des glyconitriles vis-à-vis des organométalliques :  
accès aux acyl-*C*-glycosides.**

Les composés carbonyles sont une famille de composés très importante en chimie organique et particulièrement dans les réactions de synthèse. La liaison C=O de la fonction carbonyle étant fortement polarisée, les molécules qui la comportent (en particulier les aldéhydes et cétones) possèdent des moments dipolaires (accentués par les doublets libres de l'oxygène) qui lui confère une forte réactivité. En effet, il est sujet à trois principaux types de réactions (Figure 1) :

- l'attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle (**A**),
- l'attaque électrophile sur l'atome d'oxygène (**B**),
- l'arrachement par une base d'un proton en  $\alpha$  du carbonyle (**C**).



**Figure 1.** Réactivités de la fonction carbonyle.

Il y a donc pour les composés comportant une fonction cétonique un réel intérêt du fait de leur fort potentiel de fonctionnalisation qui permet d'accéder à une large gamme de composés.<sup>1</sup> Dans ce travail, nous nous intéresserons aux dérivés cétoniques, plus spécifiquement aux céto-C-glycosides.

## I- Rappels bibliographiques : méthodes de synthèse des céto-C-glycosides

Ces composés sont particulièrement intéressants car la présence du groupement carbonyle en fait des intermédiaires stratégiques dans la synthèse de C-glycoconjugués diversement fonctionnalisés. Ils ont, par exemple, permis d'accéder à des ( $\alpha$ - et  $\beta$ -galactosyl)-(difluoro)phénylméthane,<sup>2</sup> des C-isopropylgalactosides *gem*-difluorés,<sup>3</sup> des pyridazines et des thiazoles analogues d'inhibiteurs de la SGLT-2,<sup>4</sup> des diazométhyl  $\beta$ -D-galactosyle<sup>5</sup> ou  $\alpha$ -D-

<sup>1</sup> *The chemistry of the carbonyl group* Ed. S. Patai, London New York: Interscience Publ. **1966**, 509-959.

<sup>2</sup> M. Kolypadi, M. Fontanella, C. Venturi, S. André, H.-J. Gabius, J. Jimenez-Barbero, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2861-2873.

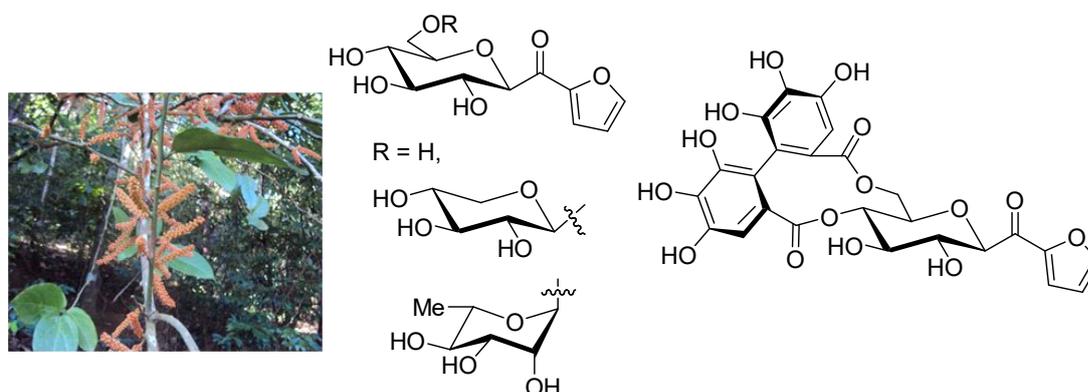
<sup>3</sup> G. Deliencourt-Godefroy, Brevet WO 2013021018 A1 **2013**.

<sup>4</sup> S. Y. Kang, K.-S. Song, J. Lee, S.-H. Lee, J. Lee, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6069-6079.

<sup>5</sup> R. W. Myers, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 143-158.

glucopyranosyle <sup>6</sup> et  $\beta$ -D-glucopyranosyle cétones comme potentiel substrat suicide d' $\alpha$ -glucosidase, des glycoconjugués de type pyrimidinone analogues de Monastrol C-glycosylés,<sup>7</sup> de benzyl- $\alpha$ -C-glucosides et de N-(anilinométhyl  $\alpha$ -C-glucoside) comme inhibiteur d' $\alpha$ -C-D-glucosidase<sup>8</sup> et le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

De plus, récemment, une famille de furan-2-carbonyl-C-glycosides a été isolée de plantes parasites tropicales et subtropicales à savoir des tiges et des rameaux de *Scleropyrum pentandrum d. wannapom*<sup>9</sup> (Figure 2) ou des tiges de *dendrotrophe frutescens*<sup>10</sup> (Figure 3). Certains de ces céto-C-glycosides ont montré des activités inhibitrices de radicaux libres plus importantes dans les tests au DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) et ORAC (oxygen radical absorbance capacity : capacité à neutraliser le radical peroxyde) que des antioxydants très connus tels l'acide ascorbique et le Trolox.<sup>11</sup>



**Figure 2.** Structures isolées de *Scleropyrum pentandrum*.



**Figure 3.** Structures isolées de *Dendrotrophe frutescens*.

<sup>6</sup> Y. Geng, A. Kumar, H. M. Faidallah, H. A. Albar, I. A. Mhkalid, R. R. Schmidt, *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *212*, 4793-4802.

<sup>7</sup> A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979-6994.

<sup>8</sup> H. Dietrich, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 161-176.

<sup>9</sup> M. Chulabhom, S. Poolsak, S. Somkit, R. Somsak, K. Tripetch, *Phytochemistry* **2012**, *74*, 115-122

<sup>10</sup> H. Xiaoli, S. Mingxue, G. Huanhuan, C. Yan, X. Kai, *Biochem. Syst. Eco.* **2013**, *51*, 156-159.

Un autre céto-*C*-glycoside, l'acétyl-D-glucose a, quant à lui, été extrait des racines de *Brassica rapa ssp campestris* (famille des crucifères)<sup>11</sup> (Figure 4). Il a montré des effets importants sur la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'apoptose des cellules HT 22 induite par le glutamate.



**Figure 4.** Structures isolées de *Brassica rapa ssp campestris*.

La littérature rapporte très peu de méthodes de synthèse de céto-*C*-glycosides. Celles-ci emploient principalement des organométalliques. Cet organométallique peut être :

- un dérivé glycosylé métallé en position 1 qui réagira avec un électrophile de type aldéhyde, un agent acylant ou un nitrile. Dans le premier cas (aldéhyde), une oxydation ultérieure de l'alcool intermédiairement formé sera nécessaire,
- un dérivé non glycosylé mis en réaction avec des 1-formyl-*C*-glycosides ou des équivalents synthétiques de formyle portés par un sucre. Selon le cas, l'obtention de la cétone se fera *via* l'oxydation de l'alcool intermédiairement formé ou par régénération du groupement carbonyle masqué.

### I-1. Synthèse via des glycosides métallés

Les méthodologies de synthèse les plus anciennes et les plus couramment utilisées pour la synthèse d'acyl-*C*-glycosides impliquent l'addition de glycosides métallés en position anomérique sur des électrophiles principalement des aldéhydes suivie d'une étape d'oxydation des alcools obtenus ou bien l'addition de ces mêmes organométalliques sur des réactifs électrophiles comme les nitriles ou bien des réactifs acylants (halogénures d'acyles) (Schéma 1).

<sup>11</sup> Q. Wu, J.-G. Cho, D.-S. Lee, D.-Y. Lee, N.-Y. Song, Y.-C. Kim, K.-T. Lee, H.-G. Chung, M.-S. Choi, T.-S. Jeong, E.-M. Ahn, G.-S. Kim, N.-I. Baek, *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 9-14.

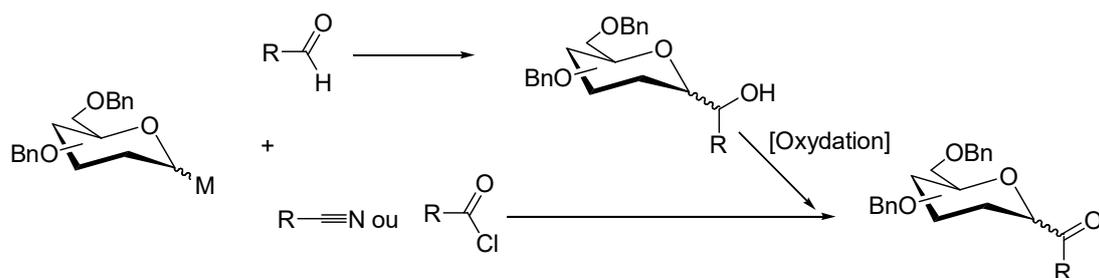


Schéma 1

### I-1.1. Synthèse via des Glycosyllithium

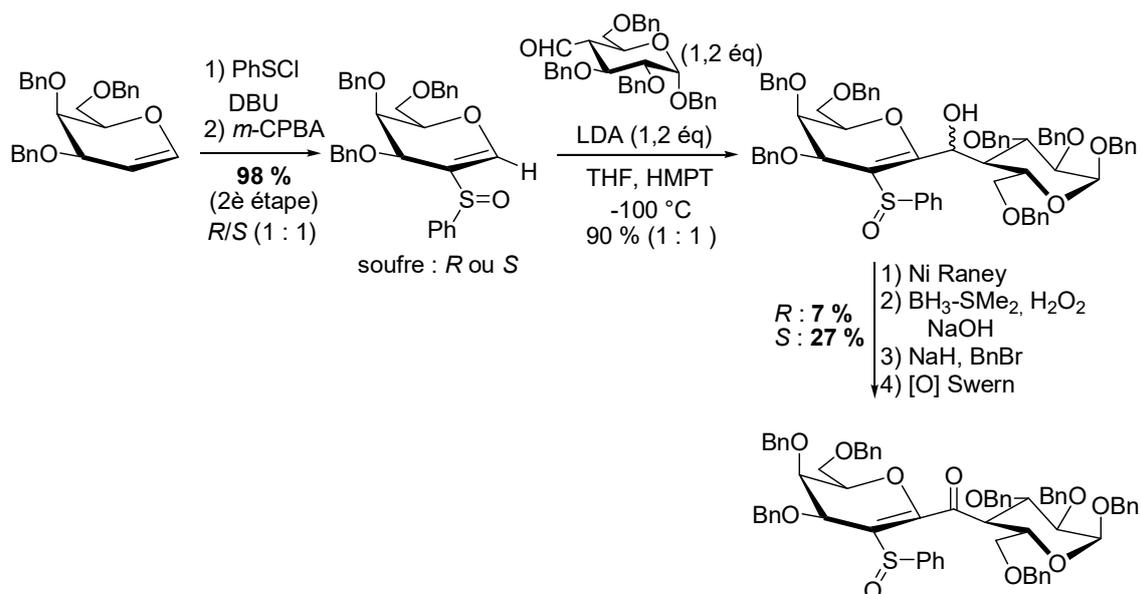
#### a) Addition directe

En 1994, Dietrich et Schmidt<sup>12</sup> ont entrepris de former des dérivés du C-lactose comportant un pont carboné. Pour cela, ils ont fait réagir le 1-C-lithio-2-phénylsulfinyl-D-galactaltribenzylé,<sup>13,14</sup> anion stabilisé par l'hétéroatome voisin, sur le 1,2,3,6-tétra-O-benzyl-4-C-formyl-D-glucopyranose. Deux dérivés C-disaccharides diastéréoisomères sont formés en même proportion avec un rendement de 90%. En présence de nickel de Raney, le groupement phénylsulfinyle est éliminé. Au cours de cette étape, un différentiel de rendement important est observé selon la stéréochimie du carbone portant le groupe hydroxyle. En effet, si ce dernier est de configuration *R*, ils obtiennent un rendement de 67% et un rendement de 87 % pour le *S*. La structure lactose est ensuite finalisée *via* une hydroboration régio et diastéréospécifique. Une benzylation régiosélective présentant une variation des rendements similaire à celle précédemment mise en évidence suivie d'une oxydation de Swern qui permettra de former le dérivé cétonique attendu (Schéma 2).

<sup>12</sup> H. Dietrich, R. R Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 975-981.

<sup>13</sup> R. R. Schmidt, A. Beyerbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 983-986.

<sup>14</sup> S. Maier, R. Preuss, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 483-489.



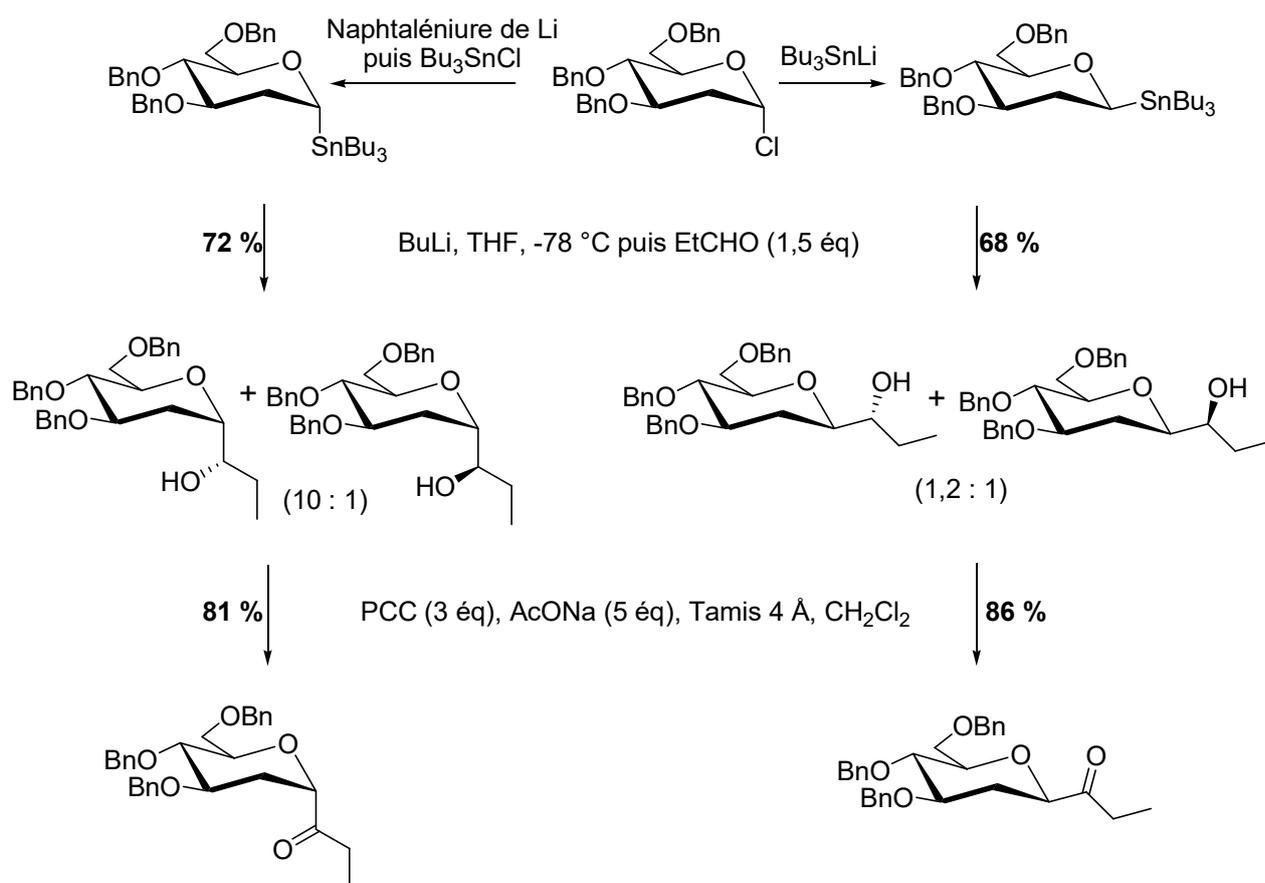
**Schéma 2**

*b) Transmétallation Sn/Li à partir de glycosyl stannanes*

Toujours en 1994, Beau et coll.<sup>15</sup> ont synthétisé des  $\alpha$  et des  $\beta$ -céto-*C*-glycosides. Ils ont dans un premier temps formé à partir de l' $\alpha$ -1-chloro-2-désoxy-d-glucopyranose, le dérivé lithié par du naphthaléniure de lithium avant de réaliser une transmétallation avec Bu<sub>3</sub>SnCl. Le stannane correspondant est obtenu avec rétention de configuration. Le  $\beta$ -stannane est quant à lui formé par traitement direct du dérivé chloré avec le Bu<sub>3</sub>SnLi. Ces stannanes ont ensuite été mis en réaction avec le butyllithium dans le THF à -78 °C.<sup>16</sup> Les intermédiaires lithiés formés, configurationnellement stables, sont additionnés à 1,5 équivalents de propionaldéhyde. Les mélanges d'alcools des deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  sont respectivement isolés avec des rendements de 72 % et 68 %. Leur oxydation par le chlorochromate de pyridinium (PCC) en présence d'acétate de sodium et de tamis moléculaire 4 Å dans le dichlorométhane fournit les dérivés cétoniques correspondants avec des rendements respectifs de 81 et 86 % (Schéma 3).

<sup>15</sup> P. Lesimple, J.-M. Beau, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 1319-1330.

<sup>16</sup> F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7699-7702.



**Schéma 3**

Une démarche proche a été employée par Vasella et Coll. non pas avec des désoxysucres mais avec un dérivé du glucose non protégé en position 2.<sup>17</sup> Pour cela, le triphénylstannyl  $\beta$ -D-glucopyranoside est obtenu par ouverture de l'époxyde  $\alpha$  en présence de  $\text{LiSnPh}_3$ . L'échange Sn/Li est ensuite réalisé avec 10 équivalents de butyllithium. Le dianion lithié stable ainsi formé permet de conserver un substituant en position 2 en empêchant, voire limitant la formation du glycol correspondant, ce qui est couramment observé avec des composés comportant des groupements alcoxy en position 2 par exemple.<sup>18,19</sup>

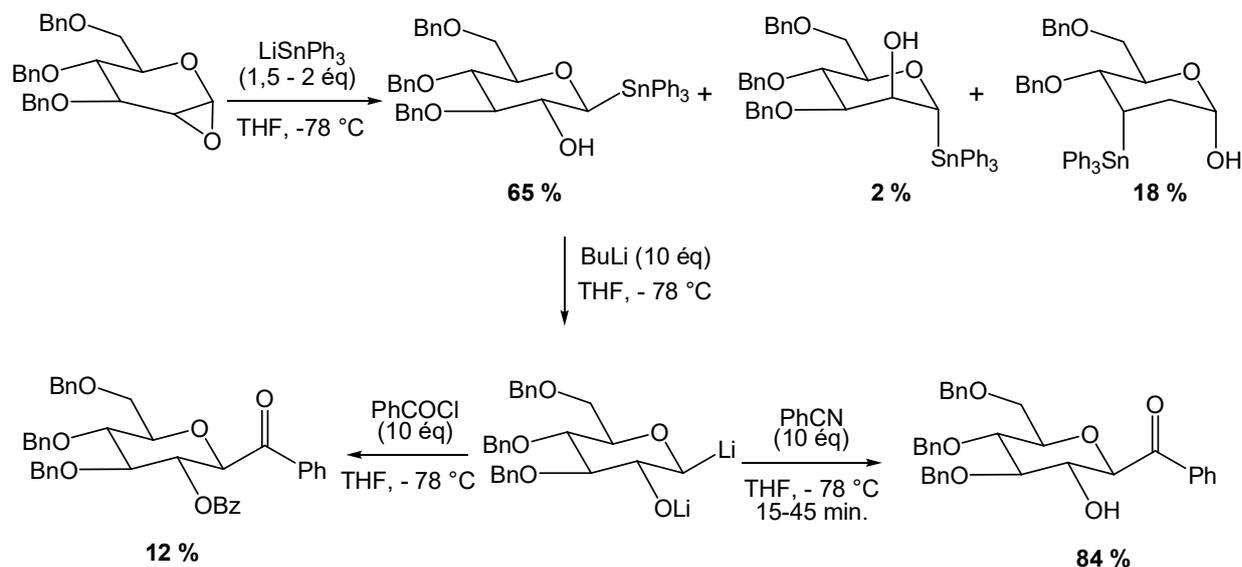
La réaction d'addition a été effectuée sur des aldéhydes comme dans le cas précédent mais sans oxydation ultérieure mais aussi sur des halogénures d'acyles. Avec le chlorure d'acétyle, à  $-78^\circ\text{C}$ , le dianion ne conduit qu'à des produits de dégradation, quant au chlorure de benzoyle de très faibles quantités de produit désiré (12%) aux côtés du 3,4,6-tri-O-benzylglycol sont

<sup>17</sup> O. Frey, M. Hoffmann, V. Wittman, H. Kessler, P. Uhlmann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2060-2069.

<sup>18</sup> J. M. Lancelin, L. M. Allory, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1984**, 355-356.

<sup>19</sup> A. Fernandez-Mayoralas, A. Marra, M. Trumiel, A. Veyrieres, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1989**, 188, 81-95.

formés. Il est à noter que la tentative d'addition du dianion avec le benzonitrile, moins réactif, a permis d'accéder à la cétone correspondante avec un rendement de 84% (Schéma 4).



**Schéma 4**

### c) Synthèse à partir de glycosyl stannanes : transmétallation Sn/Cu

En 1995, Falck et coll.<sup>20</sup> ont aussi tenté le couplage d'un glucopyranose stannylé avec des chlorures d'acide mais en présence d'un système catalytique formé par un mélange équimolaire de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (bis(diphénylphosphino)ferrocène)dichloropalladium(II)) et de CuCN (co-catalyseur). Le glucopyranose stannylé est toujours obtenu à partir de l'époxyde α dont l'ouverture s'effectue par addition de MeMgSnBu<sub>3</sub>.<sup>21</sup> La fonction alcool en position 2 de l'hydroxystannane est alors protégée sous la forme d'un éther méthoxyméthyle (MOM) pour donner le dérivé stannylé correspondant stabilisé par complexation intramolécule avec le MOM. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de couplage avec le chlorure de benzoyle en présence du mélange catalytique du complexe métallique Pd/Cu (8 mol %), à 90 °C dans le toluène pendant 16 h. Dans ces conditions, la phénylcétone correspondante n'a été isolée qu'avec un très faible rendement (10 %) (Schéma 5).

<sup>20</sup> Y. Y. Belosludtsev, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5881-5882.

<sup>21</sup> R. Aksela, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1163-1176.

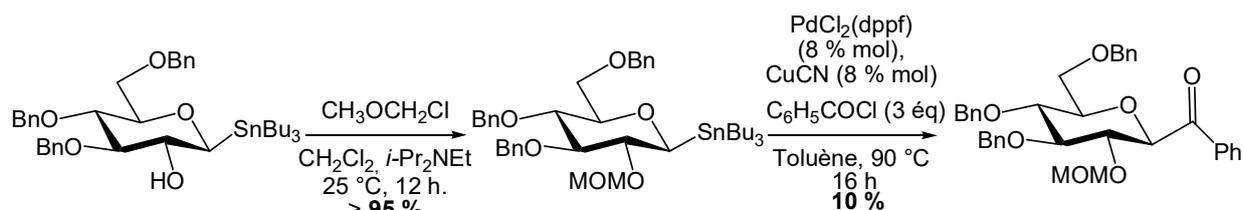


Schéma 5

Il est à noter qu'il est observé une rétention totale de la configuration du centre anomérique en accord avec une transmétallation Sn/Cu qui précède la coordination avec le palladium.

### I-1.2. Synthèse à partir de glycosylmanganèse : formation de complexes de pyranosyl- et furanosylmanganèse pentacarbonylés

Dans leurs travaux concernant les complexes d'alkylmanganèse pentacarbonylés, DeShong et Coll.<sup>22,23</sup> ont montré qu'il était possible de former une variété de composés carbonylés par insertion migratoire de monoxyde de carbone. Cette méthode a été transposée à une variété de dérivés glycosylés. Ainsi, il est possible de former des glycosyl manganèse pentacarbonylés par condensation de bromures ou de chlorures de pyranosyles ou de furanosyles avec des sels de sodium ou de potassium d'anion manganates.<sup>24,25</sup> Dans la plupart des cas, cette réaction s'effectue avec d'excellents rendements, avec une stéréosélectivité  $\beta$  élevée lorsque les réactifs sont purs. Il a cependant été observé, qu'en présence de bromure de tétrabutyl ammonium, un mélange des deux composés anomériques est formé avec un enrichissement en anomère  $\alpha$  (Schéma 6).<sup>25</sup>

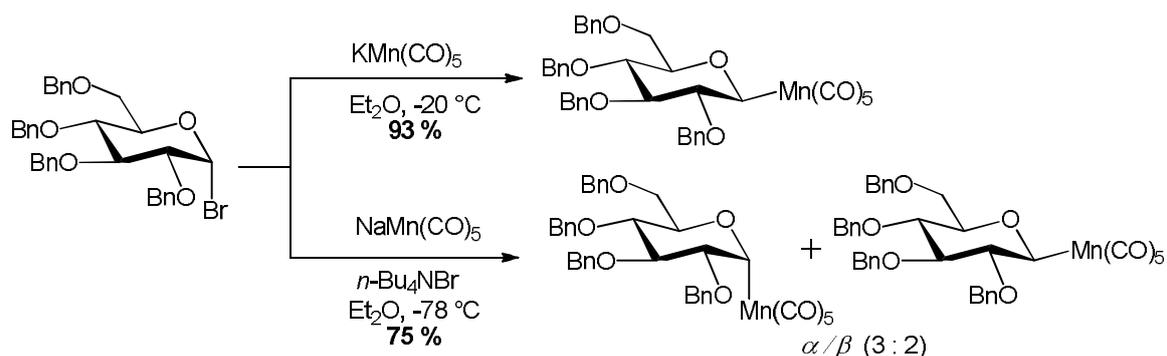


Schéma 6

<sup>22</sup> P. DeShong, G. A. Slough, A. L. Rheingold, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2229-2232.

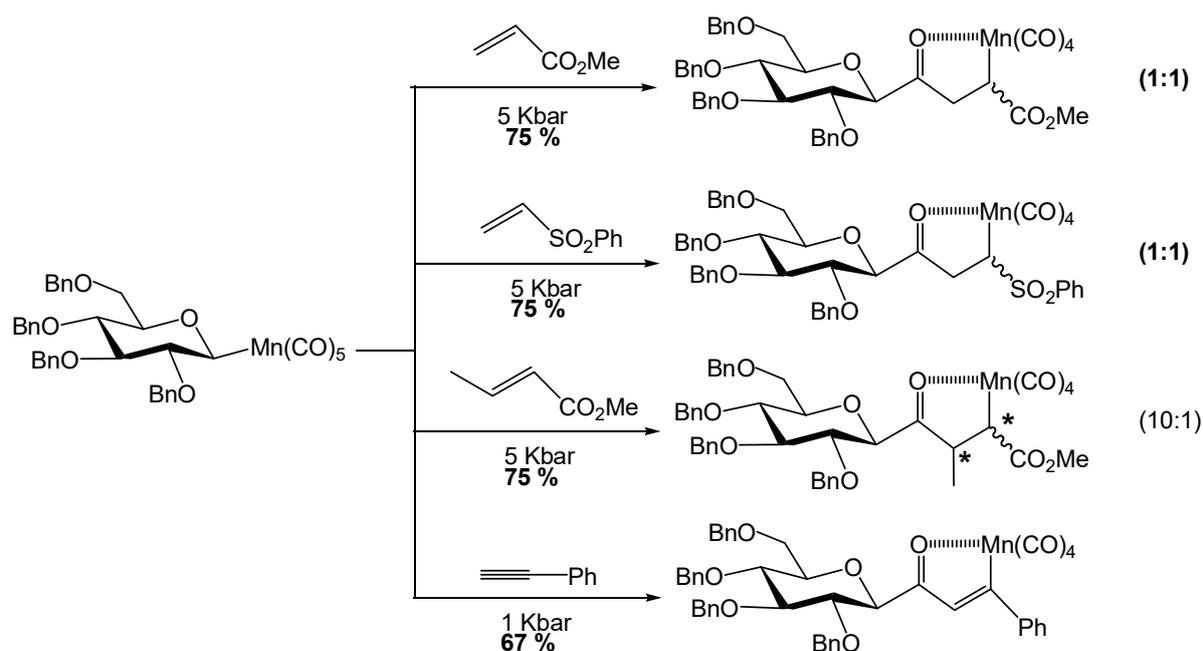
<sup>23</sup> P. DeShong, D. R. Sidler, G. A. Slough, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2233-2236.

<sup>24</sup> P. DeShong, G. A. Slough, V. Elango, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 342-345.

<sup>25</sup> P. DeShong, E. D. Soli, G. A. Slough, D. R. Sidler, V. Elango, P. J. Rybczynski, L. J. S. Vosejka, T. A. Lessen, T. X. Le, G. B. Anderson, W. von Philipsborn, M. Vöhler, D. Rentsch, O. Zerbe, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 593-594, 49-62.

Les résultats obtenus montrent qu'en présence de monoxyde de carbone, les complexes dont le manganèse est en position  $\alpha$ , conduisent à une insertion migratoire de CO au niveau de la liaison glycosyl-Mn sept fois plus rapide que dans le cas de l'anomère  $\beta$  pour former le complexe acylé correspondant. Cette différence de vitesse a été attribuée à l'effet anomère qui contrôle le processus d'insertion et permet de réaliser la séparation de ces deux stéréoisomères par une discrimination chimique. D'autre part, par simple chauffage, les complexes  $\alpha$ -acylés engendrent une désinsertion de CO redonnant ainsi le complexe  $\alpha$ -Mn-pentacarbonylé seul. Le même phénomène a été observé en série pyranose et furanose.

En présence de réactifs insaturés pauvres en électrons, ces organométalliques peuvent évoluer et conduire à divers composés *via* la formation de complexes acylmanganèse. A titre d'exemple, ne seront représentés sur le schéma ci-dessous que les dérivés formés à partir du complexe  $\beta$  issu du glucose perbenzylé<sup>25</sup> (Schéma 7).



**Schéma 7**

La démétallation des acyl manganèses obtenus peut être réalisée de diverses façons, soit photochimiquement en présence d'oxygène et d'eau pour former l'énone, soit en absence d'oxygène pour donner le composé cétonique<sup>22</sup> ou bien encore par une acidolyse par l'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile<sup>23</sup> (Schéma 8).

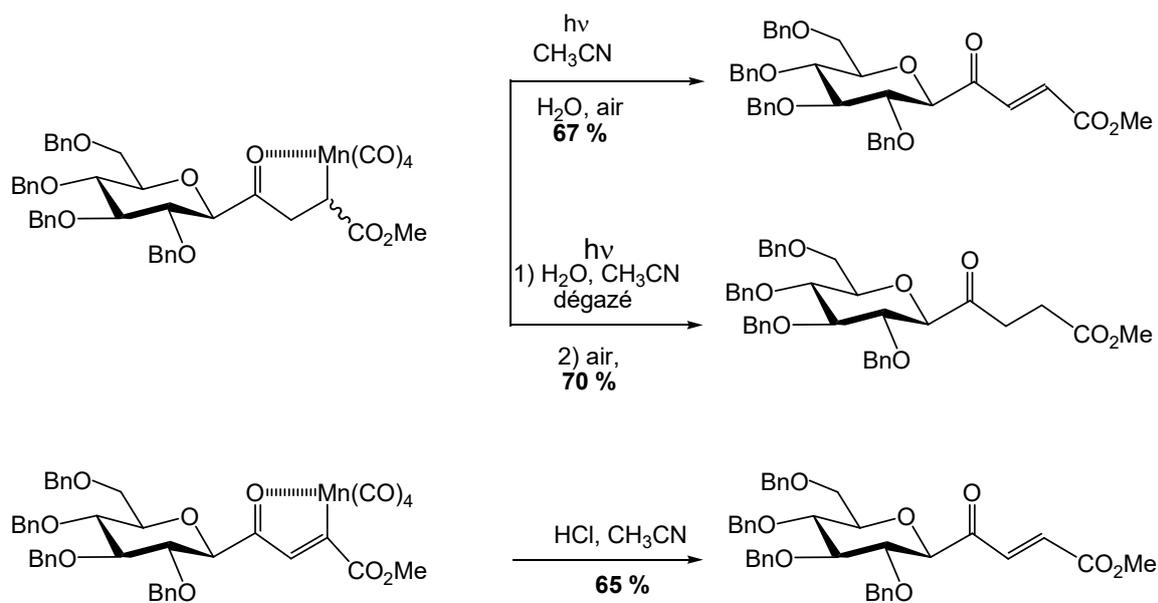


Schéma 8

Il est à noter que l'instabilité du complexe présentant une fonction sulfone n'a pas permis de le caractériser, la photolyse du brut a conduit à la céto-sulfone dont l'élimination de l'acide phénylesulfonique donne la vinylicétone correspondante<sup>25</sup> (Schéma 9).

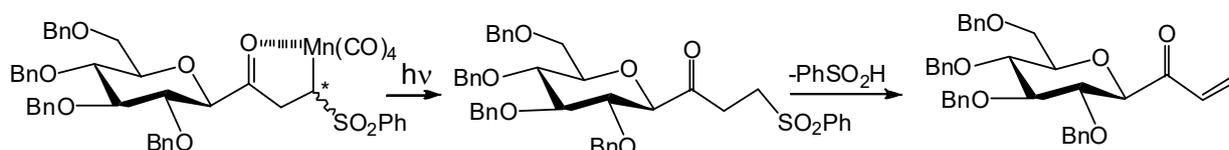


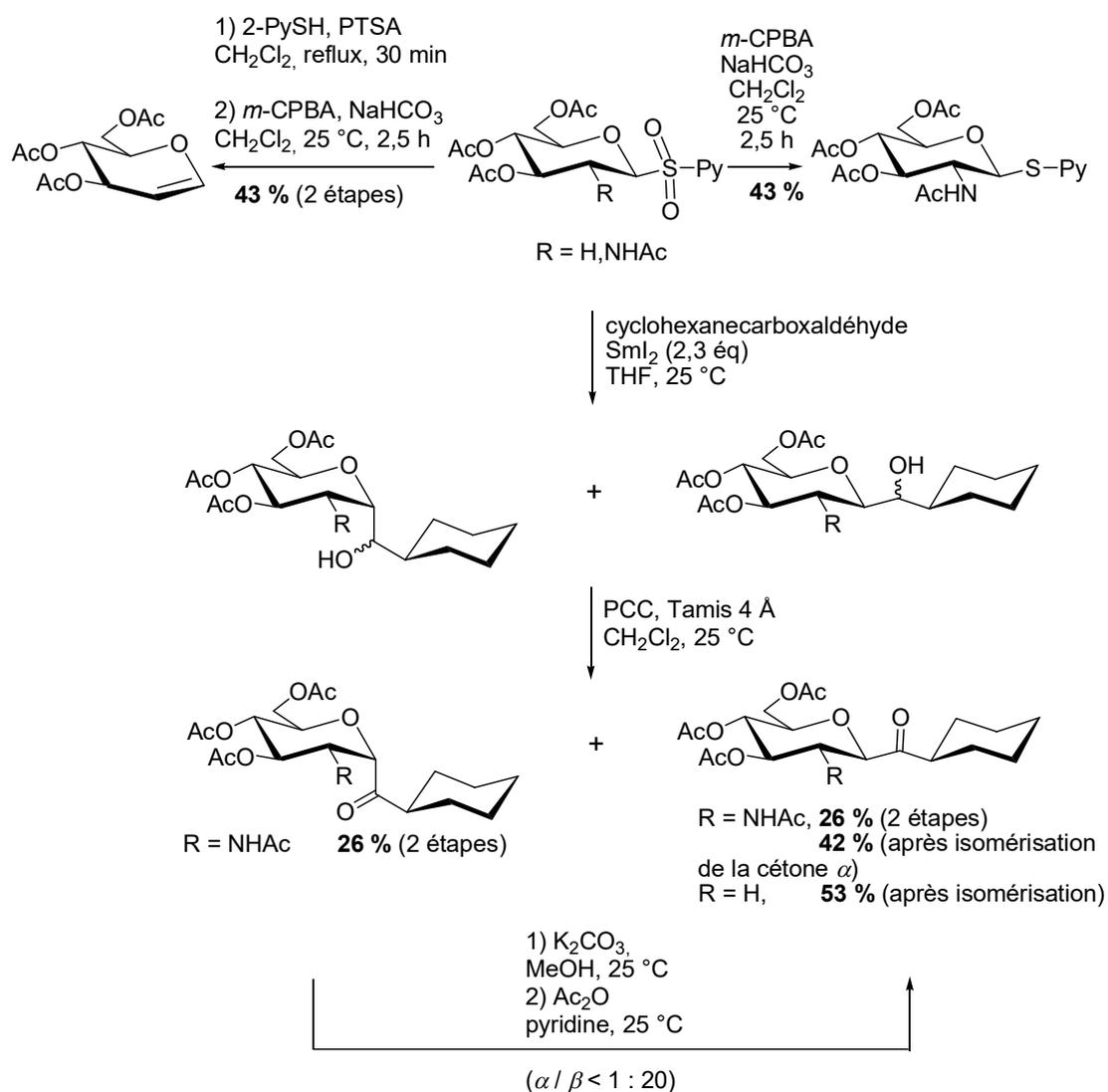
Schéma 9

### I-1.3. Synthèse via un glycosylsamarium : utilisation de glycopyranosylpyridylsulfones

En 2003, Beau et coll.<sup>26</sup> ont préparé en deux étapes des  $\alpha$ - et  $\beta$ -cyclohexylcéto-*C*-glycosides à partir de 2-glycopyranosyl pyridylsulfones acétylées dérivées de *N*-acyl-D-glycosamine ou du glucal. Ces sulfones peuvent être synthétisées par oxydation par le *m*-CPBA d'un thioéther de pyridyle. En présence de diiodure de samarium, dans les conditions de Barbier, ces sulfones se transforment *in situ* en espèces organométallées correspondantes, à savoir un glycosylsamarium<sup>III</sup> qui réagit avec un excès d'aldéhyde (cyclohexane carboxaldéhyde par exemple) pour conduire aux alcools des 2 anomères  $\alpha$  et  $\beta$  qui seront par la suite oxydés en cétone au moyen du PCC. Ce n'est qu'à ce stade que les stéréoisomères seront isolés par

<sup>26</sup> S. Palmier, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1097-1098.

chromatographie sur gel de silice, sinon une isomérisation du stéréoisomère  $\alpha$  en  $\beta$  est possible à l'aide du carbonate de potassium dans le méthanol après réacétylation (Schéma 10).



**Schéma 10**

Il est à noter que suivant ce procédé, cette réaction a été étendue à des disaccharides qui ont pu être synthétisés avec des rendements moyens soit par réaction de la sulfone *N*-acétylée dont le dérivé organométallé réagira avec un aldéhyde glycosylé soit en partant d'une sulfone disaccharidique dont l'espèce samarium sera couplée avec le cyclohexane carboxaldéhyde.

## I-1.2. Couplage réducteur catalysé au Nickel

En 2014, Gong et Coll.<sup>27</sup> ont proposé pour la première fois un couplage réducteur entre deux électrophiles afin d'obtenir des C-cétoglycosides dérivés du glucose, du galactose ou du mannose. Le premier électrophile est un anhydride d'acide carboxylique ou un mélange acide carboxylique avec un anhydride (Boc<sub>2</sub>O), quant au second, il s'agit d'un halogénure de glycosyle.

Cette réaction de couplage a été rendue possible grâce à une réaction catalytique utilisant comme précurseur catalytique un complexe de Ni<sup>II</sup> (Ni(acac)<sub>2</sub>) combiné avec du zinc et du chlorure de magnésium. Le rôle de ce dernier est d'accélérer la réduction des complexes de Ni<sup>II</sup> par le zinc. Cette réaction conduit préférentiellement aux anomères  $\alpha$  qui deviennent très prédominants si 1,5 équivalent d'acide propanoïque est utilisé pour les dérivés du glucose et du galactose et exclusif avec le dérivé du mannose (Schéma 11).

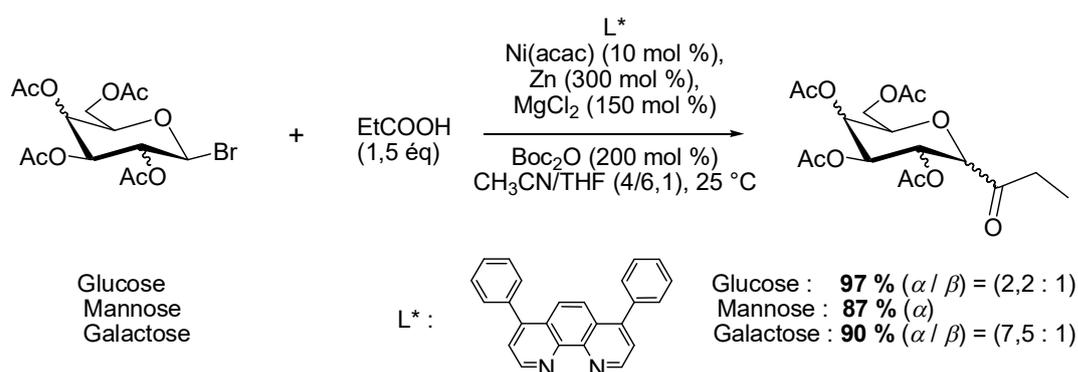
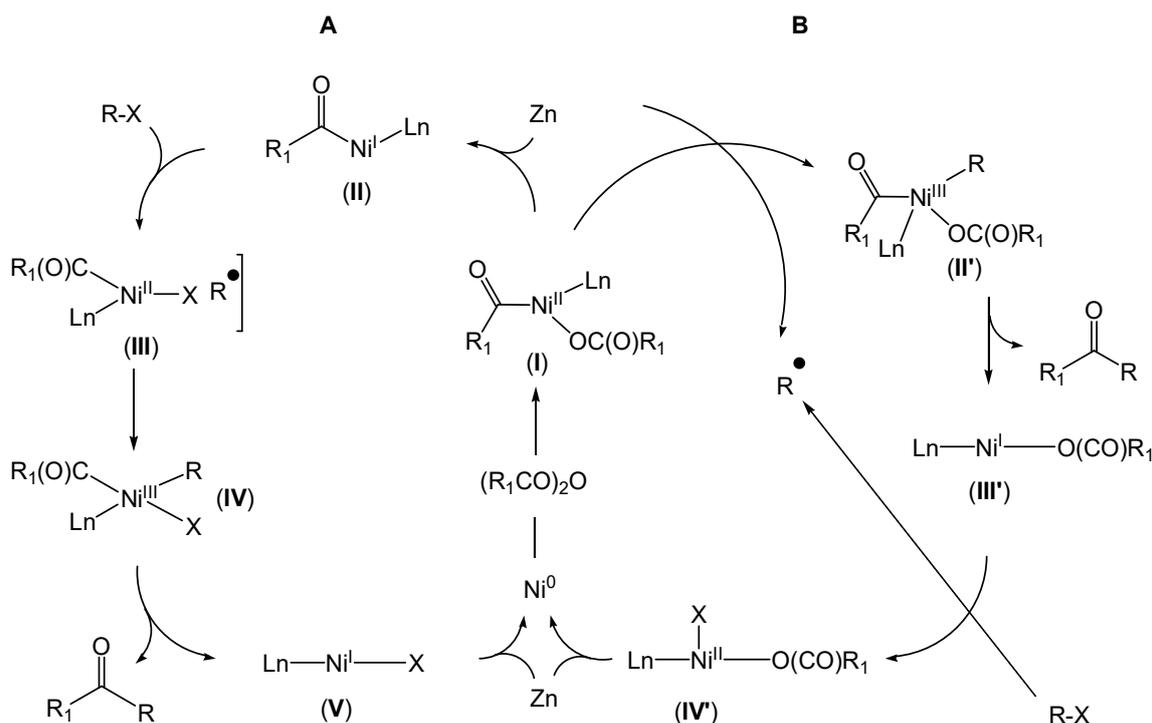


Schéma 11

Pour expliquer cette réaction, deux mécanismes réactionnels ont été proposés (Schéma 12).

<sup>27</sup> C. Zhao, X. Jia, X. Wang, H. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17645-17651.



**Schéma 12.** Double addition-oxydante (cycle **A**) et mécanisme radicalaire en chaîne (cycle **B**).

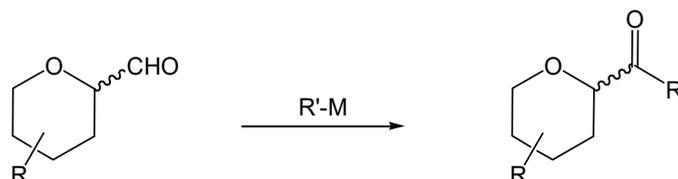
Comme il a été observé qu'un acide carboxylique ou un anhydride en présence de  $\text{Boc}_2\text{O}$  conduisait aux mêmes résultats, les auteurs en ont conclu qu'il se formait *in situ* l'anhydride mixte qui, en présence de  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  donne le complexe  $\text{RCO-Ni}^{\text{II}}\text{-OCOR}$  (**I**) par addition oxydante (Cycle **A**). Cet intermédiaire est ensuite réduit en  $\text{RCO-Ni}^{\text{I}}$  (**II**) qui réagit avec l'halogénure de glycosyle *via* une addition oxydante formant ainsi un nouveau complexe  $\text{RCO-Ni}^{\text{III}}\text{Gly}$  (**IV**) qui mettrait probablement en jeu une combinaison rapide entre un radical glycosylé et l'intermédiaire  $\text{Ni}^{\text{III}}$  (**III**).

Un mécanisme réactionnel de type radicalaire en chaîne a aussi été envisagé (Cycle **B**). Un radical glycosylé serait généré par réaction de l'halogénure glycosylé ( $\text{RX}$ ) avec le complexe de  $\text{Ni}^{\text{I}}$  (**III'**) pour conduire au complexe de  $\text{Ni}^{\text{II}}$  (**IV'**). Il est supposé que la formation initiale de l'intermédiaire **III'** se produit *via* l'élimination de l'halogène de l'halogénure de glycosyle en présence du complexe **I** qui conduirait au complexe  $(\text{R}^1\text{-C(O)-Ni}^{\text{III}}(\text{OC(O)R})\text{-X}$  qui permet l'élimination réductrice de l'halogénure d'acyle.

Actuellement, il n'y a pas de confirmation sur le mécanisme mis en jeu. Cependant, d'autres études mécanistiques préliminaires semblent toutefois indiquer que le mécanisme de la réaction serait vraisemblablement un mécanisme radicalaire (cycle **B**).

## I-2. Synthèse à partir de glycosyles électrophiles.

La seconde voie permettant de former les céto-*C*-glycosides consiste à utiliser des dérivés glycosidiques électrophiles, les principaux étant les 1-formyl glycosides en présence de réactifs nucléophiles, là encore des organométalliques (Schéma 13).



**Schéma 13**

Cette fonction aldéhyde peut provenir soit d'une coupure oxydante d'un glycol en C-1 par le tétraacétate de plomb,<sup>28</sup> d'une oxydation de Swern du méthanol en C-1<sup>29</sup>, d'une ozonolyse de cétènes<sup>30</sup>, d'allènes,<sup>30</sup> ou de  $\beta$ -D-hexopyranosylnitrométhane<sup>31</sup> par exemple. Ces composés aldéhydiques sont peu stables et de ce fait, ils sont souvent mis en jeu tout de suite après leur formation, la plupart du temps sans purification préalable. Une alternative mettant en œuvre un équivalent synthétique d'aldéhyde a aussi été proposée par Dondoni et Coll.<sup>32,33</sup>

### I-2.1. Synthèse à partir d'aldéhydes

#### a) Addition de réactifs de Grignard suivie d'une oxydation

L'une des premières synthèses de céto-*C*-glycosides par cette voie a été réalisée par Dietrich et Schmidt.<sup>34</sup> Elle consiste à faire réagir le bromure de phénylmagnésium sur le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-*C*-formylglucopyranose. L'oxydation de l'alcool résultant s'effectue *via* une oxydation de Swern. Le rendement global à partir du 1-*C*-formylglucoside est de 74%. (Schéma 14).

<sup>28</sup> M. L. Wolfrom, S. Hanessian, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1800-1804.

<sup>29</sup> E. W. Tate, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1698-1706.

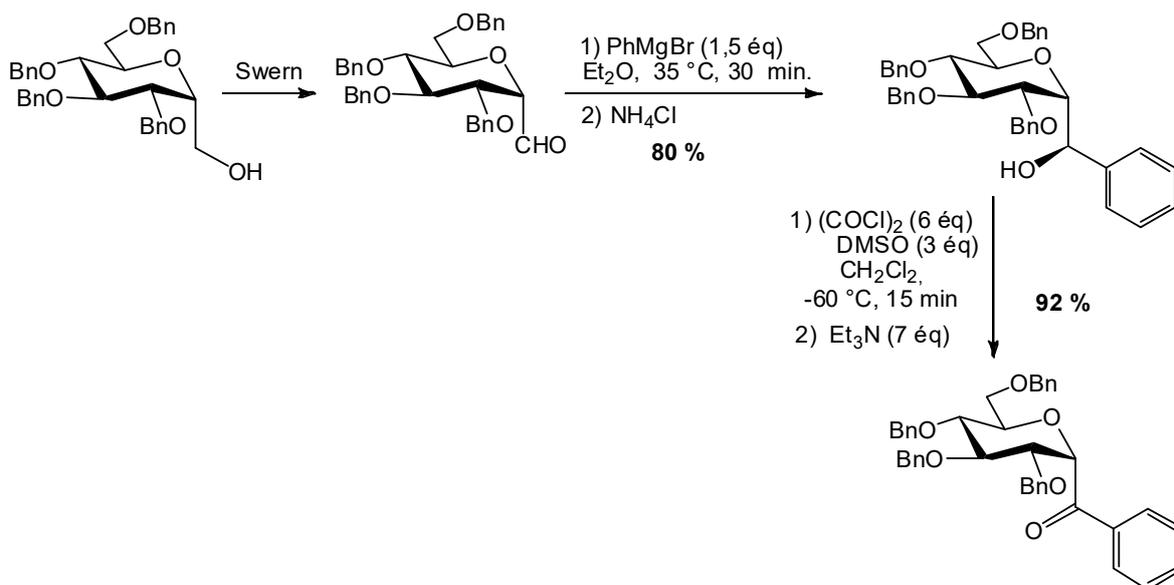
<sup>30</sup> W. R. Kobertz, C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 737-740.

<sup>31</sup> M. Petrusova, J. N. BeMiller, A. Krihova, L. Petrus, *Carbohydr. Res.* **1996**, 295, 57-67.

<sup>32</sup> A. Dondoni, N. Catozzi, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9257-9268.

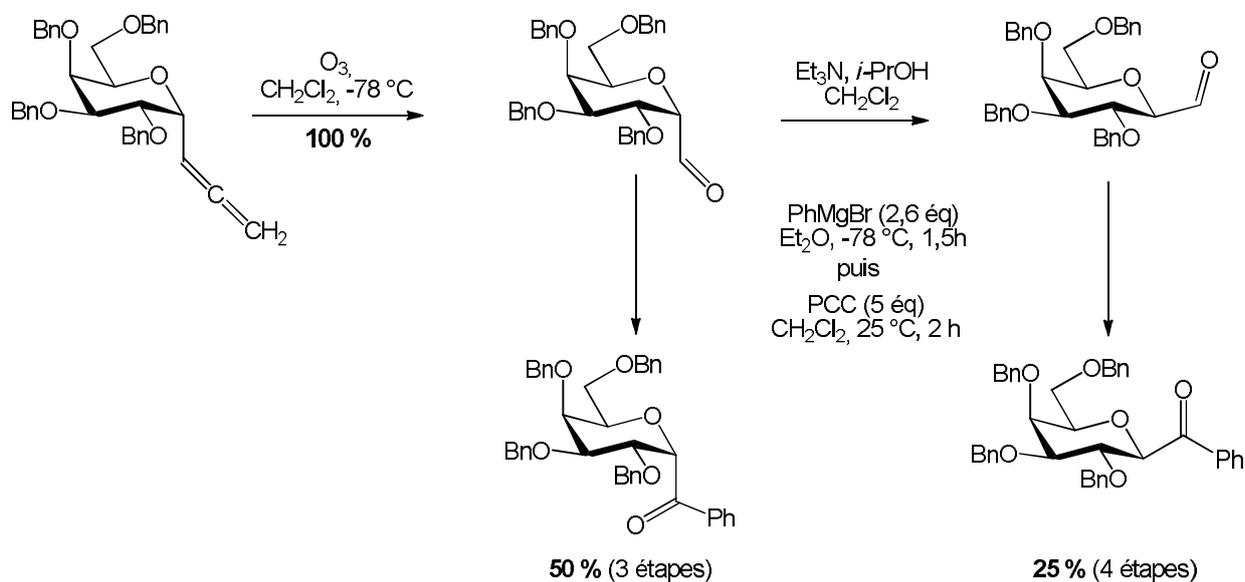
<sup>33</sup> A. Dondoni, *Pure. Appl. Chem.* **2000**, 72, 9257-9268.

<sup>34</sup> H. Dietrich, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1993**, 250, 161-176.



**Schéma 14**

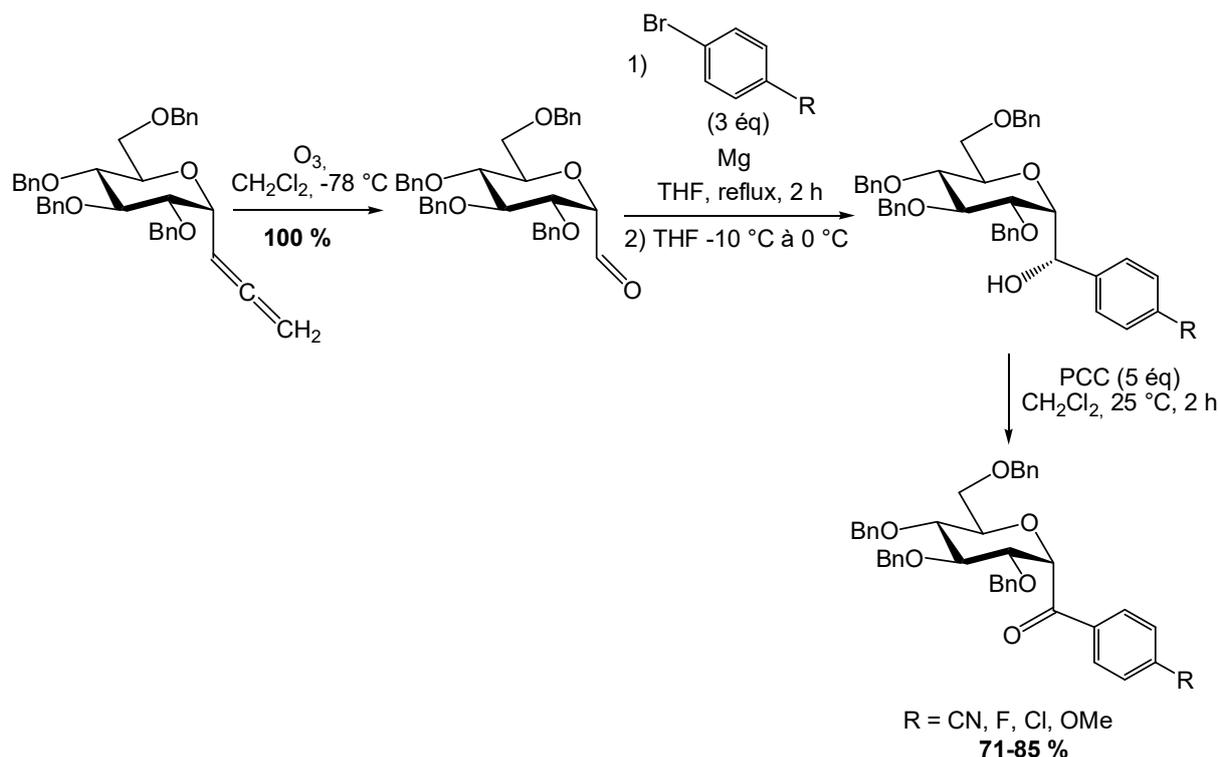
Cette même méthodologie a été reprise par Vogel et coll.<sup>35</sup> en 2009, en additionnant dans les conditions standards le bromure de phénylmagnésium sur les  $\alpha$  et  $\beta$ -carbaldéhydes. La seule différence réside dans l'oxydation ultérieure de l'alcool intermédiaire par le PCC dans le dichlorométhane, les cétones des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  sont obtenus avec des rendements globaux respectifs de 50 et 25 % à partir des allènes correspondants (Schéma 15).



**Schéma 15**

<sup>35</sup> M. Kolypadi, M. Fontanella, C. Venturi, S. André, H-J. Gabius, J. Jiménez-Barbero, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2061-2873.

En 2013<sup>36</sup>, Schmidt et Coll. ont exemplifié cette réaction en employant des réactifs de Grignard aromatiques substitués. Le 1-formylglucoside tétrabenzylé obtenu mais non isolé, par ozonolyse de l'allène correspondant, a été mis en présence de divers organomagnésiens préalablement préparés selon les conditions standards à savoir par action de bromures aromatiques sur du magnésium ou bien pour le 4-bromobenzonitrile par transmétallation entre ce bromure et une solution de *i*-PrMgCl.LiCl. Les alcools formés sont ensuite oxydés en cétones par le chlorochromate de pyridinium (Schéma 16).



**Schéma 16**

*b) Addition d'organoindium suivie d'une oxydation*

Toujours en vue de synthétiser des glycoconjugués, Augé et Coll.<sup>37</sup> ont mis en œuvre l'alcynylation de 1-formylpyranoses en présence d'indium. L'alcynylation a été réalisée en mélangeant l'aldéhyde avec 2 équivalents d'iodure de phénylacétylène et 2,4 équivalents d'indium au reflux du dichlorométhane. Les alcools propargyliques stéréoisomères correspondants sont formés avec de bons rendements et leur transformation ultérieure en dérivé carbonylé n'a pu s'effectuer qu'en présence d'IBX (acide 2-iodoxy benzoïque) dans le DMSO (Schéma 17).

<sup>36</sup> Y. Geng, A. Kumar, H. M. Faidallah, H. A. Albar, I. A. Mhkalid, R. R. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, **21**, 4793-4802.

<sup>37</sup> J. Picard, N. Lubin-Germain, J. Uziel, J. Augé, *Synthesis* **2006**, 979-982.

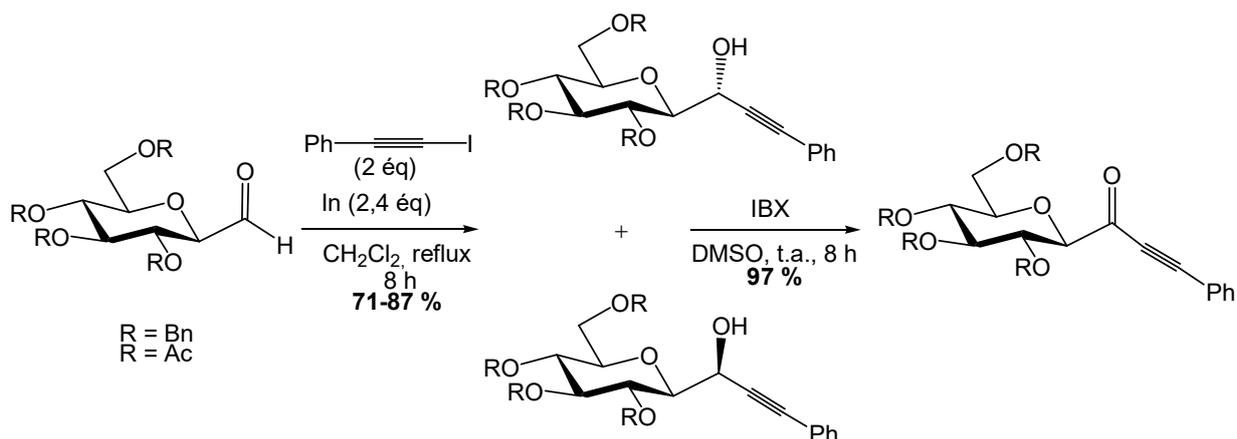


Schéma 17

Comme décrits dans ces publications, les 1-formyl-C-glycosides sont rarement isolés car ils sont peu stables ; une voie de synthèse mettant en œuvre des équivalents synthétiques de cette fonction aldéhyde a alors vu le jour.

### I-2.2. Addition de réactifs de grignard sur les N-méthylbenzothiazolium

La procédure décrite par Chikashita<sup>38</sup> mettant en jeu des sels de N-méthylbenzothiazolium-2-substitués comme équivalent synthétique de cétones a été exploitée efficacement par Dondoni et coll.<sup>32</sup> pour donner 13 cétones dérivées du D-glucose, D-galactose, D-mannose ou du L-fucose. En présence de glycolactones, le 2-benzothiazolate de lithium permet d'obtenir, après désoxygénation par l'hydrure de triéthylsilane en présence de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf), l'anomère  $\beta$  du dérivé benzothiazole correspondant (Schéma 18).

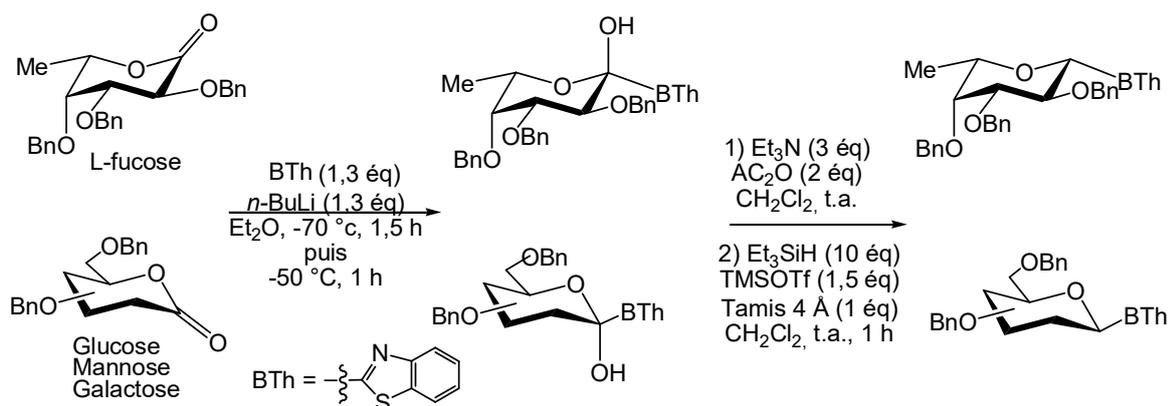
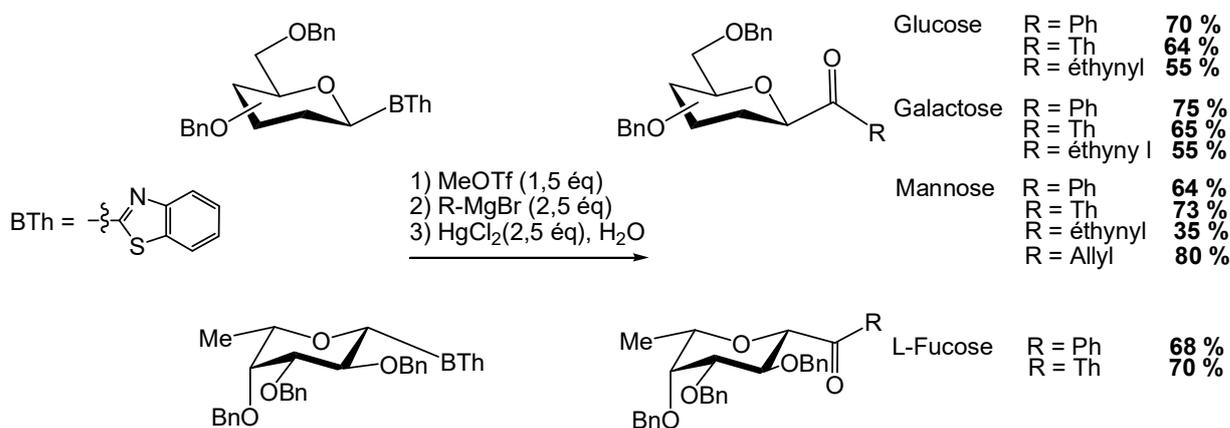


Schéma 18

<sup>38</sup> H. Chikashita, M. Ishibaba, K. Ori, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3637-3648.

Les additions de réactifs de Grignard s'effectuent sur les sels de triflate de *N*-méthylbenzothiazolium obtenus par traitement des benzothiazoles par le triflate de méthyle. Après addition, les benzothiazolines correspondantes sont hydrolysées en présence de chlorure de mercure ce qui permet de générer les dérivés cétoniques correspondants avec des rendements de 35 à 80 % (Schéma 19).



**Schéma 19**

Les rendements obtenus ne sont pas très différents lorsque les substrats sont les aldéhydes correspondants. La méthode décrite par Dondoni<sup>33</sup> s'affranchit de l'utilisation de substrats aldéhydiques dont la stabilité est plus faible.

### I-3. Autres réactions

#### I-3.1. Par formation d'un radical acylglucose issu d'une *N*-acyl oxazolidinone

Afin d'obtenir un  $\gamma$ -amido-1-céto-*C*-glycoside, Jensen et Coll.<sup>39</sup> ont réalisé une addition de radicaux acylés sur des oléfines *via* un précurseur *N*-acyl oxazolidinone équivalent synthétique de radicaux acylés. Ainsi, en présence d'iodure de samarium, la *C*-céto oxazolidinone glycosylée conduit très probablement à la formation intermédiaire d'un radical acylglucose qui en présence d'acrylamide *tert*-butylée s'additionne radicalairement sur la double liaison pour donner le *C*-céto glycoside attendu (Schéma 20).

<sup>39</sup> M. Jensen, K. B. Lindsay, R. H. Taaning, J. Karaffa, A. M. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544-6545.

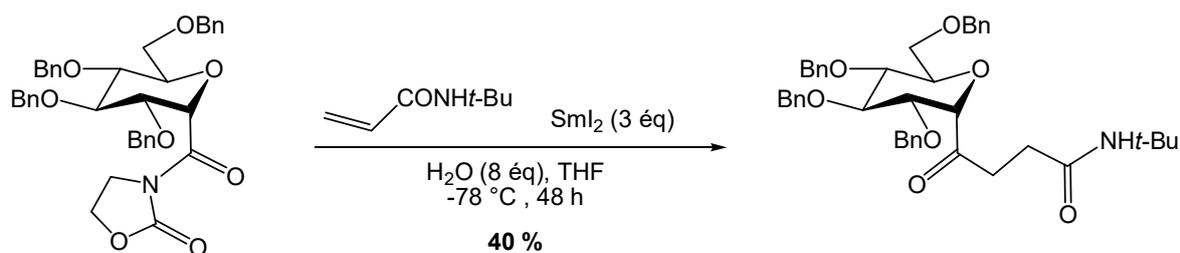


Schéma 20

### I-3.2. Formation de $\beta$ -cétoesters

Des  $\beta$ -cétoesters de sucres ont également été formés à partir des *C*-formylglycosides par une réaction de CH insertion du diazoacétate d'éthyle (EDA) en présence d'un acide de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore. Cette méthode est de loin la plus communément employée. C'est ainsi que Dhavale et Coll.<sup>40</sup> ont préparé des cétoesters des  $\alpha$ -D-xylo, ribo et lyxofuranosides précurseurs de 6-désoxyheptulosurono-7,4-lactones (Schéma 21).

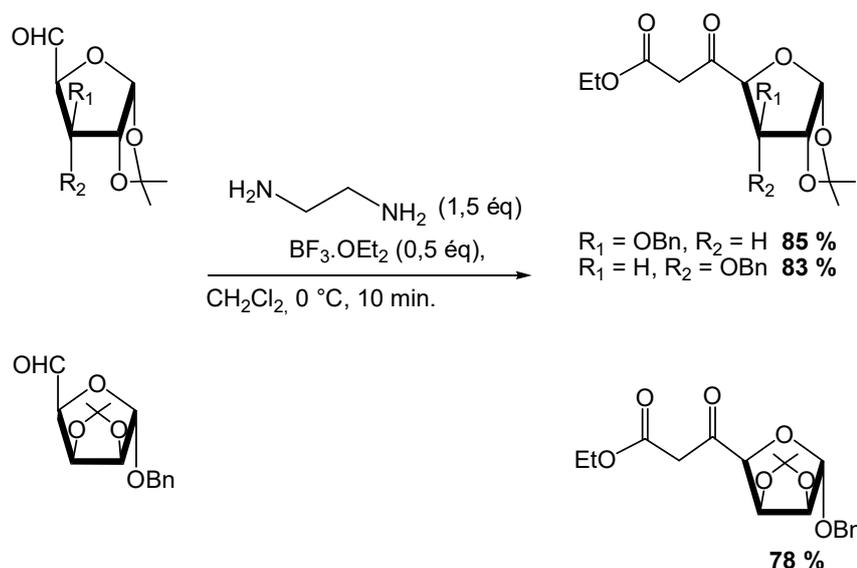


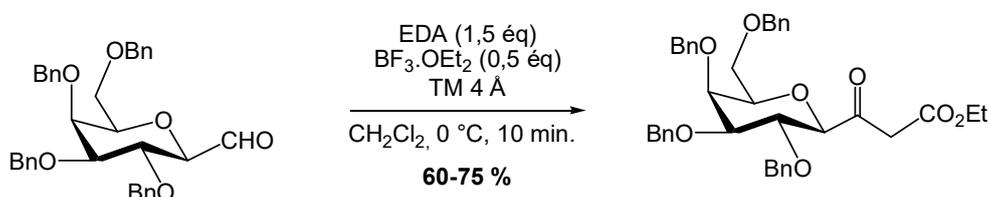
Schéma 21

Par cette méthode, Dondoni<sup>41</sup> et Coll. ont synthétisé les  $\beta$ -cétoesters dérivés du D-galactose et D-ribose (Schéma 22) qu'ils ont mis en jeu dans des réactions de Biginelli à trois

<sup>40</sup> D. D. Dhavale, N. N. Bhujbal, P. Joshi, S. G. Desai, *Carbohydr. Res.* **1994**, 263, 303-307.

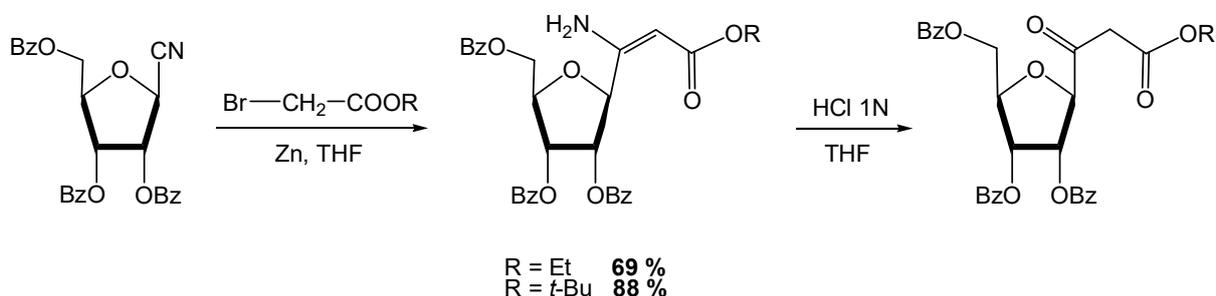
<sup>41</sup> A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495-4497.

composants<sup>41</sup> ( $\beta$ -cétoster, aldéhyde et urée) afin de former des dihydropyrimidines ou pyrimidinone C-glycosylées comme nucléosides artificiels.



**Schéma 22**

A notre connaissance, une seule réaction de formation d'un  $\beta$ -cétoster de ce type *via* l'utilisation d'un organométallique a été rapportée. C'est en 1999, que Veronese et Coll.<sup>42</sup> ont montré qu'un organozincique formé à partir de Zn activé et de bromoacétate d'éthyle ou de *tert*-butyle pouvait réagir avec un  $\beta$ -D-1-cyano-ribofuranoside. L'énaminoester a pu être isolé et son hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique dans le THF a conduit aux  $\beta$ -cétosters attendus. Ces derniers peu stables ont dû être engagés directement dans les réactions ultérieures (Schéma 23).



**Schéma 23**

En résumé, les méthodes rapportées ci-dessus généralement limitées à l'obtention de structures particulières, conduisent dans la plupart des cas à des mélanges  $\alpha/\beta$  de cétones glycosylées. Les rendements faibles, voire moyens, sont généralement dus à la faible réactivité de l'accepteur de glycosyle ou bien à la formation de glycal lors de la préparation des glycosides métallés. De plus, certaines de ces méthodes utilisent des composés toxiques comme par exemple des dérivés de l'étain pour former les glycosylstanylés, des dérivés du mercure pour régénérer le carbonyle à partir de benzothiazoles. De toutes les méthodes que nous avons présentées la seule qui soit la plus directe est celle mise au point par Gong et Coll.<sup>27</sup> qui permet

<sup>42</sup> C. F. Morelli, M. Manferdini, A. C. Veronese, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10803-10814.

via une catalyse au nickel de coupler des bromures de glycosyle avec un acide ou un anhydride d'acide carboxylique.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une nouvelle stratégie de synthèse plus directe permettant d'accéder aux acyl-C-glycosides.

En série furanose, un seul exemple mettant en œuvre l'addition d'un organozincique sur un nitrile glycosylé a été décrit. En revanche, en série pyranose, de toutes les synthèses précédemment rapportées, une seule mettait en jeu l'utilisation d'un nitrile mais non glycosylé en présence d'un glycosyl C-1 métallé.<sup>13,14,17</sup> La préparation de ces derniers n'étant pas très aisée, nous avons opté pour l'addition de réactifs organométalliques sur des 1-cyanoglycosides. Pour ce faire, nous avons recensé les diverses méthodologies permettant de former ces glyconitriles totalement protégés. Les glyconitriles sont principalement utilisés comme intermédiaires de synthèse permettant d'accéder à une large gamme de structures C-glycoconjuguées comportant un groupe en position anomérique de type aminométhyle, un dérivé acide carboxylique,<sup>43,44,45,46</sup> un acide aminé, un cyclopeptide ou des hétérocycliques.<sup>47,48</sup>

## II- Synthèse des glyconitriles tétrabenzylés : rappels bibliographiques

Les voies de synthèse de ces composés sont principalement basées sur la substitution d'un groupement partant halogénure, acétate ou bien thiol en position anomérique par des ions cyanures. Des synthèses plus originales mettant en jeu des nitrométhylglycosides, ont aussi été décrites.

Dans cette partie, nous nous limiterons à la formation de 1-cyanoglycopyranosides.

### II-1. Synthèse à partir d'halogénures de glycosides

Les halogénures de glycosyle en présence de sels de métaux lourds selon les conditions de Koenigs-Knorr ou d'Helfferich ont largement été utilisés pour donner des donneurs de glycosyle utiles pour réaliser des réactions de couplage. Celles-ci peuvent se produire selon divers modes<sup>49</sup>:

---

<sup>43</sup> W. Lai, O. R. Martin, *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 185-193.

<sup>44</sup> J. N. BeMiller, R. J. Gilson, R. W. Myers, M. M. Santoro, M. P. Yadav, *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 93-100

<sup>45</sup> A. S. Bhat, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2081-2084.

<sup>46</sup> J. N. BeMiller, M. P. Yadav, V. N. Kalabokis, R. W. Myers, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 111-126.

<sup>47</sup> S. Pochet, P. Allard, T. Huynh-Dinh, J. Igolen, *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *1*, 277-288.

<sup>48</sup> E. Osz, K. Czifrak, T. Deim, I. Szilagy, A. Benyei, L. Somsak, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5429-5434.

<sup>49</sup> D. M. Whitfield, S. P. Douglas, *Glycoconj. J.* **1996**, *13*, 5-17

- par formation d'un ion oxonium ; dans ce cas, la stéréochimie  $\alpha/\beta$  est dictée par les effets anomériques et/ou l'assistance anchimérique d'un groupement en position C-2,<sup>50,51</sup> la participation éventuelle du solvant<sup>52</sup> et la nature des catalyseurs employés généralement des acides de Lewis.<sup>53</sup>

- par substitution directe de l'halogène en présence de nucléophile *via* un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 pur.

## II-1.1. Synthèse par voie ionique

### a) Synthèse à partir des bromures de glycosides

En 1934, la condensation du  $\alpha$ -1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranose en présence du cyanure d'argent<sup>54</sup> au reflux du xylène, réalisée par Buerger, permet d'isoler 45% d'un cyanure. La structure de ce dérivé fut identifiée en 1963 par Coxon et coll.<sup>55,56</sup> comme étant un cyanoéthylidène et non le  $\beta$ -cyanoglucoside comme initialement proposé<sup>54</sup> (Schéma 24).

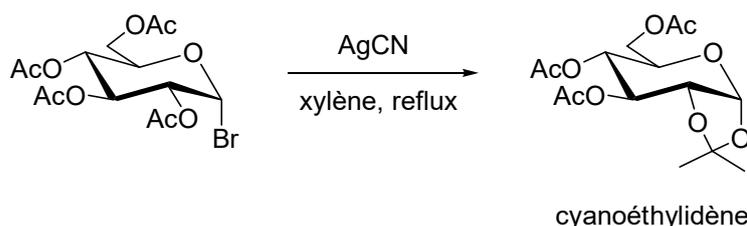


Schéma 24

Constantzas et Kocourek<sup>57</sup> en 1959 puis Helferich et Bettin<sup>58</sup> en 1961 ont rapporté la synthèse du  $\beta$ -galactonitrile par une condensation similaire sans isoler de cyanoéthylidène. En effet, le  $\alpha$ -1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranose en présence de cyanure mercurique Hg(CN)<sub>2</sub> au reflux du xylène<sup>57</sup> ou à température ambiante dans le nitrométhane<sup>58</sup> conduit au cyanure correspondant avec des rendements de l'ordre de 50% (Schéma 25).

<sup>50</sup> R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212-235.

<sup>51</sup> H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.* **1984**, *13*, 15-45.

<sup>52</sup> R. R. Schmidt, E. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1421-1424.

<sup>53</sup> F. W. Lichtenthaler, B. Kohler, *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 77-85.

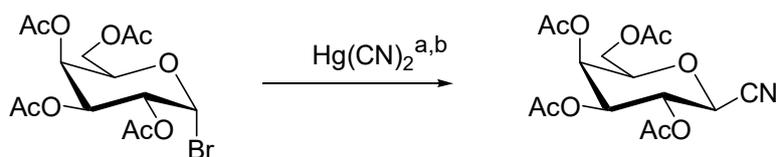
<sup>54</sup> L. R. Buerger, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2494-2495.

<sup>55</sup> B. Coxon, H. G. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2637-2642.

<sup>56</sup> B. Coxon, L. D. Hall, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1685-1694.

<sup>57</sup> N. Constantza, J. Kocourek, *coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1099-1103.

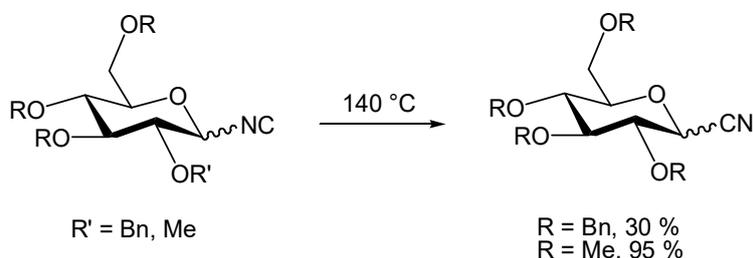
<sup>58</sup> B. Helferich, K. L. Bettin, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1159-1160.



a) xylène, reflux Constantzas et Kocourek  
 b) nitrométhane, t.a. Helferich et Bettin **49 %**

### Schéma 25

Ce n'est que dans le milieu des années 70 que les travaux de Descotes et Coll.<sup>59</sup> permirent d'expliquer la formation du nitrile ou de l'isonitrile selon les conditions réactionnelles mises en œuvre. L'ion cyanure ambivalent peut agir soit en tant que cyanure soit en tant qu'isonitrile. En présence de cyanure d'argent, ils ont remarqué, à température ambiante, la formation prépondérante de l'isocyanure glycosylé,<sup>59</sup> susceptible de s'isomériser en nitrile au reflux du xylène (Schéma 26).<sup>60</sup> Toujours au reflux du xylène et en présence de cyanure d'argent, le bromure de glucosyle peracétylé ou l'isocyanure correspondant conduisent tous les deux à la formation du cyanoéthylidène *via* un réarrangement de l'isocyanure intermédiaire acétylé en position 2.<sup>60</sup>



### Schéma 26

Plus tard, Myers et Lee<sup>61</sup> ont eux aussi procédé à la cyanation de bromures de peracétylaldohexopyranosyle issu du glucose, du galactose, du mannose et du fucose avec le cyanure de mercure dans le nitrométhane. Là encore, aux côtés des glyconitriles attendus, présentant une *trans* stéréosélectivité des carbones 1 et 2 due à l'assistante anchimérique de l'acétate en position 2, ils ont détecté la présence en plus ou moins grande quantité des dérivés cyanoéthylidène correspondants. C'est pour les dérivés du glucose et du mannose que ces

<sup>59</sup> P. Boullanger, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3427-3430

<sup>60</sup> P. Boullanger, D. Marmet, G. Descotes, *Tetrahedron* **1979**, 35, 163-167

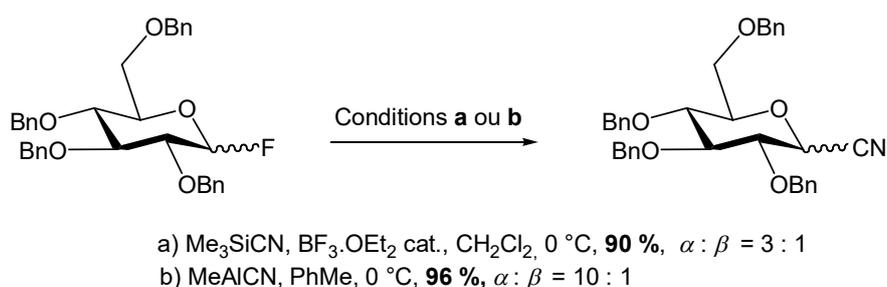
<sup>61</sup> R. W. Myers, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 61-82

dérivés sont formés en plus grande quantité, 25 et 40% respectivement. Afin de faciliter les purifications, ils ont mis au point une méthode efficace d'hydrolyse sélective des cyanoéthylidènes en présence d'acide trifluoroacétique et d'eau (9:1).

*b) Synthèse à partir de fluorures de glycosyles*

Les premières synthèses de C-glycosides impliquant comme substrats les fluorures de glycosyles ayant l'avantage d'être plus stables que les bromures ou iodures correspondants ont été rapportées en 1984 par Nicolaou et coll.<sup>62</sup> qui ont fait réagir les fluorures de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzylglucopyranosides avec deux sources d'ions cyanures à 0°C à savoir Me<sub>2</sub>AlCN dans le toluène ou TMSCN en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>.

Dans le premier cas, les glyconitriles sont obtenus avec un rendement de 96% et une sélectivité  $\alpha/\beta$  de 10:1 et dans le second avec un rendement de 90% et une sélectivité moindre de 3:1 (Schéma 27).



**Schéma 27**

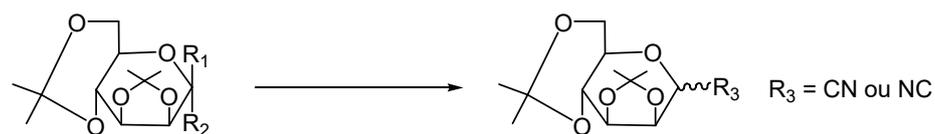
Plus tard, Ishido et coll.,<sup>63</sup> ont montré que la réaction réalisée par action du TMSCN en présence du BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> conduisait à former dans un premier temps l'isonitrile qui s'isomérisait en cyanure par ajout de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. Ils ont de plus montré que la quantité de l'acide de Lewis dans cette réaction avait une influence sur la sélectivité  $\alpha/\beta$ . Plus la proportion en acide de Lewis est importante, plus la sélectivité  $\alpha$  est favorisée.

Comme Nicolaou et Coll., Drew et Gross<sup>64</sup> ont employé un cyanure organoaluminique (Et<sub>2</sub>AlCN) avec le 2,3,5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha/\beta$ -1-fluoro-d-mannopyranoside pour lequel ils ont obtenu un mélange constitué de quatre produits, deux nitriles et deux isonitriles  $\alpha$  et  $\beta$  (Schéma 28).

<sup>62</sup> K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, A. Chucholowski, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1153-1154

<sup>63</sup> Y. Araki, N. Kobayashi, K. Watanabe, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 4, 565-585.

<sup>64</sup> K.N. Drew, P.H. Gross, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 509-513.

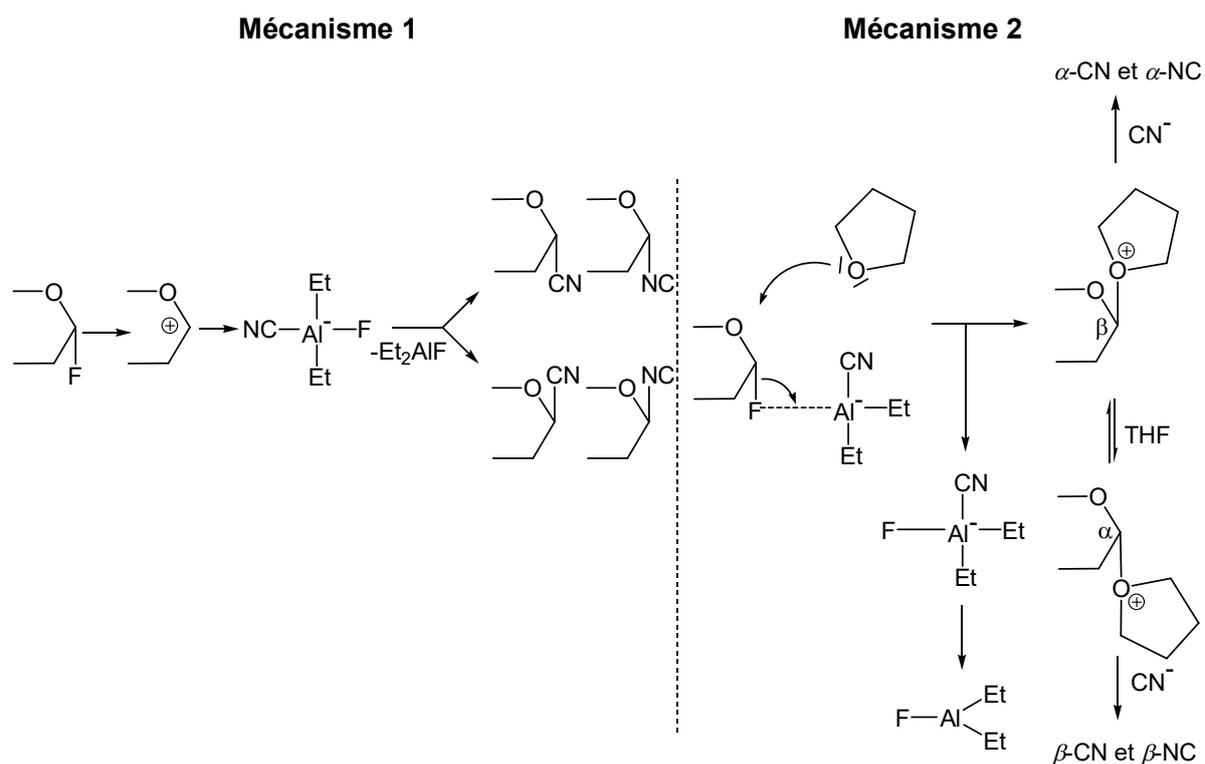


( $\alpha$ )  $R_1 = H, R_2 = F$   
 ( $\beta$ )  $R_1 = F, R_2 = H$

$\beta$ -CN /  $\beta$ -NC (54 %) +  $\alpha$ -CN (6 %) +  $\alpha$ -NC (8 %)  
 $\beta$ -CN /  $\beta$ -NC (37 %) +  $\alpha$ -CN (3,3 %) +  $\alpha$ -NC (4,5 %)

### Schéma 28

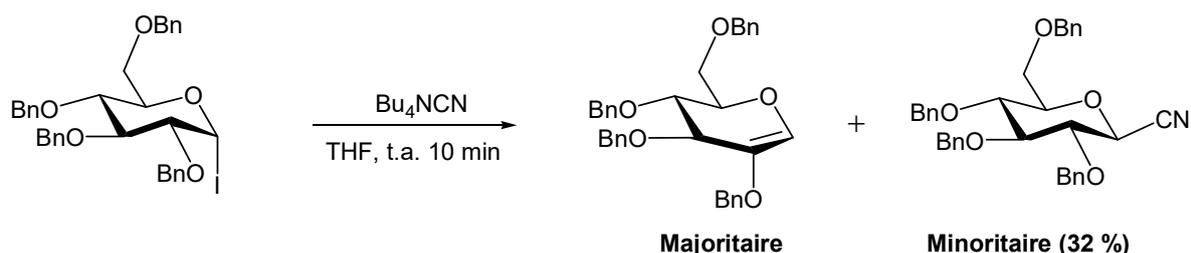
Pour expliquer cette sélectivité deux mécanismes ont été proposés. Le premier implique la formation d'une paire d'ions constituée par un ion oxonium et un complexe tétravalent d'aluminium (Schéma 29, mécanisme 1). Le second implique la participation du THF, solvant de la réaction. La présence de ce dernier entraînerait des inversions successives en position anomérique avant que l'attaque de l'ion cyanure ne se produise (Schéma 29, mécanisme 2).



### Schéma 29

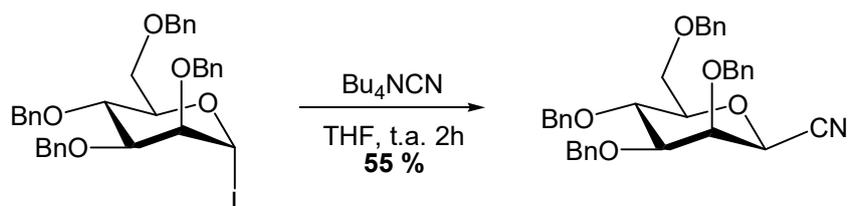
c) Synthèse à partir d'iodures de glycosyles

Les iodures de glycosyles ont aussi été employés. C'est ainsi qu'en 1997, Gervay et coll.<sup>65</sup> ont utilisé le cyanure de tétrabutylammonium comme source d'ion cyanure dans le THF à température ambiante avec des iodures de glucosyle et de mannosyle perbenzylés. Dans le premier cas, deux composés sont isolés après 10 minutes, le  $\beta$ -cyanoglucosyle produit minoritaire isolé à 32 % et le glycal composé majoritaire. La formation de ce dernier résulte de la prépondérance de la réaction d'élimination E<sub>2</sub> de l'acide iodhydrique (Schéma 30).



**Schéma 30**

Dans le second cas, c'est-à-dire avec l' $\alpha$ -iodomannoside, l'addition de 5 équivalents de Bu<sub>4</sub>NCN dans les mêmes conditions conduit après 2 h à 55 % de mannonitrile  $\beta$  en présence d'un sous-produit formé en très faible quantité, qui ne semble pas être le glycal (Schéma 31).

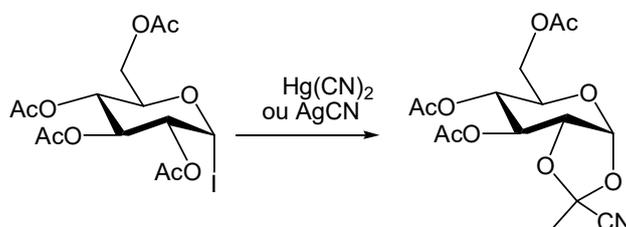


**Schéma 27**

De plus, ce travail a permis d'établir d'une part l'ordre de réactivité de divers iodures glycosylés (iodure de galactosyle > iodure de glucosyle > iodure de mannosyle). D'autre part, l'essai effectué sur l'iodure de mannosyle perbenzylé a permis de montrer que les glycosides  $\beta$  pouvaient être obtenus avec des glyconitriles comportant des groupes protecteurs en 2 ne permettant pas une assistance anchimérique.

<sup>65</sup> J. Gervay, M. J. Hadd, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961-6967.

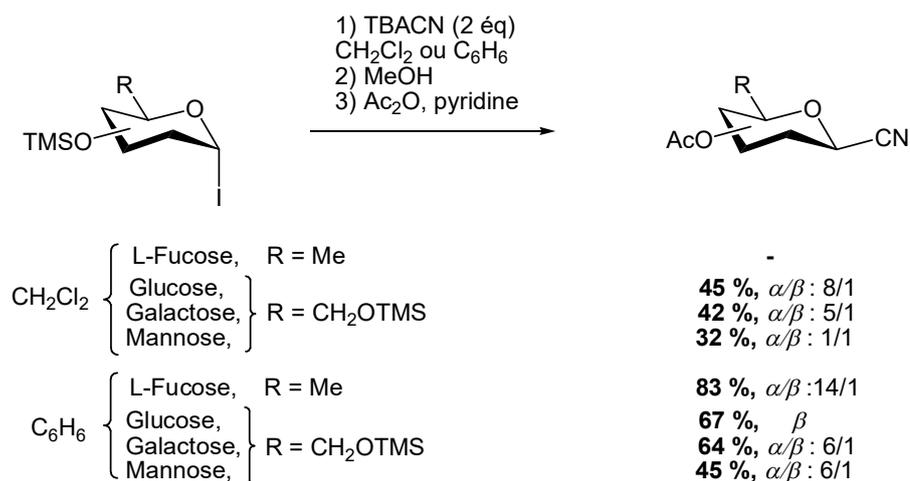
Au cours de travaux visant à synthétiser des analogues C-glycosidiques d'un galactolipide, Gervay-Hague et coll.<sup>45</sup> ont observé la formation du cyanoéthylidène plutôt que celle du cyanure correspondant, par action des cyanures mercurique ou d'argent sur l' $\alpha$ -iodo-per-O-acétylglucopyranose (Schéma 32) comme précédemment pour les chlorures de glycosyle acétylés en position 2.<sup>45</sup>



**Schéma 28**

Les tentatives de substitution de l'iode par d'autres cyanures, TBACN, NaCN, KCN en présence d'éther couronne ou de silicates hypervalents (TBAF en présence de TMS-CN) en vue d'améliorer d'une part la sélectivité  $\alpha/\beta$  et de limiter la production des dérivés cyanoéthylidène se sont soldées par des échecs puisque les produits majoritairement formés sont les glycols correspondants.

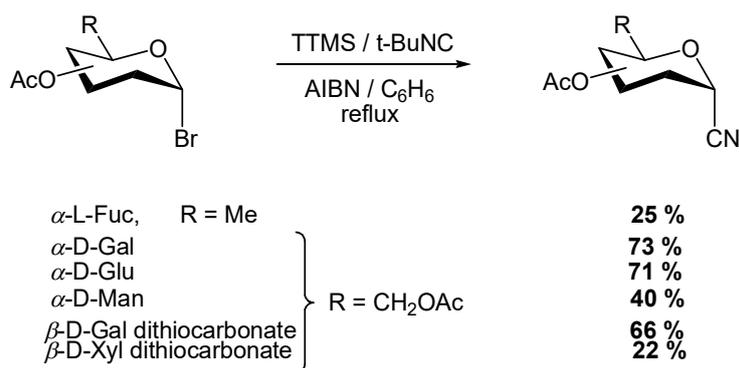
Afin d'éviter l'élimination E<sub>2</sub>, des substrats per-O-silylés, iodés en position anomérique, ont été préparés. L'avantage d'un groupe protecteur silylé en position 2 est de diminuer l'acidité du proton H-2, le groupement silyle étant doté d'un caractère donneur d'électron. Ces sucres iodo-per-O-silylés sont ensuite mis en jeu dans une séquence réactionnelle impliquant trois réactions. La cyanation par le TBACN dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou le benzène, la désilylation en présence de méthanol puis l'acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine. Par ce biais, des cyanures per-O-acétylés  $\beta$  ou des mélanges  $\alpha/\beta$  selon les substrats ont pu être isolés (Schéma 33). Il est à noter qu'une meilleure sélectivité  $\beta$  est observée dans le benzène.



**Schéma 33**

### II-1.2. Synthèse par voie radicalaire

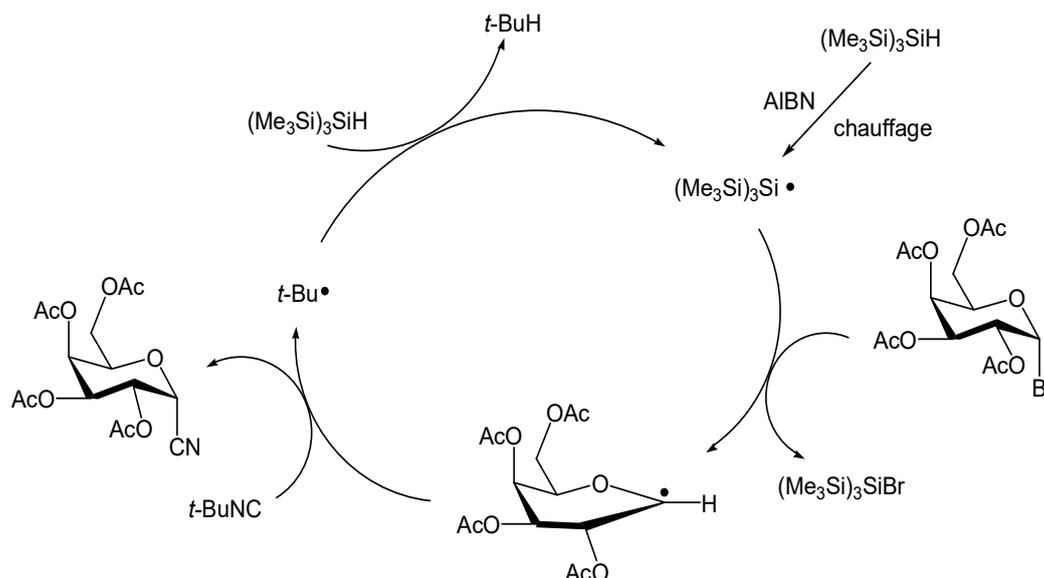
En 1998, Wang et coll.<sup>66</sup> ont proposé une nouvelle synthèse d' $\alpha$ -1-cyanoglycosides par voie radicalaire à partir de bromures et de dithiocarbonate de glycosyle. En présence d'AIBN, ces composés conduisent à la formation d'un radical glycosyle qui est alors piégé par un donneur de radicaux CN $\cdot$  tel l'isocyanure de *tert*-butyle. Ainsi, en mettant en réaction des 1- $\alpha$ -bromo et  $\beta$ -dithiocarbonate avec le *t*-BuNC en présence du système TTMS/AIBN dont le rôle est d'initier et de promouvoir la réaction, les cyanoglycosides  $\alpha$  sont formés sélectivement avec des rendements compris entre 22 et 73 % (Schéma 34). En série galactose, le rendement observé avec le bromure est légèrement supérieur.



**Schéma 29**

<sup>66</sup> J. Martin, L. M. Jaramillo G, P. G. Wang *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5927-5930.

Le mécanisme proposé pour cette réaction illustré sur le Schéma 35 pour le glycosyl bromé, suggère que le radical silyle ((Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si<sup>•</sup>) est formé en premier par chauffage en présence d'AIBN. La capture du brome par ce dernier conduit au radical glycosyle. Il s'ensuit le piégeage du radical glycosyle par l'isocyanure *t*-BuNC pour donner les cyanures correspondants.



**Schéma 30.** Mécanisme de cyanation radicalaire de l' $\alpha$ -1-bromo-galactopyranose.

Selon les auteurs, la stéréosélectivité et les variations de rendement observées peuvent s'expliquer par les équilibres conformationnels et les différences de stabilité des intermédiaires radicalaires induits par des effets stéréoélectroniques. Des études plus approfondies sur ce point, que nous ne développerons pas ici, ont été réalisées par Sustmann et coll.<sup>67,68</sup>

## II-2. Synthèse par substitution d'un acétate

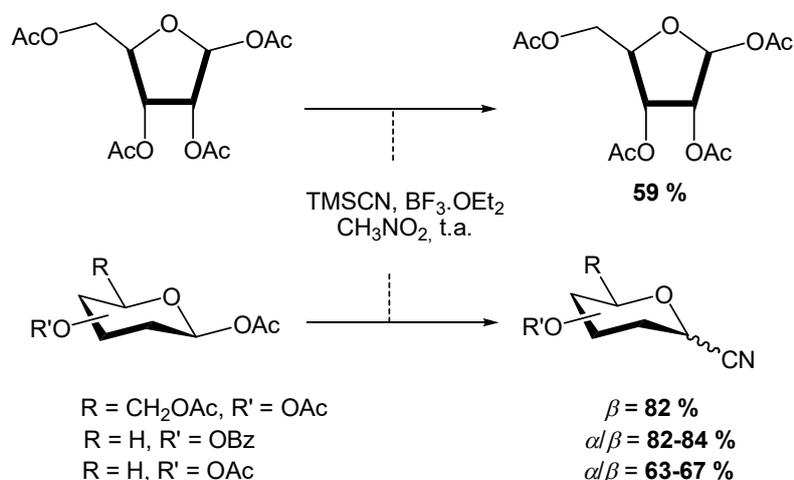
En 1982, de las Heras et Fernandez-Resa<sup>69,76</sup> ont montré que les glyconitriles pouvaient être obtenus à partir des sucres protégés acétylés en position 1 dans des conditions douces par action du TMSCN en présence d'acides de Lewis (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>) comme catalyseurs dans des solvants polaires aprotiques (nitrométhane, acétonitrile, 1,2-dichloroéthane). Dans le cas du

<sup>67</sup> J. Dupuis, B. Giese, D. Ruegge, H. Fischer, H. G. Korth, R. Sustmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 896-898.

<sup>68</sup> J. Dupuis, B. Giese, H. G. Korth, R. Sustmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 1453-1459.

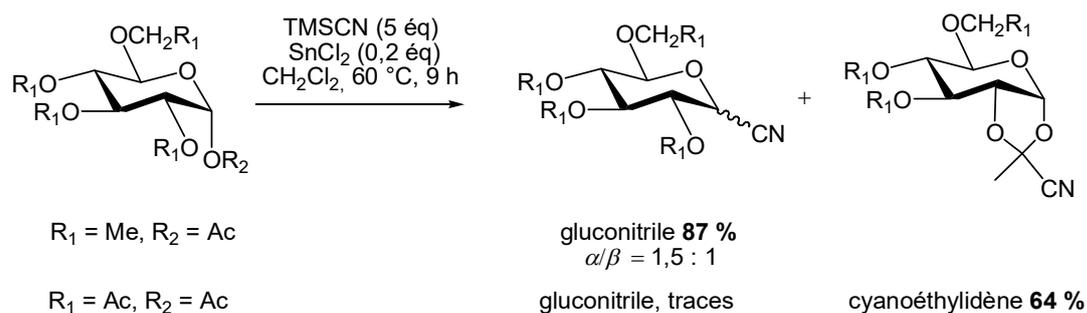
<sup>69</sup> F. G. de las Heras, P. Fernandez-Resa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1982**, 903-906.

1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranose en présence de TMS-CN dans le nitrométhane, seul le  $\beta$ -galactonitrile tétra-*O*-acétylé est formé avec 82 % de rendement (Schéma 36).



**Schéma 31**

Utimoto et coll.<sup>70</sup> ont appliqué cette procédure au 1-*O*-acétyl-2,3,4,6-tétraméthyl-D-glucopyranose et au D-glucopyrane per-acétylé, à 60 °C en présence de SnCl<sub>2</sub>. Dans le premier cas, le nitrile correspondant est isolé avec un rendement de 87 % avec une proportion  $\alpha/\beta$  de 1,5:1 alors que dans le second, la présence du cyanoéthylidène est quasi exclusive. En présence de l'acide de Lewis pendant un temps prolongé, cet acétal cyclique demeure inchangé (Schéma 37).



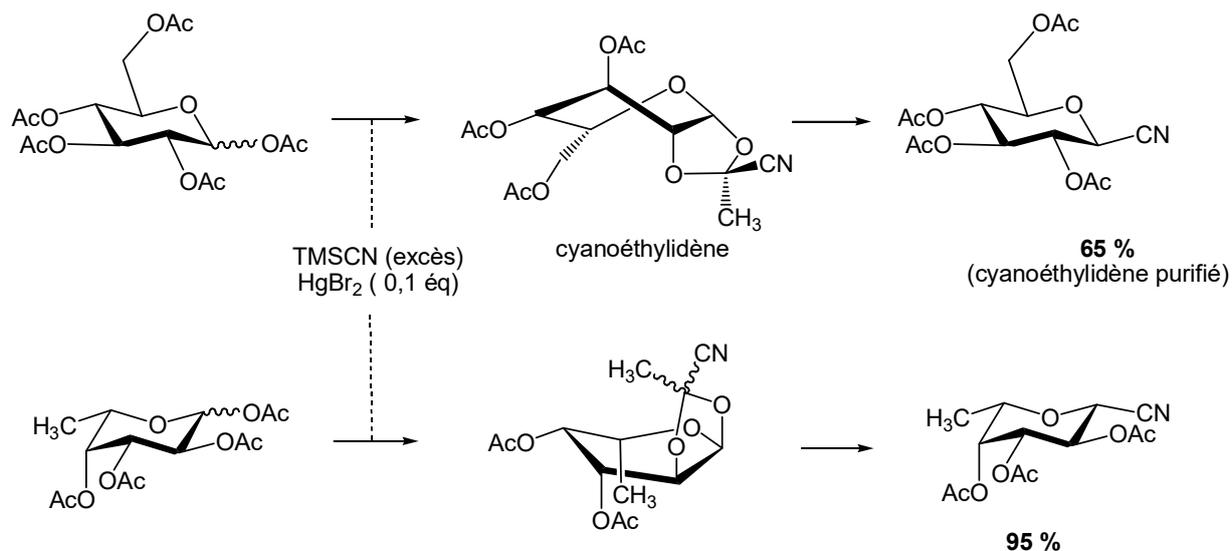
**Schéma 32**

Gross et Coll.<sup>71</sup> ont étudié cette même réaction sur les dérivés du glucose et du fucose en employant 0,1 équivalent de bromure de mercure dans le nitrométhane. Dans ces conditions, le per-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranose donne un mélange constitué de 59 % de cyanoéthylidène,

<sup>70</sup> K. Utimoto, Y. Wakabayashi, T. Horiie, M. Inoue, Y. Shishiyama, *Tetrahedron* **1983**, 39, 6, 967-973.

<sup>71</sup> P. Phiasivongsa, J. Gallagher, C.-N. Chen, P. R. Jones, V. V. Samoshin, P. H. Gross, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4587-4590.

de 5 % de gluconitrile et de 28 % du substrat n'ayant pas réagi. Ils ont montré que l'augmentation de la quantité de bromure de mercure à 0,5 équivalent entraîne une très forte augmentation de la quantité de cyanoglucoside de configuration  $\beta$  de 5 à 51 % et ce rendement atteint les 65 % en partant du cyanoéthylidène purifié. Quant au per-*O*-acétyl- $\alpha$ , ou  $\beta$ -L-fucopyranose, il est convertit en 2,3,4-*O*-acétyl-1-cyano- $\beta$ -L-fucopyranoside avec un rendement de 95% aux côtés de quelques traces de l'anomère  $\alpha$ . Dans ce cas, l'isocyanoéthylidène n'est pas observé (Schéma 38).



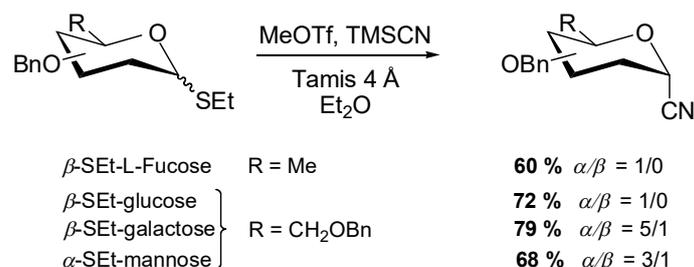
**Schéma 33**

Globalement par rapport aux substitutions d'halogénures de glycosyles, pour former le glyconitrile, les réactions mettant en jeu un échange d'un *O*-acétyl anomère par le TMSCN dans le nitrométhane en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub> ou HgBr<sub>2</sub>, donnent en général de meilleurs résultats.

### I-3. Synthèse à partir de thioglycosyles

Des travaux publiés en 1997 par Ichikawa et coll.<sup>72</sup> proposent l'utilisation d'éthylthioglycosides per-*O*-benzylés issu du D-glucose, du D-galactose du D-mannose et du L-fucose comme précurseurs des cyanures de glycosides correspondants. Ils ont montré que le groupement thioéthyle peut être substitué par traitement par le TMSCN en présence de tamis moléculaire 4 Å et de MeOTf dans l'éther anhydre. Ils ont surtout décrit cette synthèse pour former les glyconitriles  $\alpha$  (Schéma 39).

<sup>72</sup> Y. Igarashi, T. Shiozawa, Y. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 613-616.

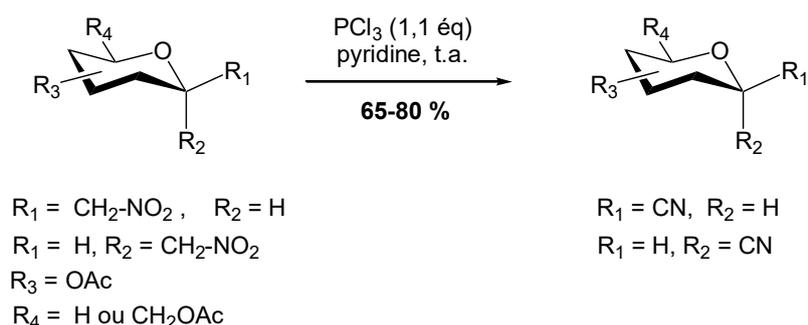


**Schéma 39**

Il est à noter que les nitriles dérivés du glucose et du fucose sont obtenus sous la forme d'un seul anomère ( $\alpha$ ) alors que pour les deux autres les deux stéréoisomères coexistent avec une prédominance pour l'anomère  $\alpha$ . Cette proportion varie cependant avec la nature du solvant utilisé, dans l'acétonitrile par exemple le  $\beta$ -SEt-L-fucose a donné un mélange équimolaire des nitriles  $\alpha/\beta$ .

#### II-4. Synthèse par réduction des nitroalditols par PCl<sub>3</sub>

En 1987, Koll et Fortsch<sup>73</sup> ont appliqué aux sucres une méthode mise au point par Wehrli et Schaer<sup>74</sup> consistant à transformer un groupement nitro en nitrile par action du trichlorure de phosphore en présence de pyridine. Ainsi, divers anhydro-1-déoxy-1-nitrohexitols issus du D-xylose, D-lyxose, L-arabinose, D-ribose, D-glucose, D-galactose et D-mannose ont été transformés en cyanures de glycopyranosyles avec des rendements compris entre 65 et 80 % (Schéma 40).



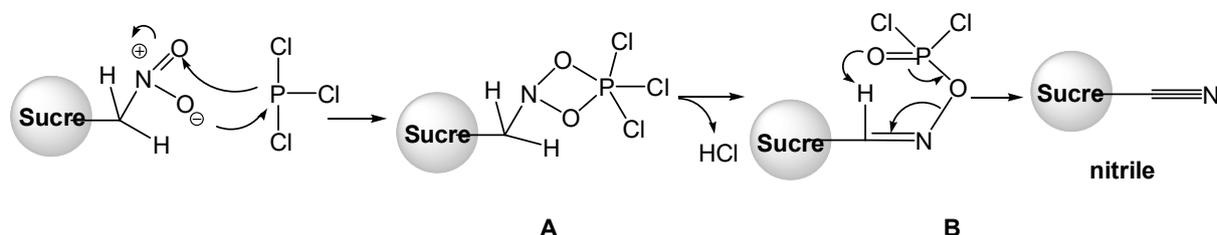
**Schéma 34**

Le mécanisme proposé pour cette réaction impliquerait une attaque de l'atome de phosphore par un des atomes d'oxygène du groupement nitro. Il se forme alors un intermédiaire cyclique

<sup>73</sup> P. Koll, A. Fortsch, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 301-315.

<sup>74</sup> P. A. Wehrli, B. Schaer, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3956-3958.

(composé **A**). L'élimination du chlorure d'hydrogène permet la formation de l'oxime phosphoester (composé **B**) qui par perte du dichlorure d'acide phosphorique permet de former le nitrile (Schéma 41).



**Schéma 35.** Mécanisme réactionnel proposé par Koll et Fortsch.<sup>73</sup>

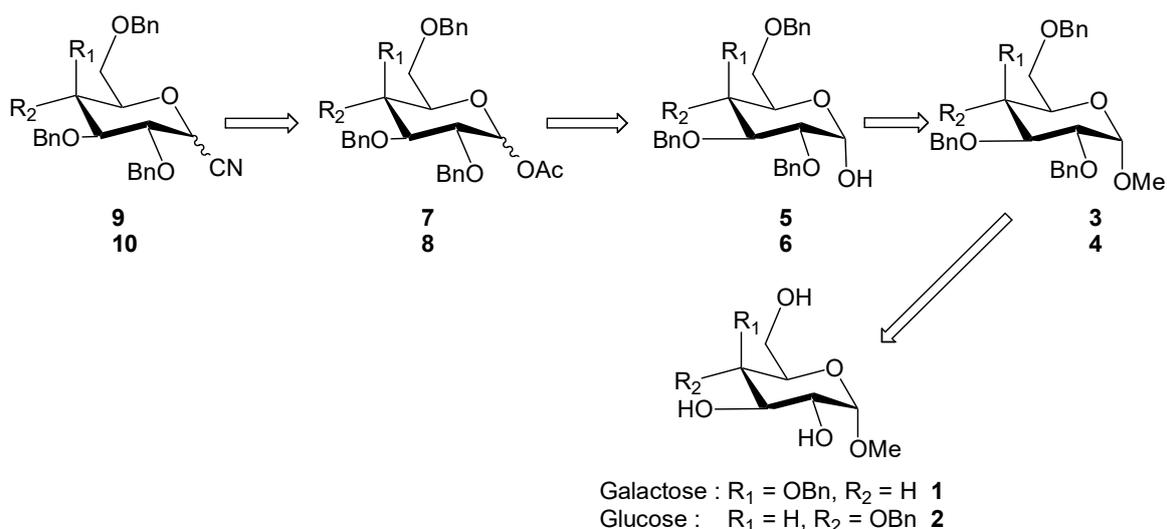
Cette étude bibliographique met en évidence un nombre important de voies de synthèse de glyconitriles protégés impliquant la substitution de groupements nucléofuges en position anomérique. Nous avons employé cette stratégie à savoir la substitution nucléophile d'un groupement acétate en position anomérique.

Dans un premier temps, nous présenterons la synthèse de glyconitriles per-*O*-benzylé, puis dans un second, nous étudierons leur réactivité vis-à-vis de divers réactifs organométalliques.

### III- Nos travaux

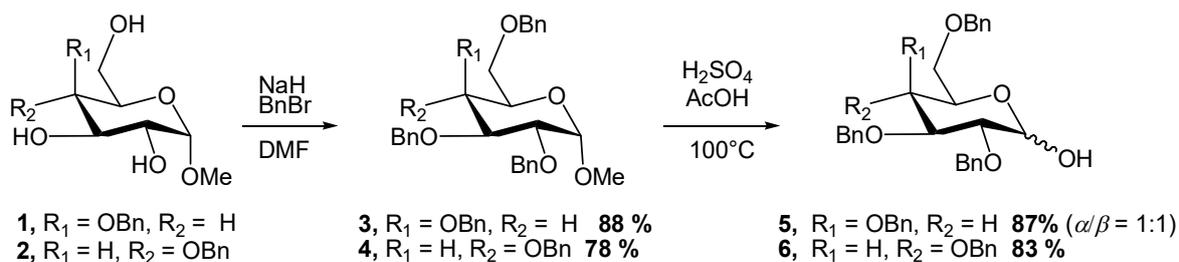
#### III-1. Préparation des 1-cyano-1-désoxy- D-galacto et D-glucopyranose

Les 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-cyano-1-désoxy D-galacto- et D-glucopyranose **9** et **10** ont été préparés en quatre étapes à partir respectivement de l' $\alpha$ -D-galactopyranoside de méthyle **1** et de l' $\alpha$ -D-glucopyranoside de méthyle **2** commerciaux. Le schéma rétrosynthétique résume la stratégie envisagée (Schéma 42).



**Schéma 42.** Rétrosynthèse des glyconitriles.

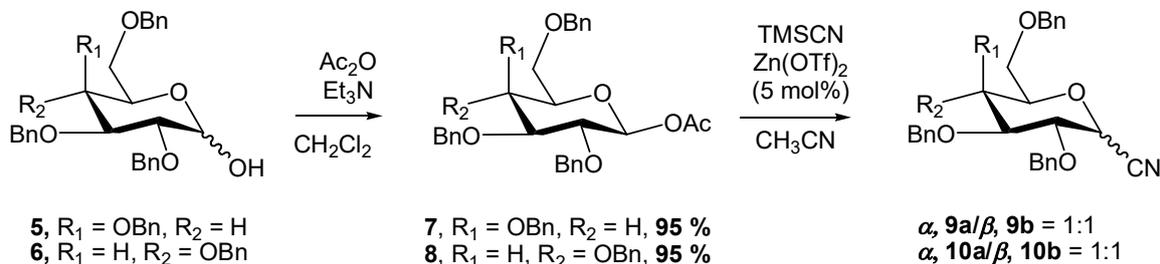
Tout d'abord, les fonctions alcools des composés **1** et **2** sont protégées sous forme d'éther benzyliques par réaction avec le bromure de benzyle en présence d'hydruure de sodium selon des conditions classiques. Les composés **3** et **4** sont isolés avec des rendements respectifs de 88 et 78 % (Schéma 43). Un chauffage ultérieur à 100 °C de ces deux composés dans un mélange acide sulfurique/acide acétique (20:80, v/v) permet d'accéder aux 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-galactose (**5**) et D-glucose (**6**) (Schéma 43). Le D-galactose protégé **5** est isolé sous forme d'un mélange  $\alpha/\beta$  en proportion 50:50 avec un rendement de 87% après purification par chromatographie. En série glucose, l'anomère majoritaire  $\alpha$  précipite dans le milieu réactionnel et est obtenu pur avec un rendement de 83% après filtration (Schéma 43).



**Schéma 43**

Les deux sucres **5** et **6** sont ensuite traités par l'anhydride acétique en présence de triéthylamine pour conduire aux acétates correspondants **7** et **8** tous deux avec un rendement 95 %.<sup>75</sup> Le spectre RMN <sup>1</sup>H présente respectivement pour les acétates **7** et **8** pour le proton anomérique H-1 un doublet à 5,58 et 5,61 ppm avec une constante de couplage axiale-axiale de 8,1 et 8,0 Hz montrant que l'anomère  $\beta$  pour les deux composés a été formé.

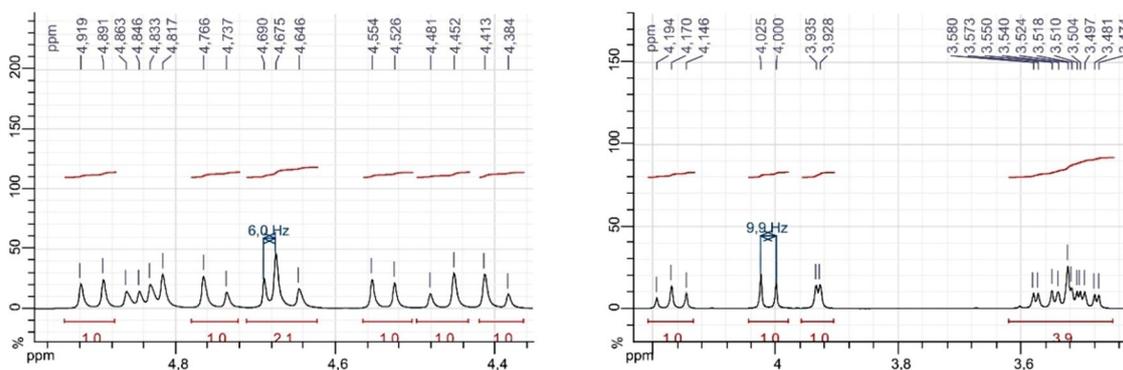
Afin d'accéder au galactonitrile **9**, l'introduction du groupe nitrile a été effectuée, dans un premier temps, selon les conditions décrites par de las Heras et Fernandez-Resa.<sup>69</sup> Le traitement de l'acétate **7** par le cyanure de triméthylsilyle en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans le nitrométhane n'a pas permis d'isoler le composé **9**. En utilisant le triflate de scandium comme acide de Lewis en quantité catalytique (2 % molaire), un mélange 50:50 des deux anomères a été isolé avec un rendement de 90 %. Cependant, cette réaction s'est avérée non reproductible et fortement dépendante de la qualité de nitrométhane utilisée. En remplaçant le nitrométhane par l'acétonitrile, les deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  ont été isolés dans un ratio  $\alpha/\beta$  de 43:57 avec un rendement similaire au précédent. Finalement, en utilisant le triflate de zinc (II), les deux anomères du composé **9** ont été obtenus avec un rendement quantitatif avec un ratio de 50:50 (Schéma 44).



**Schéma 36**

<sup>75</sup> S. S. Kulkarni, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5765-5768.

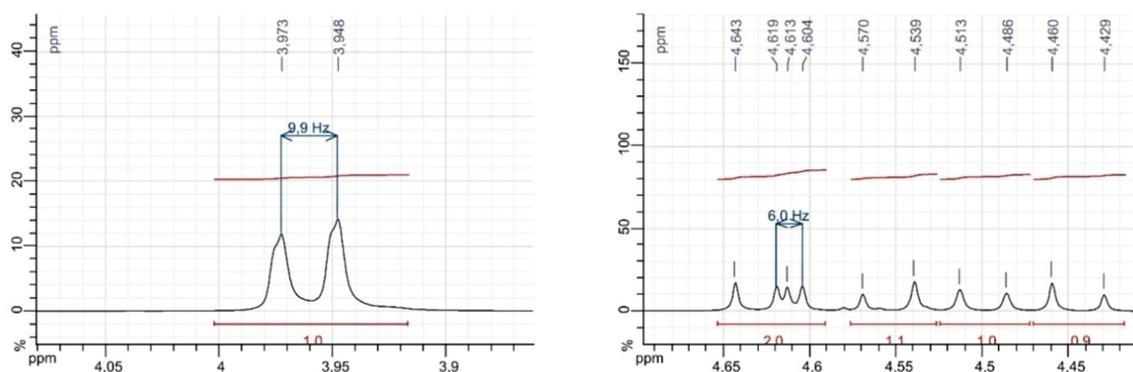
Ces deux anomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice à l'échelle de 5 grammes. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé le moins polaire présente pour l'hydrogène H-1 un doublet à 4,69 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H1-H2}}$  de 6,0 Hz prouvant qu'il s'agit de l'anomère  $\alpha$  (Figure 5a). Quant à l'hydrogène H-1 de l'anomère  $\beta$ , un doublet à 4,02 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H1-H2}}$  de 9,9 Hz indiquant une position respective diaxiale pour les protons H-1 et H-2 a été observé (Figure 5b).



a) Extrait spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'anomère  $\alpha$       b) Extrait spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'anomère  $\beta$

**Figure 5**

Les conditions optimales ont été utilisées pour la préparation du gluconitrile **10** tétrabenzylé à partir de l'acétate **8** (Schéma 36). Le gluconitrile **10** est obtenu avec un rendement de 79 % sous la forme des deux anomères dans un rapport 1:1 d'après l'analyse RMN du proton du produit brut réactionnel. Ces deux anomères sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Seuls 8 % de l'anomère  $\alpha$  et 15 % de l'anomère  $\beta$  ont pu être isolés purs. Pour l'hydrogène H-1 du composé le moins polaire, un doublet à 3,96 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H1-H2}}$  de 9,9 Hz a été détecté indiquant qu'il s'agit de l'anomère  $\beta$  (Figure 6a). Quant à l'autre anomère, le doublet correspondant au signal du H-1 est observé à 4,61 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H1-H2}}$  de 6,0 Hz (Figure 6b).



a) Extrait spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'anomère  $\beta$       b) Extrait spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'anomère  $\alpha$

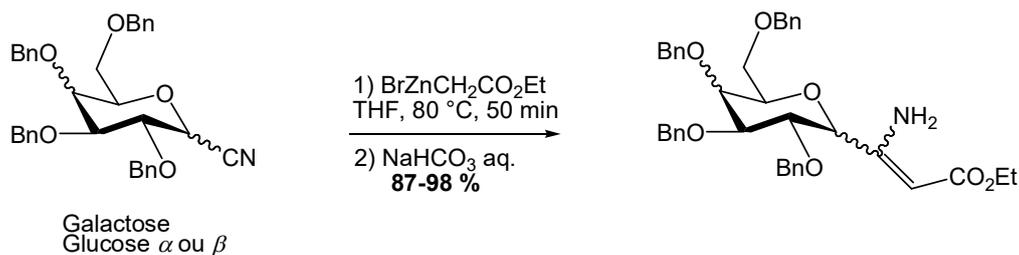
**Figure 6**

Disposant des 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-galacto- et D-gluconitriles **9** et **10** nous avons étudié leur réactivité vis-à-vis des organozinciques et des organomagnésiens.

### III-2. Réactivité des 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-galacto- et D-gluconitriles

#### III-2.1. Réactivité vis-à-vis des organozinciques

Dans un premier temps, nous nous sommes inspirés de l'addition de type Réformatsky d'organozinciques activés dérivés du 2-bromoacétate d'éthyle sur des glyconitriles décrite par Dondoni et coll.<sup>76</sup> Après hydrolyse basique, les auteurs avaient isolé les énamines correspondantes (Schéma 45).<sup>76</sup>

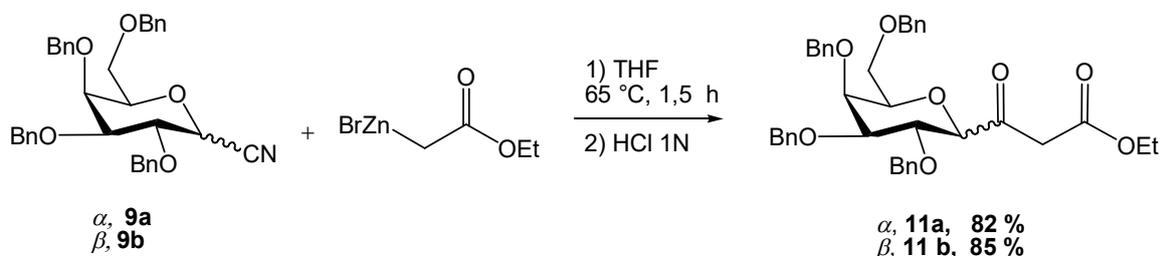


**Schéma 37**

Pour former l'organozincique dérivé du 2-bromoacétate d'éthyle, le zinc est préalablement activé par une solution diluée d'acide chlorhydrique puis lavé avec de l'eau, de l'éthanol puis de l'éther diéthylique avant d'être séché sous pression réduite. L'addition de l'organozincique dérivé du 2-bromo acétate d'éthyle sur l'anomère  $\alpha$  du galactonitrile **9** a été réalisée dans les

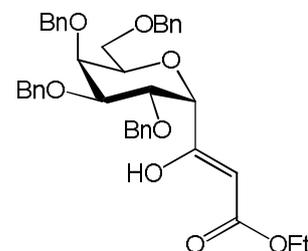
<sup>76</sup> A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, *Synlett* **2006**, 539-542.

conditions modifiées de Blaise<sup>77</sup> au reflux du THF. Après 1,5 h de réaction, l'analyse par CCM montre que la réaction est complète. Après hydrolyse acide,<sup>78,79</sup> le  $\beta$ -cétoster correspondant **11a** est isolé avec un rendement de 82 % après purification sur gel de silice (Schéma 46). De même, avec l'anomère  $\beta$ , la réaction a permis d'isoler le composé **7** avec un rendement de 85% (Schéma 46).

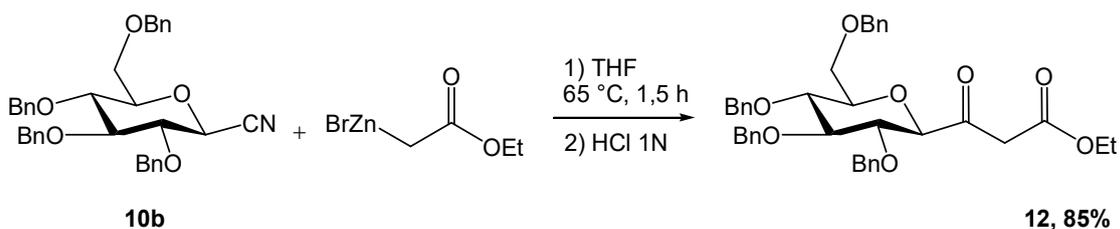


**Schéma 38**

Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **11a**, un deuxième triplet vers 1,25 ppm et un deuxième quadruplet vers 4,20 ppm ainsi qu'un singulet à 5,50 ppm montrent la présence de la forme tautomère du cétoster. On peut noter également la présence d'un singulet vers 12,00 ppm qui correspond au signal du OH de l'énol.



Cette forme tautomère est également visible sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **11b**. Lorsque l'addition du même organozincique est effectuée sur l'anomère  $\beta$  du gluconitrile **10**, le  $\beta$ -cétoster **12** a été isolé avec un rendement de 85 % (Schéma 47). La forme tautomère est également présente et identifiable par analyse RMN <sup>1</sup>H.



**Schéma 39**

La réactivité des glyconitriles avec le bromure d'allylzincique a ensuite été étudiée. Cet organozincique est d'abord préparé par réaction entre le bromure d'allyle et le zinc activé dans

<sup>77</sup> S. M. Hannick, Y. J. Kishi, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833-3835.

<sup>78</sup> A. C. Veronese, C. F. Morelli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3853-3856.

<sup>79</sup> C.F. Morelli, M. Manferdini, A.C. Veronese, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10803-10814.

le THF à 65 °C pendant 1 h.<sup>80</sup> Après addition du galactonitrile **9a**, l'analyse par CCM du milieu réactionnel montre que la réaction est complète après 1,5 h. Après hydrolyse acide, l'allyl cétone brute **13** est obtenue (Schéma 48). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel présente les trois signaux allyliques caractéristiques à 5,08, 5,15 et 5,95 ppm ainsi que deux signaux à 3,36 et 3,48 ppm pour les deux H en  $\alpha$  du carbonyle. Sur ce spectre, nous n'observons pas les signaux correspondants à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée due à l'isomérisation possible de la cétone allylique.<sup>81</sup> Il est à noter que l'amine primaire issue d'une double addition d'allylzincique n'a pas été détectée alors que ce type de produit peut être observé avec les organomagnésiens allyliques non substitués.<sup>81</sup>

Cependant, lorsque la purification du produit brut est effectuée par chromatographie sur gel de silice, trois produits différents, bien que difficiles à isoler, ont été séparés, l'allyl cétone pure **13** et, comme nous pouvions le prévoir, les deux cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées **14** et **15** de configuration respective *E* et *Z*. Ces composés sont obtenus avec des rendements de 6, 40 et 6 % respectivement (Schéma 48). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **14** présente les deux signaux vinyliques à 6,66 et 6,97 ppm pour lesquels une constante de couplage de 15,6 Hz est observée. Pour le composé **15**, les deux signaux vinyliques sont détectés à 6,29 et 6,61 ppm avec une constante de couplage de 11,6 Hz caractéristique d'une double liaison *Z*. Une purification sur de la silice traitée par de la triéthylamine n'a pas permis d'isoler uniquement l'allyl cétone **13** en plus large quantité.

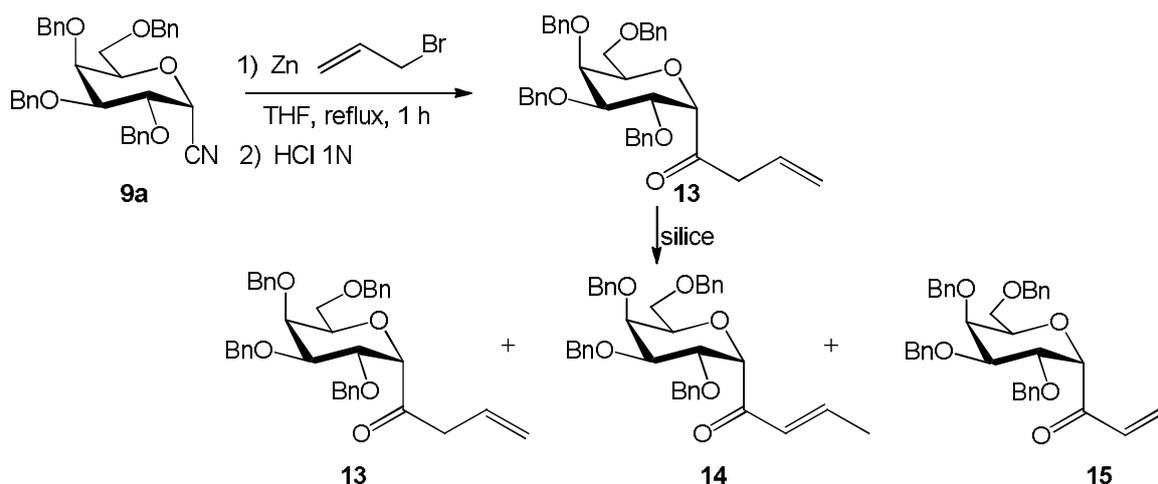


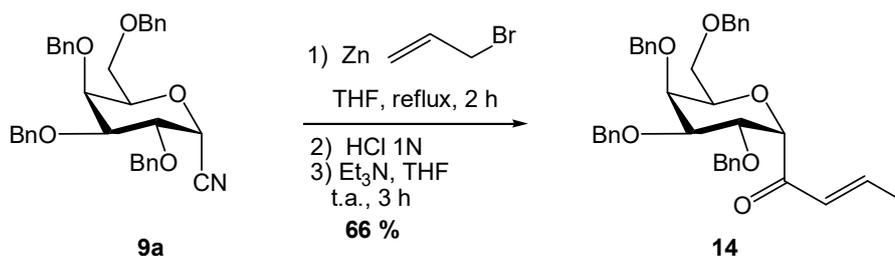
Schéma 40

<sup>80</sup> M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974-987.

<sup>81</sup> C. Bouchoule, P. C. R. Migniac, *Acad. Sc. Paris, Serie C*, **1968**, 266, 1614-1616.

Face à la difficulté de séparer ces trois composés, et au vu de l'intérêt synthétique des vinyl cétones qui peuvent notamment être engagées dans des réactions de métathèse, nous avons envisagé de traiter le produit brut issu de l'addition de l'organozincique sur le galactonitrile par un acide dans le but d'isoler, si possible, très majoritairement une des deux vinyl cétones.

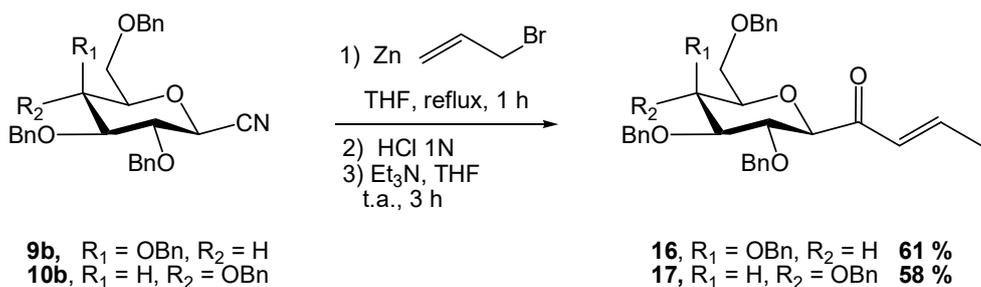
Lorsque l'allyl cétone non purifiée **13** est traitée avec l'acide *para*-toluène sulfonique, un mélange des deux vinyl cétones **14** et **15** est obtenu dans un rapport de 5:1 d'après la RMN <sup>1</sup>H du produit brut. L'étape d'isomérisation a ensuite été effectuée par traitement à la triéthylamine. Dans ces conditions, seule la vinyl cétone **14** est détectée sur le spectre RMN <sup>1</sup>H. Au vu de ce résultat, et afin de préparer cette vinyl cétone *E* en plus grande quantité, une séquence addition/isomérisation a été ensuite mise au point (Schéma 49). L'étape d'addition est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment puis le produit brut en solution dans le THF est traité par la triéthylamine à température ambiante pendant 3 h (Schéma 49). Après purification sur gel de silice, le composé **14** est obtenu avec un rendement de 66 %.



**Schéma 41**

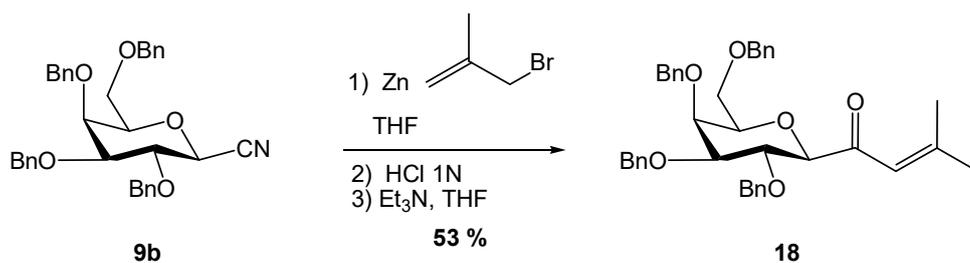
L'addition de l'organozincique sur ce galactonitrile a été également réalisée dans des conditions de type Barbier à savoir que le bromure d'allyle est additionné sur le milieu réactionnel comportant déjà le substrat. Après 2 h de réaction au reflux du THF, l'analyse par CCM montre que le composé de départ a été totalement consommé. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du produit brut montre que la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée a bien été formée. Le traitement par la triéthylamine conduit à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **14** avec un rendement inférieur (55%).

Cette même séquence réactionnelle a été menée sur l'anomère  $\beta$  des glyconitriles **9** et **10** (Schéma 50). En série galactose, la vinyl cétone **16** est obtenue avec un rendement de 61 % après purification alors qu'en série glucose, la vinyl cétone **17** est isolée avec un rendement de 58% (Schéma 50).



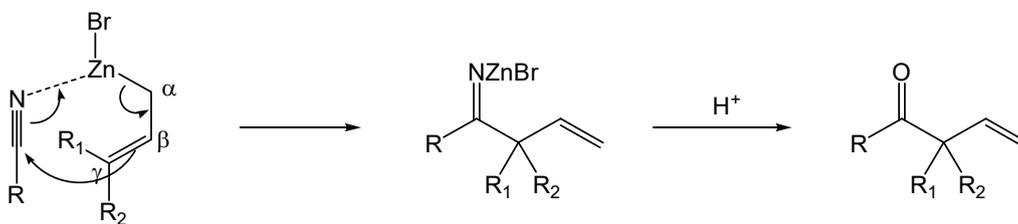
**Schéma 42**

Au vu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'autres organozinciques substitués. Le premier organozincique allylique étudié a été celui dérivé du 3-bromo-2-méthylprop-1-ène. La même séquence réactionnelle présentée ci-dessus a été mise en œuvre et la cétone correspondante **18** a pu être isolée avec un rendement modeste de 53 % (Schéma 51). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  présente notamment deux signaux à 1,87 et 2,18 ppm correspondants aux deux méthyles et un signal à 6,33 ppm correspondant au proton éthylénique.



**Schéma 51**

Les organozinciques allyliques substitués sont connus pour s'additionner sur une double liaison C=O ou C=N mais également sur des nitriles *via* le carbone  $\gamma$  après transposition allylique (Schéma 52).<sup>82</sup>



**Schéma 43**

<sup>82</sup> G. Courtois, L. Migniac, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 1-4.

Afin de vérifier si la transposition allylique était totale, la réactivité de l'organozincique préparé à partir du 4-bromo-2-méthylbut-1-ène a été étudiée avec le galactonitrile **9b**. Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit brut, seul le produit issu de la transposition allylique a été détecté avec des signaux caractéristiques du groupe allylique. Après purification par chromatographie sur gel de silice, la cétone allylique correspondante **19** a été isolée avec un rendement de 67 % (Schéma 53).

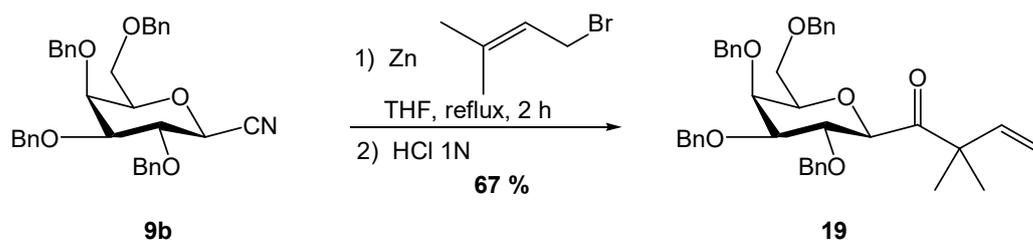


Schéma 44

L'addition de l'organozincique préparé à partir d'un mélange de bromure de crotyle *E/Z* sur le galactonitrile **9b** a également été effectuée (Schéma 54). Après 2 h au reflux du THF, la réaction est complète et le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du produit brut **20** présente deux doublets à 1,1 et 1,2 ppm avec des constantes de couplages de 7 Hz qui correspondent au signal du  $\text{CH}_3$  des deux diastéréoisomères formés. Les signaux des protons allyliques sont également observés à 5,1 et 5,9 ppm. Après réaction avec la triéthylamine dans le THF à température ambiante pendant 1,5 h, la cétone **21** a été isolée avec un rendement de 64 % (Schéma 54).

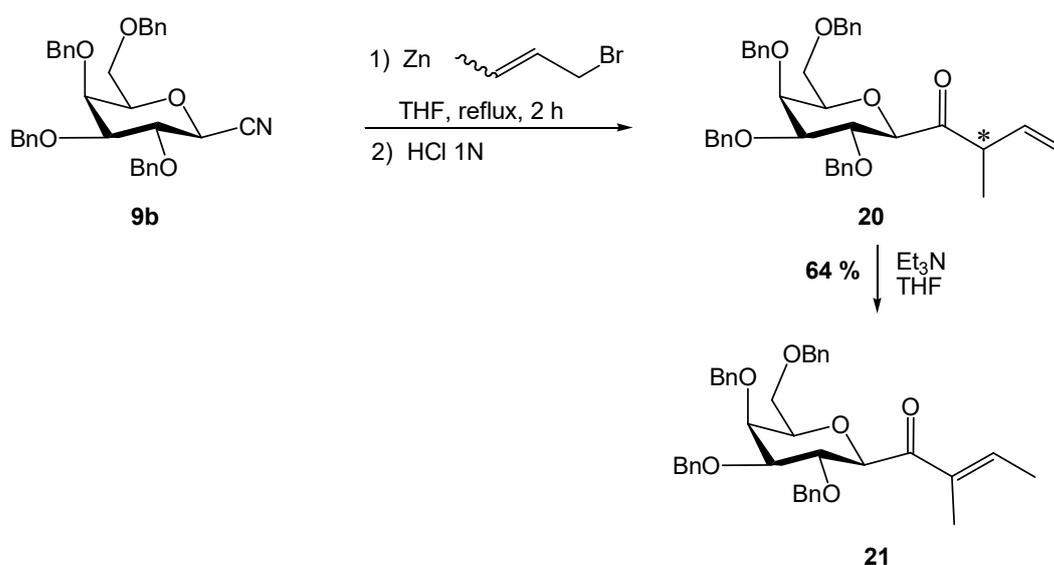
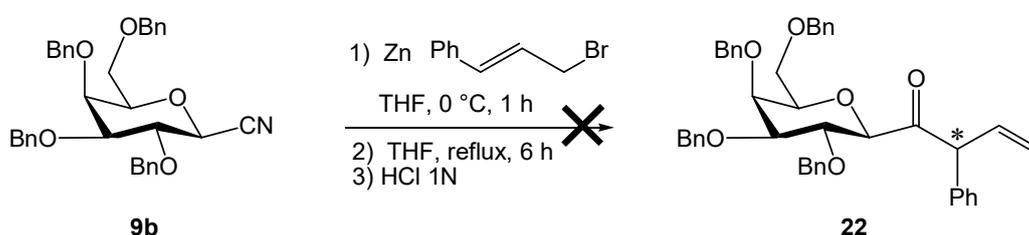


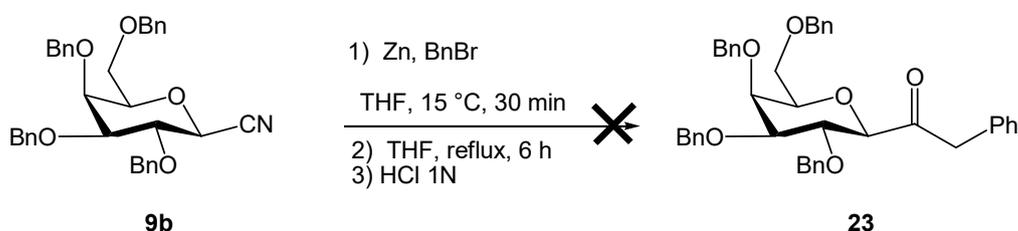
Schéma 45

Le troisième organozincique substitué en position 1 étudié est celui issu du bromure de cinnamyle. La préparation de ce dernier ne doit pas être effectuée à température ambiante car seuls les produits de couplage de Wurtz sont observés. La réaction d'insertion du zinc a alors été réalisée à 0 °C et après 1 h à cette température, le zinc semble être totalement consommé. Après addition du galactonitrile **9b**, le milieu réactionnel est agité 2 h au reflux du THF. L'analyse par CCM révèle la présence du galactonitrile et la réaction est chauffée pendant 4 h puis est traitée en milieu acide (Schéma 55). L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du produit brut n'a pas permis de mettre en évidence la formation du composé attendu et des signaux correspondants au composé de départ et à d'éventuels produits de couplage ont pu être observés.



**Schéma 46**

La réactivité d'organozinciques benzylique ou propargylique a été également envisagée. Le premier testé a été celui préparé à partir du bromure de benzyle. Ce dernier est ajouté à une suspension de zinc dans le THF à 15°C et une disparition du métal est observée au bout de 5 min.. Après 30 min à cette température, le galactonitrile est additionné puis le mélange chauffé au reflux (Schéma 56). L'analyse CCM, après 2 h, 4 h et 6 h n'informe pas sur la conversion du produit de départ. Seule l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du produit brut montre que le galactonitrile n'a pas réagi.



**Schéma 47**

Enfin la réactivité de l'organozincique propargylique a été étudiée. Lors de l'étape d'insertion, après 1h de réaction à température ambiante, le métal a été à nouveau consommé.

Après avoir additionné le galactonitrile, le milieu réactionnel est chauffé au reflux du THF et après 30 minutes, l'analyse par CCM montre que le composé de départ n'est plus présent (Schéma 57). Cependant, la purification par chromatographie n'a pas permis d'isoler la moindre trace de cétone **24** attendue.

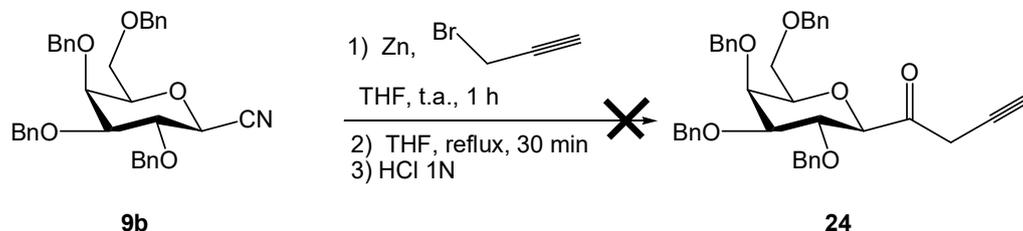


Schéma 48

### III-2.2. Réactivité vis-à-vis d'organomagnésiens

Afin d'élargir le champ d'étude de cette réaction, nous nous sommes intéressés à la réactivité des organomagnésiens sur ces glyconitriles.

La réactivité des deux anomères galactonitriles **9** vis-à-vis des organomagnésiens dans le THF a été évaluée (Schéma 58). La réaction entre l'anomère  $\alpha$  **9a** et 1,25 équivalent d'une solution commerciale de bromure de phénylmagnésium a conduit à un mélange inséparable de cétone attendue **25** et de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **26**, cette dernière étant formée majoritairement (Tableau 1, entrée 1). Cette même réaction avec l'anomère  $\beta$  **9b** conduit au même type de mélange que précédemment avec un ratio de 1:1 (entrée 2). Lorsqu'une solution commerciale de bromure d'éthylmagnésium a été utilisée, le 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-D-galactal est obtenu quel que soit l'anomère (entrées 3-4), ces produits d'élimination étant surtout observés avec l'anomère  $\alpha$  **9a** (entrée 3).

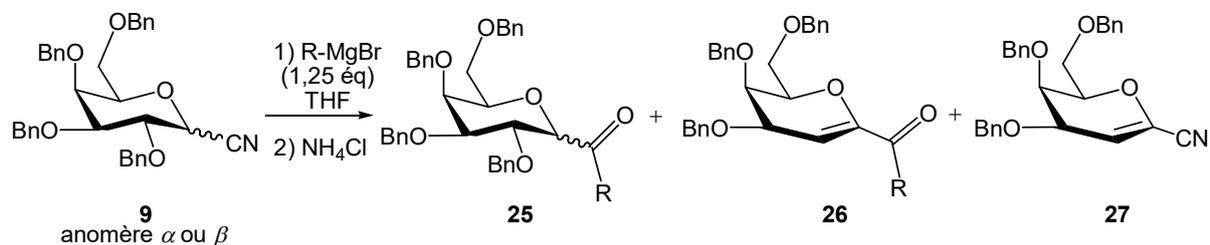


Schéma 49

**Tableau 1**

Entrée	Anomère	R-MgBr	Ratio <sup>a</sup> <b>25 : 26 : 27</b>
1	<b>9a</b>	Ph-MgBr	1 : 2 : 0
2	<b>9b</b>	Ph-MgBr	1 : 1 : 0
3	<b>9a</b>	Et-MgBr	0 : 1 : 10
4	<b>9b</b>	Et-MgBr	4 : 1 : 2

<sup>(a)</sup>Ratio déterminé à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

La formation des glycols, produits d'élimination, peut s'expliquer par la forte acidité de l'hydrogène en position anomérique résultant de la présence du groupe nitrile et par l'utilisation de réactifs organométalliques comme les organomagnésiens plus basique que les organozinciques.

Au vu de ces résultats pour la réaction entre les 2,3,4,6-tétra-*O*-benzylgalactonitriles **9** et les organomagnésiens, nous avons décidé d'utiliser des glyconitriles comportant un groupement hydroxyle en position 2 qui est déprotoné au cours de la réaction, ce qui devrait limiter fortement la formation de glycols.

A notre connaissance, un seul exemple rapporté par Knapp et Coll.<sup>83</sup> décrit l'addition d'un organolithien, le bis((phénylthio)méthyl)lithium, sur un cyanure de galactosyle en vue de former des ezomycines sans qu'aucun dérivé dû à une quelconque élimination ne soit observé.

### III-3. Synthèse des glyconitriles 2-hydroxylés

#### III-3.1. Rappels bibliographiques

Deux méthodes ont été rapportées pour former des hydroxy glyconitriles vicinaux. Elles mettent en jeu l'ouverture soit d'un époxyde soit d'un sulfite cyclique par des cyanures.

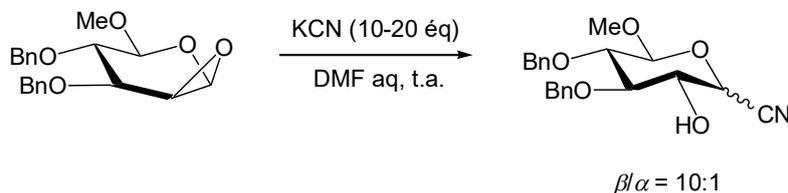
##### *a) Synthèse par ouverture d'un époxyde*

En 2002, Boulineau et Wei<sup>84</sup> ont décrit la synthèse d'hydroxynitriles à partir de D-désoxypenténosides. Ceux-ci ont été époxydés en présence de DMDO (diméthylidioxyrane) dans l'acétone à -55°C. Dans ces conditions l'époxyde  $\beta$  est formé majoritairement (sélectivité

<sup>83</sup> S. Knapp, W.-C. Shieh, C. Jaramillo, R. V. Trilles, S. R. Nandan, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 946-948.

<sup>84</sup> F. P. Boulineau, A. Wei, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2281-2283

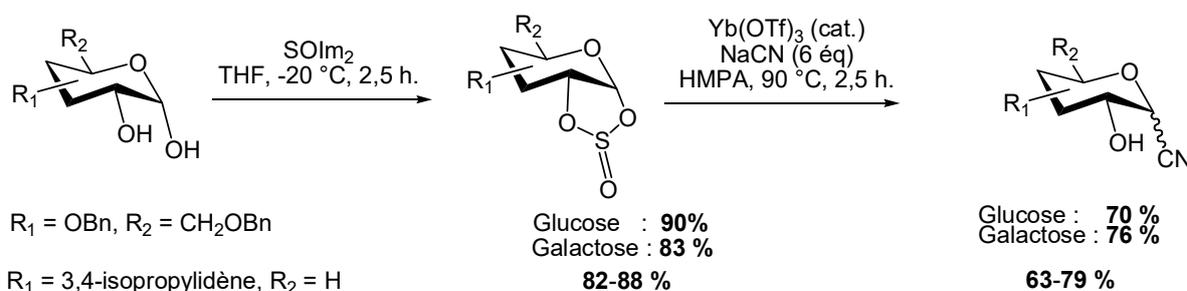
$\beta/\alpha = 10 : 1$ ). L'ouverture de l'époxyde par le cyanure de potassium dans du DMF aqueux à température ambiante a conduit à l'hydroxynitrile correspondant avec un rendement de 68 % (Schéma 59).



**Schéma 50**

### b) Synthèse à partir des sulfites cycliques

En 2004, Wadouachi et coll.<sup>85</sup> ont décrit la synthèse de 2-hydroxy glyconitriles par ouverture de sulfites cycliques de type 1,2-*O*-sulfinyles de glycosides en présence de différents réactifs de cyanation. Les sulfites sont préparés par action du *N,N*-thionyl-diimidazole (SOIm<sub>2</sub>) à -20 °C dans le THF sur des 1,2-diols de glycopyranosides avant de réagir avec divers donneurs de cyanure en présence d'acides de Lewis. Les meilleurs résultats sont obtenus avec NaCN en présence du triflate d'ytterbium dans le HMPA, le tout chauffé à 90 °C pendant 2,5 h. Les nitriles sont ainsi isolés avec des rendements compris entre 63 et 79 % de rendement (Schéma 60).



**Schéma 51**

### III-3-2 Synthèse des 2-hydroxyglyconitriles

Les deux modes de synthèse présentés dans le paragraphe précédent, mettent en jeu l'utilisation de glycal.

<sup>85</sup> A. Benksim, D. Beaupère, A. Wadouachi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3913-3915.

### a) Synthèse des glycols

Ne disposant au laboratoire que des 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal et D-galactal **28** et **29**, nous avons en premier lieu effectué un échange de groupement protecteur au cours d'une séquence déprotection-protection en remplaçant les groupements *O*-acétyles (non compatibles avec les réactifs organométalliques) par des groupements éthers benzyliques plus robustes.

La déprotection a été effectuée par une solution de méthanolate de sodium 1M fraîchement préparée par réaction du sodium métal dans le méthanol à basse température. L'introduction des groupements benzyles a ensuite été réalisée selon des conditions standards, à savoir, dans le DMF par addition de bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium. Les glycols tri-*O*-benzylés **30** et **31** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements (Schéma 61).

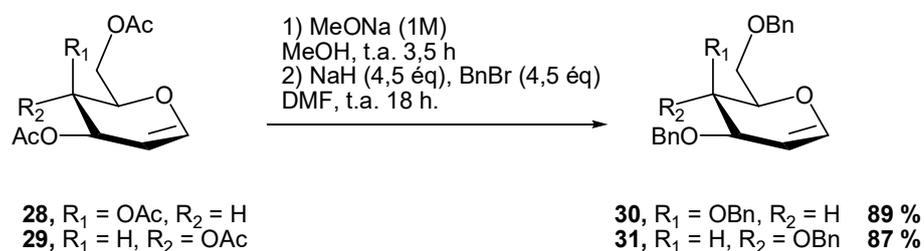


Schéma 52

Ayant en main ces glycols benzylés nous avons abordé la formation des glyconitriles hydroxylés en position 2 en privilégiant la voie mettant en jeu la formation d'un époxyde nécessitant une étape de moins que la voie sulfite cyclique.

### b) Voie époxyde

#### - Préparation de l'époxyde 32

La littérature actuelle rapporte diverses méthodes d'époxydation des glycols utilisant comme agents oxydants le complexe *m*-CPBA/KF<sup>86</sup>, le perfluorodialkyloxaziridines<sup>87</sup>, Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O/*tert*-butylméthylpyridine/CH<sub>3</sub>OH<sup>88</sup>, le peroxyde d'hydrogène en présence de métalloporphyrine comme catalyseur<sup>89</sup> ou encore de DMDO obtenu par réaction entre l'oxone et l'acétone.<sup>90</sup>

<sup>86</sup> G. Bellucci, G. Catelani, C. Chiappe, F. D'Andrea, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8433-8436.

<sup>87</sup> M. Cavicchioli, A. Mele, V. Montanari, G. Resnati, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 8, 901-902.

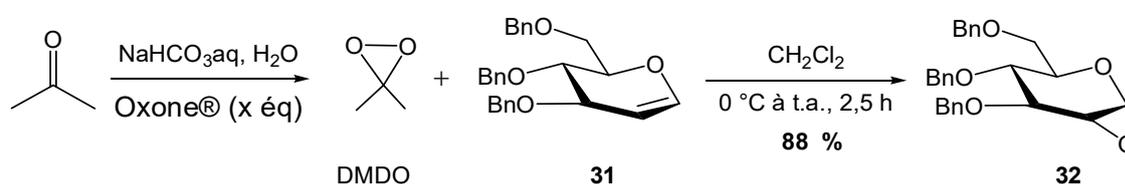
<sup>88</sup> (a) V. Di Bussolo, Y.-J. Kim, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13515-13516; (b) E. Honda, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7343-7352.

<sup>89</sup> W.-K. Chan, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 4226-4232.

<sup>90</sup> P. Cheshev, A. Marra et A. Dondoni, *Carbohydr Res.* **2006**, 341, 2714-2716.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'époxydation avec le DMDO pour diverses raisons, à savoir la disponibilité des réactifs et sa facilité de mise en œuvre car celle-ci ne nécessite pas de précautions particulières et elle conduit à un unique sous-produit, l'acétone facile à éliminer.<sup>90</sup>

Afin de préparer l'époxyde du glucal tri-*O*-benzylé, nous avons reproduit les conditions réactionnelles décrites par Dondoni et coll.<sup>90</sup> Du fait de son instabilité, le DMDO n'est pas commercial, il est obtenu par réaction de l'acétone avec l'oxone® (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le D-glucal **31** a été mis en réaction avec une solution de DMDO formé *in situ* dans l'acétone à 0 °C. Dans ces conditions, l'époxyde **32** est obtenu uniquement sous sa forme  $\alpha$  (Schéma 62).



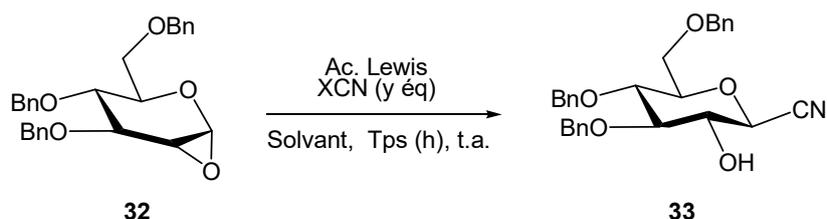
**Schéma 53**

Au cours de la purification, nous avons observé une forte perte de produit. Seulement 38 % d'époxyde pur **32** sont isolés. Ce faible rendement résulte d'une dégradation de l'époxyde au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice qui conduit à la formation du diol vicinal.

Du fait de cette instabilité, et compte tenu de la pureté du brut réactionnel (seules quelques traces de glucal **31** sont présentes) il est possible d'utiliser le composé formé sans purification ultérieure.

- Ouverture de l'époxyde 32

Ayant en main l'époxyde **32**, son ouverture a été évaluée selon diverses conditions de cyanation utilisant trois sources de cyanures différentes (Schéma 63, Tableau 2).



**Schéma 54**

**Tableau 2**

Entrée	Solvant	XCN (15 éq)	Ac. Lewis	Temps (j)	Rdt (%)
1	DMF/H <sub>2</sub> O (9:1)	KCN	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	2	20
2	DMF/H <sub>2</sub> O (9:1)	NaCN	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	2	19
3	DMF/H <sub>2</sub> O (9:1)	TMSCN <sup>(a)</sup>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	2	<10
4	CH <sub>3</sub> CN	KCN	-	2	Traces
5	CH <sub>3</sub> CN	TMSCN <sup>(a)</sup>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	2	<10
6	$\beta$ -CD, H <sub>2</sub> O, acétone	NaCN	-	7	-

<sup>(a)</sup> 5 équivalents de TMSCN.

Lorsque la réaction est effectuée dans un mélange DMF/H<sub>2</sub>O (9:1, v/v), avec les cyanures de potassium et de sodium en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, le gluconitrile **33** est obtenu avec des rendements similaires mais faibles (entrées 1 et 2). Le très faible rendement observé avec TMSCN dans le DMF aqueux pourrait s'expliquer par l'hydrolyse du TMSCN (entrée 3) mais il est identique à celui observé dans l'acétonitrile (entrée 5). Cette différence entre les cyanures salins et TMSCN pourrait être due au fait que nous n'ayons employé que 5 équivalents de ce cyanure au lieu des 15 équivalents (entrées 3 et 5 vs entrées 1 et 2). En présence de KCN dans l'acétonitrile, seules quelques traces du composé **33** sont observées (entrée 4).

Nous avons effectué la réaction dans les conditions d'ouverture d'époxydes mises au point par Srinivas et coll.<sup>91</sup> sur divers substrats. Dans l'acétone en présence de NaCN et de  $\beta$ -cyclodextrine après 7 jours à température ambiante aucune réaction n'a eu lieu. Notons que dans tous les cas décrits dans ce tableau, le substrat est en partie récupéré.

Au vu de ces résultats peu probants et afin d'obtenir une quantité plus importante de glyconitrile, nous nous sommes orientés vers l'ouverture de sulfite.

<sup>91</sup> B.Srinivas, V. P.Kumar, R.Sridhar, K.Surendra, Y.V.D. Nageswar, K. R. Rao, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *261*, 1–5.

c) *A partir de sulfite cyclique*

- Synthèse du sulfite cyclique 35

Afin de former le sulfite cyclique, il nous fallait obtenir les 3,4,6-tri-*O*-benzylhexopyranoses correspondants.

En série glucose, le diol de départ de cette synthèse mise au point par Wadouachi et coll.<sup>85</sup> a été préparé à partir du 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal. En présence de 1,1 % molaire de tétraoxyde d'osmium et de 1 équivalent de *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde (NMO) comme co-oxydant, dans un mélange de *tert*-butanol, de THF et d'eau (*t*-BuOH/THF/H<sub>2</sub>O, 3:5:2, v/v/v), le glucal **31** conduit au diol **34** avec un rendement de 87 % (Schéma 64).

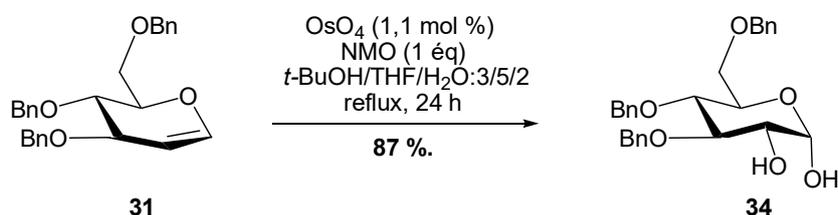


Schéma 55

Le sulfite cyclique **35**<sup>92,93</sup> est ensuite formé dans le THF à -20°C par réaction entre le diol **34** et une solution de *N,N*-thionyl-diimidazole (SOIm<sub>2</sub>). Cette dernière a été préalablement préparée en traitant l'imidazole par le chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) dans le THF à 0°C<sup>94</sup> puis le sucre a été additionné au milieu réactionnel (Schéma 65). Dans ces conditions, le sulfite **35** a été isolé avec un rendement de 65%.

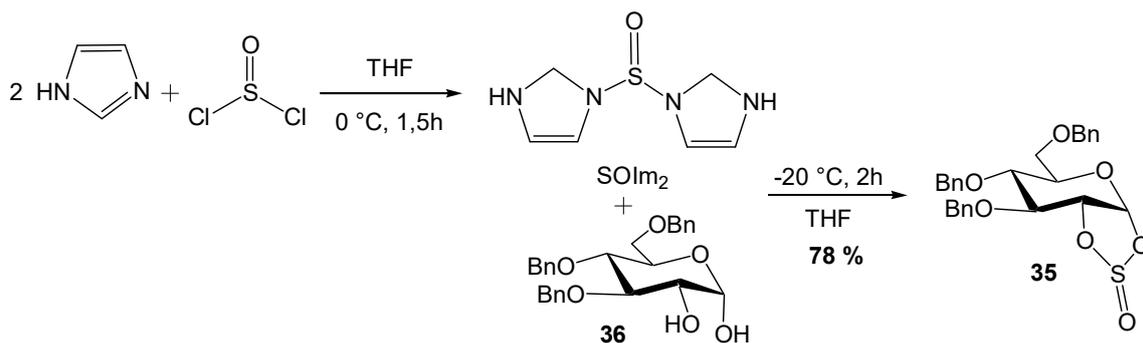


Schéma 56

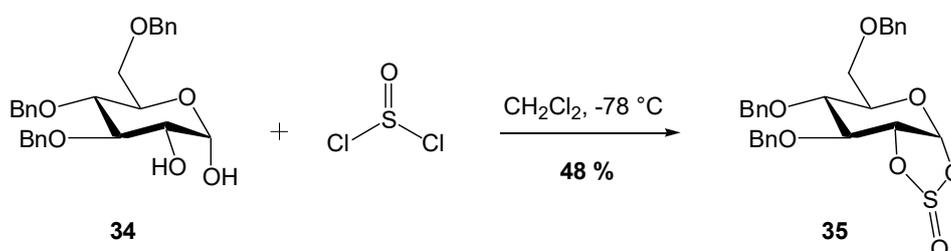
<sup>92</sup> W. J. Sanders, D. D. Manning, K. M. Koeller, L. Kiessling, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16391-16422.

<sup>93</sup> A. El Meslouti, D. Beaupère, G. Demailly, R. Uzan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3913-3916.

<sup>94</sup> S. Bast, K. K. Andersen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 846-847.

Nous avons pensé pouvoir améliorer le rendement en transposant les conditions mises au point sur le glycérol<sup>95</sup> qui consistent à former quantitativement le sulfite en présence de SOCl<sub>2</sub> dans du dichlorométhane à -78 °C sous atmosphère inerte.

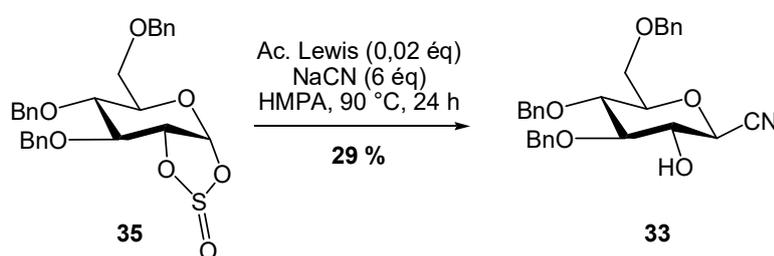
Dans ces conditions, le diol **34** a donné le sulfite **35** avec un rendement moyen de 48 %, valeur très éloignée de nos attentes (Schéma 66).



**Schéma 57.** Synthèse du sulfite **35** dans les conditions de Carlsen.<sup>95</sup>

- Ouverture du sulfite cyclique 35

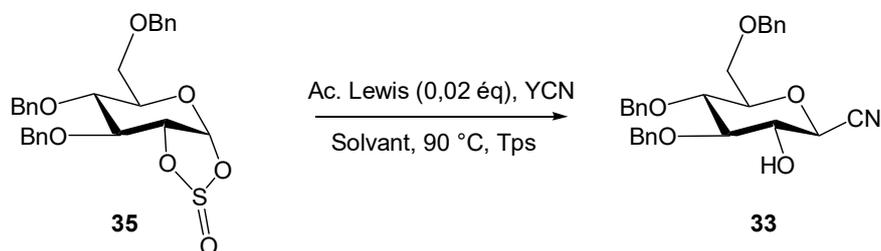
La première tentative d'ouverture du sulfite **35** a été effectuée dans les conditions optimales rapportées dans la littérature, c'est-à-dire avec le cyanure de sodium en présence d'une quantité catalytique de triflate d'ytterbium dans l'hexaméthylphosphoramide (HMPA), le tout chauffé à 90 °C pendant 2,5 h. Dans ces conditions, nous avons observé par CCM une conversion partielle du substrat. Le temps de réaction a donc été prolongé. Après 24 h, les analyses CCM ont montré une conversion incomplète et après traitement le 2-hydroxygluconitrile **33** a été isolé avec un rendement de 29 % (entrée 1, tableau 3), le sulfite de départ étant également récupéré (Schéma 67).



**Schéma 58**

<sup>95</sup> P. H. J. Carlsen, K. Aase, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 617-619.

Compte tenu de ce résultat non satisfaisant, nous avons tenté d'optimiser cette réaction en modifiant la nature du solvant, la source de cyanure et sa quantité, l'acide de Lewis ou le temps de réaction (Tableau 3).



**Tableau 3**

Entrée	Solvant	Ac. Lewis (0.02 éq)	Temps (j)	YCN (éq)	<b>33</b> , Rdt (%)
1	HMPA	Yb(OTf) <sub>3</sub>	1	NaCN (6 éq)	29
2	HMPA	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	NaCN (6 éq)	33
3	HMPA	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	NaCN (9 éq)	35
4	HMPA	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	KCN (9 éq)	31
5	HMPA	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	TMSCN (6 éq)	17
6	HMPA	Zn(OTf) <sub>2</sub>	3	NaCN (6 éq)	19
7	HMPA	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	3	NaCN (6 éq)	21
8	HMPA/THF (2:8)	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	NaCN (6 éq)	17
9	DMF	Yb(OTf) <sub>3</sub>	7	NaCN (6 éq)	9

Une augmentation du temps réactionnel de 1 à 3 jours permet d'améliorer légèrement le rendement (entrées 1 et 2) de même qu'une augmentation de la quantité de NaCN de 6 à 9 équivalents (entrées 1 à 3). Le remplacement du NaCN par le KCN donne un résultat similaire (entrées 3 et 4). En revanche, l'utilisation du TMSCN comme réactif donneur de cyanure ou le remplacement de Yb(OTf)<sub>3</sub> par un autre acide de Lewis comme Zn(OTf)<sub>2</sub> ou du BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> induit une forte diminution des rendements en gluconitrile **33** (entrées 5 et 7). Pour ces derniers, nous avons observé par des analyses RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels des conversions plus faibles que dans les cas précédents.

Enfin, le changement du solvant de réaction HMPA/THF ou DMF (entrées 1, 8 et 9) a entraîné une diminution du rendement.

Dans tous les cas, nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats décrits par Wadouachi et Coll.<sup>85</sup> (78 % rendement) même en changeant les conditions réactionnelles.

Les résultats d'ouverture d'époxyde ou de sulfate cyclique n'étant pas concluants, nous avons opté pour l'utilisation des conditions décrites par las Heras et Fernandez-Resa<sup>69</sup> avec les 1,2-di-*O*-acétyl-3,4,6-tri-*O*-benzylglycopyranose, l'acétate en position 1 sera substitué par un ion cyanure puis l'hydroxyle en position 2 sera généré *via* une déprotection de l'ester (Schéma 68).

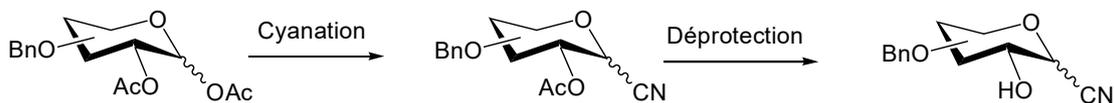


Schéma 59

d) Réaction de substitution nucléophile sur un 1,2-diacétate

- Diacétylation des D-glycals

En vue de préparer les 1,2-di-*O*-acétyl-3,4,6-tri-*O*-benzylglycopyranose, nous avons appliqué le protocole mis au point en 2001 par Gin et coll.<sup>96</sup> qui consiste à réaliser une diacétylation (ou diacyloxyglycosylation) de glycal protégés à partir d'iodure hypervalent, le diacétoxyiodobenzène. Ce type d'iodure hypervalent est connu pour être un réactif efficace de transformation oxydative de systèmes éthyléniques riches en électrons.

Ainsi, en présence de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  à basse température, le galactal **30** ne conduit qu'à un seul diacétate **36** alors que le glucal **31** en donne deux, le composé glucosidique  $\beta$  **37** d'une part et le dérivé mannose  $\alpha$  **38** (Schéma 69) comme déjà observé par Gin et Coll.<sup>96</sup>

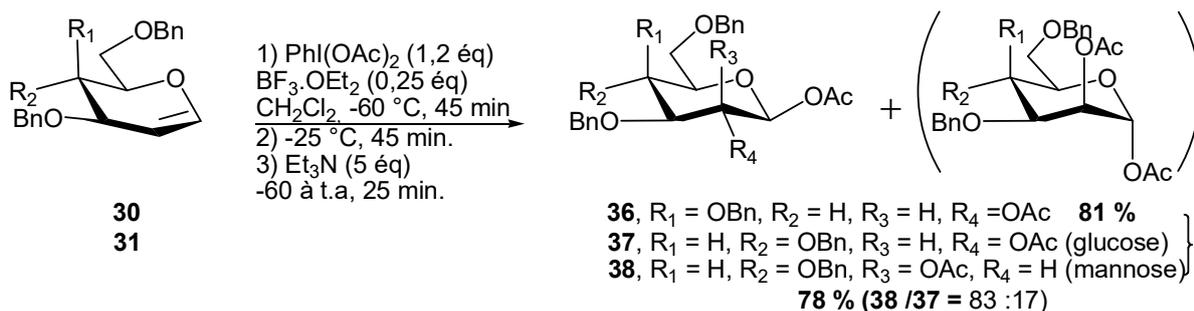


Schéma 60

En effet, l'analyse des spectres RMN du proton des bruts réactionnels montre :

- qu'à partir du D-galactal, pour le H-1 du composé obtenu ( $\delta = 5,58$  ppm) une constante de couplage de 8,2 Hertz entre les protons H-1 et H-2 correspondant à une constante de

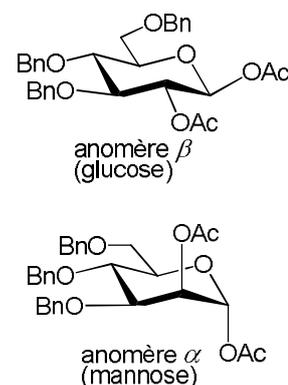
<sup>96</sup> Shi, L. ; Kim, Y-J. ; Gin, D. Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6939-6940.

couplage  $^3J$  diaxiale est présente. Celle-ci permet de confirmer que le groupement *O*-acétyle anomérique a une configuration  $\beta$ . Ces informations combinées à celles obtenues en spectrométrie de masse nous ont permis de confirmer la structure **36**.

- qu'à partir du D-glucal, deux produits sont formés en proportion relative de 83/17.

Afin d'identifier ces derniers, nous avons entrepris leur séparation, mais celle-ci s'est avérée difficile compte tenu de leur polarité très proches (CCM,  $R_f = 0,60$  et  $R_f = 0,58$ , éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ , 10:2, v/v). Néanmoins, le composé le moins polaire **37** a été isolé pur à 78 % (sur une échelle 2 grammes). Nous observons en revanche une forte diminution de ce rendement entre 40 et 50 % si la réaction est réalisée sur une dizaine de gramme, le reste du produit étant sous forme de mélange non séparable avec un autre composé qui s'est avéré être le dérivé du mannose **38**.

En effet, les analyses RMN  $^1\text{H}$  ont montré des constantes de couplage entre les protons H-1 et H-2 de 8,2 et 1,8 Hertz respectivement pour les composés **37** et **38**. Comme précédemment, pour le proton H-1 situé à 5,61 ppm, la constante de 8,2 Hz correspond à une constante de couplage  $^3J$  diaxiale. Elle permet de conclure, là encore, que le groupement acétate est en position  $\beta$ . De plus, à 5,12 ppm, correspondant au déplacement chimique du proton H-2, une seconde grande constante de couplage est observée indiquant que les protons H-2 et H-3 sont tous deux en position diaxiale.

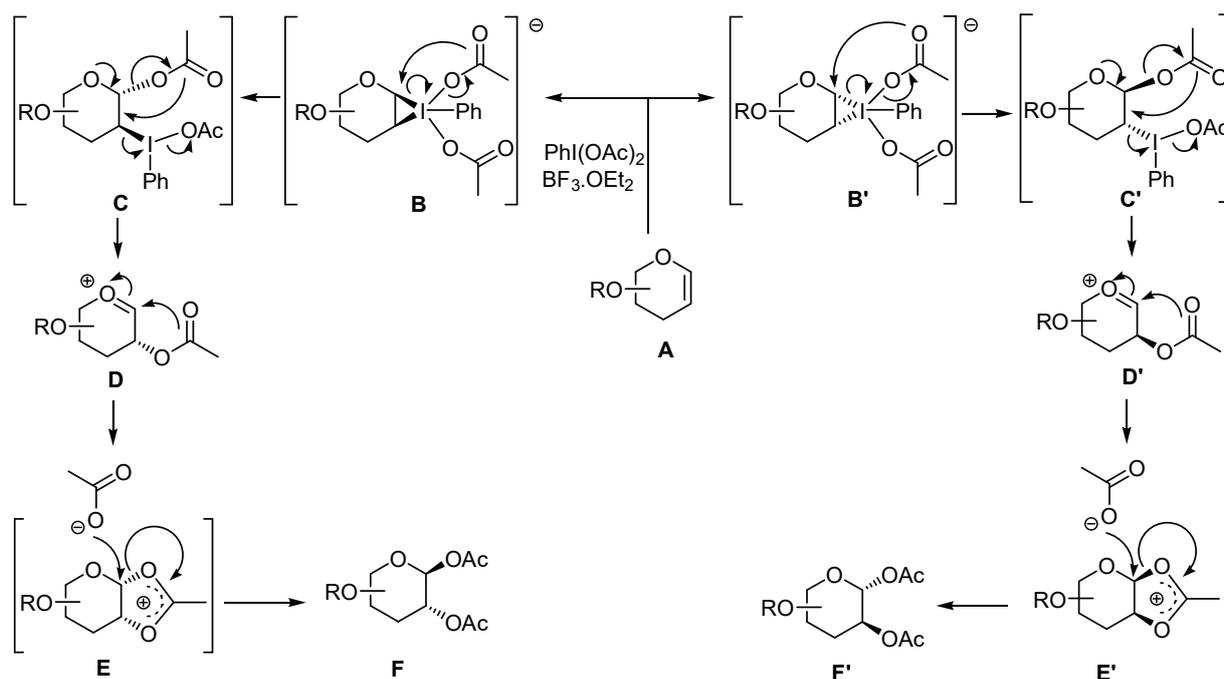


**Figure 7**

Pour le second composé, la constante de couplage de 1,8 Hz, pour le proton H-1 à 6,12 ppm, est une constante de couplage  $^3J$  équatoriale-axiale indiquant que le groupement acétate en position 1 est en position axiale autrement dit en  $\alpha$ . Pour ce qui est du proton H-2 à 5,37 ppm, une autre petite constante de couplage  $^3J$  de type équatoriale-axiale de 2,7 Hz est visualisée ; de ce fait, les protons H-2 et H-3 sont respectivement en position équatoriale axiale. Ces informations nous ont permis de confirmer les configurations  $\beta$  du diacétate **37** et  $\alpha$  du diacétate **38** (Figure 7).

De plus, pour chaque glycal, les groupements acétates sont issus d'une *trans* addition sur la double liaison.

Pour rendre compte de ces résultats, deux approches sont proposées au cours du mécanisme réactionnel, à savoir une approche  $\alpha$  ou  $\beta$  du réactif iodé  $I^{(III)}$ . L'approche  $\beta$  permet la formation de l'intermédiaire cyclique **B** qui se réarrange pour conduire à l'acétate iodé **C** acétate porté par le carbone en position 1. Après une élimination réductrice, l'oxonium **D** est obtenu. L'assistance anchimérique permet d'obtenir l'acétoxonium **E** qui est attaqué en C1 par un ion acétate pour conduire au diacétate **F** dérivé du glucose (dérivé  $\beta$ ). Un mécanisme similaire (approche  $\alpha$ ) issu d'une attaque du réactif iodé par en dessous donne le produit  $\alpha$  **F'** (mannose) (Schéma 70).



**Schéma 61.** Réaction de 1,2- diacyloxyglycosylation du D-glucal : mécanisme et approches.

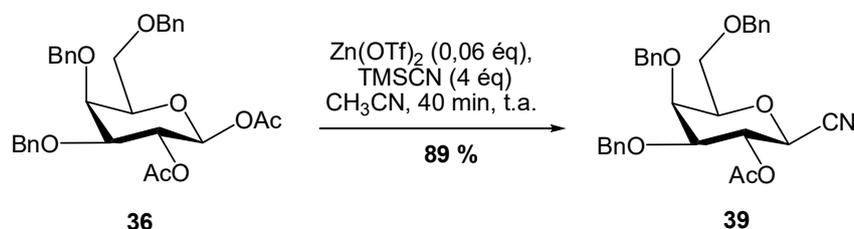
En tenant compte des approches précédemment présentées, permettant d'accéder aux dérivés glucose et mannose diacétylés à partir du D-glucal, nous pouvons donc expliquer la formation d'un seul isomère à partir du D-galactal. En effet, le D-galactal avec son groupement benzyloxy en axial en C-4 ne permet pas une approche du réactif par la face du dessus. Dans ce cas, seul l'approche par en dessous (schéma 71) est possible et par conséquent seul le produit  $\beta$  du dérivé du galactose **36** peut être obtenu.

- Synthèses des 2-O-Acétyle-3,4,6-tri-O-benzyl- $\beta$ -D-cyanoglycopyranosyles 39, 41 et 42

L'accès aux glyconitriles **39**, **41** et **42**, a été réalisé selon le protocole mis au point au laboratoire pour la synthèse des glyconitriles tétra-O-benzylés. Les diacétates **36** et **37**

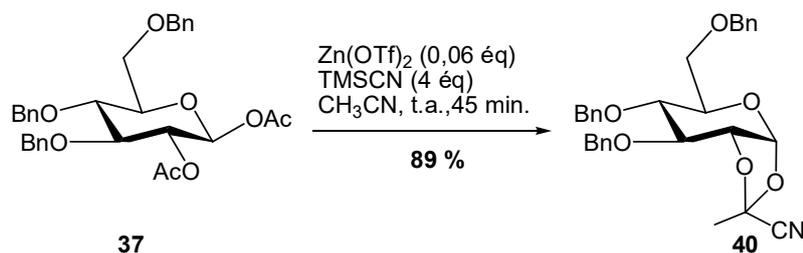
précédemment préparés ont été mis en réaction avec le TMS-CN en présence de Zn(OTf)<sub>2</sub> dans l'acétonitrile.

Le diacétate **36** conduit dans ces conditions au galactonitrile **39** avec un rendement de 89% (Schéma 71).



**Schéma 62**

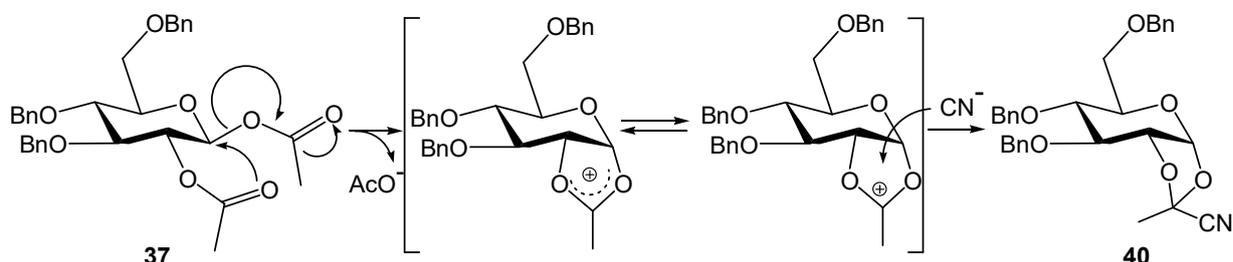
Dans les mêmes conditions, le diacétate **37** ne conduit pas à la formation du gluconitrile attendu. D'après les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C il s'agirait du 1,2-*O*-cyanoéthylidène **40** qui est isolé avec un rendement de 89%. D'après le spectre du carbone, le signal du carbonyle de l'acétate est inexistant et, aux côtés du signal à 117,1 ppm caractéristique du carbone du groupement cyano, on note un signal à 98,8 ppm appartenant à un carbone quaternaire qui ne peut être que celui du cyanoéthylidène (C(CH<sub>3</sub>)CN) en accord avec les déplacements chimiques proches trouvés par Myers et Lee<sup>61</sup> d'une part et Betaneli et Coll.<sup>97</sup> d'autre part pour les cyanoéthylidènes per-*O*-acétylés d'aldohexopyranose. De plus, sur le spectre du proton, un doublet à 5,82 ppm présentant une constante de couplage <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 5,2 Hz indique que le proton H-1 est en position équatoriale (Schéma 72).



**Schéma 63**

<sup>97</sup> Pour les signaux caractéristiques en RMN, voir par exemple: V. I. Betaneli, A. Y. Ott, O. V. Brukhanova, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1988**, 179, 37-50.

La formation de ce composé cyclique s'explique par l'assistance anchimérique du groupement *O*-acétyle en C-2 qui induit la formation de l'acétoxonium qui est alors attaqué par l'ion cyanure permettant ainsi de former le cyanoéthylidène **40** (Schéma 73).



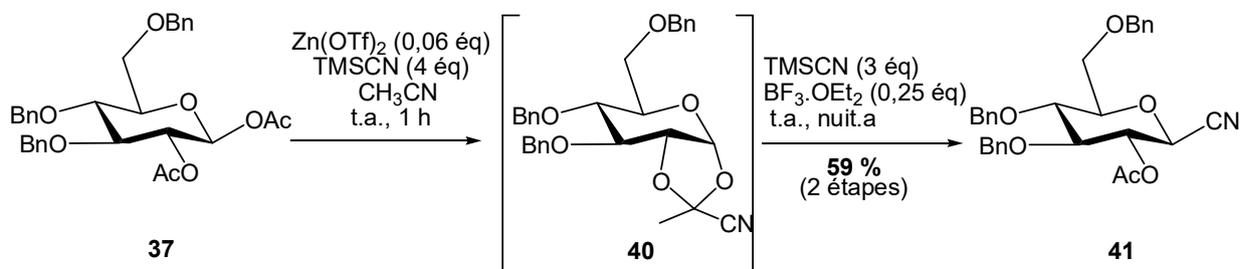
**Schéma 73.** Mécanisme de formation du cyanoéthylidène

Ayant formé avec un bon rendement ce cyanoéthylidène **40**, nous avons tenté une étape d'isomérisation pour accéder au gluconitrile **41**. Ce dernier a pu être isolé avec un rendement de 9 % lorsque le milieu réactionnel est agité pendant 72 h.

Nous avons essayé d'optimiser les conditions d'isomérisation mais sans utiliser de chlorure de mercure comme Gross et Coll.<sup>71</sup>, certes efficace mais trop toxique.

Dans un premier temps, cette isomérisation a été testée dans les conditions de Myers et Lee<sup>61</sup> en ajoutant une quantité catalytique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  directement au milieu réactionnel. Après 24 h, seulement 15 % du composé **41** ont été isolés; après 72 h, ce rendement ne varie guère, il est de 17 %.

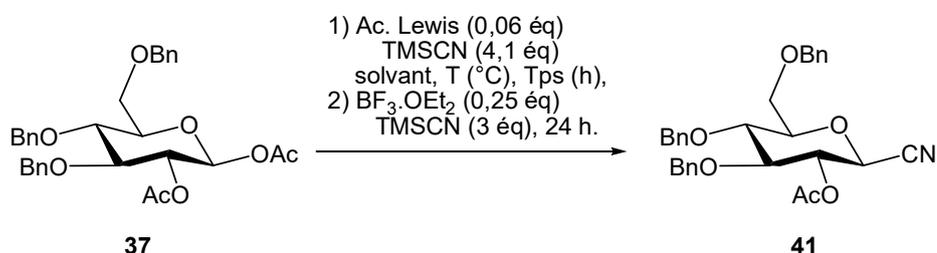
Une deuxième tentative mettant en jeu une addition simultanée de 0,25 équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et de 3 équivalents de  $\text{TMSCN}$  conduit au composé **41** avec un rendement de 59 %. Dans ce dernier cas, aucune amélioration conséquente n'est observée lorsque le temps de réaction est prolongé. En effet, après 72 h le rendement en produit reste similaire de même lorsque le milieu réactionnel est porté au reflux. Nous en avons donc déduit que l'isomérisation avait lieu *in situ* (Schéma 74).



**Schéma 64**

Pour que l'isomérisation puisse se faire dans de bonnes conditions, il fallait être sûrs que la première étape, à savoir la formation du cyanoéthylidène, soit complète et réalisée dans des

temps relativement courts. Pour ce faire, nous avons additionné dans un premier temps un acide de Lewis et du TMS-CN, puis, après avoir visualisé la disparition du substrat **38** et la formation du cyanoéthylidène **40** par CCM et déterminé le taux de conversion par RMN  $^1\text{H}$  sur un prélèvement, du TMS-CN et du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ont été ajoutés au milieu réactionnel (Schéma 75).



**Schéma 65**

Nous avons choisi d'étudier comme acide de Lewis les triflates de scandium ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), de cuivre ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) et de zinc ( $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ), dans le THF, l'acétonitrile, le dichlorométhane ou l'éther diéthylique. Nous avons pu remarquer que dans le THF à température ambiante après 24 h, quel que soit l'acide de Lewis mis en jeu, une réaction de polymérisation avait lieu. Nous pensons qu'il s'agit d'une polymérisation cationique du THF favorisée par la présence d'acide de Lewis.<sup>98</sup> Par contre, avec les autres solvants, les résultats sont exploitables et figurent dans le Tableau 6.

Avec  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , la première étape est lente lorsque la réaction est réalisée à  $0^\circ\text{C}$  que ce soit dans l'acétonitrile ou bien dans le dichlorométhane (entrées 1 et 4, Tableau 6) puisque les taux de conversion respectifs après 3 et 4 h sont de 87 et 79%. La nature du solvant a une importance sur la cinétique de la première étape puisque c'est dans l'acétonitrile à température ambiante que la conversion est totale contrairement au dichlorométhane ou à l'éther (entrées 2,3, 5 et 6).

<sup>98</sup> P. Dreyfuss, M. P. Dreyfuss, *Adv. Polymer Sci.* **1967**, *4*, 528-590.

**Tableau 4.** Essais d'optimisation de la réaction de cyanation, en présence de divers acides de Lewis

Entrée	Acide de Lewis	Solvant	Conditions	<b>40</b> Conv. (%) <sup>(b)</sup>	<b>41</b> Conv. (%) <sup>(c)</sup>	<b>41</b> Rdt (%)
1	Sc(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	0 °C, 3 h <sup>(a)</sup> puis 0 °C, 24 h	87	35	17
2			t.a., 1 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	Quantitative	56	25
3			t.a., 1 h <sup>(a)</sup> puis reflux 24 h	Quantitative	65	32
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 4 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	79	37	18
5			t.a., 1,5 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	85	44	23
6		Et <sub>2</sub> O	t.a, 3 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	82	47	26
7	Cu(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	t.a., 1 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	90	50	30
8			t.a., 1 h <sup>(a)</sup> puis reflux 24 h	91	47	44
9		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a., 1,5 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	80	42	22
10		Et <sub>2</sub> O	t.a, 3 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	86	51	24
11	Zn(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	t.a., 1 h <sup>(a)</sup> puis reflux 24 h	Quantitative	96	62
12		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a., 1,5 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	80	42	27
13		Et <sub>2</sub> O	t.a, 3 h <sup>(a)</sup> puis t.a., 24 h	86	51	31

<sup>(a)</sup>Temps approximatif de formation du cyanoéthylidène **40** visualisée par CCM. <sup>(b)</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H de l'aliquot prélevé au temps de formation du cyanoéthylidène **40**. <sup>(c)</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Ce même phénomène est également observé avec Zn(OTf)<sub>2</sub> (entrées 11-13) et, dans une moindre mesure avec Cu(OTf)<sub>2</sub>, pour lequel nous n'observons pas une conversion totale lorsque la réaction est menée dans l'acétonitrile (entrées 7-10).

Quant à l'étape d'isomérisation, il nous faut considérer le mélange  $M(OTf)_2/BF_3 \cdot Et_2O$  ( $M = Sc, Cu$  ou  $Zn$ ) ; l'acide de Lewis  $M(OTf)_2$  étant toujours présent dans le milieu réactionnel. Pour chaque mélange d'acide de Lewis  $M(OTf)_2/BF_3 \cdot Et_2O$  en présence de  $TMSCN$ , les meilleures conversions en cyanure **41** sont obtenues dans l'acétonitrile (entrées 2, 5, 6 ; entrées 8-10 et entrées 11-13). Pour ce qui est de la nature de l'acide de Lewis dans l'acétonitrile, la seconde étape étant réalisée au reflux du solvant, c'est le mélange d'acides de Lewis  $Zn(OTf)_2/BF_3 \cdot Et_2O$  qui s'est avéré le plus efficace (entrées 3, 8 et 11). De plus, une élévation de la température de l'ambiante au reflux de l'acétonitrile permet d'augmenter la conversion de 9% avec  $Sc(OTf)_3$  (entrées 2 et 3) et de 32% avec  $Zn(OTf)_2$  (entrées 7 et 8), en présence  $BF_3 \cdot Et_2O$ . Pour tous les essais, il est à noter cependant une différence notable, souvent de l'ordre de 50%, entre le taux de conversion en cyanure et le rendement en produit isolé, différence que nous n'avons pu expliquer.

En conclusion, cette étude nous a permis de montrer que les meilleures conditions pour conduire au cyanure étaient d'utiliser 0,06 équivalents de  $Zn(OTf)_2$  et de 4 équivalents de  $TMSCN$  dans l'acétonitrile puis d'ajouter après 1 h à température ambiante, 0,25 équivalent de  $BF_3 \cdot OEt_2$  et de 3 équivalents de  $TMSCN$  puis de mettre le mélange réactionnel au reflux du solvant.

N'ayant pas pu séparer le diacétate **38** dérivé du mannose obtenu en mélange avec son isomère glucosylé **37**, nous avons effectué la réaction de cyanation sur le mélange selon les conditions que nous avons mises au point précédemment (Schéma 76).

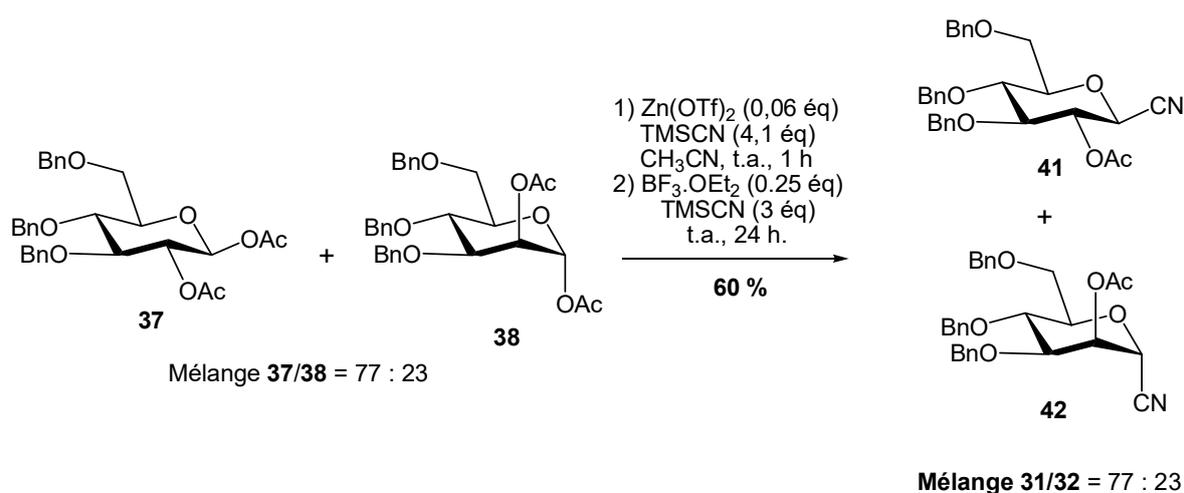


Schéma 66

Le spectre proton du brut montre bien la formation des deux produits cyano **41** et **42** dans les mêmes proportions 77/23 que le mélange de départ (Figure 7).

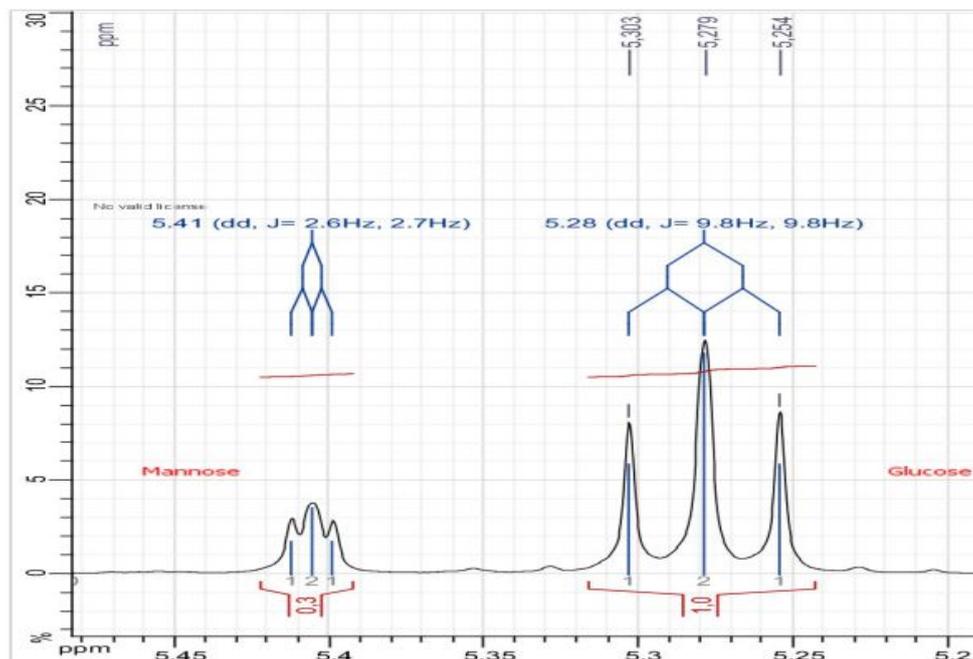


Figure 8

Malheureusement, à ce stade, nous n'avons pas non plus réussi à séparer les deux produits car les rapports frontaux sont quasi identiques ( $R_f1 = 0,43$  et  $R_f2 = 0,42$ ) (éluent cyclohexane/AcOEt, 8:2).

- Déprotection des glyconitriles 39, 41 et 45

Afin d'obtenir les glyconitriles portant un groupement hydroxyle libre en position 2, il nous restait à déprotéger la fonction acétate. Celle-ci a été réalisée par une solution saturée d'ammoniaque dans le méthanol fraîchement préparée. Ainsi, nous avons isolé les 2-hydroxyglyconitriles **43** et **33** avec des rendements respectifs de 91 et 69 % (Schéma 77).

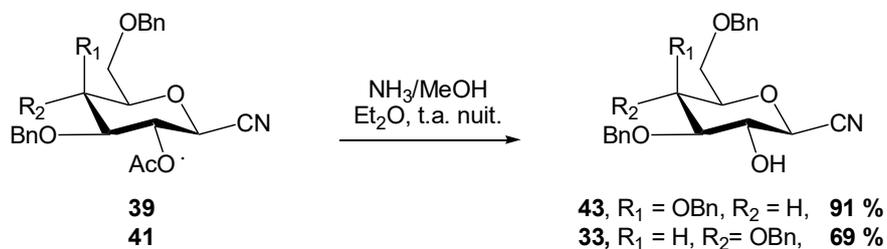
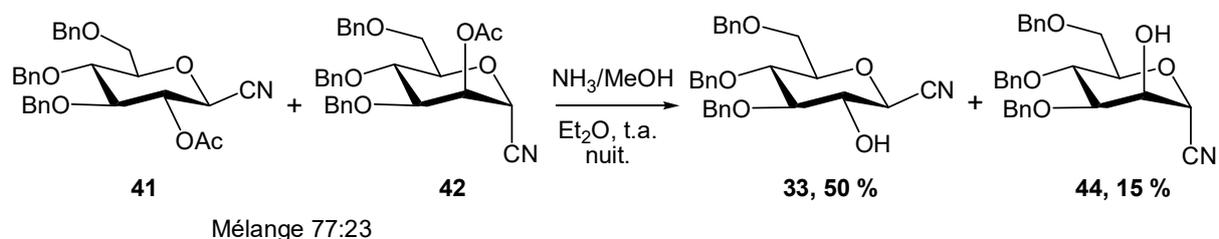


Schéma 67

Quant au 2-hydroxymannonitrile **44**, il a été obtenu en engageant dans l'étape de déprotection, le mélange des deux composés **41** et **42** inséparables issus de l'étape précédente (Schéma 77). Après réaction, les deux isomères **33** et **44** ont pu être séparés par chromatographie sur colonne et 15 % de mannonitrile **44** a été isolé pur aux côtés du gluconitrile **33** (Schéma 78).



**Schéma 68**

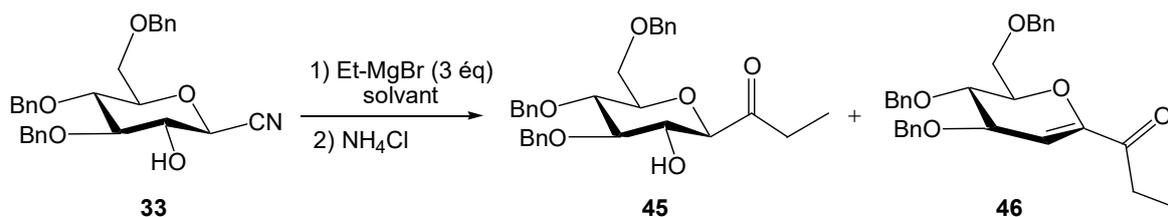
## IV Etude de la réactivité des glyconitriles **43**, **33** et **44** vis-à-vis des réactifs de grignard et d'organolithiens

Ayant en main les glyconitriles **43**, **33** et **44**, l'évaluation de leur réactivité vis-à-vis d'organomagnésiens et d'organolithiens a été envisagée.

### IV-1 Addition de réactifs de Grignard

Dans un premier temps, des tests préliminaires visant à déterminer l'influence du solvant ont été réalisés sur le composé **33**.

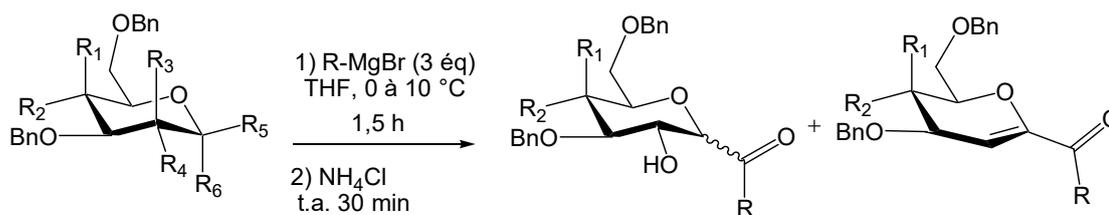
Ainsi, le composé **33** a été mis en réaction avec 3 équivalents de bromure d'éthylmagnésium commercial dans le 1,4-dioxane, l'éther et le tétrahydrofurane. L'addition de l'organomagnésien a été réalisée à -10 °C suivie d'une augmentation de la température à 10 °C. La réaction est ensuite laissée à cette température jusqu'à transformation complète du substrat. Selon la nature du solvant, nous avons pu observer une différence des temps de réaction. En effet, dans l'éther et le THF la réaction est complète après 2 h. Tandis que dans le dioxane, il faut compter environ 3,5 h pour avoir une conversion totale du substrat. Dans les trois cas, les spectres RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels montrent en plus des signaux de la cétone **45**, un signal à 5,96 ppm correspondant au proton H-2 du produit d'élimination **46** (Schéma 79). Néanmoins, la cétone **45** a été isolée en faible quantité avec des rendements respectifs de 32, 37 et 21 % pour l'éther, le THF et le dioxane.



**Schéma 69**

La présence de glycol complique fortement la purification par chromatographie sur colonne et il est difficile d'obtenir la cétone pure avec un haut rendement. Dans les trois cas, malgré la différence de temps réactionnel, le rapport cétone saturée **45**/cétone  $\alpha,\beta$  insaturée **46** reste presque le même, le composé **45** étant largement majoritaire. Le meilleur résultat ayant été obtenu avec le THF, nous l'emploierons donc par la suite.

Nous avons ensuite étudié la réactivité du galactonitrile **43** en présence de 3 équivalents d'une solution commerciale de bromure de méthylmagnésium à basse température (inférieure à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ). Dans ces conditions, la méthylcétone **47** correspondante est obtenue avec des rendements faibles. Néanmoins, lorsque cette même synthèse est effectuée entre  $0^\circ\text{C}$  et  $10\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 1,5 h, le composé **47** est isolé avec un meilleur rendement (55 %). (Tableau 5, entrée 1). Les résultats obtenus, tenant compte de ces dernières conditions d'addition ont été appliqués aux glyconitriles **43**, **33** et **44** avec divers réactifs de Grignard et sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

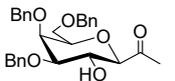
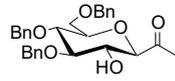


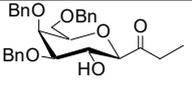
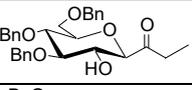
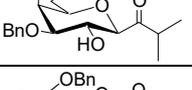
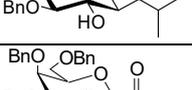
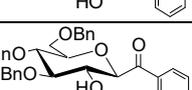
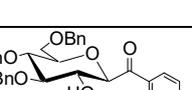
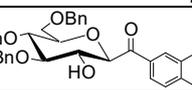
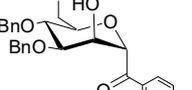
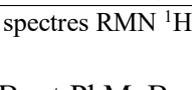
**43**,  $\text{R}_1 = \text{OBn}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{OH}$ ,  $\text{R}_5 = \text{CN}$ ,  $\text{R}_6 = \text{H}$

**33**,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OBn}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{OH}$ ,  $\text{R}_5 = \text{CN}$ ,  $\text{R}_6 = \text{H}$

**44**,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OBn}$ ,  $\text{R}_3 = \text{OH}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_6 = \text{CN}$

**Tableau 5**

Entrée	Glyconitrile	Cétone	Cétone/Glycol <sup>(a)</sup>	Rdt cétone (%)
1	<b>43</b>	 <b>47</b>	100/0	55
2	<b>33</b>	 <b>48</b>	90/10	53

3	<b>43</b>	 <b>49</b>	100/0	66
4	<b>33</b>	 <b>45</b>	70/30	51
5	<b>43</b>	 <b>50</b>	100/0	49
6	<b>33</b>	 <b>51</b>	85/15	49
7	<b>43</b>	 <b>52</b>	100/0	43
8	<b>33</b>	 <b>53</b>	90/10	61
9	<b>33</b>	 <b>54</b>	100/0	47
10	<b>33</b>	 <b>55</b>	100/0	44
11	<b>44</b>	 <b>56</b>	100/0	63

<sup>(a)</sup> Rapport déterminé à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels.

Hormis les additions de EtMgBr et PhMgBr respectivement sur les composés **43** et **33** pour lesquels les rendements sont supérieurs à 60 % (

Tableau 5, entrées 3 et 8), il est observé, dans tous les autres cas, des rendements avoisinants les 50 % (entrées 1, 2 et 4-7), y compris pour l'addition des bromures de 4-fluorophénylmagnésium et de 2-naphtylmagnésium, préparés par nos soins selon des conditions standards, sur le gluconitrile **43** (entrées 9 et 10). L'addition du bromure de phénylmagnésium avec le dérivé du mannose **44** (entrée 11) donne la cétone **56** avec un rendement de 63 %.

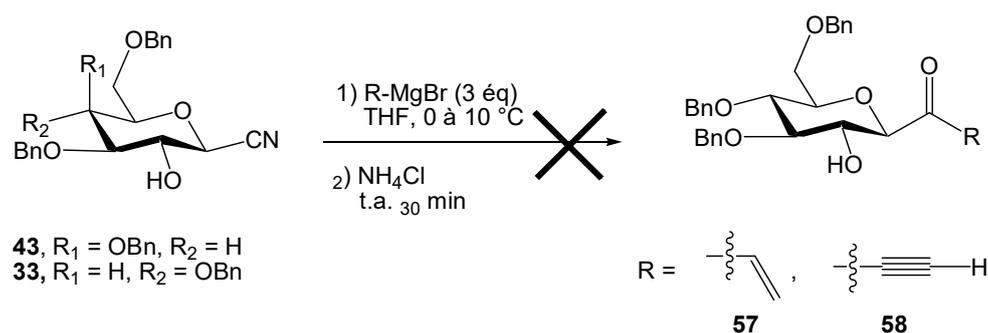
La légère différence de rendements observée entre les cétones issues de **43** et celles issues de **33** peut s'expliquer par la réaction parasite d'élimination observée en série glucose et pas en série galactose.

La présence des sous-produits a été confirmée par RMN du proton par la présence d'un doublet entre 5,84 et 6,30 ppm (selon le substrat) caractéristique du proton H-2 des glycols.

Dans le cas du mannose, nous n'observons pas de trace de produit d'élimination. Il en est de même avec les deux réactifs de Grignard non commerciaux (entrées 9 et 10), la présence du

fluor en *para* très électronégatif pourrait être à l'origine d'une basicité plus faible de l'organométallique mais aussi de sa moins bonne nucléophilie (rendement plus faible que celui obtenu avec le bromure de phénylmagnésium) ; quant au magnésien naphhtyle, ce comportement reste inexpliqué.

Nous avons de même procédé à l'addition des bromures de vinyl et d'éthynylmagnésium sur les cyanures de glycosyle **43** et **33** mais ceux-ci se sont révélés inertes dans ces conditions (Schéma 80).

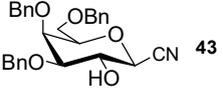
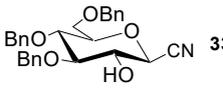


**Schéma 80**

Au cours de l'étude avec les réactifs de Grignard, nous avons constaté que lorsque le temps de réaction était augmenté, la proportion de glycol augmentait. Nous avons voulu vérifier ceci avec deux organomagnésiens en série glucose et galactose.

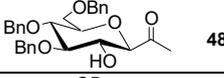
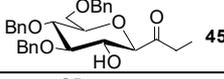
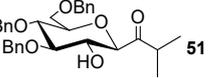
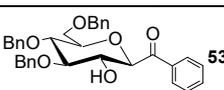
En série galactose, aucun produit d'élimination n'est observé quels que soient l'organomagnésien et le temps de réaction (Tableau 6, entrées 1 et 4). En revanche, en série glucose, l'augmentation du temps de réaction a un impact non négligeable sur la proportion de glycol formé (Tableau 6, entrées 5-8).

**Tableau 6**

Entrée	Substrat	Tps (h)	R-MgX	Cétone/glycal	Rdt cétone (%)
1	 43	1,5	Et-MgBr	100/0	62
2		16	Et-MgBr	100/0	64
3		1,5	Ph-MgBr	100/0	43
4		16	Ph-MgBr	100/0	42
5	 33	1,5	Et-MgBr	70/30	50
6		16	Et-MgBr	55/45	31
7		1,5	Ph-MgBr	90/10	61
8		16	Ph-MgBr	50/50	39

Un autre paramètre a été étudié, à savoir l'influence de la nature de l'halogène du réactif de Grignard sur la réaction d'addition. Les chlorures d'organomagnésium ont été utilisés avec sur le gluconitrile **33**. Les résultats figurent sur le Tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7**

Entrée	Cétones)	Tps (h)	Cétone/Glycal <sup>(a)</sup>	Rdt cétone (%)
1	 48	1,5	90/10	35
2	 45	1,5	70/30	33
3	 51	1,5	80/20	37
4	 53	1,5	90/10	31

<sup>(a)</sup> Rapport déterminé à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels.

Dans les mêmes conditions, comparés aux organomagnésiens bromés, les organomagnésiens chlorés s'avèrent moins réactifs, les rendements en cétones étant plus faibles (Tableau 5, entrées 2, 4, 6 et 8 comparés respectivement au Tableau 7 entrées 1-5 pour les mêmes cétones).

En vue de limiter la formation du glycal, présent uniquement en série glucose, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'un organocuprate d'une part moins basique et d'autre part azaphile donc pouvant activer la fonction nitrile, la rendant plus électrophile ce qui devrait ainsi permettre une augmentation du rendement.

## IV-2 Réactivité vis-à-vis d'un organocuprate

Afin de comparer la réactivité entre les organomagnésiens et leurs équivalents cuprates, nous avons préparé *in situ* le cuprate de phényle. Deux méthodes de préparation de cet organométallique ont été mises en œuvre. La première a consisté à ajouter 3 équivalents de bromure de phénylmagnésium à une solution du gluconitrile **33** dans le THF, contenant du bromure de cuivre en quantité catalytique (2 mol%). Pour la seconde, l'organomagnésien est d'abord ajouté à une suspension de bromure de cuivre dans le THF puis, à 0 °C, le mélange ainsi formé est additionné à une solution du composé **33** dans le THF.

Dans les deux cas, nous n'observons pas de différence notable en termes de durée de réaction ou de rendement. En effet, la réaction est complète après 2 h et la phénylcétone **53** est obtenue avec des rendements similaires de 45 et 43 % respectivement dans le premier et le second cas (Schéma 81) et sont plus élevés que ceux obtenus avec le réactif de Grignard (Tableau 7 entrée 4). De plus la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel montre l'absence totale de produit d'élimination.

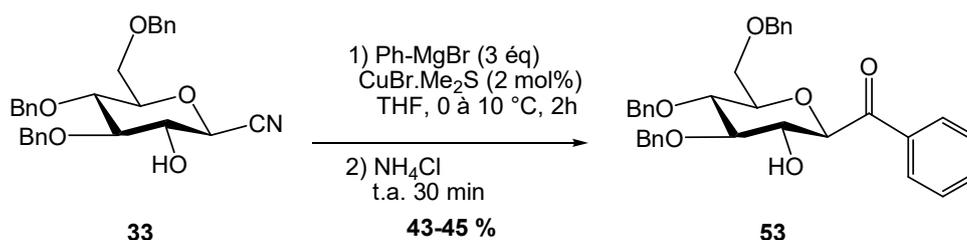


Schéma 81

## IV-3 Réactivité vis-à-vis d'organolithiens

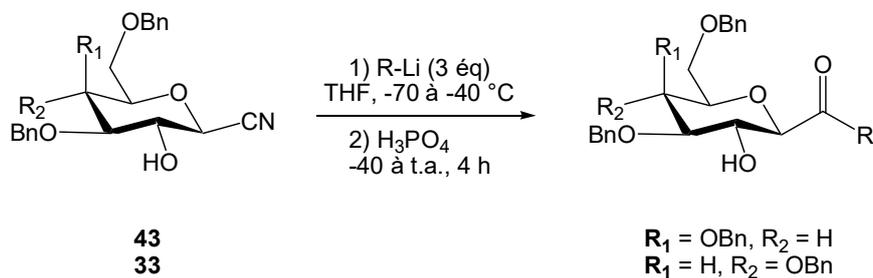
La réactivité d'organolithiens certes plus basiques que les réactifs de Grignard ou les organocuprates mais néanmoins plus nucléophiles a été étudiée sur les glyconitriles **43** et **33**. Soit des organolithiens (MeLi, EtLi iPrLi ou PhLi) commerciaux, soit des organolithiens préparés par échange brome/lithium (4-fluorophényllithium, 1 et 2 naphthyllithium2-pyrodinylithium ou benzo(b)thiophényllithium) ou par échange hydrogène/lithium (2-thionyllithium et 2-furanyllithium) ont été testés pour cette réaction.

Les conditions optimales de réaction impliquent une réaction dans le THF, l'addition de 3 équivalents de réactif à une température de -78 °C puis en fin d'addition une remontée de la

température à -40 °C, température conservée jusqu'à la conversion totale du substrat. (Schéma 82, Tableau 8).

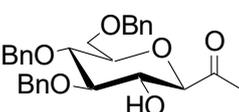
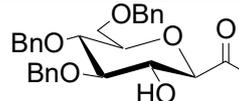
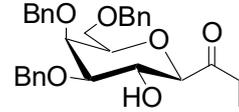
Dans ces conditions, les produits d'addition de méthyl et phényllithium commerciaux sur les glyconitriles **43** et **33** (entrées 1 et 2) ont été isolés avec des rendements proches de 50%, rendements légèrement plus faibles que ceux obtenus avec les organomagnésiens correspondants. En présence de phényllithium commercial, de 4-fluorophényllithium ou de 2-naphtyllithium fraîchement préparé l'addition sur les glyconitriles **43** et **33** conduit à de bons voire d'excellents rendements (entrées 3-8)

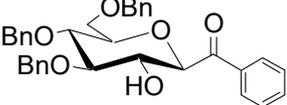
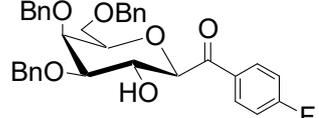
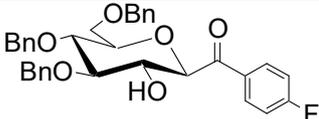
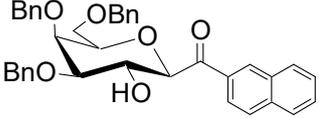
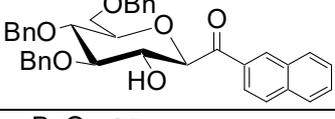
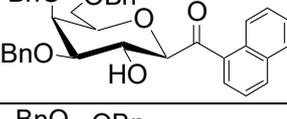
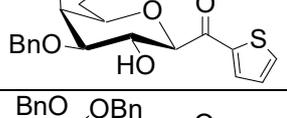
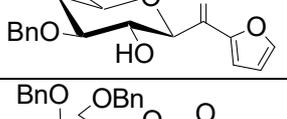
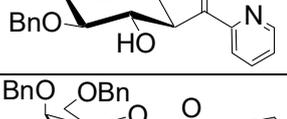
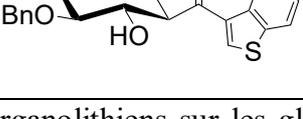
Il est à noter que les cétones issues du galactonitrile **43** sont formées avec de meilleurs rendements que celle provenant de l'analogue glucosylé **33** (entrées 3, 4, 5, 6, 7, 8). En présence d'hétéroaryllithium (2-thiophène et 3-benzothiophène) le composé **43** a donné les céto-C-glycosides correspondants avec de bons rendements (entrées 10 et 13) et conduit à de plus faibles rendements pour les dérivés pyridiniques et furaniques (entrées 11 et 12). De plus comme pour les organomagnésiens, nous n'avons observé aucune réaction avec l'acétylène de lithium.



**Schéma 82**

**Tableau 8**

Entrée	Glyconitriles	Cétones	Rdt (%)
1	<b>33</b>	 <b>48</b>	48
2	<b>33</b>	 <b>45</b>	61
3	<b>43</b>	 <b>52</b>	99

4	33	 <b>53</b>	69
5	43	 <b>59</b>	66
6	33	 <b>54</b>	56
7	43	 <b>60</b>	73
8	33	 <b>55</b>	51
9	43	 <b>61</b>	72
10	43	 <b>62</b>	79
11	43	 <b>63</b>	36
12	43	 <b>64</b>	31
13	43	 <b>65</b>	67

De façon générale, l'addition d'organolithiens sur les glyconitriles **43** et **33** s'avère plus efficace que l'addition des magnésiens correspondants (Tableau 5, entrées 1-4 et 7-10 et Tableau 8 entrées 1-8), les rendements étant plus élevés. De plus, contrairement à la réaction avec les organomagnésiens, en série glucose, des produits d'élimination n'ont pas été observés ici.

En résumé, cette étude nous a permis de montrer qu'il était possible de former des céto-C-glycosides à partir de glyconitriles par actions d'organométalliques comme les organomagnésiens, les organolithiens et les organozinciques avec des rendements généralement corrects à bons. Les meilleurs rendements sont généralement observés avec les dérivés du

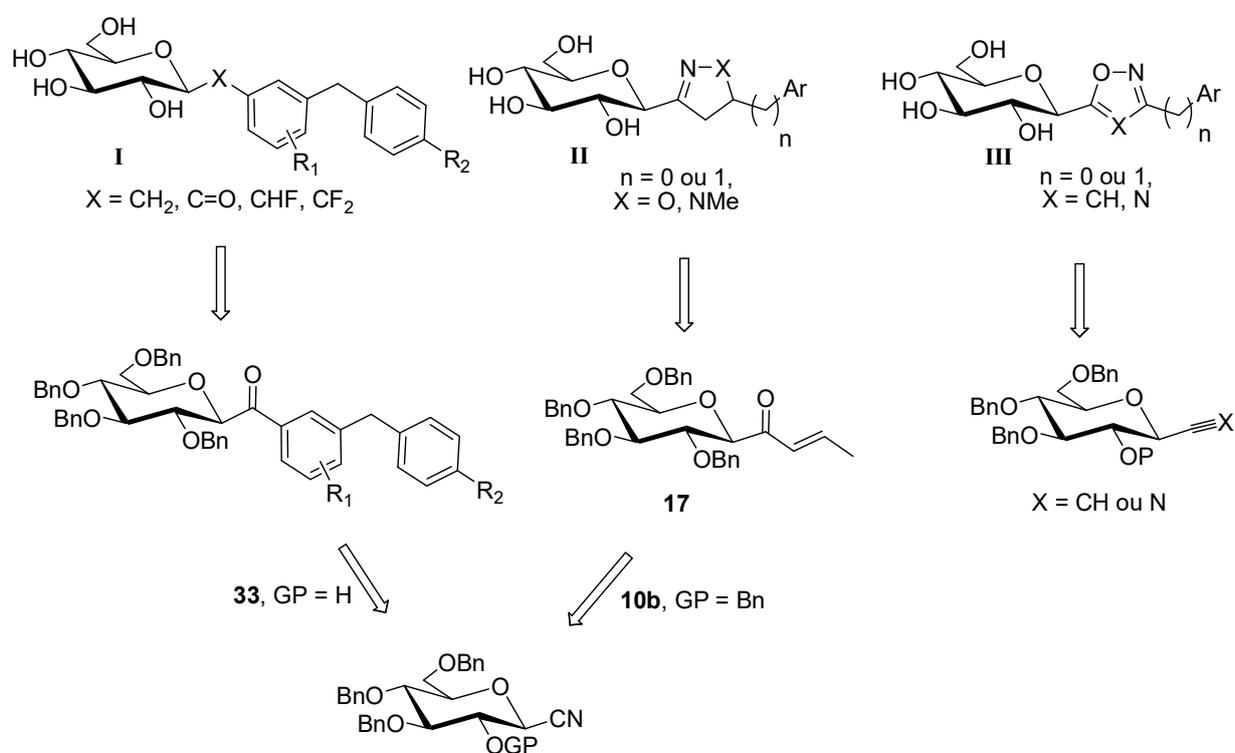
galactose en présence d'organolithiens. Avec les organozinciques nous avons montré qu'il était possible de former des cétoglycosides plus complexes. Globalement, comparée aux méthodes existantes mentionnées en début de ce chapitre pour préparer ces dérivés cétoniques, la méthode que nous avons employée est compétitive.

Avant de préparer des C-glycoconjugués plus complexes, nous avons étudié la fonctionnalisation de cette fonction cétonique. Les différentes transformations seront présentées dans le chapitre suivant.

## **CHAPITRE III**

**Vers la synthèse de C-glycoconjugués d'intérêts biologique.**

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'il est possible de préparer une large gamme de céto-*C*-glycosides par action d'organométalliques sur les cyanoglycosides correspondants avec des rendements tout à fait honorables. Ces intermédiaires cétoniques peuvent nous permettre d'accéder à de nouveaux *C*-glycoconjugués qui peuvent avoir un intérêt biologique. Dans ce chapitre, nous présenterons l'avancée de nos travaux qui concernent la synthèse de trois familles de molécules **I-III**, molécules pouvant être des inhibiteurs potentiels de la SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase, deux cibles thérapeutiques très étudiées ces dernières années dans le traitement du diabète de type 2 (Schéma 1). Les molécules des familles **I** et **II** découlent directement de la méthodologie décrite dans le chapitre précédent alors que la formation des composés de la famille **III** constitue un travail exploratoire.



**Schéma 1**

Concernant la famille **I**, l'addition d'un dérivé organométallique biarylique convenablement choisi sur le gluconitrile **33** devrait conduire au dérivé cétonique intermédiaire sur lequel sera effectué les modifications chimiques adaptées du carbonyle afin d'accéder aux molécules cibles. Pour la famille **II**, il s'agit de construire un cycle hétérocyclique sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée correctement fonctionnalisée, cette dernière étant issue de la vinylcétone **17** obtenue lors de l'addition du bromure d'allylzincique sur le gluconitrile **33**. Enfin les composés de la

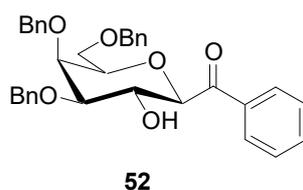
famille **III**, pourraient être formés par une réaction de cycloaddition [3+2] entre un gluconitrile ou éthynyl-*C*-glucopyranose et un oxyde de nitrile.

## I- Synthèse des composés de la famille I

Comme nous l'avons évoqué, les composés de la famille **I** pourraient être obtenus après fonctionnalisation de la fonction cétone d'un céto-*C*-glycoside isolés après addition d'un dérivé organométallique sur le gluconitrile **33**. Avant d'effectuer les transformations sur les céto-*C*-glycosides hautement fonctionnalisés, il nous paraissait judicieux d'étudier dans un premier temps certaines transformations chimiques de la fonction cétonique sur un substrat modèle. Ces divers acquis obtenus avec ce substrat modèle pourraient, par la suite, être transposés pour la synthèse des composés de la famille **I**.

Dans un premier temps, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la transformation de la fonction cétone en méthylène, en fonction alcool, en *gem* difluoré ou en fluorométhylène, mais avons également étudié la déprotection seule des groupements protecteurs des hydroxyles ; ces diverses fonctionnalités pouvant avoir un impact sur les activités biologiques de ces composés.

Pour réaliser ces études, le *C*-cétoglycoside modèle **52** a été choisi car nous pouvions disposer de ce composé en grande quantité. Il est formé à partir du cyanogalactoside **43** et du phényllithien, réaction ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats (rendement : 99%) (Figure 1).



**Figure 1**

### I-1. Transformations chimiques sur le composé modèle

Ayant envisagé des analogues comportant la fonction cétone, nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à la déprotection des éthers benzyliques de la partie sucre.

### I-1.1. Déprotection des hydroxyles

De nombreux exemples décrits dans la littérature font état de la réduction d'aryl cétone glycosylées<sup>1,2</sup> en arylméthylène. Si le sucre est benzylé, la réduction par l'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium conduit aussi à l'hydrogénolyse des groupements protecteurs benzylés. Nous avons souhaité étudier le comportement du composé **52** dans une réaction avec le dihydrogène en présence d'un catalyseur à base de palladium.

Nous avons procédé à la réduction/hydrogénolyse du composé **52** en utilisant comme catalyseur Pd(OH)<sub>2</sub>/C, (catalyseur de Pearlman - 1,5 équivalents, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 20% en poids) sous 4 bar d'hydrogène dans l'éthanol. Dans ces conditions, la réaction est complète après 46 heures à température ambiante (Schéma 2). La débenzylation ainsi que la réduction du carbonyle en méthylène sont observées (en RMN du proton et du carbone, la disparition des signaux du carbonyle et des benzyles est constatée avec apparition d'un nouveau signal à 58,5 ppm en RMN du carbone correspondant au CH<sub>2</sub>). Le produit **66** est obtenu avec un rendement de 93 % (Schéma 2).

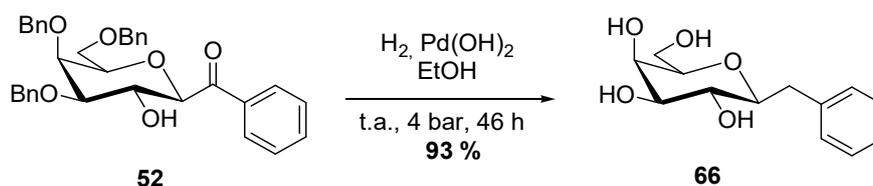


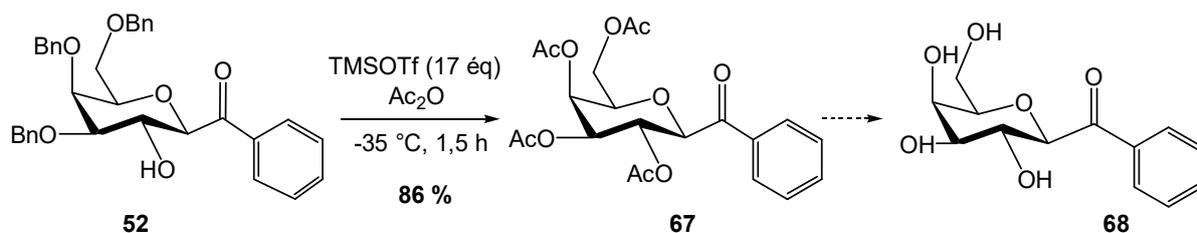
Schéma 2

Afin de conserver la fonction cétone tout en déprotégeant les éthers benzyliques, une méthode de déprotection décrite par Lee a été testée.<sup>3</sup> Ainsi, en présence d'anhydride acétique et de triflate de triméthylsilyle à -35 °C, les groupements benzyles du dérivé cétonique **52** ont été transformés en acétates. La cétone per-*O*-acétylée **67** ainsi obtenue est purifiée avec un rendement de 86 %. Le produit **67** n'a pas été engagé dans l'étape de déprotection des acétates. Cependant, nous avons montré que nous avions à notre disposition une méthode de déprotection des éthers benzyliques tout en préservant la fonction cétone.

<sup>1</sup> M. Kolypadi, M. Fontanella, C. Venturi, S. André, H.-J. Gabius, J. Jiménez-Barbero, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2861-2873.

<sup>2</sup> R. Baltzly, J.S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1984-1992.

<sup>3</sup> S. H. Lee, K.-S. Song, J. Y. Kim, M. Kang, J. S. Lee, S.-H. Cho, H.-J. Park, J. Kim, J. Lee, *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5813-5832.



**Schéma 3**

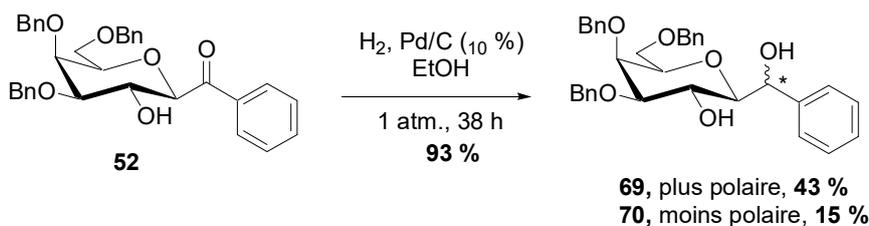
### I-1.2. Réduction de la fonction cétone en alcool

#### a) Par hydrogénation catalytique

Comme nous l'avons indiqué précédemment, bien que la littérature rapporte de nombreux exemples de formation d'arylméthylène à partir des dérivés cétoniques correspondants, nous avons tenu à réaliser quelques tests de réduction de la fonction carbonyle par l'hydrogène en vue d'obtenir des alcools.

Pour cela nous avons utilisé non pas le catalyseur de Pearlman mais le palladium sur charbon à 10% sous diverses conditions de pression d'hydrogène.

De toutes les réactions qui ont été réalisées, la seule qui nous ait donné un résultat exploitable a été effectuée en présence de 0,33 équivalents de palladium, sous atmosphère d'hydrogène, l'hydrogène étant contenu dans un ballon de baudruche. Les analyses RMN du proton et du carbone effectuées sur le brut réactionnel ont montré la disparition du carbonyle et sa transformation non pas en méthylène comme précédemment mais en alcool ainsi que la conservation de tous les groupements benzyles (Schéma 4). Il est à noter qu'au cours de cette réaction, deux produits diastéréoisomères sont formés en proportion 69:31 en se basant sur les signaux des protons H-4 situés respectivement à 3,94 et 3,99 ppm. Ces composés ont été isolés purs avec des rendements de 43 % et 15 % correspondant respectivement aux dérivés le plus polaire et le moins polaire (Schéma 4).



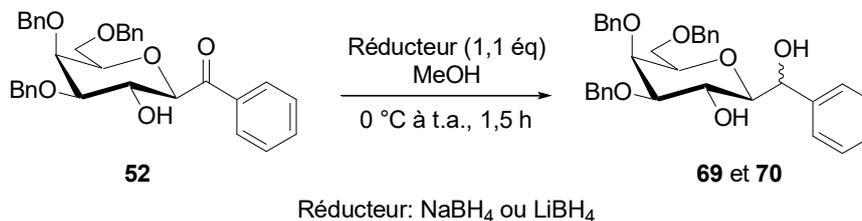
**Schéma 4**

*b) Par réduction via des borohydrures*

Deux études complémentaires de réduction de la fonction cétonique en alcool à l'aide de borohydrures ont été entreprises. La première avec l'hydroxycétone **52** et la seconde après protection de l'hydroxyle résiduel, qui peut être lui aussi modifié, si l'on envisage de transformer l'hydroxyle exocyclique.<sup>10</sup>

- Réduction du substrat non protégé en C-2

La réduction du groupement carbonyle de **52** en alcool a été réalisée en présence de deux borohydrures,  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{LiBH}_4$  (Schéma 5).



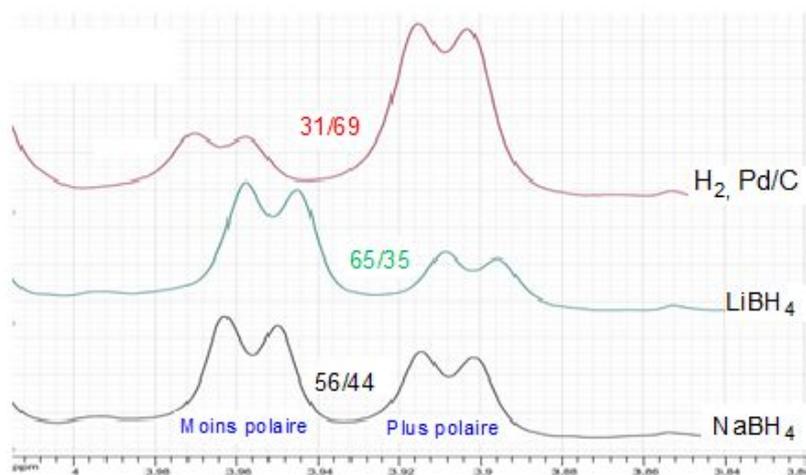
**Schéma 5**

Dans chacun des cas, nous obtenons un mélange de diols mais dans des proportions légèrement différentes. Le diastéréoisomère majoritaire est le même dans les deux cas. La sélectivité est un peu meilleure avec  $\text{LiBH}_4$  (65:35) qu'avec  $\text{NaBH}_4$  (56:44). Après purification des diols, nous avons pu déterminer que c'est le diol le moins polaire qui est majoritaire (Tableau 1, entrées 1 et 2). Il est à noter que cette diastéréosélection diffère de celle obtenue par réduction avec l'hydrogène, l'isomère majoritaire étant, dans ce cas, le plus polaire (entrée 3, Tableau 1 et Figure 3).

**Tableau 1.**

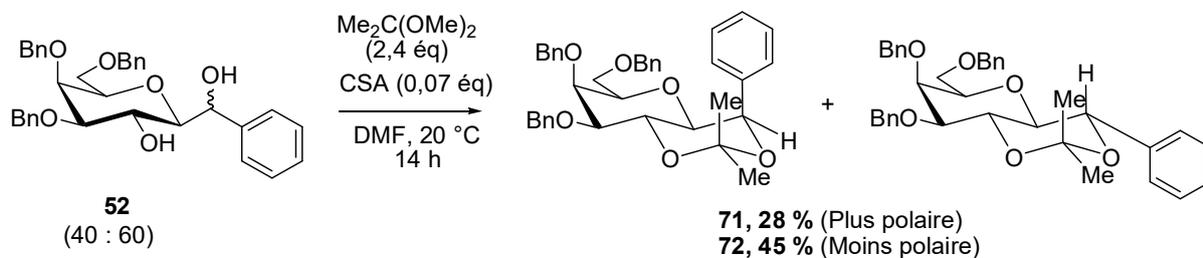
Entrée	Réducteur	Rendement global (%) <sup>(a)</sup>	Ratio moins polaire/plus polaire <sup>(b)</sup> <b>69:70</b>
1	NaBH <sub>4</sub>	79	56:44
2	LiBH <sub>4</sub>	76	65:35
3	H <sub>2</sub>	92	31:69

<sup>(a)</sup>Rendement global en produits isolés. <sup>(b)</sup>Ratios déterminés à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels.



**Figure 2.** Dosage en RMN<sup>1</sup>H à partir du proton H-4.

Afin de déterminer la configuration absolue de ces diols, nous les avons transformés en acétonides en faisant réagir un mélange 60:40 de diols (fraction de chromatographie, le composé le moins polaire **69** étant majoritaire) issus de la réduction au NaBH<sub>4</sub> avec le diméthoxypropane en présence d'acide camphosulfonique en quantité catalytique dans le DMF<sup>4</sup>. Les deux composés ont été isolés avec des rendements respectifs de 28 % pour l'acétal le plus polaire **71** et de 45 % pour le moins polaire **72** (Schéma 6).



<sup>4</sup>T. Skrydstrup, O. Jarretton, D. Mazéas, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 655-671.

## Schéma 6

L'analyse RMN du proton du brut réactionnel a permis de déterminer un rapport de l'ordre de 60:40 entre les deux acétonides en se basant sur les déplacements chimiques respectifs des méthyles à 1,26 ppm et 1,54 ppm, ce qui nous laisse à penser que les deux alcools ont complètement réagi, les proportions étant similaires. Les analyses RMN du proton, du carbone et NOESY sur les acétonides isolés nous ont permis de déterminer la configuration absolue de ces alcools.

En RMN  $^1\text{H}$ , pour le composé minoritaire **71**, le plus polaire ( $R_f = 0,45$ , cyclohexane/acétate d'éthyle, 9:1), le proton H-1 présente deux grandes constantes de couplage  $^3J$ , la première de 9,5 Hz correspondant à une constante de couplage diaxiale entre le proton H-1 et le proton vicinal H-7 de l'acétonide et la seconde de 9,4 Hz indiquant aussi une position relative diaxiale des protons H-1 et H-2. Quant au composé majoritaire **72**, le moins polaire ( $R_f = 0,53$ , cyclohexane/acétate d'éthyle, 9:1) la valeur de la constante de couplage entre H-1 et H-2, est de 9,8 Hz et celle entre le proton H-1 et le proton H-7 est de 6,9 Hz, le proton H-7 n'occupe donc plus une position axiale comme dans le cas précédent.

De plus, si l'on se base sur les travaux de Rychnovsky et Coll.<sup>5,6</sup> la RMN du carbone indiquant pour les méthyles de l'acétonide du composé **71** le plus polaire des déplacements chimiques de 29,7 et de 20,0 ppm, ce dernier présentant une interaction avec les protons H-2 et H-7, la conformation adoptée par le sucre serait une conformation chaise. En revanche, pour les méthyles du composé le moins polaire **72**, des déplacements chimiques proches 25,4 (interaction avec H-2) et 27,1 ppm (interaction avec H-1) (Figure 3) mais aussi la constante de couplage de 6,9 Hz relativement grande entre les protons H-1 et H-7 laisseraient penser que la conformation adoptée ne serait plus tout à fait celle d'une chaise. Si l'on se base sur la courbe de Karplus, l'angle dièdre entre les protons H-1 et H-7 devrait être proche de  $30^\circ$  ou bien de  $150^\circ$ .

---

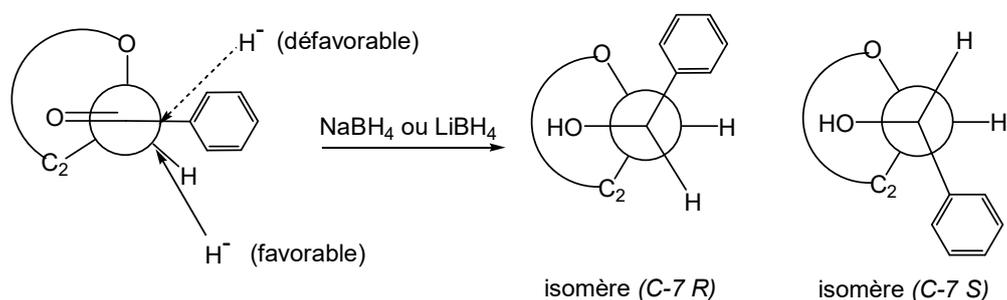
<sup>5</sup> S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.

<sup>6</sup> S. D. Rychnovsky, T. L. Richardson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4219-4231.



polaire **69**. Par conséquent, la configuration du carbone C-7 de l'alcool **70** est *S* et celle du C-7 de l'alcool **69** est *R*.

Les modèles de Felkin-Ahn<sup>7,8,9</sup> permettent d'expliquer la stéréosélectivité observée pour les borohydrures. L'hydrure va attaquer préférentiellement en *anti* selon un angle d'attaque d'environ 109° par rapport au groupement défini comme étant le plus volumineux ou le plus polaire ; dans le cas présent il s'agit du groupe portant l'oxygène anomérique, le carbone 2 du sucre étant considéré comme le groupement intermédiaire pour ce qui est de l'encombrement (Schéma 7).



**Schéma 7**

Ainsi l'attaque favorisée conduit à l'isomère majoritaire **69** possédant une configuration *R* pour le carbone C-7.

- Réduction du substrat protégé en C-2

Comme indiqué précédemment, selon les réactions de transformation de la fonction hydroxyle issue de la cétone, comme par exemple de fluoration, il peut s'avérer nécessaire de protéger la fonction hydroxyle en C-2.

Nous avons alors réalisé l'acétylation et la benzoylation de cette position avant d'effectuer la réduction du groupement carbonyle.

a) Réduction du substrat acétylé

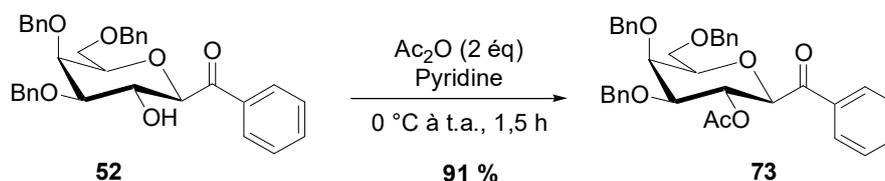
Nous avons dans un premier temps procédé à l'acétylation de l'hydroxyle du substrat **52** dans des conditions classiques en présence d'anhydride acétique. Cette protection d'un

<sup>7</sup> M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204.

<sup>8</sup> N. T. Ahn, O. Eisenstein *Nouv. J. Chim* **1977**, *1*, 61-70

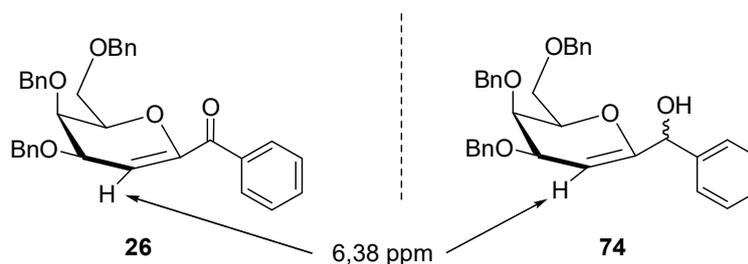
<sup>9</sup> N. T. Ahn *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162

hydroxyle désactivé est facile à mettre en œuvre dans des conditions relativement neutres. Ainsi, la cétone acétylée **73** a été isolée avec un excellent rendement de 91 % (Schéma 8).



**Schéma 8**

La réduction ultérieure du composé acétylé **73** par  $\text{NaBH}_4$  conduit à plusieurs composés que nous n'avons pas pu isoler. Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel, il apparaît deux triplets positionnés à 5,45 ppm et 5,49 ppm en proportion respective de 43:57 qui correspondraient aux deux diastéréoisomères attendus et un doublet à 6,38 ppm qui pourrait provenir d'un produit d'élimination, le borohydrure ayant un certain caractère basique. Serait-ce la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **26** ou bien l'hydroxy glycal **74** (Figure 5) ? Cela ne peut pas être la cétone **26** car elle a déjà été isolée (*cf.* chapitre 2) et le déplacement chimique de l'hydrogène éthylénique est de 5,79 ppm.



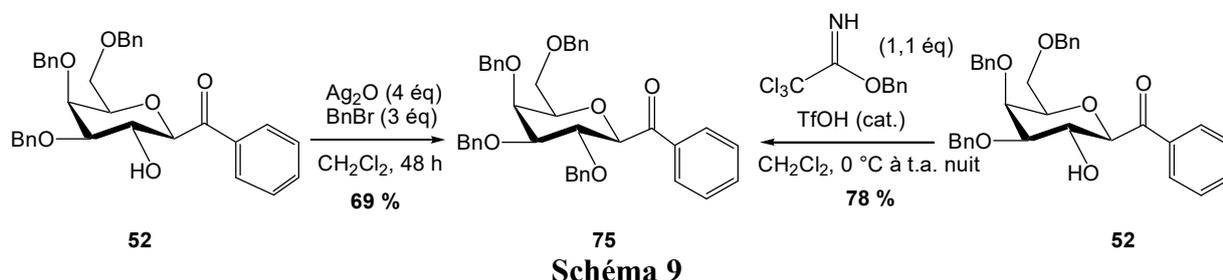
**Figure 5**

### *β) Réduction du substrat benzylé*

Comme la réduction du substrat acétylé **73** était concurrencée par une réaction d'élimination de l'acétate en position 2, nous avons mis en jeu la réduction du substrat **75**, benzylé dans cette position, le groupement benzyle étant plus difficile à éliminer.

Nous avons alors réalisé la réaction de benzylation de la cétone 2-hydroxylée **52** en utilisant deux conditions différentes, soit en présence d'oxyde d'argent et de bromure de benzyle à

température ambiante dans le dichlorométhane,<sup>10,11</sup> soit par réaction du composé **52** avec le trichloroacétimidate de benzyle en présence d'acide triflique à 0 °C dans le dichlorométhane<sup>12</sup> (Schéma 9).



En présence d' $\text{Ag}_2\text{O}$ , la conversion n'est pas totale, nous récupérons du produit de départ en faible quantité et la cétone tétrabenzylée **75** a été isolée avec un rendement de 69 %. En revanche, les conditions mettant en jeu le trichloroacétimidate de benzyle en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique ont permis d'améliorer le précédent résultat ; le rendement est alors de 78 %.

La réduction ultérieure du dérivé **75** par le  $\text{NaBH}_4$  n'a conduit, d'après l'examen par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel, qu'à un seul produit de réduction (Schéma 10). Après purification, celui-ci est isolé avec un rendement de 77 %. A l'heure actuelle, nous n'avons pas cherché à déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique C-7 nouvellement créé. Nous pourrions cependant l'obtenir si nous réalisons la benzylation du composé réduit **76** et que nous comparions sa structure avec celle d'un des composés de dibenylation des diols **69** ou **70**, sachant que la stéréochimie du C-7 des diols **69** et **70** a préalablement été définie.

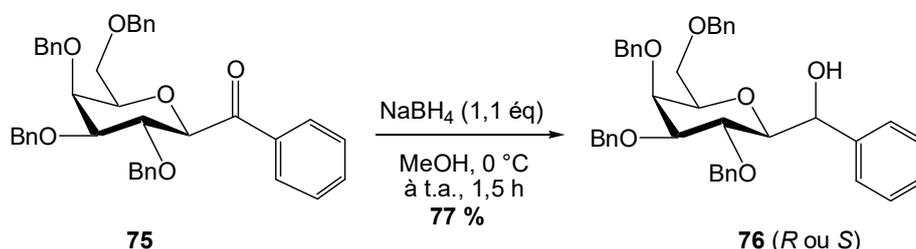


Schéma 10

<sup>10</sup> N. Lebrasseur, G. J. Fen, M. Oxoby, M. A. Looney, S. Quideau, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562.

<sup>11</sup> E. Danieli, J. Lalot, P. V. Murphy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6827-6834.

<sup>12</sup> G. Lejeune, J. Font, T. Parella, R. Alibés, M. Figueredo, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9437-9445.

En résumé, concernant la sélectivité de la réduction par NaBH<sub>4</sub> du composé acétylé **73** la proportion en diastéréoisomères est proche de celle obtenue avec le composé **52** hydroxylé en C-2 ce qui indique que les groupements acétate et hydroxyle exercent une influence similaire sur le déroulement de la réaction alors qu'avec le groupement benzyle, la réaction est hautement sélective. Le groupement benzyle étant plus volumineux qu'un groupe hydroxyle ou acétate, il est possible que l'équilibre conformationnel soit modifié par rapport aux deux autres, impliquant ainsi une attaque exclusive ou quasi exclusive sur l'une des faces du carbonyle.

### I-1.3. -Accès aux composés mono et *gem*-difluoro-C-glycosides

L'introduction d'un atome de fluor dans les molécules biologiquement actives permet la plupart du temps de moduler leurs propriétés et de conduire à des inhibiteurs efficaces.<sup>13,14,15,16</sup> Ces modifications comportementales sont attribuées aux propriétés physicochimiques de l'atome de fluor<sup>17</sup> qui sont :

- une forte électronégativité (4), la plus proche de celle de l'oxygène (3,5) et il peut comme l'oxygène être accepteur de liaison hydrogène ou tout au moins induire de faibles interactions polaires<sup>18</sup>
- un faible rayon de Van der Waals de 1,47 Å, intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å),
- faible polarisabilité
- une stabilité de la liaison C-F (485 kJ.mol<sup>-1</sup>) par rapport aux liaisons C-H (412 kJ.mol<sup>-1</sup>) et C=O (356 kJ.mol<sup>-1</sup>)
- une lipophilie qui permet d'améliorer le passage membranaire de la molécule sur lequel il est fixé

De par sa taille, le fluor peut occuper dans les sites récepteurs d'enzymes un volume proche de celui d'un atome d'oxygène ou d'un atome d'hydrogène.<sup>17</sup> De plus, les groupements CHF et CF<sub>2</sub> sont considérés comme étant isostères de l'oxygène dans les composés biologiquement actifs.<sup>19</sup>

---

<sup>13</sup> J.-P. Bégulé, D. Bonnet-Delpon, « *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* » **2005**.

<sup>14</sup> K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029.

<sup>15</sup> C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319.

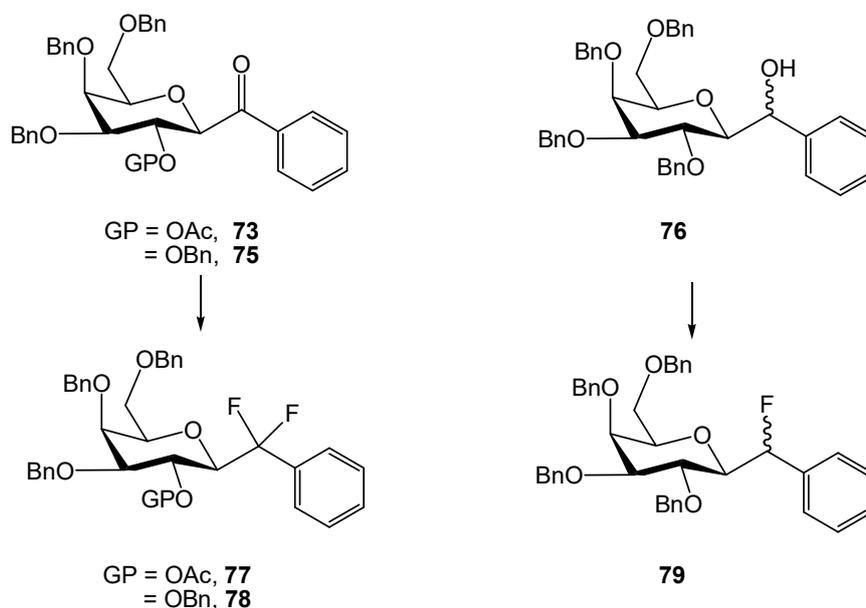
<sup>16</sup> K. L. Kirk *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1447-1456.

<sup>17</sup> H.-J. Bohm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Muller, U. O.-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.

<sup>18</sup> J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89-97.

<sup>19</sup> D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645-652.

Toutes ces raisons nous ont enclin à transformer soit la cétone en un groupement *gem*-difluoré qui est un bon mime de l'oxygène anomérique, stabilisant ainsi la molécule vis-à-vis d'une hydrolyse enzymatique ou un alcool en un groupe CHF (Schéma 14). Ainsi avons-nous étudié l'introduction de fluor sur les molécules **73**, **75**, et **76**.



**Schéma 11.** Fluorations des composés modèles.

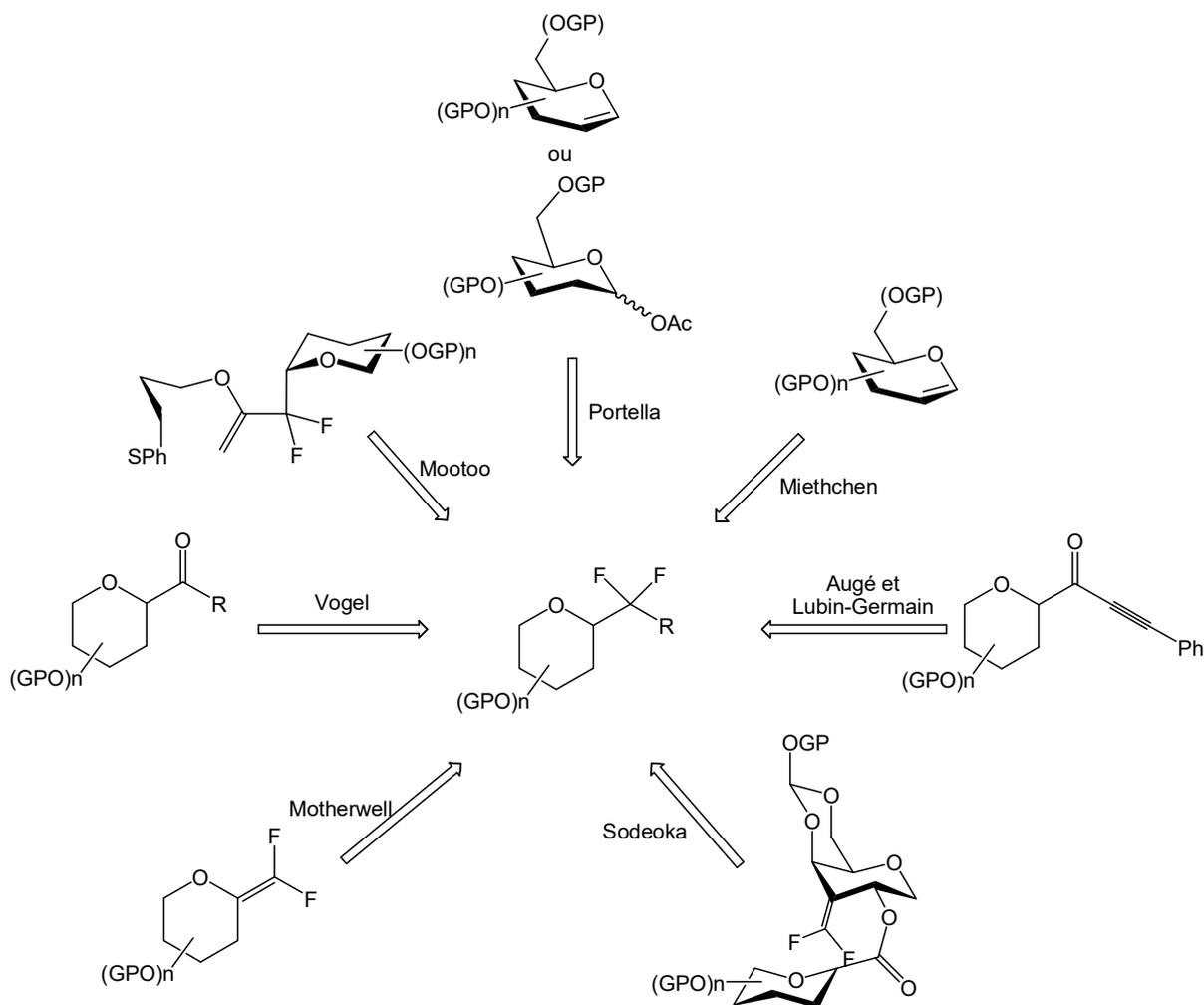
a) *Accès aux CF<sub>2</sub>- et CHF-glycosides : rappels bibliographiques*

Bien que l'intérêt porté aux composés organiques fluorés en chimie médicinale soit important, les synthèses de monofluoro- ou *gem*-difluoro-méthylène-*C*-glycosides sont peu nombreuses dans la littérature.<sup>20</sup>

- *Accès aux CF<sub>2</sub>-glycosides*

Nous avons rappelé sur le Schéma 12 ci-dessous, les principales approches de synthèse de composés *gem*-difluoro méthylène *C*-glycosides.

<sup>20</sup> R. Plantier-Royon, C. Portella, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 119-146



**Schéma 12.** Différentes méthodes de synthèse des *gem*-difluorométhylène-*C*-glycosides.

Ces méthodes sont basées sur différentes voies :

- Addition ionique d'un éther d'énol silylé *gem*-difluoré ou du trifluorométhylsilane (Portella<sup>21,22</sup>)
- Addition radicalaire d'un halogénure d'alkyle (Motherwell)<sup>23</sup>
- Substitution radicalaire (Miethchen)<sup>24,25</sup>
- Réarrangement d'Ireland-Claisen (Sodeoka)<sup>26</sup>
- Addition cyclisante d'un éther d'énol sur un oxocarbénium généré *in situ* (Mootoo)<sup>27,28</sup>

<sup>21</sup> T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6115-6116.

<sup>22</sup> H. Berber, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 903-909.

<sup>23</sup> T. F. Herpin, W. B. Motherwell, M. J. Tozer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2269-2282.

<sup>24</sup> A. Wegert, M. Hein, H. Reinke, N. Hoffmann, R. Miethchen, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2641-2652.

<sup>25</sup> A. Wegert, R. Miethchen, M. Hein, H. Reinke, *Synthesis* **2005**, 1850-1858.

<sup>26</sup> G. Hirai, T. Watanabe, K. Yamaguchi, T. Miyagi, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15420-15421.

<sup>27</sup> K. A. Tony, R. W. Denton, A. Dilhas, J. Jiménez-Barbero, D. R. Mootoo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1441-1444.

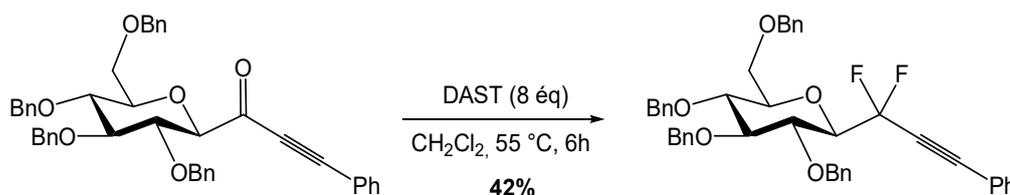
<sup>28</sup> D. W. Denton, K. A. Tony, J. J. Hernández-Gay, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, D. R. Mootoo, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1624-1635.

- Addition nucléophile (Augé<sup>29</sup> et Vogell)

Cette dernière méthode est de loin la plus utilisée pour réaliser la transformation directe d'un carbonyle de sucre ou non en un groupement *gem*-difluoré.

Les réactifs habituellement employés pour réaliser ces transformations sont des agents de fluoration nucléophile, comme le DAST (diéthylamino trishydrofluorure) beaucoup moins toxique et dangereux que SF<sub>4</sub> et le Deoxofluor<sup>®</sup> en présence de complexes d'acide fluorhydrique.<sup>30,31</sup> Etant donné que nous envisageons d'effectuer de la fluoration nucléophile, nous ne détaillerons ici que deux synthèses de *C*-glycosides *gem*-difluorométhylés à titre d'exemple.

L'action du DAST à la fois réactif et solvant sur une cétone propargylique *C*-glucosylée à 55 °C pendant 6 heures a permis la formation du produit *gem*-difluoré correspondant avec un rendement moyen de 42 % (Schéma 13).<sup>29</sup>



**Schéma 13**

Pour ce qui est de l'emploi du Deoxofluor<sup>®</sup>, Vogel et coll.1 ont synthétisé des analogues *gem*-difluorés d' $\alpha$ - et  $\beta$ -aryl-D-galactopyranose en traitant les phénylcétone  $\alpha$  ou  $\beta$  correspondantes non plus avec le DAST mais avec le Deoxofluor<sup>®</sup> en présence d'un catalyseur fluoré formé par de l'acide fluorhydrique et de pyridine (HF.Pyridine) connu aussi sous le nom de réactif de Olah. En présence de Deoxofluor<sup>®</sup>, réactif mais aussi solvant de la réaction, et d'une quantité catalytique de HF.pyridine, l'anomère  $\alpha$  conduit au *gem*-difluorophénylméthane-*C*-galactoside  $\alpha$  correspondant avec un rendement de 77 % avec une faible quantité résiduelle de cétone de départ (8 %). En revanche, avec l'anomère  $\beta$ , l'utilisation d'une solution de Déoxofluor à 50 % dans le THF (THF éliminé en début de réaction), entraîne une forte diminution de la réactivité. Des quantités quasi équimolaires de produit difluoré et de cétone de départ sont obtenues avec respectivement 23 et 28 % de rendement (

<sup>29</sup> J. Picard, N. Lubin-Germain, J. Uziel, J. Augé, *Synthesis* **2006**, 6, 979-982.

<sup>30</sup> K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 47-86.

<sup>31</sup> R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 2561-2578.

Schéma 14).

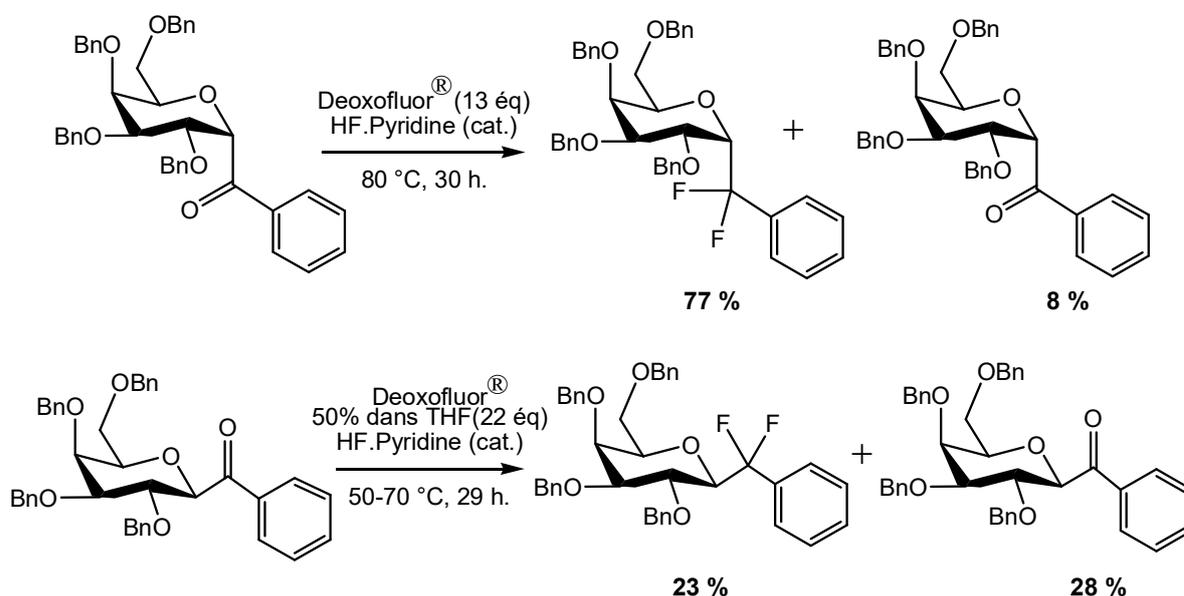


Schéma 14

- Accès aux CHF-glycosides

Pour ce qui de l'accès aux monofluorométhylène C-glycosides, les méthodes résultent de la substitution du groupement hydroxyle activé en position *exo*-anomérique du sucre par des donneurs de fluorure. Dans le cas général, pour réaliser la transformation directe d'un hydroxyle en fluor, toute une gamme d'agent de fluoruration existent : l'acide fluorhydrique et ses complexes avec des amines (triéthylamine, pyridine), le tétrafluorure de soufre ou de sélénium, le fluorure de césium ou d'argent, les fluorures d'ammonium, les hexafluorures de métaux (uranium, molybdène...), le DAST.<sup>32,33</sup> C'est généralement ce dernier qui est à l'heure actuelle le plus couramment employé,<sup>31</sup> notamment pour sa facilité de manipulation, sa bonne sélectivité et l'absence de réaction d'élimination.

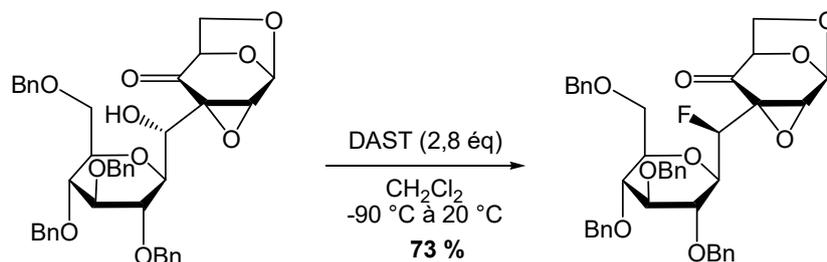
C'est avec le DAST que Vogel et coll.<sup>34</sup> d'une part et Augé et coll.<sup>29</sup> d'autre part ont procédé pour former respectivement un monofluoro-C-disaccharide (Schéma 15) et un fluorure propargylique C-glycosylé (Schéma 16). Dans le premier cas, une inversion du centre chiral est

<sup>32</sup> S. B. Ferreira, *Synlett* **2006**, 1130-1131.

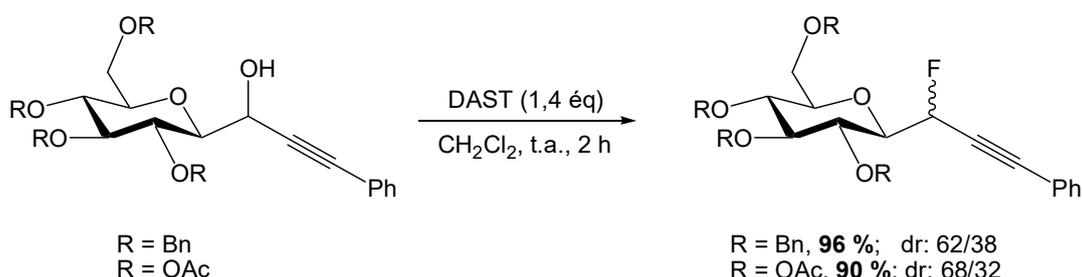
<sup>33</sup> L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, 787-789.

<sup>34</sup> J. Jimenez-Barbero, R. Demange, K. Schenk, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5132-5138.

observée alors que dans le second un mélange non séparable des deux diastéréoisomères est formé avec un excellent rendement.



**Schéma 15**



**Schéma 16**

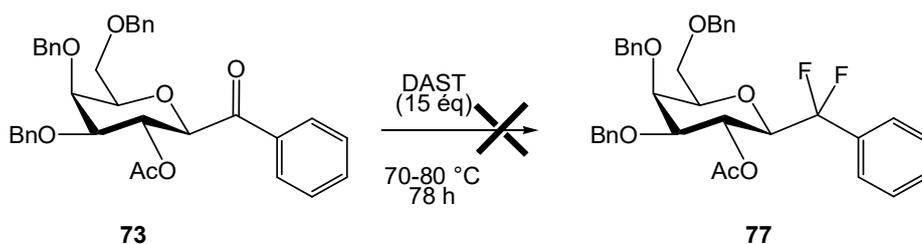
*b) Etude modèle pour accéder au monofluoro- ou gem-difluoro-C-galactosides*

Ici, nous nous intéressons plus spécifiquement aux méthodes impliquant les transformations directes du carbonyle *exo*-anomérique des sucres en groupement *gem*-difluorométhyle ou en monofluorométhylène après réduction de la fonction cétone en alcool.

Afin de ne pas fluorer la position 2 du sucre de la cétone **52**, nous avons réalisé la réaction de fluoruration avec les substrats protégés en position 2 soit par un acétyle soit pas un benzyle

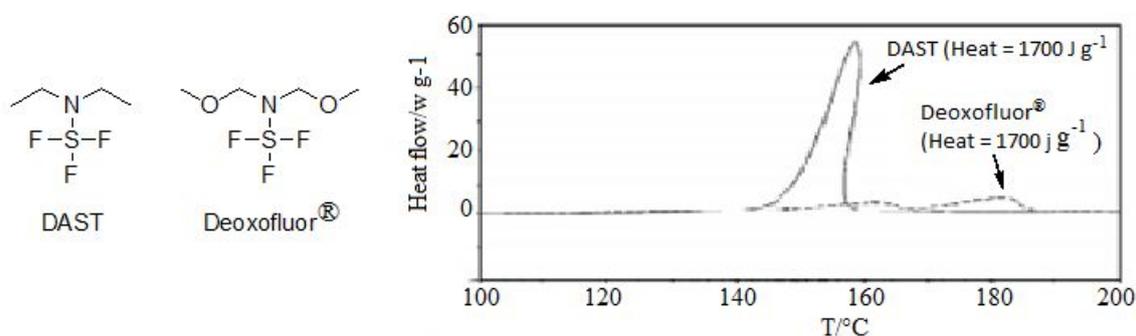
Nous avons étudié la réactivité du substrat **73** avec le DAST sans solvant dans les conditions proches de celles décrites par Augé et Coll.,<sup>29</sup> la température choisie étant de 70 °C comme décrit par G. Deliencourt et H. Fillon pour former des dérivés *gem*-difluorés *C*-isopropylgalactosides.<sup>35</sup> Dans ces conditions, aucune transformation de la fonction cétone n'a été observée (Schéma 17).

<sup>35</sup> G. Deliencourt, H. Fillon, Brevet US2014/0199727 A1, **2014**.



**Schéma 17**

Suite à ces résultats négatifs, nous avons envisagé d'employer les conditions décrites par Vogel et coll.1 qui ont utilisé le Deoxofluor<sup>®</sup> comme réactif. Le Deoxofluor<sup>®</sup> présente comme avantages par rapport au DAST d'avoir une meilleure stabilité thermique (Figure 6) et d'être utilisable à plus grande échelle.<sup>36</sup>

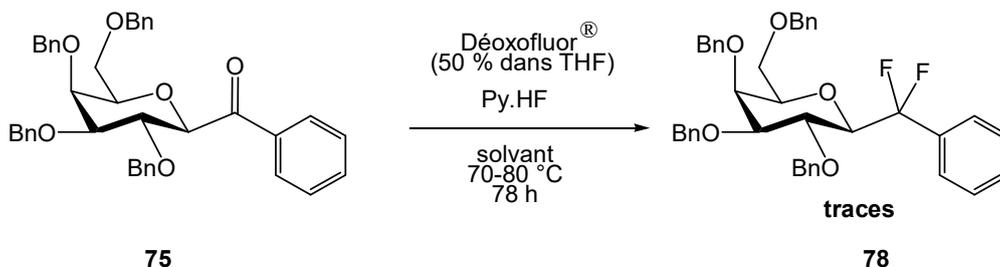


**Figure 6.** Stabilité thermique du DAST et du Deoxofluor<sup>®</sup>.<sup>36</sup>

®

Avec le Deoxofluor<sup>®</sup> en solution dans le THF, en présence de catalyseurs fluorés comme les complexes de triéthylamine tris(flouure d'hydrogène) (Et<sub>3</sub>N.3HF) ou du réactif d'Olah (HF.pyridine), aucune réactivité n'est observée après une journée à 50 °C puis après 30 h à 80 °C, la cétone de départ étant récupérée intacte.

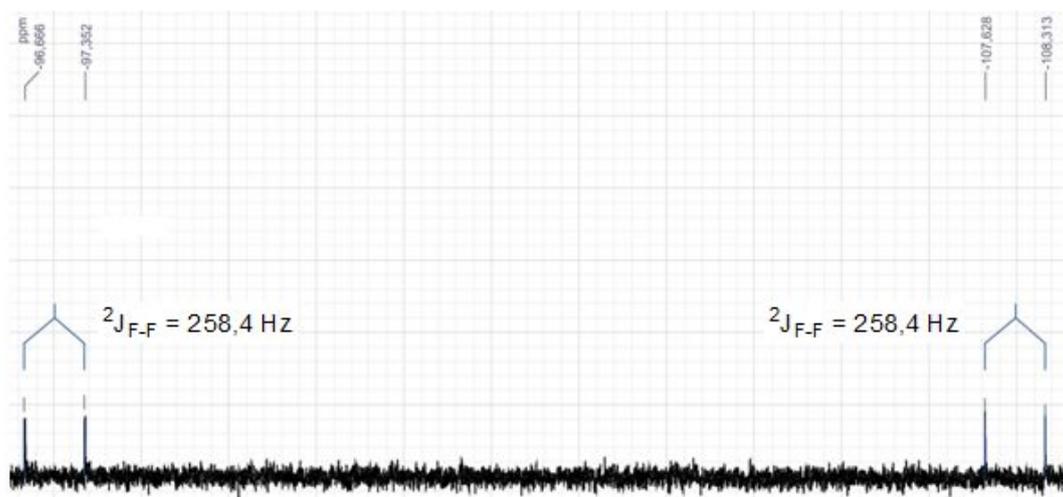
Dans les mêmes conditions, le substrat tetrabenzylé hydroxylé en position *exo* anomérique **75** a été mis en réaction avec le Déoxofluor en présence du réactif de Olah (Schéma 18).



**Schéma 18**

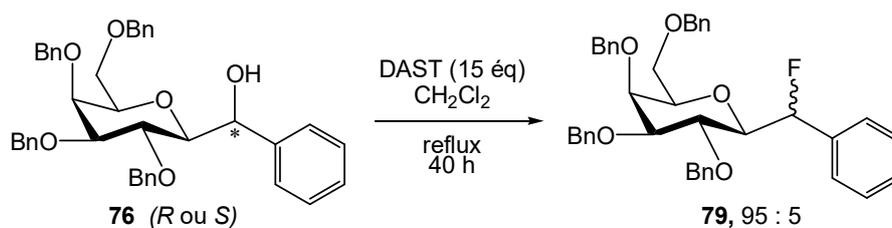
<sup>36</sup> G. S. Lai, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonc, *Chem. Commun.* **1999**, 215-216.

Contrairement à ce qui a été obtenu par Vogel1 avec ce même substrat, dans les mêmes conditions, le composé difluoré **78** n'a pu être observé qu'à l'état de traces par RMN du  $^{19}\text{F}$  découplé du proton du brut réactionnel. En effet, en observant attentivement ce spectre, nous avons pu distinguer deux doublets, le premier situé à  $-97,01$  ppm et le second à  $-107,97$  ppm. Ces deux doublets correspondent à une constante de couplage  $^2J_{\text{F-F}}$  de  $258,3$  Hz (Figure 7). Il nous a été impossible de déterminer la constante de couplage entre les deux atomes de fluor et le H-1 car le spectre du fluor couplé ne permet plus de visualiser ces deux massifs qui sont noyés dans la ligne de base. Il est à noter que ces déplacements chimiques sont en accord avec les valeurs trouvées par Vogel et Coll.1 pour le même composé sauf que la conversion, dans notre cas est vraiment très inférieure. Vu la faible quantité du composé fluoré **78**, celui-ci n'a pas pu être isolé. Cette différence de rendement est-elle due à une mauvaise évaporation du THF, à une coévaporation du THF et du Deoxofluor<sup>®</sup> ou à une décomplexation partielle du HF du réactif d'Olah ? Il est difficile de savoir lequel de ces facteurs peut être mis en cause.



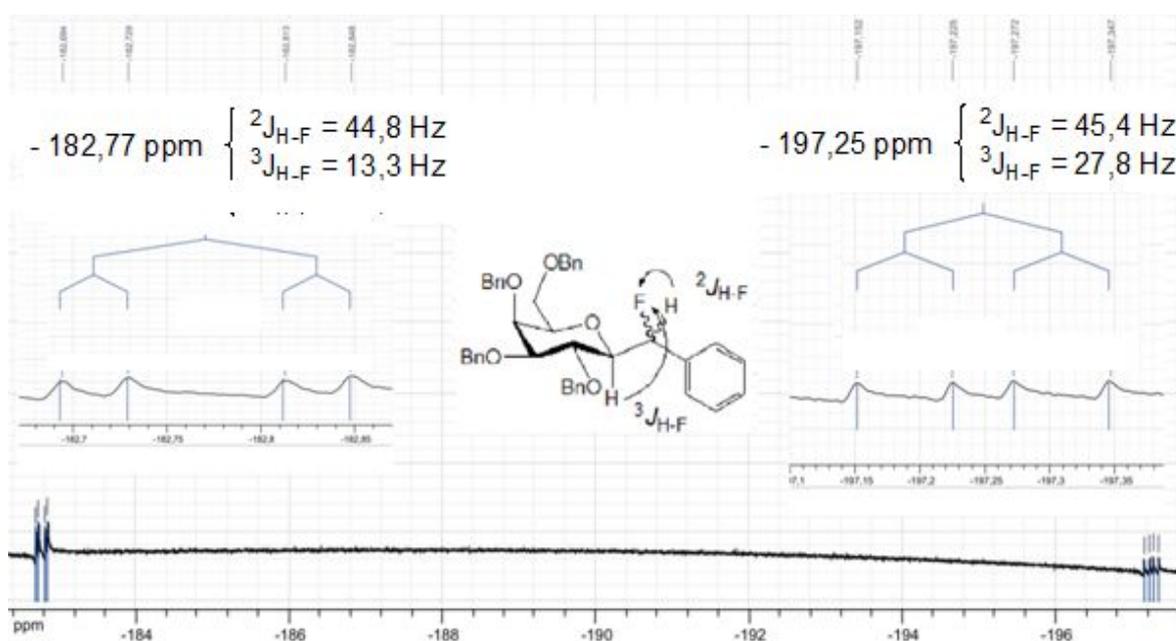
**Figure 7.** Spectre  $^{19}\text{F}$  découplé proton.

Pour ce qui est de l'accès au monofluoro-*C*-galactoside, seul le substrat **76** a été mis en œuvre. Ce dernier est mis en réaction en présence de DAST dans le dichlorométhane et le milieu réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 40 h (Schéma 19).



**Schéma 19**

L'analyse par RMN du fluor du brut réactionnel permet de visualiser deux massifs. Le premier situé à -182,77 ppm qui se présente sous la forme d'un doublet de doublet correspondant respectivement à une constante de couplage  $^2J_{\text{H-F}}$  et  $^3J_{\text{H-F}}$  de 44,8 Hz et de 13,3 Hz et le second à -197,25 ppm lui aussi sous forme de doublet de doublet  $^2J_{\text{H-F}}$  et  $^3J_{\text{H-F}}$  de 45,4 Hz et de 27,8 Hz (Figure 8). Ces deux signaux correspondent aux deux stéréoisomères présents dans le mélange réactionnel à 5% (-197,25 ppm) et à 95% (-182,77 ppm).



**Figure 8.** Extrait du spectre RMN  $^{19}\text{F}$ .

Une tentative d'isolement de ces composés par chromatographie n'a pas été fructueuse.

Une autre possibilité de formation de ce composé, moins directe serait de transformer l'hydroxyle libre en groupe partant, comme un mésylate par exemple et de le substituer par un donneur de fluorure. Ceci n'a pas été tenté.

## I-2. Vers l'accès aux composés de la famille I

Après avoir étudié diverses possibilités de transformation de la fonction cétonique des acyl-*C*-glycosides, nous nous sommes intéressés à la préparation de structures *C*-glycosides, précurseurs des analogues plus stables des *O*-glycosides comme potentiels inhibiteurs de SGLT-2. Pour la synthèse des composés de la famille I, la stratégie envisagée met en œuvre une cétone intermédiaire qui est obtenue par une réaction de couplage entre des aryllithiens issus d'aglycones complexes et le gluconitrile **33** selon les conditions mises au point dans le chapitre précédent (Schéma 20). Nous présenterons ci-après la préparation des aglycones puis les réactions de couplage entre ces derniers et les 1-cyanoglycosides.

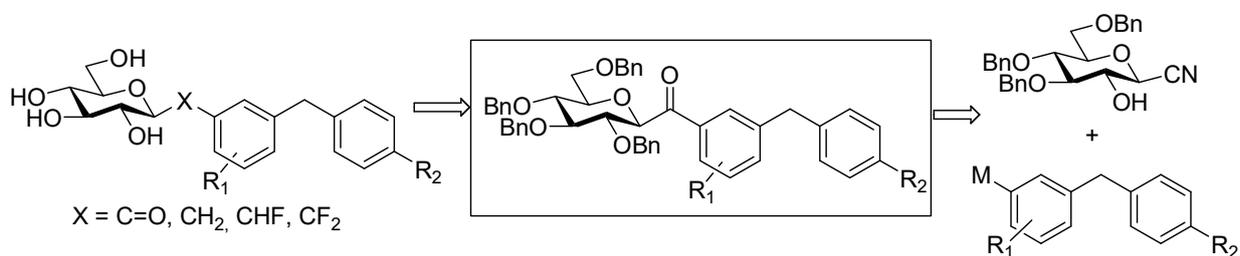


Schéma 20

### I-2.1. Synthèse des aglycones

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la préparation de trois aglycones **80**, **81** et **82** (Figure 9), composés déjà synthétisés par Yamamoto et coll.<sup>37</sup>

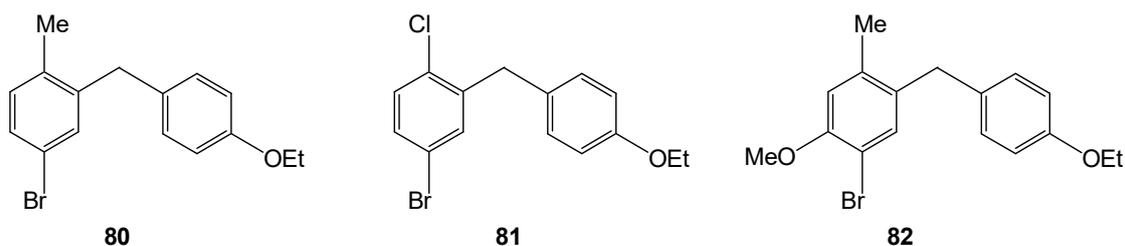


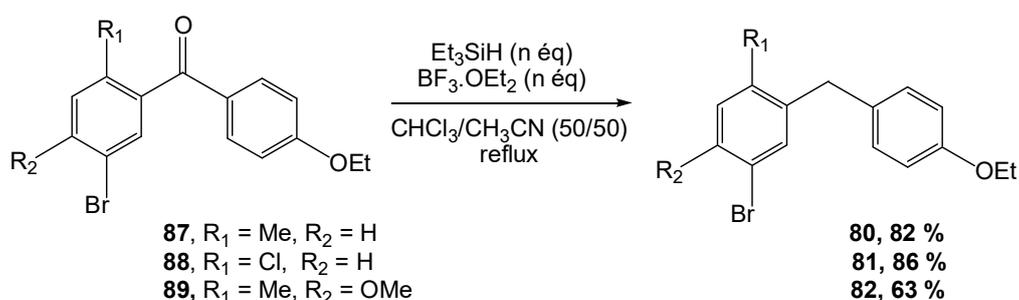
Figure 9

<sup>37</sup> H. Kakinuma, T. Oi, Y. Hashimoto-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, Hagima, H. Hiroyuki, Y. Chino, J. Assami, L. Okumura-Kitajima, F. Io, D. Yamamoto, N. Miyama, T. Takahashi, S. Uchida, K. Yamamoto, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3247-3261.



Il nous restait à transformer la fonction cétone en méthylène. Celle-ci a été entreprise *via* une réduction par l'éthylsilane (3,75 équivalents) en présence d'un acide de Lewis,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2,25 équivalents) en solution dans un mélange de chloroforme et d'acétonitrile (50:50, v/v), selon le procédé mis au point par Yamamoto et Coll.<sup>37</sup> avec les mêmes substrats (Schéma 23). Dans nos mains, la réaction s'est révélée moins efficace puisque nous ne sommes pas arrivés à reproduire leurs résultats, à savoir à obtenir des rendements similaires. Seuls les résultats notables obtenus sont rapportés dans le Tableau 2 ci-après.

La conversion du substrat **87** s'est avérée incomplète et avoisine les 50%. Dans un premier temps, nous avons pensé que ceci était dû à la qualité de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Même en distillant cet acide de Lewis, la conversion n'a pas été améliorée. La qualité du triéthylsilane pouvait aussi être responsable de cette mauvaise conversion. Nous avons alors rajouté 1,9 équivalent de silane ainsi que 1,1 équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  mais sans amélioration de la conversion. La température ambiante du laboratoire avoisinant les 15°C, pouvait aussi être responsable de ces résultats médiocres. Une légère amélioration a été détectée à 25°C (58% de conversion). Nous avons alors porté le mélange au reflux du solvant et, dans ces conditions un rendement de 82% et de 86% en produits désirés **80** et **81** ont été obtenus à partir respectivement des substrats **87** et **88** (entrées 1 et 2, Tableau 2). Quant au substrat **89**, la réaction n'a été réalisée qu'à température ambiante, elle conduit néanmoins à un rendement correct de 63% en dérivé **82** mais après huit jours de réaction (entrée 3).



**Schéma 23**

**Tableau 2**

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> SiH (n éq)	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (n éq)	T (°C)	Tps (j)	Rdt (%)
1	Me	H	5	3	reflux	3	82
2	Cl	H	5	3	reflux	3	86
3	Me	OMe	5,6	3,6	t.a.	8	63

Bien que nous ayons pu améliorer les rendements, le temps réactionnel était relativement long. Nous avons alors entrepris une réduction en deux étapes. La cétone serait d'abord réduite en alcool puis l'alcool en méthylène. La réduction a été tentée dans des conditions classiques avec du NaBH<sub>4</sub> dans du méthanol. Malheureusement aucune réactivité n'a été observée lors de cette première étape (Schéma 24).

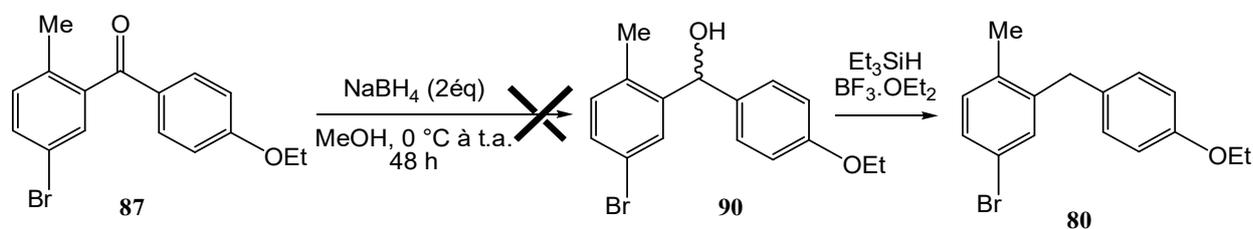


Schéma 24

La réduction directe a ensuite été réalisée selon les conditions rapportées par Ono et coll.<sup>38</sup> avec du NaBH<sub>4</sub> en présence d'AlCl<sub>3</sub> au reflux du THF. Dans ces conditions, nous observons une conversion complète après trois heures et d'excellents rendements sont obtenus pour les deux aglycones **80** et **81** (Schéma 25). Ce procédé est donc une méthode de choix pour réaliser ces types de transformation.



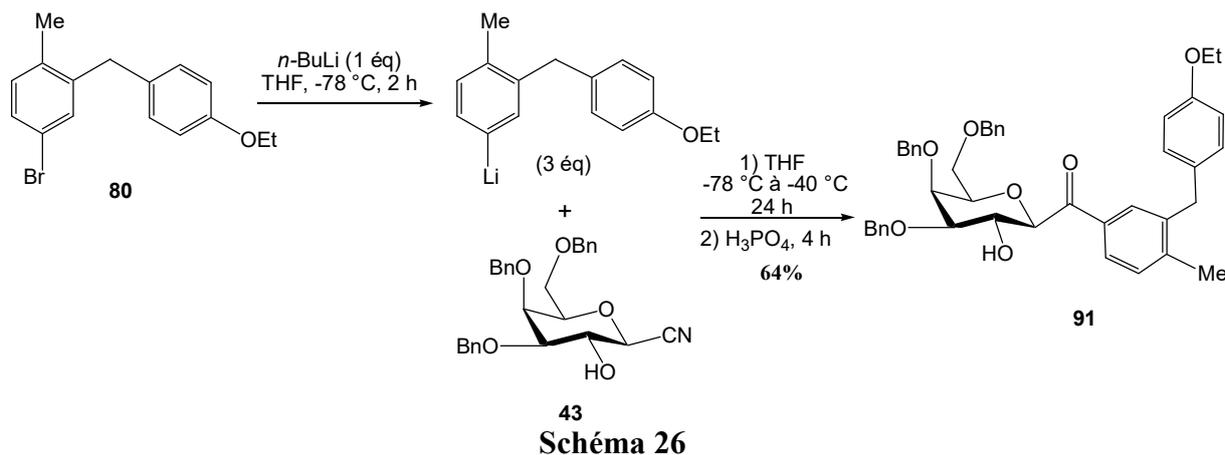
Schéma 25

## I-2.2. Couplage avec les glyconitriles

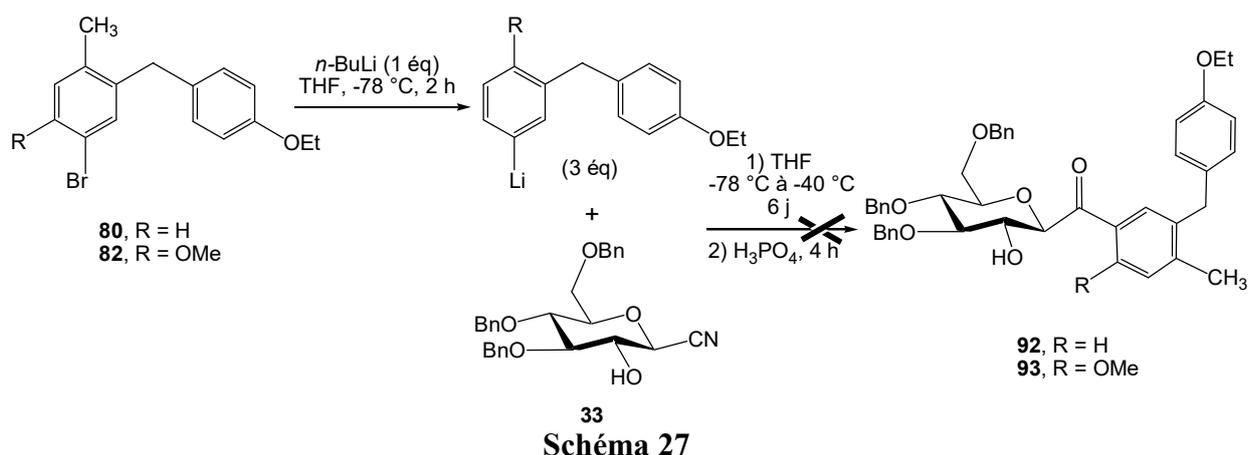
Disposant du galactonitrile **43** en plus large quantité par rapport au gluconitrile **33**, nous avons souhaité, dans un premier temps étudier la faisabilité de la réaction de couplage en série galactose.

<sup>38</sup> A. Ono, N. Suzuki, J. Kamimura, *Synthesis* **1987**, 736-738.

Nous avons mis en œuvre la réaction de couplage par addition sur le galactonitrile **43** de l'aglycone lithié. Un échange brome/lithium est d'abord effectué dans les conditions de la littérature en traitant à très basse température les aglycones bromés avec du *n*-butyllithium. La solution obtenue est ensuite additionnée très lentement à une solution de substrat à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis la température est remontée à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dans ces conditions, le biaryle *C*-cétogalactoside **91** est obtenu avec un rendement de 64 % après traitement par l'acide phosphorique 1 M puis purification (Schéma 26).



Face à ce résultat très intéressant, ces conditions ont ensuite été appliquées au gluconitrile **33** (Schéma 27).



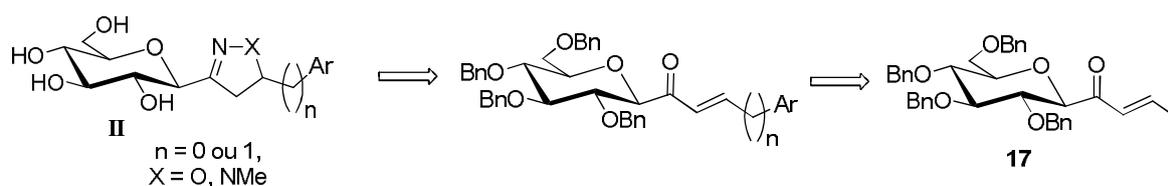
Après quelques essais, nous n'avons jamais observé la formation de produit souhaité. Les spectres RMN des bruts réactionnels montrent que la formation par échange Br/Li a bien eu lieu car l'aglycone présente un proton supplémentaire aromatique à 7,34 ppm qui apparait sous

la forme d'un doublet pour l'aglycone **80** et à 7,30 ppm pour l'aglycone **82**. Ce manque de réactivité comparée à celle du galactonitrile reste inexpliqué.

N'ayant pas isolé les cétones intermédiaires clés pour le moment, nous n'avons pas pu poursuivre la synthèse des composés de la famille **I**.

## II- Synthèse des composés de la famille **II**

Les composés de la famille **II** peuvent être de potentiels inhibiteurs de SGLT-2 ( $n=1$ ) ou de la glycogène phosphorylase ( $n=0$ ) en fonction du groupe aromatique introduit. La stratégie envisagée est basée sur une construction d'un cycle 2-isooxazoline ( $X = O$ ) ou 1,2,4-oxadiazole ( $X = N$ ) (Schéma 28) à partir d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée comportant un noyau aromatique, cette dernière pouvant être obtenue par une réaction de métathèse entre une oléfine aromatique et la vinylcétone **17** isolée après réaction entre le bromure d'allylzincique et le tétra-*O*-benzylgluconitrile (Schéma 28).



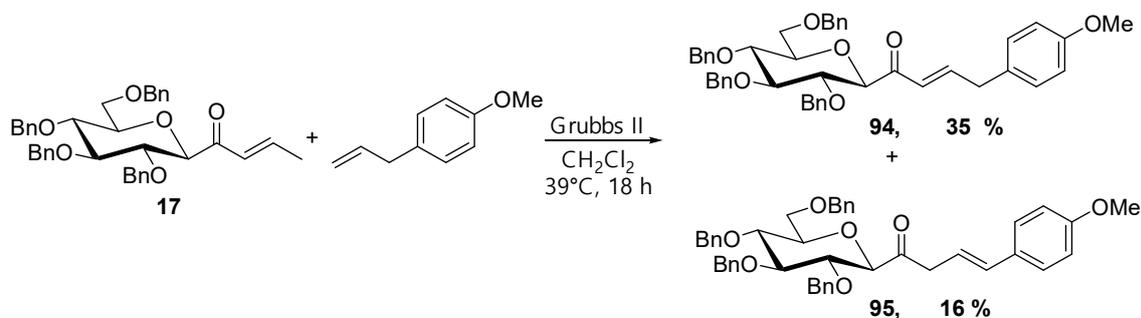
**Schéma 28**

La faisabilité de la première étape, à savoir la métathèse, doit dans un premier temps être étudiée. Pour ce faire, nous avons choisi le 4-allylanisole comme partenaire de la vinylcétone **17**.

La réaction entre la vinylcétone **17** et 1,5 équivalents de 4-allylanisole en présence de 0,1 équivalent de catalyseur de Grubbs II au reflux du dichlorométhane a été effectuée (Schéma 29). Après 3 h de réaction, l'analyse par CCM semble indiquer que le composé de départ n'a pas été totalement consommé. Le mélange réactionnel est agité une nuit au reflux du solvant. D'après l'analyse CCM, il semblerait que la réaction n'ait pas beaucoup évoluée. En fait, après traitement, l'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre l'absence des signaux caractéristiques du composé de départ indiquant ainsi que la réaction est complète. En réalité, un des composés formés présente un  $R_f$  très proche de celui du composé de départ ce qui a compliqué le suivi de la réaction par CCM, la réaction était sans doute complète après 3 h de réaction.

Après purification par chromatographie, deux produits principaux ont été isolés. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du premier présente à 6,34 ppm un doublet de triplet avec deux constantes de couplage, une  $^3J$  de 15,6 Hz indiquant que l'alcène *E* a été isolé et une  $^4J$  de 1,6 Hz qui correspond au proton éthylénique en  $\alpha$  du carbonyle. La présence d'un singulet à 3,77 ppm et deux massifs à 6,80 et 7,02 ppm indique la présence du groupement *p*-méthoxyphényle. Enfin, l'analyse par spectrométrie de masse confirme la formation de ce composé avec un pic de masse à 721,3118 qui correspond à l'ion  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Toutes ces analyses permettent d'affirmer que le composé attendu **94** a bien été formé.

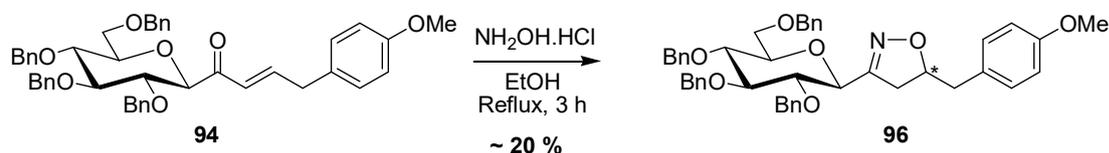
Quant au second composé, les différentes analyses montrent qu'il s'agit de l'isomère **95**. En effet, sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , deux doublets larges avec une constante de couplage  $^3J$  de 15,9 Hz sont visibles respectivement à 6,90 et 7,71 ppm. Au vu de ce déplacement chimique (7,71 ppm), cet hydrogène éthylénique doit subir l'effet de la conjugaison avec le noyau aromatique. Il est à noter que l'un des massifs correspondants à deux hydrogènes du groupe *p*-méthoxyphényle se retrouve à 7,45 ppm ce qui pourrait être dû à la conjugaison de ce noyau aromatique avec la double liaison. A nouveau, un singulet représentant 3 hydrogènes est détecté à 3,85 ppm. L'analyse par spectrométrie de masse fait apparaître la présence d'un pic de masse à 721,3114 qui correspond à l'ion  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Les différentes analyses RMN plaident pour la formation du composé **95**, isomère du composé **94**.



**Schéma 29**

Bien que nous ne disposions que d'une petite quantité du composé **94**, nous avons tenté de former le cycle isooxazoline, par traitement de ce composé avec le chlorhydrate d'hydroxylamine au reflux de l'éthanol (Schéma 30). Après 3 h de réaction, l'analyse par CCM indique que le composé de départ est totalement consommé. Après purification par chromatographie, un mélange de deux produits a été isolé et le spectre RMN  $^1\text{H}$  présente entre 2,25 et 2,75 ppm quatre massifs qui pourraient correspondre aux deux protons benzyliques proches du cycle isooxazoline des deux diastéréoisomères. Leur proportion a pu être évaluée à

partir des signaux du proton H-1 à 4,05 et 4,09 ppm pour lesquels sont observés deux doublets avec respectivement une constante de couplage de 9,5 et 9,8 Hz. L'intégration de ces signaux indique un ratio de 2:1. L'analyse par spectrométrie de masse du composé isolé confirme la formation du produit avec un pic de masse à 714,3443 qui correspond à l'ion  $[M+H]^+$ .

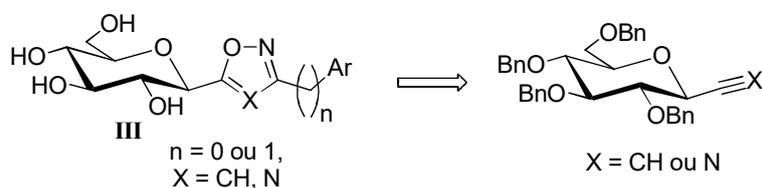


**Schéma 30**

Faute de temps et ne disposant pas suffisamment de vinylcétone **17** du fait de la difficulté à isoler l'anomère  $\beta$  du tétra-*O*-benzylgluconitrile **10b** en grande quantité (*cf.* chapitre 2), nous n'avons pas effectué d'autres essais de métathèse. En revanche, la stratégie de synthèse pour les composés de la famille **II** a été validée mais reste à optimiser. Nous avons notamment montré que la vinylcétone **17** était un bon candidat dans la réaction de métathèse ce qui ouvre de nombreuses perspectives.

### III-Synthèse des composés de la famille III

La stratégie envisagée pour la synthèse des composés de la famille **III** est basée sur une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un gluconitrile ou un glucoacétylène comme dipolarophile et un oxyde de nitrile comme dipôle (Schéma 31). Nous ne présenterons ici que des résultats préliminaires, ce travail étant exploratoire.



**Schéma 31**

La principale méthode pour former un hétérocycle à 5 chaînons de type isooxazole ou 1,2,4-oxadiazole est la cycloaddition dipolaire-1,3 entre un dipôle de type oxyde de nitrile et un dipolarophile de type alcyne ou nitrile respectivement.

### III-1. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un alcyne ou un nitrile

#### III.1.1. Généralités

L'oxyde de nitrile est un dipôle de type propargylique et l'atome central est hybridé sp. La géométrie de ce dipôle ne peut donc qu'être linéaire. Il s'agit d'un dipôle instable, obtenu *in situ* à partir de précurseurs stables. On peut notamment mettre en avant trois méthodes principales pour les préparer (Schéma 32) :

- la méthode dite de Mukayama à partir de dérivés nitrés<sup>39</sup>
- la méthode décrite par Carreira<sup>40</sup>
- la méthode utilisant les chlorures d'hydroximoyle<sup>41</sup>

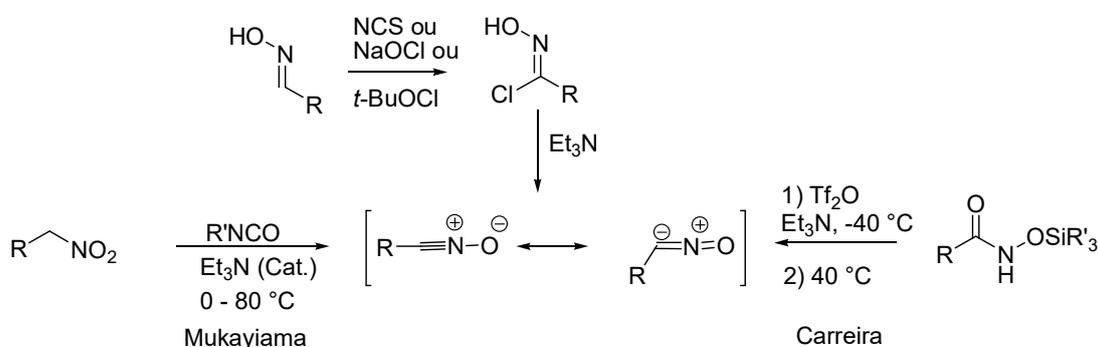


Schéma 32

Ce dipôle une fois formé peut réagir avec différents dipolarophiles comme les alcènes, les alcynes ou les nitriles. Quand le dipolarophile est dissymétrique, deux isomères peuvent être formés et la régiosélectivité est directement influencée par des facteurs stériques et électroniques.

#### III.1.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un dipolarophile glycosylé

La cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un dipolarophile dérivé de sucre a déjà été décrite et nous présenterons ici que quelques exemples. En 1999, Gallos et coll. ont publié une cycloaddition [3+2] avec un glucose protégé possédant une insaturation en position

<sup>39</sup> T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339-5342.

<sup>40</sup> D. Muri, J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 539-541.

<sup>41</sup> a) K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916-3918. b) G. Lee, *Synthesis* **1982**, 508-509.

5. Ils ont isolé les spiro-isooxazolines correspondantes sous forme de deux diastéréoisomères (Schéma 33).<sup>42</sup>

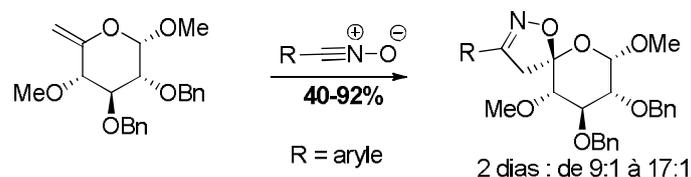


Schéma 33

Chapleur et coll. ont effectué cette cycloaddition avec des *exo*-glycals appauvris notamment par la présence d'un groupe ester sur la double liaison. Ils n'ont pas isolé la spiro-isooxazoline mais un sucre ouvert comportant un isooxazole (Schéma 34).<sup>43</sup>

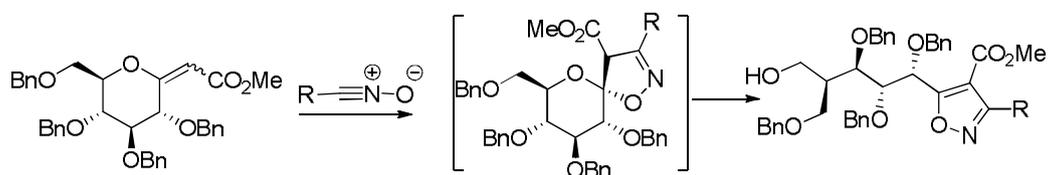


Schéma 34

Nous pouvons également citer les travaux de Bravo et coll. qui ont réalisés cette réaction sur des *exo*-glycals enrichis avec un oxyde de nitrile dérivé du mésityle. Avec ce dipôle, les rendements sont très bons, néanmoins quand un dipôle appauvri est utilisé, la réaction est beaucoup moins performante (Schéma 35).<sup>44</sup>

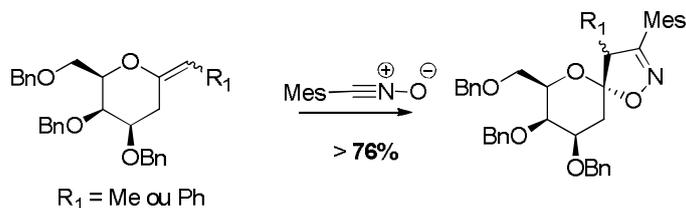


Schéma 35

<sup>42</sup> J. K. Gallos, T. V. Koftis, A. E. Koumbis, V. I. Moustos, *Synlett* **1999**, 6143-6147.

<sup>43</sup> G. Enderlin, C. Taillefumier, C. Didierjean, Y. Chapleur, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2459-2474.

<sup>44</sup> P. A. Colinas, V. Jäger, A. Lieberknecht, R. D. Bravo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1071-1074.

Praly et coll. ont préparé des spiro-isoxazolines par cycloaddition entre un *exo*-glucal protégé et des oxydes de nitriles aromatiques dans le but de préparer des inhibiteurs de la glycogène phosphorylase (Schéma 36).<sup>45</sup>

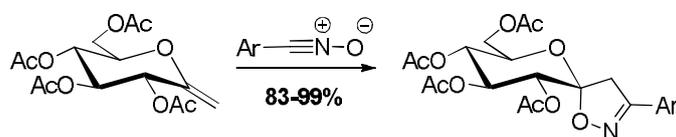


Schéma 36

Ces mêmes auteurs ont effectué cette réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec des oxydes de nitriles aromatiques (formés *in situ* à partir des chlorures d'hydroximoylé aromatiques) avec le gluconitrile protégé sous forme de benzoate (Schéma 37). Les rendements sont globalement bons et le composé déprotégé comportant un 2-naphtyle comme groupe aromatique a présenté une activité intéressante vis-à-vis de la glycogène phosphorylase.<sup>45a,46</sup>

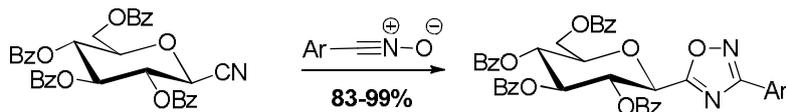


Schéma 37

A notre connaissance, cette réaction n'a pas été effectuée avec des alcynes dérivés de sucres.

### III.2. Vers l'accès aux composés de la famille III

Pour les composés de cette famille, nous nous sommes focalisés, dans un premier temps, sur la cycloaddition [3+2] entre un oxyde de nitrile et un glucosylacétylène. Pour générer l'oxyde de nitrile *in situ*, nous avons choisi d'utiliser les chlorures d'hydroximoylé.

<sup>45</sup> a) M. Bentifa, S. Vidal, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, M. Msaddek, J.-P. Praly, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147. b) M. Bentifa, J. M. Hayes, S. Vidal, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, J.-P. Praly, G. Kizilis, C. Tiraidis, K.-M. Alexacou, E. D. Chrysinia, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, G. Archontis, N. G. Oikonomakos, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.

<sup>46</sup> M. Toth, S. Kun, E. Bokor, M. Bentifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.

### III.2.1 Synthèse des chlorures d'hydroximoyle

Les trois chlorures d'hydroximoyle **97-99** ont été sélectionnés, deux pouvant permettre d'accéder à des inhibiteurs de la glycogène phosphorylase et le troisième conduisant à de potentiels inhibiteurs de la SGLT-2 (Figure 9).

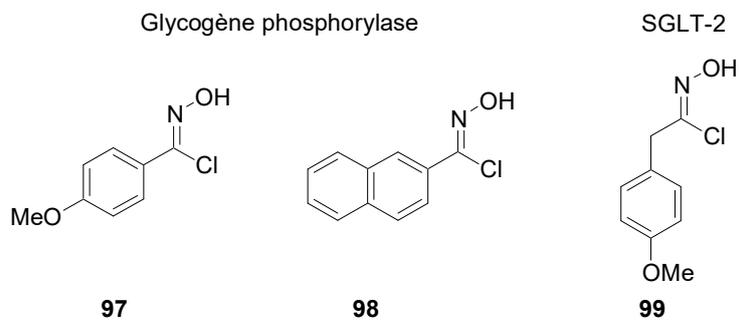


Figure 9

Ces composés sont préparés en deux étapes à partir des aldéhydes correspondants.<sup>47</sup> Tout d'abord, les oximes sont formées par réaction entre les aldéhydes **103-105** et le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de carbonate de sodium (Schéma 38). Les aldoximes **103-105** ont été isolées avec des rendements respectifs de 63, 60, et 88 % et sont suffisamment pures pour être utilisées telles quelles. Ces composés sont ensuite traités par le *N*-chlorosuccinimide (NCS) dans un mélange  $\text{CHCl}_3$ /pyridine à 40°C pour conduire au chlorure d'hydroximoyle **97-99** avec des rendements compris entre 86 et 99% (Schéma 38).

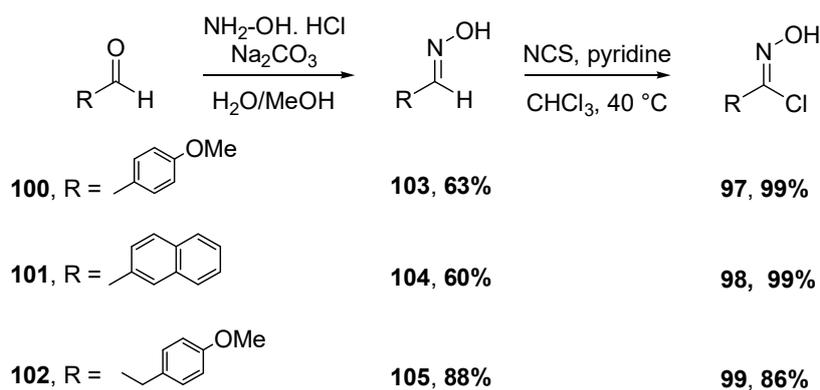


Schéma 38

<sup>47</sup> S. Castellano, D. Kuck, M. Viviano, J. Yoo, F. Lopez-Vallejo, P. Conti, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7663-7677.

### III.2.2. Synthèse de l'éthynyl- $\beta$ -C-glycoside

La méthode la plus directe pour préparer le tétra-*O*-benzyl-1-éthynyl-  $\beta$ -C-glycopyranose est une séquence en deux étapes voire trois étapes à partir de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-d-gluconolactone **107**. Cette dernière a été préparée à partir du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-d-glucose **106** par traitement par un mélange d'anhydride acétique et de DMSO avec un rendement de 65% (Schéma 39).

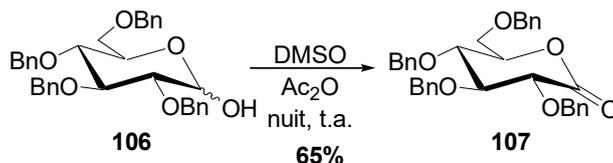


Schéma 39

L'addition de l'acétylénure de magnésium sur la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-d-gluconolactone **107** à 0°C puis la réduction l'hémiacétal intermédiaire brut par le triéthylsilane en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> a conduit au composé attendu **108** avec un faible rendement de 24% (Schéma 40). Le spectre RMN <sup>1</sup>H présente un doublet de doublet pour le signal du proton H-1 avec notamment une constante de couplage de 8,2 Hz correspondant à la <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> caractéristique de l'anomère  $\beta$ . A ce stade, nous n'avons pas cherché à optimiser ce rendement.

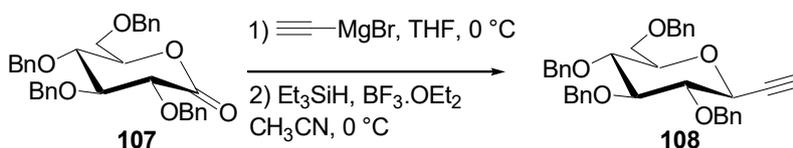


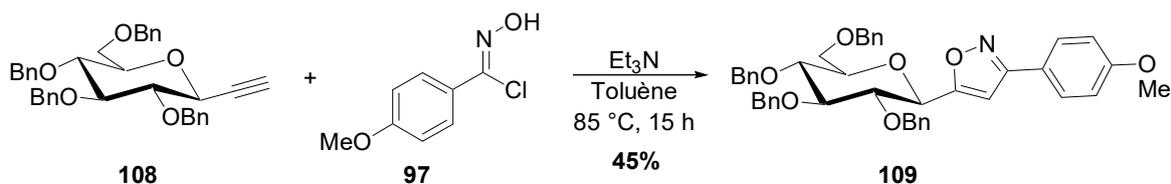
Schéma 40

Disposant des deux partenaires, les cycloadditions dipolaire-1,3 ont ensuite été étudiées.

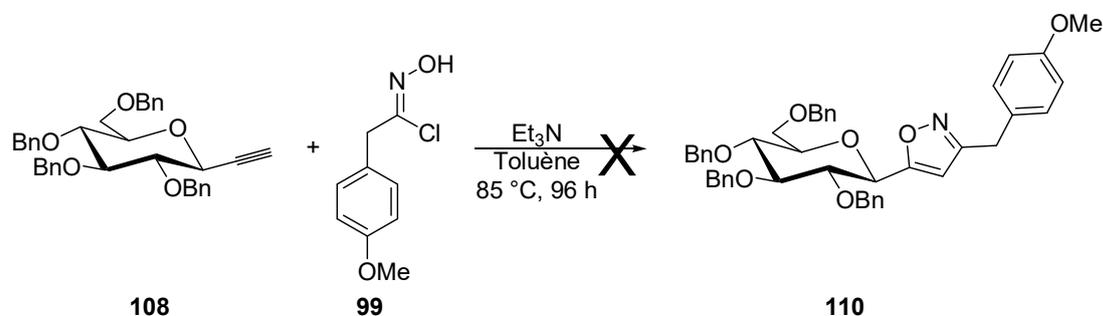
### III.2.3. Cycloaddition [3+2]

Les premiers essais de cycloaddition [3+2] ont été entrepris avec le chlorure d'hydroximoylé comportant le *p*-méthoxyphényle **97**. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'oxyde de nitrile est généré *in situ* par l'ajout de triéthylamine. La réaction a été effectuée dans le toluène à 85 °C pendant 15 h en utilisant 1,1 équivalent du précurseur de l'oxyde de nitrile par rapport au dipolarophile. Après traitement et purification par chromatographie, un produit principal a été isolé (Schéma 41). L'analyse RMN <sup>1</sup>H montre que le produit obtenu est bien celui attendu.

En effet, elle révèle la présence d'un singulet à 6,54 ppm correspondant au proton H-4 de l'isooxazole, mais également un doublet à 4,18 ppm correspondant au proton anomérique H-1 avec une grande constante de couplage  $^3J_{H1-H2}$  de 10,6 Hz qui est caractéristique de l'anomère  $\beta$ . De plus, la présence d'un singulet à 3,86 ppm représentant 3 hydrogènes indique la présence du méthoxy du cycle aromatique. Le déplacement chimique de 6,54 ppm pour l'hydrogène H-4 du cycle isooxazole plaide pour la formation d'un isooxazole 3,5-disubstitué. Le composé a été isolé avec un rendement non optimisé de 45%.



Dans un second temps, la cycloaddition [3+2] a été testée avec la chlorooxime **99** comportant un méthylène entre l'aromatique et la fonction chlorure d'hydroximoyle dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 42). Après 96 h à 85 °C, aucune trace de produit n'a été détectée sur le spectre RMN  $^1H$  du produit brut.



La réaction a été alors menée dans les mêmes conditions que celles décrites pour la cycloaddition avec les gluconitriles décrite par Praly et coll.<sup>45</sup> à savoir en utilisant un large excès de chlorure d'hydroximoyle et de triéthylamine et en additionnant très lentement à l'aide d'un pousse-seringue une solution de triéthylamine dans le toluène. Le milieu réactionnel est ensuite agité 24 h au reflux du toluène. Après concentration de la réaction, l'analyse par RMN  $^1H$  du brut laisse à penser que le produit a pu être formé. En effet, sur le spectre un singulet autour 6,5

ppm est visible qui pourrait correspondre au signal du proton H-4 de l'isooxazole. Cependant la purification par chromatographie sur silice n'a pas permis d'isoler le composé attendu **110**.

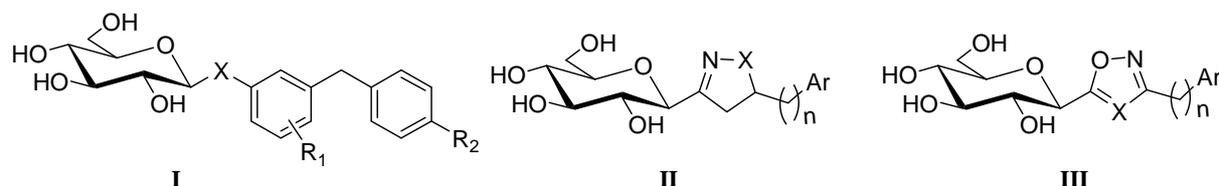
Afin de former ce produit, il sera certainement nécessaire de forcer les conditions opératoires en utilisant une activation micro-onde par exemple.

En résumé, nous avons montré dans ce chapitre exploratoire qu'il était possible de former des précurseurs d'inhibiteurs de la SGLT-2 soit par couplage entre un organolithien issu d'un aglycone complexe et un galactonitrile (famille **I**, molécule **91**), soit par cycloaddition [3+2] entre un chlorure d'hydroximoyle et l'éthynylglucose tétrabenzylé (famille **III**, dérivé **109**) soit par condensation du chlorhydrate d'hydroxylamine sur une cétone  $\alpha\beta$  insaturée ce qui a conduit aux 2-isooxazolines **96**. Ces résultats encourageants doivent cependant être optimisés.

## **CONCLUSION GENERALE**

Cette thèse s'inscrit dans un projet plus général de recherche qui concerne la synthèse de C-glycoconjugués ayant des propriétés biologiques.

L'objectif de cette thèse était de préparer des C-glycoconjugués *via* des précurseurs céto-C-glycosides, synthons de molécules plus complexes, inhibiteurs de SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase appartenant à trois familles (Schéma 1)



**Schéma 1**

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de la formation de céto-C-glycosides selon une voie d'accès originale qui met en jeu l'addition d'organométalliques (organomagnésiens, organolithiens ou organozinciniques) sur des glyconitriles issus du glucose, du galactose ou du mannose.

Pour cela, la réactivité de glyconitriles totalement protégés sous forme d'éthers benzyliques vis-à-vis d'organozinciniques activés a été étudiée permettant d'isoler différentes cétones fonctionnalisées ou insaturées C-glycosylés avec de bons rendements. Nous avons montré pour ces dernières qu'elles étaient de bons partenaires pour la réaction de méthathèse.

Lorsque les glyconitriles tétrabenzylés sont opposés à des organomagnésiens, un mélange de composé attendu et de glycal issu de l'élimination du benzyloxy en position 2 est observée. Pour limiter cette réaction d'élimination, la synthèse des cyanoglycosides tribenzylés présentant un hydroxyle libre en position 2 à partir des 1,2-di-O-acétyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-glycopyranose a été réalisée. En série galactose cette préparation est aisée alors qu'en série glucose elle souffre de la formation du cyanoéthylidène correspondant dont le réarrangement en gluconitrile a été optimisé.

En présence, d'organolithiens, les 2-hydroxyglyconitriles permettent d'obtenir de meilleurs rendements qui sont généralement observés avec les dérivés du galactose.

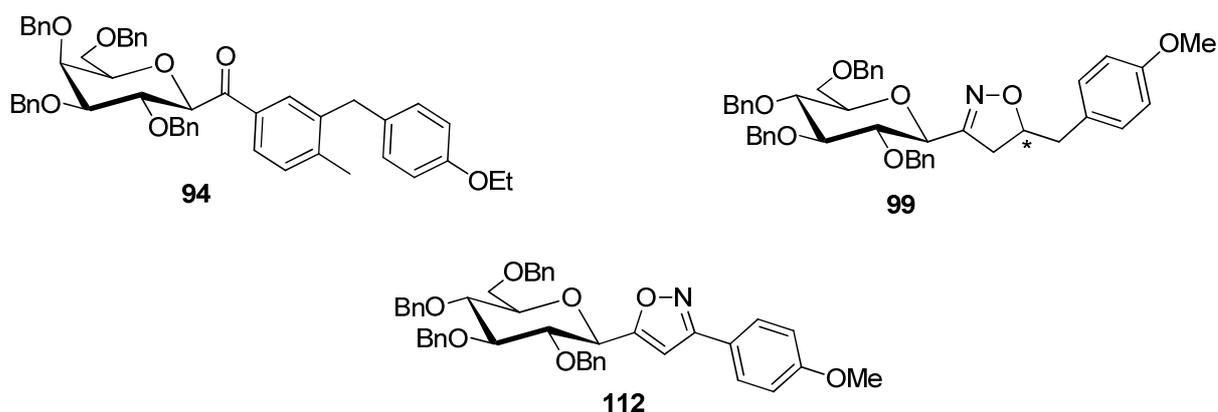
Globalement, la méthode pour préparer ces céto-C-glycosides que nous avons mise au point est compétitive par rapport aux méthodes existantes.

Dans la deuxième partie de ce travail, une étude de fonctionnalisation de la fonction cétonique (formation de méthylène, du gem difluoré, réduction en alcool...) a été entreprise sur un substrat modèle dans le but de transposer ces divers acquis pour la synthèse de composés plus complexes précurseurs d'inhibiteurs de SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase.

Nous avons pu isoler le dérivé méthylène après hydrogénolyse. Nous avons également montré qu'il était possible de déprotéger les éthers benzylés tout en conservant la fonction cétone. Enfin, pour le moment, seules des traces de composés monofluoro ou *gem*-difluorométhylène C-glycosides ont été observés. Dans le cas des dérivés monofluorés, une méthodologie moins directe consistant à transformer l'hydroxyle en meilleur groupement partant, de type mésylate par exemple devrait permettre de réaliser cette fluoration.

La troisième partie a été consacrée à une étude exploratoire pour la synthèse de C-glycoconjugués plus complexes comme potentiels inhibiteurs de la SGLT-2 ou de la glycogène phosphorylase, nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2.

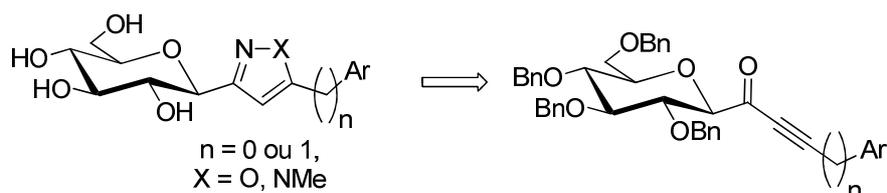
Ainsi avons nous montré la possibilité de former le composé **94** (famille **I**) par couplage entre un organolithien issu d'un aglycone complexe et un galactonitrile, soit par cycloaddition [3+2] entre un chlorure d'hydroximoyle et l'éthynylglucose tétrabenzylé (famille **III**, dérivé **112**) soit par condensation du chlorhydrate d'hydroxylamine sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée ce qui a conduit aux 2-isooxazolines **99**. Ces résultats encourageants doivent cependant être optimisés avant d'être généralisés.



**Figure 1**

Pour la famille **I**, l'addition nucléophile des dérivés lithiés des aglycones sur le gluconitrile n'a pas permis d'isoler les cétones intermédiaires et ceci est à ce jour non expliqué ; des essais supplémentaires devront être réalisés pour accéder à ces cétones intermédiaires clés.

Pour la famille **II**, bien que nous ayons validé la stratégie de synthèse, un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu et il serait plus intéressant de tenter la même réaction de construction de cycle sur une ynone qui n'a jamais pu être obtenue pour le moment par addition d'un alcynure sur un glyconitrile (Schéma 2).



**Schéma 2**

Enfin, pour la famille **III**, les premiers résultats sont prometteurs et la variation du groupe aromatique devrait permettre d'accéder un certain nombre de molécules intéressantes.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## Experimental part

Dichloromethane, tetrahydrofuran, toluene and ether are dried over column of alumina column (Glass Technology GTS 100). Dry methanol, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, dimethylsulfoxide and pyridine were distilled over  $\text{CaH}_2$ . Triethylamine was distilled over KOH.

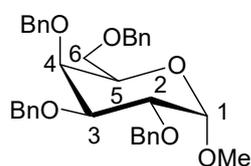
High resolution mass spectroscopy (HRMS) was carried out with Waters Micromass GCT Premier Device.

Column chromatographies were carried out on Merck silica gel (Kieselgel 60). Optical rotations were performed with JASCO P-2000 Polarimeter at 589 nm. Melting points were carried out on Barnstead Electrothermal IA9300.

NMR spectra of  $^1\text{H}$  (200 MHz or 400 MHz),  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  were carried out on Bruker device AVANCE 400 and DPX 200 and trimethylsilane (TMS) was used as reference for proton and carbon, and  $\text{CFC}_3$  for fluorine. Chemical shifts ( $\delta$ ) were indicated in parts per million (ppm). Coupling constants were assigned in hertz (Hz) multiplicity were indicated as follows: singlet (s), broad singlet (bs), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m), doublet of doublet (dd), doublet of quadruplet (dq), doublet of multiplet (dm), doublet of doublet of doublet (ddd).

## Chapter II

### Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-galactopyranose **3**<sup>1</sup>

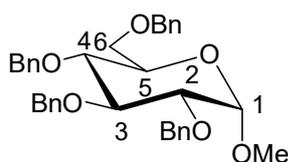


$C_{35}H_{38}O_6$   
 $M = 554.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Slightly yellow oil  
 $R_f = 0.48$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

Under argon, to a solution of methyl  $\alpha$ -D-galactopyranose (10.3 g, 52.8 mmol) in dry DMF (200 mL) at 0°C was added sodium hydride (60 % in oil, 12.7 g, 318 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min before cooling down further to 0°C. Benzyl bromide (55.1 g, 318 mmol) was then added and the solution was stirred at room temperature overnight. Reaction was stopped with water (200 mL) and the resulting solution was extracted with ether (4 times). The combined organic phases were dried and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→80:20) to afford the compound **3** (27.5 g, 49.6 mmol, 94 %) as a slightly yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.48-3.54 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.84-3.96 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 3.5 Hz, H<sub>2</sub>), 4.37 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.43 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 3.5 Hz, H<sub>1</sub>), 4.68 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.73 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.85 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.95 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 7.15-7.43 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

### Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranose **4**<sup>2</sup>



$C_{35}H_{38}O_6$   
 $M = 554.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Slightly yellow oil  
 $R_f = 0.2$  (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

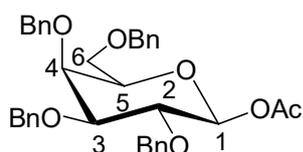
<sup>1</sup> N. Lanau, C. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6260-6270.

<sup>2</sup> D. J. Cox, G. P. Singh, A. J. A. Watson, A. J. Fairbanks, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4624-4642.

Following the same procedure as for **3**, methyl  $\alpha$ -D-glucopyranose (11 g, 56.6 mmol) led to the compound **4** (26.4 g, 47.6 mmol, 84 %) as a slightly yellow oil after purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→80:20).

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 3.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.60-3.80 (m, 4H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 3.97 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = ^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 9.5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.45 (d, 2H,  $^2J = 11.8$  Hz, 2CHHPh), 4.61 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 3.5$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.66 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.83 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.98 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 7.10-7.42 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),

### 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranose **7**<sup>3</sup>



$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$

$M = 582.68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.45$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

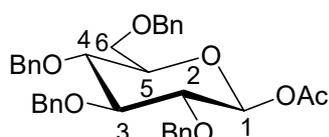
To a solution of **3** (19.1 g, 34.4 mmol) in acetic acid (65 mL) was added an aqueous  $\text{H}_2\text{SO}_4$  solution 10% (10 mL) and the mixture was heated at  $110^\circ\text{C}$  for 3h, then overnight at room temperature. The mixture reaction was extracted with ethyl acetate and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by column chromatography to lead to the 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranose (10.5 g, 19.4 mmol, 56 %).

To a solution of this latter (6.5 g, 12.0 mmol) in dry dichloromethane (55 mL) at room temperature, were successively added triethylamine (8.4 mL) and acetic anhydride (2 mL). After being stirred for 2h at r.t., the reaction mixture was quenched with methanol (5 mL). The organic solvents were evaporated. The solid residue was recrystallized (EtOAc/hexane) to afford the compound **7** (4.57 g, 7.85 mmol, 65 %) as a white solid then, the filtrate was concentrated and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1→8:2) to afford the compound **7** (1.52 g, 2.60 mmol, 22 %) as a white solid.

<sup>3</sup> S. S. Kulkarni, J Gervay-Hague, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5765-5768.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.54-3.61 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 3.62-3.72 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_5$ ), 3.95 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = ^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8.1$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.97-4.02 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.39 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.44 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.63 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.74 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.85 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.94 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 5.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 8.1$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 7.24-7.35 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -d-glucopyranose **8**<sup>4</sup>**



$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$

$M = 582.68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Slightly yellow oil

$R_f = 0.42$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

**Procedure A:** To a solution of **4** (9.66 g, 17.4 mmol) in acetic acid (24 mL) was added an aqueous solution of  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10% (4.2 mL) and the mixture was heated at  $110^\circ\text{C}$  for 3h, then overnight at room temperature. The solid was filtered, washed with water and ethanol to lead to lactol **6** (7.81 g, 14.4 mmol, 83 %).

**Procedure B:** To a solution of the lactol **6** (7.8 g, 14.4 mmol) in dry dichloromethane (75 mL) at room temperature, were successively added triethylamine (8 mL) and acetic anhydride (2 mL). After being stirred overnight at r.t., the reaction mixture was quenched with methanol (5 mL). The organic solvents were evaporated. The solid residue was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1 $\rightarrow$ 8:2) to afford the compound **8** (7.98 g, 13.7 mmol, 95 %) as a slightly yellow oil.

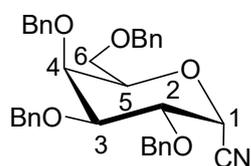
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.57 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6a} = 3.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6b} = 2.3$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 8.1$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.70-3.75 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 3.71 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = ^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 8.8$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.72 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = ^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 8.8$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 4.47 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.52 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.63 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.74 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.78 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.89 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 5.60 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}-\text{H}_2} = 8.1$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 7.24-7.32 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

<sup>4</sup> J. Gervay, M. J. Hadd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6961-6967.

## 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -d-galactopyranosyl cyanide **9a** and 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -d-galactopyranosyl cyanide **9b**

Under argon, to a solution of compound **7** (6.0 g, 10.3 mmol) and trimethylsilyl cyanide (4.09 g, 41.2 mmol) in dry acetonitrile (105 mL) was added Zn(OTf)<sub>2</sub> (185 mg, 0.51 mmol) in one portion at r.t. After being stirred for 1 h at r.t., a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (3 times). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1→8:2) to afford the two separable anomers **9a** and **9b**, in quantitative yield ( $\alpha/\beta$  ratio: 45/55).

-  $\alpha$  anomer **9a**:



C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>

M = 549.66 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

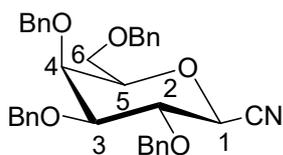
R<sub>f</sub> = 0.61 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.48 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 7.2 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.6 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.82 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.5 Hz, H<sub>3</sub>), 3.96-3.99 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 6.0 Hz, H<sub>2</sub>), 4.41 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.69 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 6.0 Hz, H<sub>1</sub>), 4.77 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.85 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.86 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.92 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, CHHPh), 7.23-7.37 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  67.6 (C-1), 68.0 (C-6), 73.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.0 (C-4 and C-5), 75.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.1 (C-2), 80.3 (C-3), 115.8 (CN), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (2C, C<sub>qAr</sub>).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 57.6 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

-  $\beta$  anomer **9b**:



$C_{35}H_{35}NO_5$   
 $M = 549.66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 White solid  
 $R_f = 0,36$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.49 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H6a-H5} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_{6a}$ ), 3.51-3.59 (m, 3H,  $H_3$ ,  $H_4$  and  $H_{6b}$ ), 3.93 (d, 1H,  $^3J_{H5-H6b} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_5$ ), 4.02 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $H_1$ ), 4.17 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H2-H1} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.41 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.48 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.72 (d, 1H,  $^2J = 11.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.75 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.89 (s, 2H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.94 (d, 1H,  $^2J = 11.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 7.25-7.38 (m, 20H,  $H_{Ar}$ ).

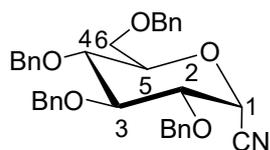
$^{13}\text{C NMR}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.9 (C-1), 68.3 (C-6), 72.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.0 (C-2), 76.2 (C-4), 78.2 (C-5), 82.9 (C-3), 116.8 (CN), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.6 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.7 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.9 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.0 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.4 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.5 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{qAr}$ ).

$[\alpha]_D^{25} = +28.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl cyanide **10a** and 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl cyanide **10b**

Following the same procedure as previously, reaction between acetate **8** (3 g, 5.15 mmol) and trimethyl silylcyanide (2 mL, 15.9 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) in presence of  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (105 mg, 0.289 mmol) led to anomer  $\beta$  **10b** (423 mg, 0.77 mmol, 15 %), anomer  $\alpha$  **10a** (212 mg, 0.386 mmol, 8 %) and a mixture of both anomers **10** (1.6 g, 2.91 mmol, 57 %).

-  $\alpha$  anomer **10a**:



$C_{35}H_{35}NO_5$   
 $M = 549.66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 Colorless oil  
 $R_f = 0.56$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

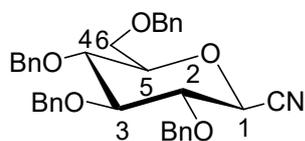
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (dd, 1H,  $^3J_{H4-H5} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H4-H3} = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $H_4$ ), 3.65 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 11.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H6a-H5} = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $H_{6a}$ ), 3.66 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H2-H1} = 6.0$

Hz, H<sub>2</sub>), 3.74 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 3.4 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.82 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 1.8 Hz, H<sub>5</sub>), 3.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 9.2 Hz, H<sub>3</sub>), 4.44 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPH), 4.50 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, CHHPH), 4.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPH), 4.61 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 6.0 Hz, H<sub>1</sub>), 4.63 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPH), 4.79 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPH), 4.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, CHHPH), 4.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, CHHPH), 4.95 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, CHHPH), 7.10-7.17 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.26-7.40 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67.0 (C-1), 67.9 (C-6), 73.6, (CH<sub>2</sub>Ph), 74.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.2 (C-5), 76.3 (C-2), 77.2 (C-4), 83.2 (C-3), 115.4 (CN), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 137.2 (C<sub>qAr</sub>), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 45.5 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

- β anomer **10b**:



C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>

M = 549.66 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

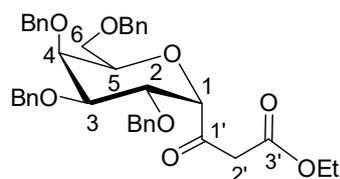
R<sub>f</sub> = 0.61 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.43 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 1.8 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 8.6 Hz, H<sub>3</sub>), 3.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 8.6 Hz, H<sub>4</sub>), 3.68-3.73 (m, 2H, H<sub>5</sub> and H<sub>6b</sub>), 3.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 8.6 Hz, H<sub>2</sub>), 4.05 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.9 Hz, H<sub>1</sub>), 4.54 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, CHHPH), 4.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, CHHPH), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, CHHPH), 4.81 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, CHHPH), 4.84-4.92 (m, 3H, CHHPH), 4.95 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, CHHPH), 7.12-7.18 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.24-7.40 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67.7 (C-1), 68.3 (C-6), 73.8, (CH<sub>2</sub>Ph), 75.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.9 (2C, CH<sub>2</sub>Ph), 77.1 (C-4), 79.8 (C-2), 80.1 (C-5), 85.7 (C-3), 116.9 (CN), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 137.0 (C<sub>qAr</sub>), 137.8 (2C, C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>).

**Zinc activation:** Zn dust (10 g) was suspended in a 3N aqueous HCl solution (20 mL) after being stirred vigorously for 30 minutes, stopped the stirring and decanted the liquid. Repeated the washings again with 3N HCl (2 × 20 mL), distilled water (3 × 20 mL), ethanol (3 × 20 mL) and finally with ether (3 × 20 mL). The resulted wet Zn was dried under vacuum to get the activated Zn which was stored under Ar).

**Ethyl-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-oxopropanoate **11a****



$C_{39}H_{42}O_8$

$M = 638.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.42$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

A stirred suspension of activated zinc (209 mg, 3.18 mmol) in THF (4 mL) was heated at 70°C for 15 minutes. To this stirred suspension, 25  $\mu\text{L}$  of ethyl bromoacetate was added and refluxed for 20 minutes. 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl cyanide **9a** (250 mg, 0.455 mmol) in THF (0.6 mL) was added in one portion under reflux conditions followed by slow addition of ethyl bromoacetate (228  $\mu\text{L}$ , 2.28 mmol) over 45 minutes and stirred for another 15 minutes under reflux conditions. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with slow addition of a 3N aqueous HCl solution (2.5 mL), stirred for 1 hour, diluted with ether (10 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 mL), brine (5 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated to afford crude product. The crude residue was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1) to afford the compound **11a** (238 mg, 82 %) as a colorless oil.

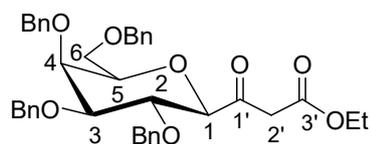
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (t, 3H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.55 (d, 1H,  $^2J_{\text{H}2'\text{a}-\text{H}2'\text{b}} = 16.9$  Hz,  $\text{H}_{2'\text{a}}$ ), 3.66-3.70 (m, 1H,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.72 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}6\text{b}-\text{H}6\text{a}} = 11.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}6\text{b}-\text{H}5} = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 3.80 (d, 1H,  $^2J_{\text{H}2'\text{b}-\text{H}2'\text{a}} = 16.9$  Hz,  $\text{H}_{2'\text{b}}$ ), 3.93 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}5-\text{H}6\text{b}} = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{6\text{b}}$   $^3J_{\text{H}5-\text{H}6\text{a}} = 2.5$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.99 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 3.0$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.02 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}3} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}1} = 3.0$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.15 (q, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.33 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 2.5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 4.34 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.44 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.47 (d, 2H,  $^2J = 11.9$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.49-4.53 (m, 3H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 7.14-7.20 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23-7.35 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 47.5 (C-2'), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.4 (C-6), 71.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.1 (C-1), 73.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.9 (C-4), 74.3 (C-2), 75.1 (C-5), 77.2 (C-3), 127.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.0 (2C,  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 167.5 (C-3'), 204.1 (C-1').

HRMS (CI): Calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 639.2958, found: 639.3039.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.6$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Ethyl 3-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-oxopropanoate 11b<sup>5</sup>**



$\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_8$

$M = 638.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.5$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the same procedure as previously, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl cyanide **9b** (500 mg, 0.91 mmol) led to keto-ester **11b** (508 mg, 0.795 mmol, 87 %) after purification by column chromatography as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.54-3.59 (m, 5H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_6$  and  $\text{H}_2$ '), 3.62 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2.8$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.87 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.5$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.93-3.97 (m, 1H and  $\text{H}_5$ ), 4.08 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.11 (dq, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^2J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.43 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.47 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.71 (d, 1H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.73 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.75 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.80 (d, 1H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 4.96 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $\text{CHHPh}$ ), 7.24-7.35 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

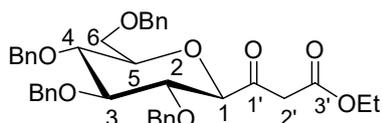
$^{13}\text{C}$  NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 46.1 (C-2'), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.7 (C-6), 72.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 (C-1), 75.6 (C-4), 77.2 (C-2), 82.6 (C-5), 84.0 (C-3), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),

<sup>5</sup> Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979-6994.

128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 167.1 (C-3'), 199.2 (C-1').

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.6$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**Ethyl 3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-oxopropanoate **12****



C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>

M = 638.74 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

*R<sub>f</sub>* = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the same procedure as previously, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-*D*-glucopyranosyl cyanide **10b** (180 mg, 0.91 mmol) led to keto-ester **12** (178 mg, 0.279 mmol, 85 %) after purification by column chromatography as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.51 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H4</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H6b</sub> = 4.0 Hz, H<sub>6b</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H6a</sub> = 2.3 Hz, H<sub>5</sub>), 3.61 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H2'a-H2'b</sub> = 10.1 Hz), 3.64 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H2'b-H2'a</sub> = 10.1 Hz), 3.64-3.80 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>), 3.93 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H2</sub> = 9.4 Hz, H<sub>1</sub>), 4.16 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.50-4.60 (m, 3H, CHHPh), 4.69 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, CHHPh), 4.73 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, CHHPh), 4.78-4.94 (m, 3H, CHHPh), 7.10-7.38 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 46.6 (C-2'), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.8 (C-3), 79.0 (C-4), 79.2 (C-5), 82.4 (C-1), 86.4 (C-2), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 167.2 (C-3'), 199.6 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 661.2772, found: 661.2766.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.9$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Addition of Allyl zinc reagents to the 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylglycopyranosyl cyanide:

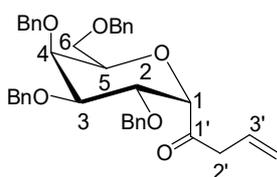
**General procedure of addition of organozinc reagents:** To a stirred suspension of activated zinc (5 eq.) in dry THF (1 mL/0.18-0.2 mmol of glyconitrile) was added dropwise allyl bromide (4.95 eq) and the solution was heated at 70°C for 1.5 h. The glyconitrile (1 eq.) in dry THF (1 mL/0.18-0.2 mmol of glyconitrile) was added and the solution was stirred for 1.5 h at this temperature. After complete conversion (TLC), the solution was cooled to room temperature before quenching with an aqueous 3N HCl solution. The solution was stirred for 30 minutes and diluted with diethyl ether. After separation of the two layers, the aqueous one was extracted two times with diethyl ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford the crude residue.

### General procedure for two-step sequence: addition of allyl zinc reagents–isomerization.

For the addition step, the general procedure described previously was followed. The crude residue was then taken in THF (1 mL/0.15 mmol) and triethylamine (1mL/0.35 mmol) was added at room temperature. The solution was stirred for 1.5 h and the solvents were removed. The crude product was purified by column chromatography.

With 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -d-galactopyranosyl cyanide **9a** (100 mg, 0.182 mmol), the crude residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1) to afford the ketones **13** (6 mg, 6%), **14** (6 mg, 6%) and **15** (43 mg, 40 %).

### 1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-3-en-1-one **13**



C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 592.72 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.63 (cyclohexane/EtOAc, 8:2).

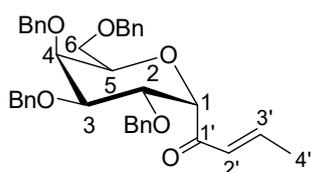
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.36 (dddd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H2'a-H2'b</sub> = 18.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2'a-H3'</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H2'a-H4'a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>H2'a-H4'b</sub> = 1.2 Hz, H<sub>2'a</sub>), 3.48 (dddd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H2'b-H2'a</sub> = 18.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2'b-H3'</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H2'b-H4'a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>H2'b-H4'b</sub> = 1.2 Hz, H<sub>2'b</sub>), 3.71 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 2.8 Hz, H<sub>6a</sub>),

3.72-3.74 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 3.94 (dd, 1H,  $^3J_{H5-H6a} = 4.5$  Hz,  $^3J_{H5-H6a} = 2.8$  Hz, H<sub>5</sub>), 4.00-4.03 (m, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>), 4.04 (dd, 1H,  $^3J_{H4-H3} = 5.8$  Hz,  $^3J_{H4-H5} = 2.8$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.26 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 2.7$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.38 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPH), 4.43 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPH), 4.42- 4.53 (m, 5H, CHHPH), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPH), 5.07 (dddd, 1H,  $^3J_{H4'b-H3'} = 17.2$  Hz,  $^2J_{H4'b-H4'a} = 2.0$  Hz,  $^4J_{H4'b-H2'a} = ^4J_{H4'b-H2'b} = 1.2$  Hz, H<sub>4'b</sub>), 5.15 (dddd, 1H,  $^3J_{H4'a-H3'} = 10.3$  Hz,  $^2J_{H4'a-H4'b} = 2.0$  Hz,  $^4J_{H4'a-H2'a} = ^4J_{H4'a-H2'b} = 1.2$  Hz, H<sub>4'a</sub>), 5.95 (dddd, 1H,  $^3J_{H3'-H4'b} = 17.2$  Hz,  $^3J_{H3'-H4'a} = 10.3$  Hz,  $^3J_{H3'-H2'a} = 7.1$  Hz,  $^3J_{H3'-H2'b} = 6.8$  Hz, H<sub>3'</sub>), 7.14-7.35 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

HRMS (CI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 593.2903, found: 593.2923.

$[\alpha]_D^{25} = +41.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(2E)-1-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-2-en-1-one 14**



C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 592.72 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

*R<sub>f</sub>* = 0.42 (cyclohexane/EtOAc, 8:2).

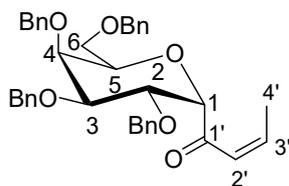
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.87 (dd, 3H,  $^3J_{H4'a-H3'} = 6.8$  Hz,  $^4J_{H4'a-H2'} = 1.5$  Hz, H<sub>4'</sub>), 3.70 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 11.5$  Hz,  $^3J_{H6a-H5} = 3.1$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.70-3.74 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.96-4.02 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6b</sub>), 4.05 (dd, 1H,  $^3J_{H4-H5} = 5.5$  Hz,  $^3J_{H4-H3} = 2.8$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.37 (d, 1H  $^3J_{H1-H2} = 2.8$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.39 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPH), 4.43- 4.50 (m, 2H, H<sub>5</sub>, CHHPH), 4.50-4.55 (m, 7H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, 5 x CHHPH), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPH), 6.66 (dq, 1H,  $^3J_{H2'-H3'} = 15.6$  Hz,  $^3J_{H2'-H4'a} = 1.5$  Hz, H<sub>2'</sub>), 6.97 (dq, 1H,  $^3J_{H3'-H2'} = 15.6$  Hz,  $^3J_{H3'-H4'a} = 6.8$  Hz, H<sub>3'</sub>), 7.13-7.22 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.35 (m, 17H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  18.4 (C-4'), 65.8 (C-6), 72.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (2C, CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (C-4), 73.9 (CH<sub>2</sub>Ph, C-1), 75.0 (C-5), 75.1 (C-3), 77.1 (C-2), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (C-2'), 128.3 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (2C, C<sub>qAr</sub>), 138.6 (C<sub>qAr</sub>), 144.0 (C-3'), 198.3 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 615.2717, found: 615.2711.

$[\alpha]_D^{25} = +39.2$  (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

**(2Z)-1-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-2-en-1-one 15**



C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 592.72 g.mol<sup>-1</sup>

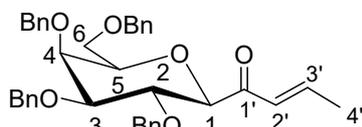
Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.45 (cyclohexane/EtOAc, 8:2).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.14 (dd, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H4'a-H3'</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4'a-H2'</sub> = 1.8 Hz, H<sub>4'</sub>), 3.72 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 3.0 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.71-3.76 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.97-4.02 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>6b</sub>), 4.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 2.8 Hz, H<sub>1</sub>), 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, CHHPh), 4.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 2.8 Hz, H<sub>2</sub>), 4.47 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.49- 4.54 (m, 5H, CHHPh), 4.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 6.29 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H2'</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'a</sub> = 7.3 Hz, H<sub>3'</sub>), 6.61 (dq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2'-H3'</sub> = 11.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H2'-H4'a</sub> = 1.8 Hz, H<sub>2'</sub>), 7.15-7.36 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 36.2 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(2E)-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-2-en-1-one 16**



C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 592.72 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.26 (cyclohexane/EtOAc, 85:15)

Following the two-step procedure, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-d-galactopyranosyl cyanide **9b** (202.5 mg, 0.368 mmol) afforded the ketone **16** (132.2 mg, 0.223 mmol, 61 %) after column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90:10→85:15) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.83 (dd, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H4'a-H3'</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4'a-H2'</sub> = 1.8 Hz, H<sub>4'</sub>), 3.56-3.63 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.65 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.5 Hz, H<sub>1</sub>), 3.98 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.4 Hz, H<sub>2</sub>), 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.42 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.47 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.74-4.78 (m, 2H, CHHPh), 4.97 (d, 1H, <sup>2</sup>J =

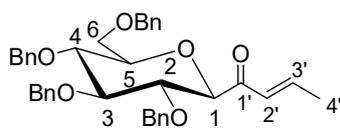
11.5 Hz, CHHPh), 6.35 (dq, 1H,  $^3J_{H2'-H3'} = 15.8$  Hz,  $^3J_{H2'-H4'a} = 1.8$  Hz, H<sub>2'</sub>), 7.03 (dq, 1H,  $^3J_{H3'-H2'} = 15.8$  Hz,  $^3J_{H3'-H4'a} = 6.9$  Hz, H<sub>3'</sub>), 7.20-7.40 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.4 (C-4'), 68.7 (C-6), 72.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.0 (C-4), 74.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.9 (C-2), 77.7 (C-5), 82.5 (C-1), 84.5 (C-3), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128. (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub> and C-2'), 128.6 (4C, CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 139.0 (C<sub>qAr</sub>), 145.2 (C-3'), 194.8 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 593.2898, found: 593.2891.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12.0 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(2E)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-2-en-1-one 17**



C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 592.72 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.48 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the two-step procedure, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-*D*-glucopyranosyl cyanide **10b** (145 mg, 0.264 mmol) afforded the ketone **17** (90.8 mg, 0.153 mmol, 58 %) after column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→90:10) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.87 (dd, 3H,  $^3J_{H4'a-H3'} = 6.9$  Hz,  $^4J_{H4'a-H2'} = 1.8$  Hz, H<sub>4'</sub>), 3.53 (ddd, 1H,  $^3J_{H5-H4} = 9.6$  Hz,  $^3J_{H5-H6a} = 4.5$  Hz,  $^3J_{H5-H6b} = 2.0$  Hz, H<sub>5</sub>), 3.58-3.80 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>), 4.02 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 9.4$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz, CHHPh), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz, CHHPh), 4.60 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.70 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 10.8$  Hz, CHHPh), 4.87 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 4.92 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 6.40 (dq, 1H,  $^3J_{H2'-H3'} = 15.6$  Hz,  $^4J_{H2'-H4'} = 1.8$  Hz, H<sub>2'</sub>), 7.02 (dq, 1H,  $^3J_{H3'-H2'} = 15.6$  Hz,  $^3J_{H3'-H2'} = 6.9$  Hz, H<sub>3'</sub>), 7.12-7.22 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.36 (m, 16H, H<sub>Ar</sub>).

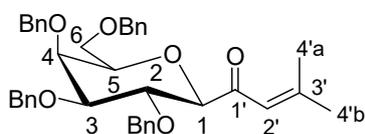
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.6 (C-4'), 69.0 (C-6), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.0 (C-3), 79.5 (C-4), 79.6 (C-2 or C-5), 81.4 (C-1), 86.8 (C-2 or C-5), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>),

128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (C-2'), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 145.1 (C-3'), 194.7 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 615.2717, found: 615.2703.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 25.1 (*c* 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 1-(3,4,5-tris(benzyloxy)-6-phenoxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methylbut-2-en-1-one 18



C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>

M = 606.74 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.45 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the two-step procedure, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-d-galactopyranosyl cyanide **9b** (150 mg, 0.273 mmol) afforded ketone **18** (88 mg, 0.145 mmol, 53 %) after column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→90:10) as a colorless oil.

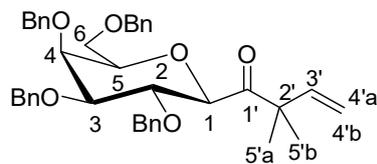
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.87 (d, 3H, <sup>4</sup>J<sub>H4'a-H2'</sub> = 1.2 Hz, H<sub>4'a</sub>), 2.18 (d, 3H, <sup>4</sup>J<sub>H4'b-H2'</sub> = 1.2 Hz, H<sub>4'b</sub>), 3.57-3.61 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.6 Hz, H<sub>1</sub>), 3.98 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.5 Hz, H<sub>2</sub>), 4.41 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.47 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.75 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.76 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, CHHPh), 4.97 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 6.33 (sept, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H2'-H4'a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>H2'-H4'b</sub> = 1.2 Hz, H<sub>2'</sub>), 7.20-7.38 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.5 (C-4'a or C-4'b), 28.2 (C-4'b or C-4'a), 69.0 (C-6), 72.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.9 (C-4), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.4 (C-2), 77.6 (C-5), 84.2 (C-1), 84.5 (C-3), 121.6 (C-2'), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 139.1 (C<sub>qAr</sub>), 158.6 (C-3'), 195.2 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629.2874, found: 629.2877.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 5.2 (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**1-(3,4,5-tris(benzyloxy)-6-phenoxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2,2-dimethylbut-3-en-1-one 19**



C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>

M = 620.77 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.71 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the allylzinc bromide addition procedure, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl cyanide **9b** (156 mg, 0.284 mmol) afforded the ketone **19** (117 mg, 0.188 mmol, 66 %) after column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→90:10) as a colorless oil.

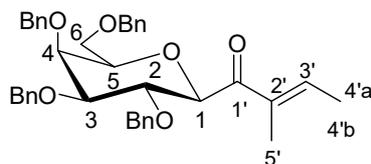
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.21 (s, 3H, H<sub>5'a</sub>), 1.27 (s, 3H, H<sub>5'b</sub>), 3.51-3.55 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.94 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.07 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.5 Hz, H<sub>1</sub>), 4.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.5 Hz, H<sub>2</sub>), 4.37 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.44 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.56 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.74 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.83 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.95 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, CHHPh), 5.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4'a-H3'</sub> = 10.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H4'a-H4'b</sub> = 0.7 Hz, H<sub>4'a</sub>), 5.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4'b-H3'</sub> = 17.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H4'b-H4'a</sub> = 0.7 Hz, H<sub>4'b</sub>), 5.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'b</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'a</sub> = 10.7 Hz, H<sub>3'</sub>), 7.16-7.40 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23.2 (2C, C-5'), 50.7 (C-2'), 69.2 (C-6), 72.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph and C-4), 74.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.4 (CH<sub>2</sub>Ph and C-2), 77.3 (C-1), 78.5 (C-5), 84.5 (C-3), 114.6 (C-4'), 127.6 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 138.6 (C<sub>qAr</sub>), 141.5 (C-3'), 206.1 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 643.3030, found: 643.3011.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 30.7 (c 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(E)-1-(3,4,5-tris(benzyloxy)-6-phenoxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-methylbut-2-en-1-one **21****



C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>

M = 606.74 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.52 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the two-step procedure, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -*D*-galactopyranosyl cyanide **9b** (150 mg, 0.273 mmol) afforded ketone **21** (106 mg, 0.174 mmol, 64 %) after column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→90:10) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.78 (d, 3H, <sup>4</sup>J<sub>H5'-H3'</sub> = 1.0 Hz, H<sub>5'</sub>), 1.79 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H4'-H3'</sub> = 7.0 Hz, H<sub>4'</sub>), 3.54 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 2.9 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 9.4 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.58-3.65 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.30 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.1 Hz, H<sub>2</sub>), 4.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.2 Hz, H<sub>1</sub>), 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.77 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.98 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 6.94-7.01 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 7.14-7.18 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.20-7.40 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

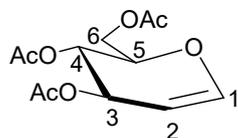
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.4 (C-4'), 15.2 (C-5'), 69.2 (C-6), 72.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph and C-4), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.4 (C-1), 78.2 (C-5), 79.2 (C-2), 84.7 (C-3), 127.7 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 137.2 (C-2'), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 138.6 (C<sub>qAr</sub>), 138.9 (C<sub>qAr</sub>), 141.2 (C-3'), 195.6 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629.2874, found: 629.2875.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 27.8 (*c* 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Preparation of keto-C-glycosides from tri-benzylated glyconitriles.

### 3,4,6-tri-*O*-acetyl-d-glucal **29**<sup>6</sup>

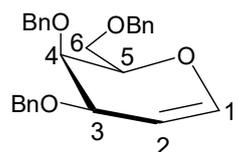


C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>  
M = 272.30 g.mol<sup>-1</sup>  
White solid  
R<sub>f</sub> = 0.48 (dichloromethane/EtOAc, 5:1)

At 0 °C, to a solution of 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-d-glucopyranose (25 g, 64 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) was added hydrobromic 33% in acetic acid (70 mL, 1.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. The mixture was poured into ice water (250 mL) then extracted with ethyl acetate (3 x 125 mL). The organics layers were washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (125 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to 150 mL. This solution was added to a suspension of zinc (25 g, 385 mmol, 7.5 eq), copper sulfate (550 mg, 3.48 mg, 0.05 eq) and anhydrous sodium acetate (25 g, 304.7 mmol, 6.5 eq) in acetic acid (150 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then filtered through celite and washed by water (4 x 125 mL), NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated under reduced pressure to afford the compound **29** as a white solid (14.8 g, 54 mmol, 91 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.20 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 3.0 Hz, H<sub>6a</sub>), 4.24-4.28 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.40 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 5.7 Hz, H<sub>6b</sub>), 4.85 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 3.3 Hz, H<sub>2</sub>), 5.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 5.4 Hz, H<sub>4</sub>), 5.35 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 6.1 Hz, H<sub>1</sub>).

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-galactal **30**<sup>7</sup>



C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>  
M = 416.50 g.mol<sup>-1</sup>  
White solid  
R<sub>f</sub> = 0.32 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

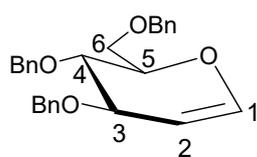
<sup>6</sup> C. Chin-Sheng, L. Ching-Yu, H. Shaheen, H. Wei-Cheng, M. Kwok-Kong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12193-12202.

<sup>7</sup> W. Pilgrim, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 939-942.

Under argon, to a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-d-galactal **28** (7.0 g, 25.7 mmol) in dry methanol (95 mL) was added a solution of sodium methoxyde (1M, 0.8 mL, 0.8 mmol) freshly prepared. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, before being quenched by addition of CO<sub>2</sub> (*solid*) (10 g). The solvent was removed under reduced to give galactal as a white solid, which was taken up in dry *N,N*-dimethylformamide (125 mL) and cooled to 0 °C. To this, sodium hydride 60 % (8.5 g, 213.0 mmol) and benzyl bromide (16 mL, 135.0 mmol) were added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The mixture was then cooled, quenched with MeOH (20 mL), stirred at room temperature for 15 min then diluted with Et<sub>2</sub>O (250 mL). The combined organic extracts were washed with water (3 x 100 mL), an aqueous saturated solution of ammonium chloride (2 x 100 mL), water (2 x 100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, then concentrated pressure. Purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5→90:10) gave 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-galactal **30** (9.9 g, 23.8 mmol, 92 %) as a colorless oil which slowly crystallized as a white solid upon standing in the fridge.

<sup>1</sup>H NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.65 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, *J* = 5.1 Hz), 3.37 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.4 Hz), 3.94 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.42 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.50 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.60 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.84 (m, 1H), 4.87 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.63 (dd, 1H, *J* = 6.2 Hz, *J* = 0.8 Hz), 7.33 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-glucal **31**<sup>8</sup>



C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

*M* = 416.50 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

*R*<sub>f</sub> = 0.60 (dichloromethane/EtOAc, 5:1)

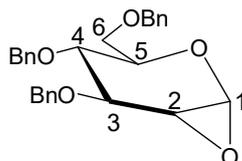
Following the procedure leading to compound **30**, the reaction between 3,4,6-tri-*O*-acetyl-d-glucal **29** (9.27 g, 34 mmol), NaH 60 % (10.67 g, 153.18 mmol, 4.5 eq) and benzyl bromide (18.3 mL, 153.18 mmol, 4.5 eq) gave **31** as a white solid (12.22 g, 29 mmol, 87 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.77 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H6b-H6a</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H6b-H5</sub> = 4.2 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H6a-H6b</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H6a-H5</sub> = 3.8 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H5</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H3</sub> = 6.0 Hz, H<sub>4</sub>), 4.0-4.1 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3-H4</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H3-H2</sub> = 2.7 Hz, H<sub>3</sub>), 4.55 (d, 1H,

<sup>8</sup> M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, *Synthesis*, **1993**, 9, 889-894.

$^2J = 11.6$  Hz, CHHPh), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.63 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPh), 4.64 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.83 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPh), 4.87 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H1} = 6.1$  Hz,  $^3J_{H2-H3} = 2.7$  Hz, H<sub>2</sub>), 6.42 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 6.1$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.18-7.43 (m, 15 H, H<sub>Ar</sub>).

### 1,2-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -d-glucopyranose **32**<sup>9</sup>



C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

M = 432.51 g.mol<sup>-1</sup>

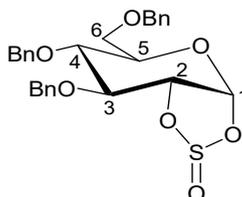
White solid

R<sub>f</sub> = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 1:1)

At 0°C, to a solution of 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-glucal **31** (297 mg, 0.72 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL), acetone (0.6 mL) and an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (9.6 mL) was added a solution of Oxone<sup>®</sup> (2.88 mmol, 1.77 g, 4 eq.) in H<sub>2</sub>O (7 mL). The mixture was vigorously agitated at 0 °C for 30 minutes then 3 hours at room temperature. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), the organics phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and concentrated to give the a crude epoxyde **32** (295 mg, 0.68 mmol, 95 %) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.04-3.06 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.61-3.70 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6b</sub>), 3.70-3.79 (m, 2H, H<sub>5</sub> and H<sub>6a</sub>), 3.97 (dd, 1H,  $^3J_{H3-H4} = 8.9$  Hz,  $^3J_{H3-H2} = 7.7$  Hz, H<sub>3</sub>), 4.53 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.69 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz, CHHPh), 4.99 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 7.9$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.15-7.40 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>)

### 1,2-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -d-glucopyranose **35**



C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>S

M = 496.57 g.mol<sup>-1</sup>

colorless syrup

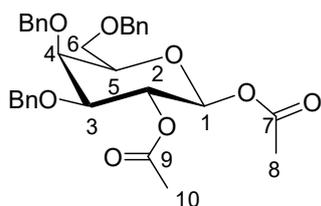
R<sub>f</sub> = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 1:1)

<sup>9</sup> P. Cheschev, A. Marra, A. Dondoni, *Carbohydrate Research*. **2006**, *341*, 2714-2716

To a solution of imidazole (545 mg, 8.00 mmol, 8eq) in dry THF (20 mL) was added dropwise thionyl chloride (238 mg, 2 mmol, 2 eq). The suspension was stirred for 1 hour at room temperature then cooled and the hydrochloride imidazole salts were filtered. The *N,N*-thionyl-diimidazole solution was added dropwise over 15 minutes to a solution of 1,2-diol **34** (450 mg, 0.24 mmol, 1 eq) in the THF precooled to -10 °C. The mixture was stirred at this temperature until all of the starting sugar disappeared. The mixture was then evaporated to give a yellow syrup which was purified by chromatography (hexane/EtOAc, 97:3→90:10) to give **35** (322.8 mg, 0.65 mmol, 65 %) as colorless syrup.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 7.6 Hz, H<sub>3</sub>), 3.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.5 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 5.8 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.69-3.73 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 4.14 Hz, H<sub>4</sub>), 4.40 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.51 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 5.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 8.2 Hz, H<sub>2</sub>), 6.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 4.8 Hz, H<sub>1</sub>), 7.04-7.25 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

### 1,2-di-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-β-d-galactopyranose **36**<sup>10</sup>



C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>  
M = 534.50 g.mol<sup>-1</sup>  
Yellow oil  
R<sub>f</sub> = 0.22 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)  
M.p. = 81-82 °C

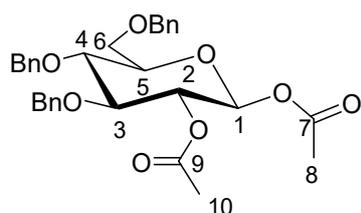
Under argon, boron trifluoride diethyl etherate (2.6 mL, 20.8 mmol, 0.25 eq.) was added to a solution of 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-galactal **30** (33.4 g, 80.1 mmol) and iodobenzene diacetate (31.3 g, 87.4 mmol, 1.1 eq.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 mL) at -60 °C. The reaction was stirred at this temperature for 45 min then warmed to -25 °C and stirred for another 1h30. The solution was cooled to -45 °C. Triethylamine (60 mL) and an aqueous saturated ammonium chloride solution (600 mL) were added successively. The layers were partitioned and the aqueous layer was extracted with DCM (2 × 100 mL). The combined organic extracts were dried over

<sup>10</sup> P. Tiwari, A. K. Misra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2911-2913

MgSO<sub>4</sub>, filtered then concentrated. The crude product was recrystallized in EtOH (400 mL) to give **36** (34.72 g, 64.9 mmol, 81 %) as white needles:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.6 Hz, H<sub>3</sub>), 3.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.5 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 7.5 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.69-3.73 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.6 Hz, H<sub>4</sub>), 4.40 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.51 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 5.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 8.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 8.2 Hz, H<sub>1</sub>), 7.22-7.37 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

### 1,2-di-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-β-d-glucopyranose **37**<sup>11</sup>



C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>  
M = 534.50 g.mol<sup>-1</sup>  
Yellow oil  
R<sub>f</sub> = 0.60 (dichlorométhane/EtOAc, 5:1)

Under argon, boron trifluoride diethyl etherate complex (158 μL, 1.13 mmol, 0.25 eq) was added to a solution of 3,4,6-tri-*O*-benzyl-d-glucal **31** (2 g, 4.8 mmol) and iodobenzene diacetate (1.86 g, 5.76 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL) at -60 °C. The reaction was stirred at this temperature for 45 min then warmed to -25 °C for another 1h30. The solution was cooled back to -40 °C. Triethylamine (3.2 mL, 24 mmol, 5 eq) and a aqueous saturated solution of ammonium chloride (25 mL) were added successively. The layers were partitioned and the aqueous layer was extracted with (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered then concentrated. The purification by column chromatography (dichloromethane/acetone, 100:1→50:1) gave **37** as a green oil (1.87 g, 3.5 mmol, 78 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 2.2 Hz, H<sub>5</sub>), 3.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 9.1 Hz, H<sub>3</sub>), 3.75-3.79 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.80 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 9.1 Hz, H<sub>4</sub>), 4.49 (d,

<sup>11</sup> L. Shi, Y.-J. Kim, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6939-6940.

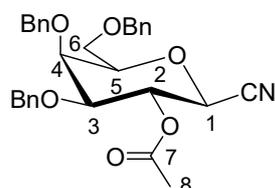
1H,  $^2J = 12.0$  Hz, CHHPh), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 12.0$  Hz, CHHPh), 4.67 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.77 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.80 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 5.11 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 9.2$  Hz,  $^3J_{H2-H1} = 8.2$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.61 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 8.2$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.22-7.39 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.8 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 68.1 (C-6), 72.2 (C-2), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.8 (C-5), 77.2 (C-4), 82.8 (C-3), 92.3 (C-1), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 169.40 (CO), 169.5 (CO).

HRMS (ESI): calculated for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 557.2165; Found: 557.2171

$[\alpha]_D^{25} = +24.9$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 2-*O*-Acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -d-galactopyranosyl cyanide **39**



C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N

M = 501.57 g.mol<sup>-1</sup>

Yellow oil

$R_f = 0.16$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

To a stirred solution of diacetate **36** (5.13 g, 9.60 mmol) and trimethylsilyl cyanide (5.5 mL, 40.2 mmol, 4.2 eq.) in dry acetonitrile (96 mL) was added zinc trifluoromethanesulfonate (0.21 g, 0.58 mmol, 0.06 eq.) in one portion at rt. The reaction mixture was stirred for 40 min, then a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) was added, followed by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered then concentrated to afford a crude residue as an orange oil. Further purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9:1→8:2) afforded **39** (4.28 g, 8.52 mmol, 89 % yield) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd, 1H,  $^3J_{H3-H2} = 9.8$  Hz,  $^3J_{H3-H4} = 2.7$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.52-3.61 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.96 (d, 1H,  $^3J_{H4-H3} = 2.7$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.09 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 10.1$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.22 (dd, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 10.1$  Hz,  $^3J_{H2-H3} = 9.8$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.41 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.46 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.52 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.55

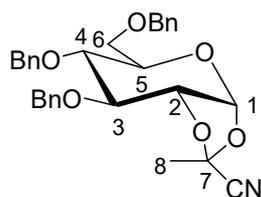
(d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 4.66 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.92 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 7.24-7.37 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.6 (CH<sub>3</sub>), 67.0 (C-1), 68.2 (C-6), 68.3 (C-2), 72.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.8 (C-4), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.6 (C-5), 80.3 (C-3), 115.1 (CN), 127.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>qAr</sub>), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 168.8 (CO).

HRMS (CI<sup>+</sup>, NH<sub>3</sub> CH<sub>4</sub>) Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 502.2230. Found 502.2253.

$[\alpha]_D^{25} = +8.8$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-(1-cyanoethylidene)- $\alpha$ -d-glucopyranose **40**



C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N

M = 501.57 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

*R*<sub>f</sub> = 0.38 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Under argon, to a solution of 1,2-di-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -d-glucopyranose (250 mg, 0.46 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) was added zinc triflate (10.0 mg, 0.028 mmol, 0.06 eq) and TMS-CN (235  $\mu$ L, 1.88 mmol, 4.1 eq). The mixture was stirred at room temperature for 50 minutes. When the reaction was complete (TLC), the mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and washed with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x15 mL) and the organics layers were dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. The purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 90:10) gave the desired product **40** as a colorless oil (219.8 mg, 0.44 mmol, 89 %).

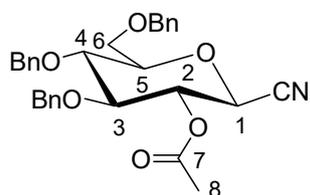
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (dd, 2H,  $^3J_{H6-H6'} = 5.5$  Hz,  $^3J_{H6-H5} = 2.7$  Hz, H<sub>6</sub>), 3.69-3.73 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 3.90 (dd, 1H,  $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 3.1$  Hz, H<sub>3</sub>), 4.32 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz, CHHPh), 4.44 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H1} = 5.2$  Hz,  $^3J_{H2-H3} = 3.1$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.49 (d, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz, CHHPh), 4.50 (d, 1H,  $^2J = 11.3$  Hz, CHHPh), 4.56 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz, CHHPh), 4.66 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 5.82 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 5.2$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.14-7.36 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.7 ( $\text{CH}_3$ ), 68.5 (C-6), 68.8 (C-5), 68.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.6 (C-4), 73.2 (C-3), 73.5 (C-2), 98.5 (C-1), 98.8 (C-7), 117.1 (CN), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 502.2230; Found: 502.2269.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8$  (c 2.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 2-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranose **41**



$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$

$M = 501.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow oil

$R_f = 0.38$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Under argon, to a solution of 1,2-di-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -d-glucopyranose (3.7 g, 6.90 mmol) in dry acetonitrile (60 mL) was added zinc triflate (161 mg, 0.44 mmol, 0.06 eq) and TMS-CN (3.78 mL, 30.24 mmol, 4.1 eq). The mixture was stirred at room temperature for 50 minutes before adding another portion of TMS-CN (2.77 mL, 22.11 mmol, 3 eq) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (233.5  $\mu\text{L}$ , 1.84 mmol, 0.25 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h then washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with EtOAc (3 x 75 mL) and the organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  then concentrated. The purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 90:10) gave the desired product **41** as a yellow oil (2.04 mg, 4.06 mmol, 59 %).

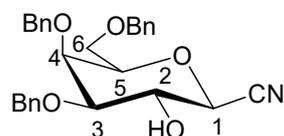
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H5-H4}} = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H5-H6b}} = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.61 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.70 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6a}$ ), 3.71 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H6b-H5}} = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6b}$ ), 3.72 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H4-H5}} = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.12 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.52 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.66 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.77 (d, 1H,  $^2J = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 5.28 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 7.14-7.37 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 66.7 (C-1), 68.1 (C-6), 70.5 (C-2), 73.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.0 (C-4), 80.3 (C-5), 83.2 (C-3), 114.9 (CN), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 168.8 (CO).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 502.2224; Found: 502.2227.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -*D*-galactopyranoside **43**



$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$

$M = 459.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.16$  (cyclohexane/EtOAc, 4:1)

m.p. = 83-84  $^{\circ}\text{C}$

To a solution of compound **5a** (12.9 g, 25.7 mmol) in dry diethyl ether (16.0 mL) was added a saturated solution of ammonia in MeOH (193 mL) at rt. The reaction mixture was stirred for 24 h (until TLC indicated complete conversion). Solvents were removed then the residue was crystallized in EtOH to give galactonitrile **6a** (10.7 g, 23.26 mmol, 91 %) as a white solid.

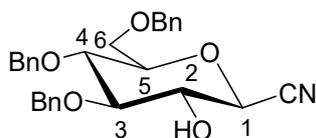
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.89 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH-H2}} = 3.8 \text{ Hz}$ , OH), 3.34 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.8 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>), 3.5-3.58 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.93 (d, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.8 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>), 3.96 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.0 \text{ Hz}$ , H<sub>1</sub>), 4.22 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 10.0$ ,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.3$ ,  $^3J_{\text{H2-OH}} = 3.8 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 4.41 (d, 1H,  $^2J = 11.7 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.47 (d, 1H,  $^2J = 11.7 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.55 (d, 1H,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.72 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.85 (d, 1H,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ , CHHPh), 7.24-7.37 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.2 (C-6), 68.4 (C-2), 69.0 (C-1), 72.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.6 (C-4), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.3 (C-5), 82.4 (C-3), 116.4 (CN), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

HRMS ( $\text{CI}^+$ ,  $\text{NH}_3$  CH<sub>4</sub>) Calcd for:  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 477.2389. Found 477.2393.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.8$  ( $c$  0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranoside **33**



$C_{28}H_{29}O_5N$

$M = 459.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Green oil

$R_f = 0.30$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

To a solution of 2-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranose **41** (3.6 g, 7.17 mmol) in dry diethyl ether (6 mL) was added a saturated solution of ammonia in methanol (55 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24. Solvents were removed. The purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 90:10) gave the desired product **33** as a slightly green oil (2.27 g, 4.9 mmol, 69 %).

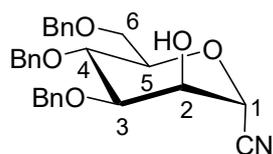
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.01 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH-H}2} = 3.9$  Hz, OH), 3.41 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}5-\text{H}4} = 9.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}5-\text{H}6a} = 3.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}5-\text{H}6b} = 2.4$  Hz, H<sub>5</sub>), 3.46 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 9.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 6.2$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.60 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = ^3J_{\text{H}4-\text{H}5} = 9.2$  Hz, H<sub>4</sub>), 3.66-3.70 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.74 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}1} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}3} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}2-\text{OH}} = 4.0$  Hz H<sub>2</sub>), 3.97 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 10.1$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.51 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 4.87 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 7.14-7.35 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.1 (C-6), 68.9 (C-1), 71.9 (C-2), 72.6 (C-3), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.6 (C-4), 76.9 (C-5), 116.3 (CN), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>).

HRMS (ESI): calculated for  $C_{28}H_{30}NO_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 460.2118; Found: 460.2126.

$[\alpha]_D^{20} = +29.6$  ( $c$  0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\alpha$ -d-mannopyranoside **44**



$C_{28}H_{29}O_5N$

$M = 459.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Green oil

$R_f = 0.45$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following the procedure leading to 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranose., the reaction between an inseparable mixture of 2-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-

1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranose **41** and mannopyranose **42** (ratio 77:23) (620 mg, 1.23 mmol) in presence of a saturated solution of ammonia in methanol (20 mL) gave the corresponding products **33** and **44**. The purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 90:10) gave the two separable desired products as a green oil. The less polar was the 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\alpha$ -d-glucopyranose **33** (279 mg, 0.6 mmol) and the most polar, the 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\alpha$ -d-mannopyranose **44** (83 mg, 0.18 mmol, 14 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.68 (brs, 1H, OH), 3.70 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 1.9$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.78 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{H6b-H5}} = 3.8$  Hz, H<sub>6b</sub>), 3.82 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6b}} = 3.8$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 1.9$  Hz, H<sub>5</sub>), 3.87-3.94 (m, 1H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 4.08-4.11 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.50 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, CHHPh), 4.68 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.69 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.73 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.80 (d, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz, CHHPh), 4.88 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 2.0$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.13-7.39 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.9 (C-1), 68.3 (C-6), 68.5 (C-2), 72.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (C-4), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.7 (C-5), 79.9 (C-3), 115.2 (CN), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 460.2118; Found: 460.2126.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 34.6$  ( $c$  0.9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### **Addition of organometallic reagent to 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -d-glycosyl cyanide**

#### **Procedure A: with commercial organomagnesium reagents**

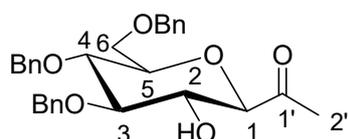
To a solution of glycosyl cyanide (1 eq) in dry THF (0.2 mmol/mL) under argon was added a solution of commercial organomagnesium bromide reagent (3 eq) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to 10 °C over 1h30. TLC (cyclohexane/EtOAc, 8:2) indicated completion of the reaction. The solution was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  then an aqueous saturated solution of ammonium chloride was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred

at room temperature for 20 minutes then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Further purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) was performed.

### Procedure B: with organolithium reagent

To a solution of glucosyl cyanide (1 eq) in dry THF (0.2 mmol/mL) under argon was added a solution of commercial or prepared organolithium reagent (3 eq) at -78 °C. The reaction mixture was allowed to return to -40 °C and stirred at this temperature for 16 h (TLC cyclohexane/EtOAc 8:2, indicated completion of the reaction). The solution mixture was cooled back to -78 °C and a 1 M solution of H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> was then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h then extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Further purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) was performed.

### 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanone **48**



C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>

M = 476.57 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

**Procedure A**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (250 mg, 0.54 mmol) and a solution of methylmagnesium bromide in ether (2.85 M, 570 μL, 1.62 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanone **48** (136.4 mg, 0.287 mmol, 53%) as a colorless oil.

**Procedure B**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a solution of methyllithium in diethyl ether (1.24 M, 1.05 mL, 1.3 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanone **48** (100.1 mg, 0.21 mmol, 48 %) as a colorless oil.

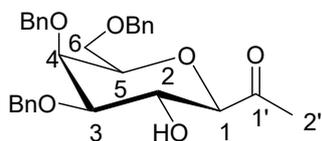
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30 (d, 1H,  $^3J_{\text{HO-H}_2} = 1.8$  Hz, OH), 3.42-3.50 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 3.62 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6a}\text{-H}_5} = 4.2$  Hz,  $\text{H}_{6a}$ ), 3.68 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_{6a}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_5} = 1.6$  Hz,  $\text{H}_{6b}$ ), 3.72 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 8.2$  Hz,  $^2J_{\text{H}_2\text{-OH}} = 1.8$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.49 (d, 1H,  $^2J = 11.2$  Hz, CHHPh), 4.52 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.76 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 4.78 (d, 1H,  $^2J = 11.1$  Hz, CHHPh), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.94 (d, 1H,  $^2J = 11.2$  Hz, CHHPh), 7.08-7.31 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.3 (C-2'), 69.3 (C-6), 72.9 (C-2), 73.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.0 (C-4), 79.5 (C-1), 82.4 (C-3), 86.0 (C-5), 127.8 (CHAr), 127.9 (2C, CHAr), 128.0 (2C, CHAr), 128.1 (2C, CHAr), 128.2 (CHAr), 128.3 (CHAr), 128.4 (CHAr), 128.6 (3C, CHAr), 128.7 (CHAr), 128.9 (CHAr), 138.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 210.3 (CO).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 499.2091; Found: 499.2078

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.3$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethanone **47****



$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6$

$M = 476.57$  g.mol $^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.12$  (cyclohexane/EtOAc, 4 : 1)

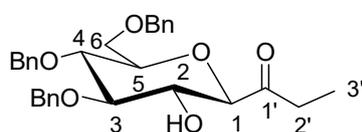
Following procedure A, the reaction between galactosyl cyanide **43** (150.2 mg, 0.327 mmol) and a commercial solution of methylmagnesium bromide in ether (2 M, 490  $\mu\text{L}$ , 0.981 mmol) led to **47** (85.7 mg, 0.180 mmol, 55 %) as a colourless liquid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (brs, 1H, OH), 3.48 (dd,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 2.9$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.51-3.59 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 3.56 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 9.4$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.61-3.66 (m, 2H,  $\text{H}_{6b}$  and  $\text{H}_5$ ), 3.90 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 2.9$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 4.19 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.45 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.49 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 4.74 (d, 1H,  $^2J = 12.0$  Hz, CHHPh), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 12.0$  Hz, CHHPh), 4.91 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 7.24-7.39 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.9 (C-2'), 69.0 (C-6), 69.1 (C-2), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.7 (C-4), 74.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.8 (C-5), 82.8 (C-3), 83.0 (C-1), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 209.7 (CO).

HRMS ( $\text{CI}^+$ ,  $\text{NH}_3$   $\text{CH}_4$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 494.2543. Found: 494.256

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one **45****



$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$

$M = 490.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.33$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

**Procedure A**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (250 mg, 0.54 mmol) and a solution of ethylmagnesium bromide in THF (1.6 M, 1 mL, 1.6 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one **45** (135.1 mg, 0.275 mmol, 51%) as a slightly yellow oil.

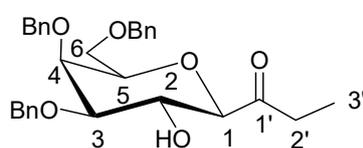
**Procedure B**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a solution of ethyllithium in benzene (0.43 M, 3 mL, 1.3 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one **45** (131.7 mg, 0.269 mmol, 61 %) as a slightly yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (t, 3H,  $^3J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.63 (dq, 1H,  $^2J_{\text{H}2'-\text{a}-\text{H}2'-\text{b}} = 18.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}2'-\text{a}-\text{H}3'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{2'-\text{a}}$ ), 2.76 (dq, 1H,  $^2J_{\text{H}2'-\text{b}-\text{H}2'-\text{a}} = 18.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}2'-\text{b}-\text{H}3'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{2'-\text{b}}$ ), 3.35 (brs, 1H, OH), 3.48-3.62 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 3.68 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}6\text{b}-\text{H}6\text{a}} = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}6\text{a}-\text{H}5} = 3.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.75 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}6\text{b}-\text{H}6\text{a}} = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}6\text{b}-\text{H}5} = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 3.78 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}1} = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}2-\text{H}3} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 11.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.84 (d, 1H,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.99 (d, 1H,  $^2J = 11.3\text{Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 7.10-7.31 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.1 (C-3'), 32.8 (C-2'), 69.7 (C-6), 73.2 (C-2), 73.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.4 (C-4), 79.8 (C-1), 82.4 (C-3), 86.3 (C-5), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 212.4 (CO).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 508.2699; Found: 508.2694.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.0$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one **49****



$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$   
 $M = 490.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 Colorless oil  
 $R_f = 0.33$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

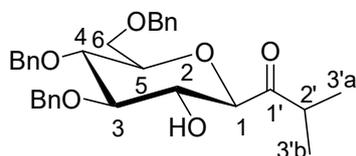
**Procedure A**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (45 mg, 0.098 mmol) and a solution of ethylmagnesium bromide in THF (1.7 M, 200  $\mu\text{L}$ , 0.340 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-one **49** (135.1 mg, 0.275 mmol, 51 %) as a slightly yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (t, 3H,  $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3'$ ), 2.60 (dq, 1H,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{a}-\text{H}_2'-\text{b}} = 189.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{a}-\text{H}_3'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2'-\text{a}$ ), 2.79 (dq, 1H,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{b}-\text{H}_2'-\text{a}} = 19.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{b}-\text{H}_3'} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2'-\text{b}$ ), 3.41 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{OH}} = 1.8 \text{ Hz}$ , OH), 3.48 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.52-3.57 (m, 1H,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 3.59-3.64 (m, 2H,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.90 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.19 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_2-\text{HO}} = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 4.45 (d, 1H,  $^2J = 11.9 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.49 (d, 1H,  $^2J = 11.9 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.59 (d, 1H,  $^2J = 11.5 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.75 (d, 1H,  $^2J = 12.0 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.83 (d, 1H,  $^2J = 12.0 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.92 (d, 1H,  $^2J = 11.5 \text{ Hz}$ , CHHPh), 7.23-7.40 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.8 (C-3'), 32.4 (C-2'), 69.2 (C-6), 69.2 (C-2), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.8 (C-4), 74.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.8 (C-5), 82.6 (C-1), 82.8 (C-3), 127.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.5 (2C,  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 212.3 (CO).

HRMS (ESI): calculated for  $C_{30}H_{38}O_6N$   $[M+NH_4]^+$ : 508.2699; Found: 508.2713.

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpropan-1-one **51****



$C_{31}H_{36}O_6$   
 $M = 504.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Colorless oil  
 $R_f = 0.36$  (cyclohexane/EtOAc, 7 : 3)

**Procedure A**, The reaction between glucosyl cyanide **33** (250 mg, 0.54 mmol) and a solution of isopropylmagnesium bromide in THF (1 M, 1.7 mL, 1.7 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpropan-1-one **51** (133.5 mg, 0.265 mmol, 49 %) as a colorless oil.

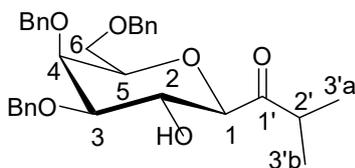
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (d, 3H,  $^3J_{H3'b-H2'} = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $H_{3'b}$ ), 1.14 (d, 3H,  $^3J_{H3'a-H2'} = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $H_{3'a}$ ), 3.23 (qq, 1H,  $^3J_{H2'-H3'a} = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H2'-H3'b} = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $H_{2'}$ ), 3.35 (brs, 1H, OH), 3.50-3.60 (m, 4H, H-1,  $H_3$ ,  $H_4$  and  $H_5$ ), 3.68 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{H4-H3} = 3.7 \text{ Hz}$ ,  $H_{6a}$ ), 3.75 (dd, 1H,  $^2J_{H6b-H6a} = 10.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H6b-H5} = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $H_{6b}$ ), 3.78 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H1} = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H2-H3} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 11.0 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.58 (d, 1H,  $^2J = 11.0 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.84 (d, 1H,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.99 (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , CHHPh), 7.18-7.40 (m, 15H,  $H_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.5 (C-3'b), 18.5 (C-3'a), 37.2 (C-2'), 69.2 (C-6), 73.3 (C-2), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.0 (C-4), 79.5 (C-1), 80.8 (C-3), 86.0 (C-5), 127.7 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.0 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.2 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 129.0 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 138.2 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 215.9 (CO).

HRMS (ESI): calculated  $C_{31}H_{36}NaO_6$   $[M+Na]^+$ : 527.2404; Found : 527.2400.

$[\alpha]_D^{20} = + 3.6$  ( $c$  0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpropan-1-one 50**



C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>  
 M = 504.62 g.mol<sup>-1</sup>  
 Colorless oil  
*R<sub>f</sub>* = 0.36 (cyclohexane/EtOAc, 7 : 3)

**Procedure A**, the reaction between galactosyl cyanide **43** (250 mg, 0.54 mmol) and a commercial solution of isopropylmagnesium bromide in THF (1*M*, 1.7 mL, 1.7 mmol) afforded (134 mg, 0.0266 mmol, 49 %) as a colorless oil.

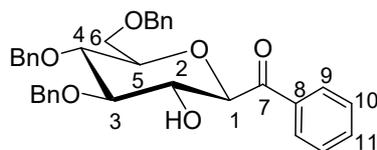
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.06 (3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3'a-H2'</sub> = 6.8 Hz, H<sub>3'a</sub>), 1.10 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3'b-H2'</sub> = 7.1 Hz, H<sub>3'b</sub>), 3.21 (qq, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H2'-H3'a</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H2'-H3'b</sub> = 6.8 Hz, H<sub>2'</sub>), 3.48 (m, 2H, OH, H<sub>3</sub>), 3.45 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H6a-H6b</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H6a-H5</sub> = 5.0 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.59-3.66 (m, 2H, H<sub>6b</sub>, H<sub>5</sub>), 3.69 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H2</sub> = 9.6 Hz, H<sub>1</sub>), 3.9 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H5</sub> = 3.0 Hz, H<sub>4</sub>), 4.22 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H1</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H3</sub> = 9.6 Hz, H<sub>2</sub>), 4.47 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* = 2.2 Hz), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz), 4.75 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz), 4.84 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz), 4.93 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz), 7.20-7.41 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.4 (C-3'a), 18.6 (C-3'b), 36.9 (C-2'), 69.4 (C-2), 69.6 (C-6), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.9 (C-4), 74.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.9 (C-5), 81.4 (C-1), 82.8 (C-3), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.7 (C<sub>qAr</sub>), 138.8 (C<sub>qAr</sub>), 215.6 (CO).

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 527.2404. Found: 527.2385.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 19.5 (*c* 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone 53**



C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>  
 M = 538.64 g.mol<sup>-1</sup>  
 White solid  
*R<sub>f</sub>* = 0.36 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)  
 m.p. = 78-79 °C

**Procedure A**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (250 mg, 0.54 mmol) and a solution of phenylmagnesium bromide in THF (1.5 M, 1.1 mL, 1.65 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-*bis*(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **53** (177.4 mg, 0.33 mmol, 61 %) as a white solid.

**Procedure B**, the reaction between glucosyl cyanide **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a solution of phenyllithium in dibutyl ether (1.5 M, 0.87 mL, 1.3 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-*bis*(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(phenyl)methanone **53** (162 mg, 0.301 mmol, 69%) as a white solid.

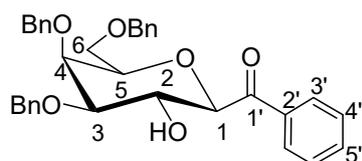
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.87 (brs, 1H, OH), 3.51 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 9.0 Hz, H<sub>4</sub>), 3.55 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.3 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.64-3.74 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> and H<sub>6b</sub>), 4.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 8.8 Hz, H<sub>2</sub>), 4.30 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.1 Hz, H<sub>1</sub>), 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, CHHPh), 4.51 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 4.83 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 7.14-7.29 (m, 14H, H<sub>Ar</sub>), 7.30-7.36 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.50-7.52 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.95-8.00 (m, 2H, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69.4 (C-6), 72.5 (C-2), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.4 (C-4), 80.3 (C-1), 80.5 (C-3), 85.9 (C-5), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 134.0 (C<sub>qAr</sub>), 135.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.9 (C<sub>qAr</sub>), 197.0 (CO).

HRMS (ESI) calculated for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 561.2248; Found: 561.2256

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 26.9 (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-*bis*(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **52****



C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

M = 538.64 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

R<sub>f</sub> = 0.22 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 90.7-91.2 °C

**Procedure A**, the reaction between galactosyl cyanide **43** (150.0 mg, 0.326 mmol) and a commercial solution of phenylmagnesium bromide in diethyl ether (2 M, 490  $\mu$ L, 0.980 mmol) led to **52** (76.1 mg, 0.141 mmol, 43%) as a white solid.

**Procedure B**, the reaction between galactosyl cyanide **43** (159.3 mg, 0.347 mmol) and a commercial solution of phenyllithium in THF (0.75 M, 1.5 mL, 1.125 mmol) gave **52** (186 mg, 0.345 mmol, 99 %) as white needles.

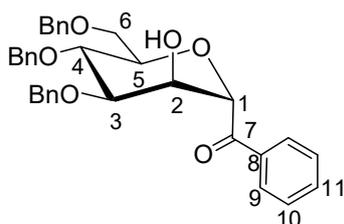
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.83 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH-H2}} = 2.9$  Hz, OH), 3.55 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 6.2$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.61 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6b}} = 6.2$  Hz, H<sub>6b</sub>), 3.62 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.81 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 6.2$ ,  $^3J_{\text{H5-H6b}} = 6.2$ ,  $^3J_{\text{H5-H4}} = 0.8$  Hz, H<sub>5</sub>), 4.00 (d, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.6$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.3$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.40 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.46 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.59 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H2-OH}} = 2.9$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 4.80 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.83 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H,  $^2J = 11.5$  Hz, CHHPh), 7.24-7.42 (m, 18H, CH<sub>Ar</sub>), 7.50-7.55 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.06-8.08 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.7 (C-2), 69.3 (C-6), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (C-4), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.7 (C-5), 81.5 (C-1), 82.9 (C-3), 127.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 133.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 135.1 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 196.4 (CO).

HRMS (CI<sup>+</sup>, NH<sub>3</sub> CH<sub>4</sub>) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>6</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 556.2699. Found 556.2703.

$[\alpha]_D^{25} = -4.2$  (*c* 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **56****



C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

M = 538.64 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

*R<sub>f</sub>* = 0.36 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

m.p. = 81-82 °C

**Procedure A**, the reaction between mannosyl cyanide **44** (130 mg, 0.28 mmol) and a solution of phenylmagnesium bromide in THF (1.38 M, 615  $\mu$ L, 0.85 mmol) led to 1-

((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-*bis*(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **57** (62.6 mg, 0.12 mmol, 39 %) as a white solid.

**Procedure B**, the reaction between glucosyl cyanide **44** (285 mg, 0.62 mmol) and a solution of phenyllithium in dibutyl ether (1.2 M, 1.6 mL, 1.86 mmol) led to 1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-*bis*(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(phenyl)methanone **57** (162 mg, 0.38 mmol, 62 %) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.80 (s, 1H, OH), 3.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H4</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H6a</sub> = 5.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H5-H6b</sub> = 2.0, H<sub>5</sub>), 3.72 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3-H4</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H3-H2</sub> = 3.0 Hz, H<sub>3</sub>), 3.74 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H6a-H6b</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H6a-H5</sub> = 5.3 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.80 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H6b-H6a</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H6b-H5</sub> = 2.0 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H5</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H3</sub> = 9.1 Hz, H<sub>4</sub>), 4.51 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H1</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-OH</sub> = 1.2 Hz, H<sub>2</sub>), 4.54 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H2</sub> = 9.0 Hz, H<sub>1</sub>), 4.54 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, CHHPh), 4.60 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, CHHPh), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.9 Hz, CHHPh), 4.70 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, CHHPh), 4.78 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, CHHPh), 4.91 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.9 Hz, CHHPh), 7.15-21 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.23-7.39 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67.8 (C-1), 69.3 (C-6), 71.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.3 (C-4), 75.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 79.8 (C-5), 81.8 (C-2), 82.6 (C-3), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 197.2 (CO).

HRMS (ESI) calculated for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 561.2248; Found: 561.2256  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 3.6 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

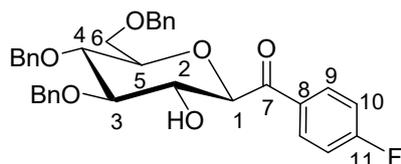
### Access to aryl-keto-C-glycosides.

**Preparation of organomagnesium reagents:** At 0 °C, to a solution of magnesium in dry THF was added dropwise a solution of aryl halides in THF. After adding, the resulting mixture was then refluxing during 2 hours. The resulting solution was then titrated and added to the substrate following the procedure A.

**Preparation of organolithium reagent:** At -78 °C, to a solution of aryl halide in dry THF, under argon was added slowly a solution of *n*-butyllithium. The resulting solution was stirred

at this temperature for 2 hours then titrated and added to the substrate following the procedure B.

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(4-fluorophenyl)methanone **54****



C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>F

M = 556.63 g.mol<sup>-1</sup>

Brown solid

R<sub>f</sub> = 0.45 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 73-74 °C

**Procedure A**, the reaction between gluconitrile **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a freshly prepared solution of 4-fluorophenylmagnesium bromide in THF (6.5 mL, 0.72 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(4-fluorophenyl)methanone **54** (59.4 mg, 0.11 mmol, 47 %) as a white solid.

**Procedure B**, the reaction between gluconitrile **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a freshly prepared solution of 4-fluorophenyllithium in THF (7.2 mL, 1.3 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(4-fluorophenyl)methanone **54** (136.2 mg, 0.245 mmol, 56 %) as a white solid.

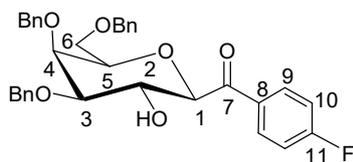
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.97 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HO-H2</sub> = 2.9 Hz, OH), 3.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 8.6 Hz, H<sub>4</sub>), 3.60 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.8 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.72-3.76 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> and H<sub>6b</sub>), 4.16 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-OH</sub> = 2.9 Hz, H<sub>2</sub>), 4.31 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.2 Hz, H<sub>1</sub>), 4.46 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, CHHPh), 4.52 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, CHHPh), 4.88 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 4.89 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, CHHPh), 5.03 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 7.00-7.05 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.21-7.42 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 8.08-8.12 (m, 2H, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 69.5 (C-6), 72.5 (C-2), 73.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.6 (C-4), 80.4 (C-1), 80.5 (C-3), 85.9 (C-5), 115.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.9 Hz, C-10), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>); 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>qAr</sub>), 132.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.6 Hz, C-9), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 166.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.2 Hz, C-11), 195.3 (CO).

HRMS (ESI) calculated for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 557.2334; Found: 557.2323.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 5.8 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(4-fluorophenyl)methanone **59****



C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>F

M = 556.63 g.mol<sup>-1</sup>

Brown solid

R<sub>f</sub> = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 104-105 °C

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (251.4 mg, 0.547 mmol) and a freshly prepared solution of 4-fluorophenyllithium in THF (2.45 mL, 1.64 mmol) gave **59** (201.2 mg, 0.361 mmol, 66 %) as a white solid.

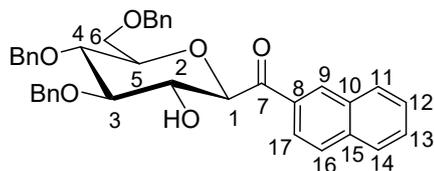
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.83 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>OH-H2</sub> = 2.9 Hz, OH), 3.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 6.0 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.59-3.63 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>6b</sub>), 3.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 6.1 Hz, H<sub>5</sub>), 3.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.7 Hz, H<sub>4</sub>), 4.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.4 Hz, H<sub>1</sub>), 4.42 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.46 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.67 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-OH</sub> = 2.9 Hz, H<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H, 11.4 Hz, CHHPh), 6.95-7.00 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.24-7.41 (m, 15H, CH<sub>Ar</sub>), 8.10-8.14 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 68.7 (C-2), 69.3 (C-6), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (C-4), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.7 (C-5), 81.9 (C-1), 82.8 (C-3), 115.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-C</sub> = 21.7 Hz, C-10 and C-10'), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, H<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (d, <sup>4</sup>J<sub>F-C</sub> = 2.9 Hz, C-8), 132.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>F-C</sub> = 9.6 Hz, C-9 and C-9'), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 165.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>F-C</sub> = 255.9 Hz, C-11), 194.9 (CO).

HRMS (FD<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 556.2261. Found: 556.2287.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 3.7 (c 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(naphthalene-2-yl)methanone **55****



$C_{38}H_{36}O_6$

$M = 588.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Brown solid

$R_f = 0.40$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 79-80 °C

**Procedure A**, the reaction between gluconitrile **33** (100 mg, 0.217 mmol) and a freshly prepared solution of naphthalen-2-ylmagnesium bromide in THF (4.64 mL, 0.65 mmol) led to 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(naphthalene-2-yl)methanone **55** (56.2 mg, 0.095 mmol, 44 %) as a white solid.

**Procedure B**, the reaction between gluconitrile **33** (200 mg, 0.44 mmol) and a freshly prepared solution of naphthalen-2-yllithium in THF (6.8 mL, 1.3 mmol) led to ((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(naphthalene-2-yl)methanone **55** (132.1 mg, 0.225 mmol, 51 %) as a white solid.

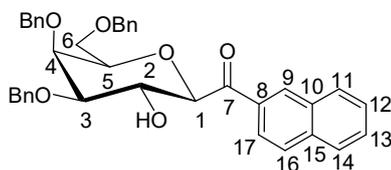
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.04 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH-H2}} = 2.7 \text{ Hz}$ , OH), 3.60 (dd, 2H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H5}} = 9.5 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>), 3.63 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 5.9 \text{ Hz}$ , H<sub>6a</sub>), 3.77-3.85 (m, 3H, H-3, H<sub>5</sub> and H<sub>6b</sub>), 4.24 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H2-OH}} = 2.7 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 4.47 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.3 \text{ Hz}$ , H<sub>1</sub>), 4.51 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.60 (d, 1H,  $^2J = 10.9 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.90 (d, 1H,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.91 (d, 1H,  $^2J = 10.9 \text{ Hz}$ , CHHPh), 5.06 (d, 1H,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ , CHHPh), 7.21-7.44 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7.46-7.48 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.57-7.61 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.78-7.86 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 8.05 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H7-H16}} = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H7-H9}} = 1.6 \text{ Hz}$ , H<sub>7</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  69.5 (C-6), 72.6 (C-2), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.7 (C-4), 80.5 (C-1 and C-3), 86.0 (C-5), 124.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (2C, H<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>A</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 132.5 (CH<sub>Ar</sub>), 132.5 (C<sub>qAr</sub>), 132.6 (C<sub>qAr</sub>), 136.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.9 (C<sub>qAr</sub>), 197.0 (CO).

HRMS (ESI) calculated for  $C_{38}H_{37}O_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 589.2585, Found: 589.2576.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(naphthalen-2-yl)methanone **60****



C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>

M = 588.69 g.mol<sup>-1</sup>

Brown solid

R<sub>f</sub> = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 133-134 °C

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (251.0 mg, 0.546 mmol) and a freshly prepared solution of naphthalen-2-yllithium in THF (2.6 mL, 1.639 mmol) gave **60** (234.0 mg, 0.397 mmol, 73 %) as a white solid.

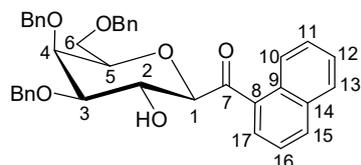
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.85 (brs, 1H, OH), 3.59 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 6.1 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.64 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 6.2 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.6 Hz, H<sub>3</sub>), 3.81 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 6.1 Hz, H<sub>5</sub>), 4.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.6 Hz, H<sub>4</sub>), 4.42 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.4 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.64 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, CHHPh), 4.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.3 Hz, H<sub>2</sub>), 4.83 (s, 2H, CHHPh), 4.99 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, CHHPh), 7.23-7.43 (m, 16H, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.70 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 68.9 (C-2), 69.4 (C-6), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (C-4), 74.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.7 (C-5), 82.2 (C-1), 83.0 (C-3), 124.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 132.1 (C<sub>qAr</sub>), 132.4 (C<sub>qAr</sub>), 132.5 (C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 196. (CO),

HRMS (FD<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 588.2512. Found: 588.2499.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 43.1 (c 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(naphthalen-1-yl)methanone **61****



$C_{38}H_{36}O_6$

$M = 588.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange oil

$R_f = 0.40$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (255.5 mg, 0.556 mmol) and a freshly prepared solution of naphthalen-1-yllithium in THF (2.5 mL, 1.67 mmol) led to compound **61** as an orange oil (237.0 mg, 0.40 mmol, 72 %).

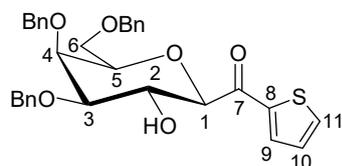
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.07 (brs, 1H, OH), 3.52 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H6a-H5} = 6.2 \text{ Hz}$ ,  $H_{6a}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $^2J_{H6b-H6a} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H6b-H5} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $H_{6b}$ ), 3.62 (dd, 1H,  $^3J_{H3-H2} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H3-H4} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_3$ ), 3.77 (dd, 1H,  $^3J_{H5-H6b} = 6.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H5-H6a} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $H_5$ ), 3.98 (d, 1H,  $^3J_{H4-H3} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_4$ ), 4.33 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.38 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.43 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $H_1$ ), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.64 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H2-H1} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.79 (s, 2H, CHHPh), 4.94 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ , CHHPh), 7.16-7.20 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.24-7.41 (m, 14H,  $H_{Ar}$ ), 7.49 (ddd, 1H,  $^3J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.55 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.83 (dd, 1H,  $^3J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.95 (d, 1H,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 8.07 (dd, 1H,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 8.62 (d, 1H,  $^3J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 69.1 (C-6), 69.2 (C-2), 72.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 (C-4), 74.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.6 (C-5), 81.9 (C-1), 83.0 (C-3), 124.1 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 125.8 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 126.3 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.7 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.0 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.3 (2C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.4 (3C,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{qAr}$ ), 200.4 (C-7),

HRMS ( $\text{FD}^+$ ) calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$ : 588.2512. Found: 588.2562.

$[\alpha]_D^{25} = +0.6$  ( $c$  0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(thiophen-2-yl)methanone **62****



C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S

M = 544.19 g.mol<sup>-1</sup>

yellow thick oil

R<sub>f</sub> = 0.23 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (154.4 mg, 0.336 mmol) and a prepared solution 2-thienyllithium in THF (1.4 mL, 1.092 mmol) afforded **62** as a yellow thick oil (144.3 mg, 0.265 mmol, 79 %).

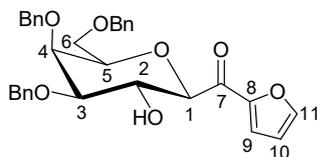
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.13 (brs, 1H, OH), 3.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.7 Hz, H<sub>3</sub>), 3.58 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.5, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 6.2 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.69 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 9.5, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 6.4 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.78 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-Ha</sub> = 6.2 Hz, H<sub>5</sub>), 3.97 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.7 Hz, H<sub>4</sub>), 4.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.4 Hz, H<sub>1</sub>), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 2.7 Hz, CHHPh), 4.47 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.4 Hz, H<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.78 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 7.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, H<sub>10</sub>), 7.24-7.41 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, H<sub>11</sub>), 8.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 69.2 (C-6), 69.3 (C-2), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (C-4), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.3 (C-5), 82.8 (2C, C-1 and C-3), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (C-11), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 135.0 (C-10 or C-9), 135.6 (C-8 or C-10), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.9 (C-9 or C-8), 190.4 (C-7).

HRMS (FD<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 545.1998. Found: 545.2002.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 4.5 (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(furan-2-yl)methanone **63****



C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>

M = 528.59 g.mol<sup>-1</sup>

Slightly orange oil

R<sub>f</sub> = 0.12 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (151.8 mg, 0.330 mmol) and a prepared solution of furan-2-yllithium in THF (1.2 mL, 0.972 mmol) afforded **63** as a slightly orange oil (62.7 mg, 0.119 mmol, 36 %).

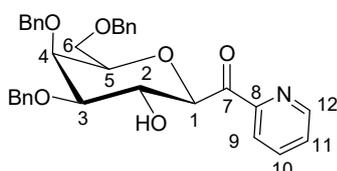
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.52 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 5.9 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.66 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 6.5 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.75 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 5.9 Hz, H<sub>5</sub>), 3.95 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.10 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.4 Hz, H<sub>1</sub>), 4.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.4 Hz, H<sub>2</sub>), 4.49 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.77 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, CHHPh), 4.94 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 6.43 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H10-H11</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H10-H9</sub> = 1.6 Hz, H<sub>10</sub>), 7.20-7.40 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H11-H10</sub> = 3.7 Hz, H<sub>11</sub>), 7.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H9-H10</sub> = 1.6 Hz, H<sub>10</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 69.3 (C-6, C-2), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (C-4, CH<sub>2</sub>Ph), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.3 (C-5), 81.9 (C-1), 82.9 (C-3), 112.2 (C-11), 122.6 (C-10), 127.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (C<sub>qAr</sub>), 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 147.5 (C-8), 150.3 (C-9), 185.4 (C-7).

HRMS (FD<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 529.2226. Found: 529.2195.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 17.1 (c 0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(pyridin-2-yl)methanone **64****



C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>

M = 539.62 g.mol<sup>-1</sup>

orange oil

R<sub>f</sub> = 0.12 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (152.8 mg, 0.333 mmol) and a freshly prepared solution of 2-pyridyllithium in THF (1.4 mL, 1.078 mmol) led to **64** (55.7 mg, 0.103 mmol, 31 %) as an orange oil.

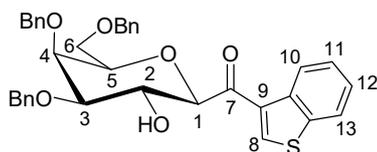
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.59 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 6.4$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.62 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H6b-H5}} = 6.2$  Hz, H<sub>6b</sub>), 3.66 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.8$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.80 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 6.4$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6b}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H4}} = 0.5$  Hz, H<sub>5</sub>), 4.01 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.8$  Hz,  $^3J_{\text{H4-H5}} = 0.9$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.38 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.43 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.4$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.45 (d, 1H,  $^2J = 11.7$  Hz, CHHPh), 4.63 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPh), 4.75 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 11.9$  Hz, CHHPh), 4.92 (d, 1H,  $^2J = 11.6$  Hz, CHHPh), 5.17 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.5$  Hz, H<sub>1</sub>), 7.21-7.39 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H11-H12}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{H11-H10}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H11-H9}} = 1.2$  Hz, H<sub>11</sub>), 7.79 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H10-H9}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{H10-H11}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H10-H12}} = 1.7$  Hz, H<sub>10</sub>), 8.04 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H9-H11}} = J_{\text{H9-H12}} = 1.1$  Hz, H<sub>9</sub>), 8.65 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H12-H11}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H12-H10}} = 1.7$  Hz,  $J_{\text{H12-H9}} = 1.1$  Hz, H<sub>12</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.9 (C-6), 69.0 (C-2), 72.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 (C-4), 74.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.3 (C-1 and C-5), 84.1 (C-3), 123.3 (C-9), 127.2 (C-11), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127. (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.2 (C-10), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 148.7 (C-12), 152.8 (C-8), 196.0 (C-7).

HRMS ( $\text{FD}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 540.2386. Found: 540.2408.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Benzo[b]thiophen-3-yl-((2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methanone **65****



$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}$   
 $M = 594.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 orange oil  
 $R_f = 0.3$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

Following procedure B, the reaction between galactosyl cyanide **43** (255.4 mg, 0.556 mmol) and a freshly prepared solution of benzo[b]thiophen-3-ylolithium in THF (2 mL, 1.886 mmol) led to compound **65** (250.6 mg, 0.372 mmol, 67 %) as an orange oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.96 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH-H2}} = 2.6$  Hz, OH), 3.61 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 6.1$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.62 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.7$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.73 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H6b-H5}} = 6.5$  Hz, H<sub>6b</sub>), 3.84 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H5-H6b}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{\text{H5-H6a}} = 6.1$  Hz, H<sub>5</sub>), 4.02 (d, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.7$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.23 (d, 1H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.4$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.49 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.54 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.57 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.3$  Hz,  $^3J_{\text{H2-OH}} = 2.7$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 12.3$  Hz, CHHPh), 4.84 (d, 1H,  $^2J = 12.3$  Hz, CHHPh), 4.99 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 7.25-7.44 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.81 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.40 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  69.4 (C-2 and C-6), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.7 (C-4), 74.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.4 (C-5), 82.9 (C-1), 83.2 (C-3), 122.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.7 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 (C-8), 137.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 191.6 (C-7).

HRMS ( $\text{FD}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 594.2076. Found: 594.2126.

$[\alpha]_D^{25} = + 5.6$  (*c* 0.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

## Chapter III

### I. Study from modele substrate

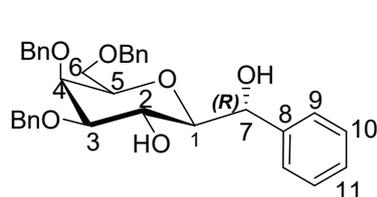
#### I.1. Access to diols

**Procedure A**, at 0 °C, to a stirred solution of ketone **52** (100 mg, 0.19 mmol) in MeOH was added lithium borohydride (5.5 mg, 0.22 mmol, 1.2 éq) then the resulting mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The mixture was hydrolyzed and extracted with ethyl acetate (3x15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. Purification by column chromatography, (cyclohexane/EtOAc, 80:20 then 70:30) gave the two isomers as a colorless oil (82.3 mg, 0.15 mmol, 82.3 %).

**Procedure B**, A solution of ketone **52** (100 mg, 0.19 mmol) in ethanol was added Pd/C (598.9 mg, 5.6 mmol, 0.56 eq) and stirred under hydrogen at atmospheric pressure for 36 hours. The mixture then filtered over celite and concentrated. Purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 85:15 then 80:20) gave the two isomers as a colorless oil (92 mg, 0.17 mmol, 92 %).

#### 4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-3-ol **70**

##### Most polar compound



C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>

M = 540.65 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.65 (cyclohexane/EtOAc, 5:5)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>OH-H2</sub> = 3.7 Hz, OH), 3.33-3.41 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> and H<sub>6</sub>), 3.42-3.48 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> and OH), 3.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2.6 Hz, H<sub>4</sub>), 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-OH</sub> = 3.7 Hz, H<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CHHPh), 4.47 (d, H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.56 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, CHHPh), 4.63 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh),

4.76 (d, 1H,  $^2J = 12.1$  Hz, CHHPh), 7.21-7.37 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (dd, 2H,  $^4J_{H9-H10} = 8.0$  Hz,  $^3J_{H9-H11} = 1.8$  Hz, H<sub>9</sub>).

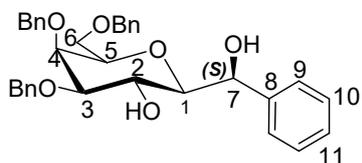
$^{13}\text{C}$ NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  69.0 (C-6), 70.3 (C-2), 72.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.0 (C-4), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.9 (C-7), 76.3 (C-5), 81.2 (C-3), 83.7 (C-1), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.1 (C<sub>qAr</sub>).

HRMS (ESI): calculated for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 541.6627, Found: 541.6643.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.8$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### 4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-3-ol **69**

##### Leas polar compound



C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>

M = 540.65 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

$R_f = 0.65$  (cyclohexane/EtOAc, 5:5)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.08 (brs, 1H,  $^3J_{\text{OH-H2}} = 2.3$  Hz, OH), 3.38 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.9$  Hz,  $^3J_{\text{H1-H7}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{H1-OH}} = 2.3$  Hz, H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub>), 3.55 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.4$  Hz,  $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3.0$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.58-3.63 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6b</sub> and OH), 3.99 (d, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.5$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.21 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.9$  Hz,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{H2-OH}} = 2.3$  Hz, H<sub>2</sub>), 4.41 (s, 2H, CHHPh), 4.53 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.74 (d, 1H,  $^2J = 11.8$  Hz, CHHPh), 4.87 (d, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H,  $^3J_{\text{H7-OH}} = 4.2$  Hz, H<sub>7</sub>), 7.21-7.37 (m, 18H, CH<sub>Ar</sub>), 7.40 (dd, 2H,  $^3J_{\text{H9-H10}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H9-H11}} = 1.8$  Hz, H<sub>9</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  67.4 (C-2), 68.8 (C-6), 71.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.2 (C-7), 72.7 (C-4), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.2 (C-5), 82.1 (C-3), 84.1 (C-1), 126.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (3C, CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 135.9 (C<sub>qAr</sub>), 135.9 (C<sub>qAr</sub>), 136.6 (C<sub>qAr</sub>), 139.9 (C<sub>qAr</sub>).

HRMS (ESI): calculated for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 541.6627; Found: 541.6646.

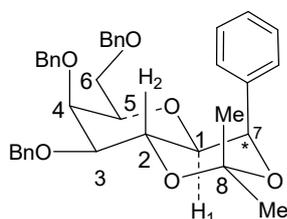
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.8 (*c* 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### General procedure for preparation of acetonides

To a solution of diols **69** and **70** (50 mg, 0.09 mmol) in DMF (0.5 mL) was added dimethoxypropane (600  $\mu$ L, 0.018 mmol) and camphosulfonic acid (CSA) (4.5 mg, 0.006 mmol). The resulting mixture was stirred for 9 hours at room temperature. After addition of ether, the two phases were separated and the organic phase was washed with water (4 x10 mL) and brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> then evaporated. The purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5) gave two separable products as a colorless oil (42.2 mg, 0.07 mmol, 73 %). The more polar acetonide was isolated with 14.6 mg (28 %) and the less polar with 27.6 mg (45 %).

### 7,8-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-4-phenyl-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxine **71**

#### More polar compound



C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

M = 580.719 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

*R*<sub>f</sub> = 0.48 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41-3.50 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.58-3.63 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>5</sub>), 3.74 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H2</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H7</sub> = 6.9 Hz, H<sub>1</sub>), 3.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H5</sub> = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H4-H3</sub> = 1.0 Hz, H<sub>4</sub>), 4.25 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, CHHPh), 4.31 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, CHHPh), 4.57 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, CHHPh), 4.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H1</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H3</sub> = 9.6 Hz, H<sub>2</sub>), 4.73 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, CHHPh), 4.89 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, CHHPh), 5.04 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, CHHPh), 5.21 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H7-H1</sub> = 6.9 Hz, H<sub>7</sub>), 7.16-7.44 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>)

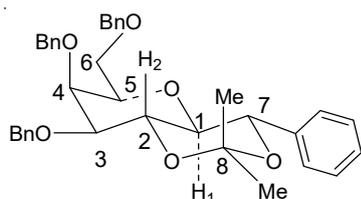
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 68.5 (C-2), 69.0 (C-6), 72.7 (C-7), 72.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.6 (C-4), 76.8 (C-1), 78.8 (C-5), 81.4 (C-3), 101.0 (C-8), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 581.7194; Found: 581.7213.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.0$  ( $c$  0.9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 7,8-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-4-phenyl-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxine 72

#### Less polar compound



$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6$

$M = 580.719 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.45$  (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

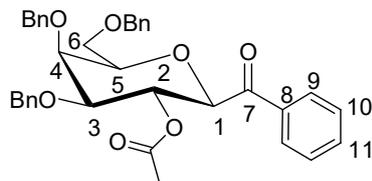
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H1-H7}} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.4 \text{ Hz}$ , H<sub>1</sub>), 3.42-3.50 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.58 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.9 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>), 3.91 (d, 1H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.9 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>), 4.26 (s, 2H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.40 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H2-H1}} = 9.4 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 4.65 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.73 (d, 1H,  $^2J = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.83 (d, 1H,  $^3J_{\text{H7-H1}} = 9.5 \text{ Hz}$ , H<sub>7</sub>), 4.98 (d, 1H,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 7.15-7.57 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 69.1 (C-6), 71.9 (C-2), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.7 (C-7), 75.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.4 (C-4), 78.5 (C-1), 78.9 (C-5), 80.9 (C-3), 100.1 (C-8), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 581.7194; Found: 581.7206.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.8$  ( $c$  0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-*O*-acetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **73****



$C_{36}H_{36}O_7$

$M = 580.68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.51$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p. = 80-81 °C

The 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-*O*-acetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **53** was prepared according to the method described for the synthesis of ketone from 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone (843 mg, 1.57 mmol) and acetic anhydride (295  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol, 2 eq) to give the desired product **73** as a white solid (784 mg, 1.35 mmol, 86%).

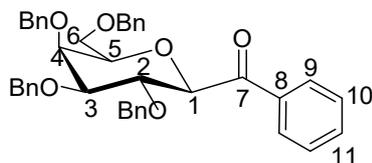
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.59-3.65 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 3.67-3.74 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_5$ ), 4.09 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.42 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.46 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.60 (d, 1H,  $^2J = 12.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.61 (d, 1H,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.74 (d, 1H,  $^2J = 12.2$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 5.05 (d, 1H,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 5.84 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 7.22-7.38 (m, 17H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.59 (ddm, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.12-8.19 (dm, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 68.7 (C-6), 69.5 (C-2), 72.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (C-4), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.9 (C-3 or C-5), 81.4 (C-5 or C-3), 82.2 (C-1), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (5C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 (C-9), 133.3 (C-10), 134.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 169.4 (CO), 194.5 (C7).

HRMS (ESI): calculated for  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 581.6841; Found: 581.6853.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-(phenyl)methanone **75**<sup>12</sup>**



C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub>

M = 617.76 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

m.p. = 102-103 °C

R<sub>f</sub> = 0.55 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

**Method 1**<sup>13</sup>: To a stirred solution of ketone **53** (150 mg, 0.28 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (5 mL) was added Ag<sub>2</sub>O (258 mg, 1.11 mmol, 4 eq) and benzyl bromide (100 μL, 0.84 mmol, 3 eq) then the mixture was heated to reflux for 90 hours. The mixture was cooled down to room temperature, filtered through celite and the filtrate was evaporated. The residue was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90:10→80:20) gave the desired product **75** as a white solid (127 mg, 0.20 mmol, 59%).

**Method 2**<sup>14</sup>: To a solution of ketone **53** (140 mg, 0.26 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at 0 °C under nitrogen was added benzyltrichloroacetimidate (45 μL, 0.8 mmol, 1.1 eq) and trifluoromethanesulfonic acid (0.66 μL, 0.007 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred for 5 hours then washed with HCl 1M (10 mL), water (10 mL) and brine (5 mL). The organics extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. The residue was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90:10 to give the desired product **75** as a white solid (84.7 mg, 0.14 mmol, 78 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.60 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 6.4 Hz, H<sub>6</sub>), 3.71-3.76 (m, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>5</sub>), 4.05 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1H2</sub> = 2.6 Hz, H<sub>1</sub>), 4.42 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, CHHPh), 4.45-4.49 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>3</sub>), 4.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.64 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 4.74 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 4.76 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, CHHPh), 4.80 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, CHHPh), 5.02 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, CHHPh), 7.06-7.10 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.20 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.22-7.40 (m, 17H, H<sub>Ar</sub>), 7.51-7.54 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.10-8.17 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

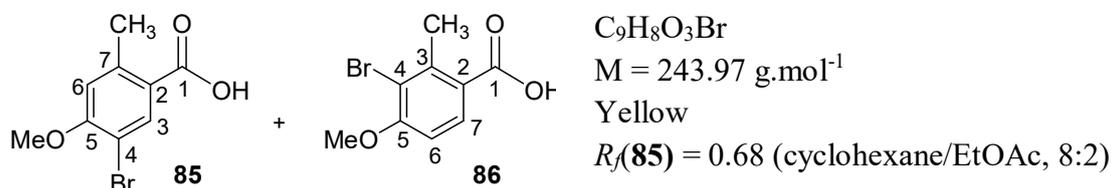
<sup>12</sup> A. Dondoni, N. Cartozzi, A. Marra, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9257-9268

<sup>13</sup> N. Lebrasseur, G.-J. Fan, M. Oxoby, M. A. Looney, S. Quideau, *Tetrahedron*, 2005, 61, 1551-1562.

<sup>14</sup> G. Lejeune, J. Font, T. Parella, R. Alibés, M. Figueredo, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 9437-9445.

## Synthesis of aglycones

### 4-bromo-5-methoxy-7-methylbenzoic acid **85** and 4-bromo-5-methoxy-3-methylbenzoic acid **86**<sup>15</sup>

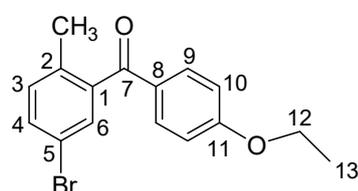


To a stirred suspension of 4-methoxy-2-methylbenzoic acid (3.87 g, 22.59 mmol) and iron (0.08g, 1.355 mmol) in  $CHCl_3$  (6 mL) was added bromide (1.5 mL, 29.10 mmol) dropwise at 5 °C, and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with  $CHCl_3$  (60 mL) and washed with an aqueous 10% sodium hydrogen sulfate solution (2x20 mL), then with brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated to give a pale yellow solid which was recrystallized from methanol to give two products 4-bromo-5-methoxy-7-methylbenzoic acid **85** and 4-bromo-5-methoxy-3-methylbenzoic acid **86** (1.67 g, 6.81 mmol, 30 % and 1.38 g, 5.64 mmol, 25 % respectively).

**Compound 85:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.05 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 8.00 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 12.77 (brs, 1H, OH).

**Compound 86:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.62 (s, 1H,  $CH_3$ ), 3.89 (s, 1H,  $CH_3$ ), 7.03 (d, 1H,  $^3J_{H6-H7} = 8.6$  Hz,  $H_6$ ), 7.03 (d, 1H,  $^3J_{H7-H6} = 8.6$  Hz,  $H_7$ ).

### (5-Bromo-2-methylphenyl)(11-ethoxyphenyl)methanone **87**<sup>16</sup>



$C_{16}H_{15}O_2Br$   
 $M = 319.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
White solid  
 $R_f = 0.78$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

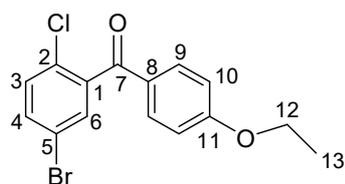
<sup>15</sup> H. Kakinuma, T. Oi, Y. Hashimoto-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, Hagima, H. Hiroyuki, Y. Chino, J. Assami, L. Okumura-Kitajima, F. Io, D. Yamamoto, N. Miyama, T. Takahashi, S. Uchida, K. Yamamoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3247-3261

<sup>16</sup> H. Kakinuma, T. Oi, Y. Hashimoto-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, Hagima, H. Hiroyuki, Y. Chino, J. Assami, L. Okumura-Kitajima, F. Io, D. Yamamoto, N. Miyama, T. Takahashi, S. Uchida, K. Yamamoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3247-3261.

To a stirred suspension of 5-bromo-2-methylbenzoic acid (250 mg, 1.16 mmol) in CH<sub>3</sub>Cl (1.5 mL) was added oxalyl chloride (98 μL, 1.16 mmol, 1 eq) and DMF (15 μL). The resulting mixture was stirred for 2 h, then, an additional amount of oxalyl chloride (30 μL, 0.33 mmol, 0.30 eq) was added and the resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature. The mixture was concentrated, and the colorless liquid residue was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (5mL). To this solution were added phenetol (147 μL, 1.16 mmol, 1 eq) then AlCl<sub>3</sub> (155 mg, 1.16 mmol, 1 eq) portionwise so that the temperature did not exceed -4 °C. After being stirred at 5 °C for 3 h, the mixture was poured into ice water then extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 15 mL). The combined organics layers were washed with hydrochloric acid 1 M, water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. The residual solid was crystallized from a 4:1 (v/v ) mixture of hexane and ethyl acetate to give the (5-bromo-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **87** as white solid (301.4 mg, 0.94 mmol, 81 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H13-H12</sub> = 7.0 Hz, H<sub>13</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.11 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13</sub> = 7.0 Hz, H<sub>12</sub>), 6.92 (dm, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H10-H9</sub> = 8.9 Hz, H<sub>10</sub>), 7.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 8.1 Hz, H<sub>3</sub>), 7.40 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H6-H4</sub> = 2.1 Hz, H<sub>6</sub>), 7.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4-H6</sub> = 2.1 Hz, H<sub>4</sub>), 7.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H9-H10</sub> = 8.9 Hz, H<sub>9</sub>).

**(5-Bromo-2-chlorophenyl)(11-ethoxyphenyl)methanone **88**<sup>16</sup>**



C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>BrCl

M = 339.61 g.mol<sup>-1</sup>

White needles

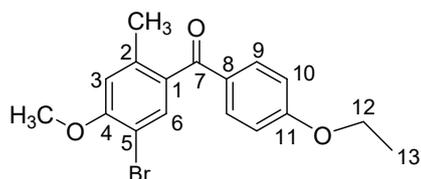
R<sub>f</sub> = 0.68 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

(5-Bromo-2-chlorophenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **81** was prepared according to the method used for the synthesis of (5-bromo-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **87** using 5-bromo-2-chlorobenzoic acid (250 g, 1.06 mmol), oxalyl chloride (90 μL, 1.06 mmol, 1 eq), phenetol (135 μL, 1.06 mmol, 1 eq) and aluminum chloride (141 mg, 1.06 mmol, 1 eq) (5-Bromo-2-chlorophenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **88** was obtained as white needles (328 mg, 0.96 mmol, 91 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H13-H12</sub> = 7.0 Hz, H<sub>13</sub>), 4.12 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13</sub> = 7.0 Hz, H<sub>12</sub>), 6.93 (dm, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H10-H9</sub> = 8.9 Hz, H<sub>10</sub>), 7.32 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 8.5 Hz, H<sub>3</sub>), 7.48 (d,

1H,  $^4J_{H6-H4} = 2.4$  Hz, H<sub>6</sub>), 7.53 (ddd, 1H,  $^3J_{H4-H5} = 8.5$  Hz,  $^4J_{H4-H2} = 2.5$  Hz, H<sub>4</sub>,  $^4J_{H4-H6} = 2.4$  Hz, H<sub>4</sub>), 7.76 (dm, 2H,  $^3J_{H9-H10} = 8.9$  Hz, H<sub>9</sub>).

**(5-bromo-2-chloro-4-methoxyphenyl)(11-ethoxyphenyl)methanone 89<sup>16</sup>**



C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Br

M = 339.61 g.mol<sup>-1</sup>

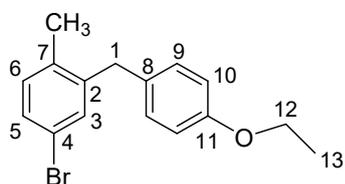
White needles

$R_f = 0.78$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

5-bromo-4-methoxy-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **89** was prepared according to the method used for the synthesis of (5-bromo-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **87** using 5-bromo-4-methoxy-2-methylbenzoic acid (1.61 g, 6.57 mmol), oxalyl chloride (700  $\mu$ L, 8.00 mmol, 1 eq), oxalyl chloride (170  $\mu$ L, 1.91 mmol, 0.2 eq), phenetol (860  $\mu$ L, 6.90 mmol, 1eq) and aluminum chloride (885 mg, 6.64 mmol, 1 eq) to give (5-bromo-4-methoxy-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **89** as white needles (1.45 g, 4.15 mmol, 63%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.45 (q, 3H,  $^3J_{H13-H12} = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (q, 2H,  $^3J_{H12-H13} = 7.0$  Hz, H<sub>12</sub>), 6.79 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.91-6.93 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.74-7.79 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

**(4-bromo-2-(4-ethoxybenzyl)-1-methylbenzene 80<sup>16</sup>**



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>OBr

M = 305.21 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

$R_f = 0.85$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

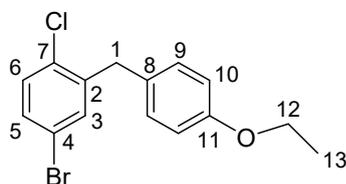
**Method A**, to a stirred solution of (5-bromo-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **87** (420 mg, 1.32 mmol) in dry CHCl<sub>3</sub> (20 mL) and dry CH<sub>3</sub>CN (2 mL) at 4 °C were added triethylsilane (550  $\mu$ L, 3.29 mmol), then boron trifluoride diethyl etherate (227  $\mu$ L, 1.84). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The mixture was poured into an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub>

(3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. Purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 97:3) gave the desired product as a colorless oil (414.5 mg, 1.23 mmol, 93 %).

**Method B**,<sup>17</sup> under argon, to a solution of **87** (100 mg, 0.31 mmol) in dry THF (2 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (58 mg, 1.54 mmol, 4.9 eq) and AlCl<sub>3</sub> (114.4 mg, 0.85 mmol, 2.7 eq). The mixture was refluxed for 3h then hydrolyzed with H<sub>2</sub>O (2 mL) at room at temperature. The mixture reaction was extracted with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over CaCl<sub>2</sub> and concentrated to afford the compound **80** as a colorless oil (87.4 mg, 0.31 mmol, 92 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.39 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H13-H12</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 4.00 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13</sub> = 7.0 Hz, H<sub>12</sub>), 6.80-6.83 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.98-7.02 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>Ar</sub>), 7.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 8.1 Hz, H<sub>6</sub>), 7.25 (s, 1H, H<sub>3</sub>).

**4-bromo-1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)benzene 81**<sup>16</sup>



C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrClO

M = 323.99 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.79 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

**Method A**, To a stirred solution of (5-Bromo-2-chlorophenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **88** (1.050g, 3.09 mmol) in dry CHCl<sub>3</sub> (5.2 mL) and dry CH<sub>3</sub>CN (5.2 mL) at 4 °C were added triethylsilane (1.3 mL, 7.73 mmol), then boron trifluoride diethyl etherate (500  $\mu$ L, 4.33). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The mixture was poured into an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. Purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 97:3) gave the desired product **81** as a colorless oil (704.4 mg, 2.16 mmol, 70 %).

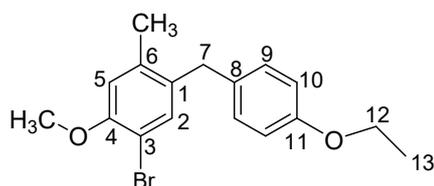
**Method B**,<sup>17</sup> under argon, to a solution of **88** (150 mg, 0.44 mmol) in dry THF (2.5 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (81.7 mg, 2.16 mmol, 4.9 eq) and AlCl<sub>3</sub> (158.4 mg, 1.19 mmol, 2.7 eq). The

<sup>17</sup> A. Ono, N. Suzuki, J. Kamimura, *Synthesis* **1987**, 736-738

mixture was refluxed for 3h then hydrolyzed with H<sub>2</sub>O (2.5 mL) at room at temperature. The mixture reaction was extracted with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over CaCl<sub>2</sub> and concentrated to afford the compound **81** as a colorless oil (134.6 mg, 0.31 mmol, 94 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H13-H12</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.01 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13</sub> = 7.0 Hz, H<sub>12</sub>), 6.82-6.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.06-7.09 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5-H3</sub> = 2.4 Hz, H<sub>5</sub>), 7.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H5</sub> = 2.4 Hz, H<sub>3</sub>), 7.27 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 8.4 Hz, H<sub>6</sub>)

**(5-bromo-2-chloro-4-methoxyphenyl)(11-ethoxyphenyl)methanone **82**<sup>16</sup>**



C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Br O<sub>2</sub>

M = 334.06 g.mol<sup>-1</sup>

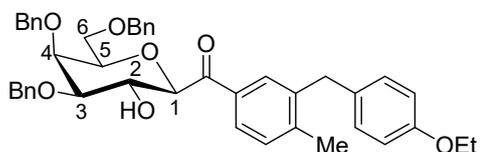
Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.78 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

**Method A**, To a stirred solution of (5-bromo-4-methoxy-2-methylphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone **89** (1.020g, 2.92 mmol) in dry CHCl<sub>3</sub> (4.9 mL) and dry CH<sub>3</sub>CN (4.9 mL) at 4 °C were added triethylsilane (1.3 mL, 7.73 mmol), then boron trifluoride diethyl etherate (500 μL, 4.09). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The mixture was poured into an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> then concentrated. Purification by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 97:3) gave the desired product **82** as a colorless oil (739 mg, 2.20 mmol, 75 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H13-H12</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13</sub> = 7.0 Hz, H<sub>12</sub>), 6.7-6.72 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.79-6.82 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.98-7.00 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.24-7.26 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>).

**1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(3-(4-ethoxybenzyl)-4-methylphenyl)methanone 91**



$C_{44}H_{46}O_7$

$M = 686.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

colorless oil

$R_f = 0.65$  (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

To a solution of 4-bromo-2-(4-ethoxybenzyl)-1-methylbenzene (775.7 mg, 2.54 mmol) in dry THF (2 mL), cooled at  $-78 \text{ C}$ , was added dropwise a solution of *n*-Butyllithium in hexanes (1.19 M, 2.1 mL, 2.499 mmol). The reaction mixture was stirred at  $-78 \text{ C}$  for about 1 h then added to a solution of 3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-cyano-1-deoxy- $\beta$ -D-galactopyranose (0.4515 g, 0.983 mmol) in dry THF (6.6 mL). The reaction mixture was allowed to return to  $-30 \text{ C}$  over 3 h then stirred at the same temperature for 18 h. A 1M aqueous solution of  $H_3PO_4$  (10 mL) was then added. The reaction mixture was then extracted with EtOAc (3 $\times$ 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (25 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Further purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10 $\rightarrow$ 80:20) gave ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)(3-(4-ethoxybenzyl)-4-methylphenyl)methanone (431.8 mg, 0.629 mmol, 64%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.37 (t, 3H,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $CH_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.86 (d, 1H,  $^3J_{H2-OH} = 2.8 \text{ Hz}$ , OH), 3.52 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H5-H6a} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $H_{6a}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $^2J_{H6a-H6b} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H5-H6a} = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $H_{6b}$ ), 3.60 (dd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H3-H4} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_3$ ), 3.71-3.76 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.83 (d, 1H,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , CHHPh), 3.88 (d, 1H,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , CHHPh), 3.97 (q, 2H,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $OCH_2$ ), 3.98 (d, 1H,  $^3J_{H3-H4} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_4$ ), 4.25 (d, 1H,  $^3J_{H1-H2} = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $H_1$ ), 4.43 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.43 (d, 1H,  $^2J = 11.8 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.58 (ddd, 1H,  $^3J_{H2-H3} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H1-H2} = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $J_{H2-OH} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.60 (d, 1H,  $^2J = 11.5 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.79 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ , CHHPh), 4.94 (d, 1H,  $^2J = 11.5 \text{ Hz}$ , CHHPh), 6.75-6.79 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.93-6.96 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.12 (d, 1H,  $^3J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.22-7.42 (m, 15H,  $H_{Ar}$ ), 7.81 (d, 1H,  $^4J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ ), 7.85 (d, 1H,  $^3J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.9 ( $CH_3$ ), 20.0 ( $CH_3$ ), 38.5 ( $CH_2$ ), 63.4 ( $OCH_2$ ), 68.7 (C-2), 69.1 (C-6), 72.8 ( $CH_2Ph$ ), 73.5 ( $CH_2Ph$ ), 73.7 (C-4), 74.6 ( $CH_2Ph$ ), 78.5 (C-5), 81.4 (C-1),

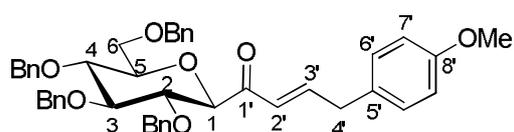
82.8 (C-3), 114.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.57 (CH<sub>Ar</sub>), 127.61 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.74 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.11 (CH<sub>Ar</sub>), 128.15 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.37 (CH<sub>Ar</sub>), 128.43 (CH<sub>Ar</sub>), 128.46 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.3 (CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (Cq<sub>Ar</sub>), 133.1 (Cq<sub>Ar</sub>), 137.9 (Cq<sub>Ar</sub>), 138.4 (Cq<sub>Ar</sub>), 138.5 (Cq<sub>Ar</sub>), 139.5 (Cq<sub>Ar</sub>), 157.3 (Cq<sub>Ar</sub>), 196.2 (CO).

HRMS (FD<sup>+</sup>) Found 686.3290 [M]<sup>+</sup>. C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> requires 686.3244.

### Synthesis of compounds 94 and 95

In a degazed Schlenk of 10 mL was added *p*-allylanisole (60 μL, 0.300 mmol) and degazed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). The resulting solution was degazed before a solution of compound **17** (128 mg, 0.216 mmol) in degazed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) and Grubb's II catalyst (20 mg, 0.024 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 39°C for 18h before diluting with dichloromethane. Silica (0.5 g) was added, and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/Ethyl Acetate, 95:5→90/10) to furnish compound **94** (52.5 mg, 0.075 mmol, 35%) as a brown oil, compound **95** (24.5 mg, 0.035 mmol, 16%) and a mixture of both compounds (18.2 mg).

#### (2*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)but-2-en-1-one **94**



C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>

M = 698.84 g.mol<sup>-1</sup>

Brown oil

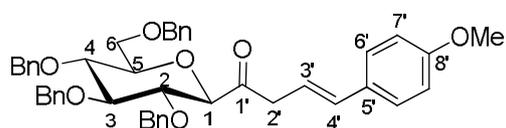
R<sub>f</sub> = 0.46 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.39-3.43 (m, 1H, H<sub>4'a</sub>), 3.43-3.47 (m, 1H, H<sub>4'b</sub>), 3.51 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6a</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6b</sub> = 2.8 Hz, H<sub>5</sub>), 3.58-3.64 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.67 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 4.5 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.69-3.76 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>6b</sub>), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 9.4 Hz, H<sub>1</sub>), 4.50-4.60 (m, 4H, CHHPh), 4.69 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, CHHPh), 4.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, CHHPh), 4.86 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 4.90 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, CHHPh), 6.35 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2'-H3'</sub> = 15.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2'-H4'</sub> = 1.6 Hz, H<sub>2'</sub>), 6.80 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H7'-H6'</sub> = 8.6 Hz, H<sub>7'</sub>), 7.01 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6'-H7'</sub> = 8.6 Hz, H<sub>6'</sub>), 7.13 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H2'</sub> = 15.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H3'-H4'</sub> = 6.7 Hz, H<sub>3'</sub>), 7.14-7.40 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.2 (C-4'), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 69.1 (C-6), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.0( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.1 (C-4), 79.6 (C-5), 79.9 (C-2), 81.3 (C-1), 86.9 (C-3), 114.3 (C-7'), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (C-2'), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 (C-6'), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 148.4 (C-3'), 158.6 (C-8'), 195.1 (C-1').

HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 721.3136, found: 721.3118.

**(3E)-4-(4-methoxyphenyl)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)but-3-en-1-one 95**



$\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{O}_7$

$M = 698.84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

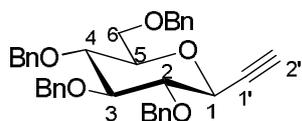
Brown oil

$R_f = 0.35$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.55-3.60 (m, 1H,  $\text{H}_{4'\text{a}}$ ), 3.43-3.47 (m, 1H,  $\text{H}_{4'\text{b}}$ ), 3.51 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_{6\text{a}}} = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_{6\text{b}}} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.64-3.71 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.71-3.77 (m,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.78 (dd, 1H,  $^2J_{\text{H}_{6\text{b}}-\text{H}_{6\text{a}}} = 11.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_{6\text{a}}-\text{H}_5} = 3.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 3.81 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.1 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.53-4.64 (m, 4H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.70 (d, 1H,  $^2J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.84 (d, 1H,  $^2J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.90 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.95 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 6.88 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_{7'}-\text{H}_{6'}} = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{7'}$ ), 6.91 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{3'}} = 15.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 7.14-7.36 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{7'}} = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{6'}$ ), 7.72 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{4'}} = 15.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ).

HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 721.3136, found: 721.3114.

**(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-ethynyltetrahydro-2H-pyran **108**<sup>18</sup>**



$C_{36}H_{36}O_5$

$M = 548.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.41$  (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

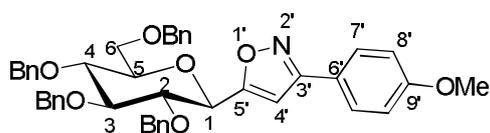
Under argon, to a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-d-gluconolactone **107** (1.14 g, 2.11 mmol) in dry THF (11 mL) at 0°C was added ethynylmagnesium bromide in THF solution (0.38 M, 9 mL, 3.42 mmol). The reaction mixture was stirred for 1h at 0°C and a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (12 mL) was added. The resulting solution was extracted with ethyl acetate and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate two times. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{MgSO}_4$  then concentrated.

The crude product was then dissolved in dry acetonitrile (4 mL) then triethylsilane (680  $\mu\text{L}$ , 4.26 mmol) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (270  $\mu\text{L}$ , 2.19 mmol) were added at 0°C under argon. The solution was stirred at room temperature for 5h before adding ethyl acetate (20 mL) and a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (10 mL). After separation of the two phases, the aqueous one was extracted with ethyl acetate two times. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to led to compound **108** (279.6 mg ; 0,510 mmol ; 24 %) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.54 (d, 1H,  $^4J_{\text{H}_2'\text{H}_1} = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2'$ ), 3.45-3.49 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.61-3.72 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{6a}$ ,  $\text{H}_{6b}$ ), 4.02 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.52 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.53 (d, 1H,  $^2J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.62 (d, 1H,  $^2J = 12.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.81 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.82 (d, 1H,  $^2J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 4.92 (d, 1H,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 5.01 (d, 1H,  $^2J = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHPh}$ ), 7.10-7.36 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

<sup>18</sup> T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 687-700

**3-(4-methoxyphenyl)-5-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)isoxazole **109****



C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>

M = 697.81 g.mol<sup>-1</sup>

White solid

*R<sub>f</sub>* = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 8:2)

m.p.: 102-103°C.

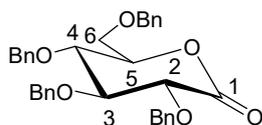
Under argon, to a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-ethynyl- $\beta$ -*D*-glucopyranose **108** (120 mg ; 0.220 mmol) dry toluene (2 mL) was added the chlorooxime **97** (50.7 mg, 0.273 mmol) and triethylamine (40  $\mu$ L, 0.273 mmol). The solution was heated at 85°C overnight and then solvent was evaporated. The residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the organic layer was washed with HCl 1N and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by silica column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2) to lead to isooxazole **112** (69.7 mg, 0.0712 mmol, 45 %) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.58-3.63 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.71-3.83 (m, 5H, H<sub>6a</sub>, H<sub>6b</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H1-H2</sub> = 10.6 Hz, H<sub>1</sub>), 4.52 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, CHHPh), 4.54 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, CHHPh), 4.56 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, CHHPh), 4.60 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.1 Hz, CHHPh), 4.63 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, CHHPh), 4.86 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, CHHPh), 4.90 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, CHHPh), 4.96 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.1 Hz, CHHPh), 6.54 (s, 1H, H<sub>4'</sub>), 6.97 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H8'-H7'</sub> = 9.0 Hz, H<sub>8'</sub>), 7.06-7.34 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>), 7.74 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H7'-H8'</sub> = 9.0 Hz, H<sub>7'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  55.4 (OCH<sub>3</sub>), 68.9 (C-6), 75.2 (C-1), 75.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.7 (CH<sub>2</sub>Ph) 77.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.9 (C-3), 79.8 (C-5), 81.3 (C-2), 86.6 (C-4), 101.5 (C-4'), 114.3 (C-4'), 114.4 (C-8'), 121.5 (C-9'), 127.1 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (C-7'), 137.4 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 (C<sub>qAr</sub>), 161.1 (C-6'), 161.9 (C-3'), 169.6 (C-5').

$[\alpha]_D^{20}$  = -6,1 (*c* 1.76, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-d-gluconolactone **107**<sup>19</sup>



C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

M = 538.61 g.mol<sup>-1</sup>

Colorless oil

R<sub>f</sub> = 0.5 (PE/EtOAc, 8:2)

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-d-glucopyranoside (2.5 g, 4.64 mmol) in DMSO (12.5 mL) was added acetic anhydride (7.5 mL, 79.3 mmol, 17 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight and diluted with water (100 mL) then extracted with ethyl acetate (5x25 mL). The organic layers were washed with brine (25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> then concentrated. The purification by column chromatography (Pet. Ether/EtOAc, 8/1) gave the desired product **107** as a colorless oil (1.61 g, 2.99 mmol, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.66 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6a-H6b</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6a-H5</sub> = 3.2 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.74 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H6b-H6a</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6b-H5</sub> = 2.5 Hz, H<sub>6b</sub>), 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 11.3 Hz, H<sub>3</sub>), 3.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 6.6 Hz, H<sub>4</sub>), 4.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 6.5 Hz, H<sub>2</sub>), 4.43-4.47 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, CHHPh), 4.51 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.56 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, CHHPh), 4.59 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, CHHPh), 4.63 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, CHHPh), 4.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, CHHPh), 4.73 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, CHHPh), 4.98 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, CHHPh), 7.14-7.42 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 68.6 (C-6), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.2 (C-4), 77.2 (C-2), 78.3 (C-5), 81.0 (C-3), 127.9 (2C, CHAr), 128.0 (3C, CHAr), 128.1 (3C, CHAr), 128.2 (CHAr), 128.3 (2C, CHAr), 128.5 (3C, CHAr), 128.6 (6C, CHAr), 137.0 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 169.4 (CO).

<sup>19</sup> T. C. Ho, H. Kamimura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4488–4490

# Thèse de Doctorat

Idriss ELLA OBAME

## Réactivité de glyconitriles vis-à-vis d'organométalliques : Accès à des céto-C-glycosides précurseurs de C-glycoconjugués

### Résumé

Les glycoconjugués constituent une classe de molécules organiques importante car ils sont impliqués dans de nombreux processus biologiques à savoir l'inflammation, la transmission du signal, la fécondation, l'adhérence cellule-cellule et bactérie-cellule, la reconnaissance virus-cellule et la défense immunitaire...

L'utilisation de ce type de molécules comme principe actif peut être limitée par l'instabilité de la liaison glycosidique en milieu physiologique et de ce fait la préparation de C-glycoconjugués plus stables, non sensibles aux hydrolyses acides et enzymatiques constitue un enjeu en synthèse organique.

Cette thèse décrit un nouvel accès à des C-glycoconjugués *via* des précurseurs céto-C-glycosides. La majeure partie du travail a consisté à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à des céto-C-glycosides à partir de glyconitriles issus du glucose, du galactose ou du mannose. Dans un premier temps, la réactivité de glyconitriles totalement protégés sous forme d'éthers benzyles vis-à-vis d'organozinciques activés a été étudiée permettant d'isoler différentes cétones fonctionnalisées C-glycosylés. Lorsque ces substrats sont opposés à des organomagnésiens, un mélange de composé attendu et de glycol issu de l'élimination du benzyloxy en position 2 est observé. Afin de limiter la formation des glycols, des glyconitriles comportant un groupe hydroxyle en position 2 ont été préparés. L'addition de réactifs de Grignard ou d'organolithiens sur ces glyconitriles ont conduit à divers céto-C-glycosides. Ainsi, il a été montré que l'addition des organolithiens était plus efficace en termes de rendement. Ayant en main ces dérivés cétoniques, une étude de fonctionnalisation de la fonction cétonique (formation de méthylène, de *gem*-difluoré, réduction en alcool...) a été entreprise, sur un substrat modèle, acquis qui pourra être transposé aux acyl-C-glycosides plus complexes.

De plus, l'application de la méthodologie de synthèse à des C-glycoconjugués originaux appartenant à trois familles de composés différentes, inhibiteurs potentiels de SGLT-2 ou de glycogène phosphorylases nouvelles cible thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 a été validée.

### Mots clés

C-glycoconjugués, glyconitriles, Céto-C-glycosides, organométalliques, analogues-C-glycosidiques, SGLT-2, glycogène phosphorylase.

### Abstract

Glycoconjugates, an important series of organic molecules, are fundamental to many important biological processes such as inflammation, signal transduction, fertilization, bacterial-cell or cell-cell adhesion, virus-cell recognition and immune response...

The use of such compounds as drug is limited by the significant hydrolysis occurring in physiological medium or in acidic conditions. Thus, more stable C-glycoconjugates syntheses have to be developed.

A new strategy for the synthesis of C-glycoconjugates *via* acyl-C-glycosides precursors is described from gluco-, galacto- or manno-nitriles.

First, the reactivity of *O*-perbenzylated glyconitriles towards various activated organozinc reagents led to various functionalized keto-C-glycosides. However, with Grignard reagents, a mixture of the corresponding compound along with glycol occurring from the elimination of benzyloxy group located in position 2 is observed. To prevent such elimination, 2-hydroxyglyconitrile was prepared. With organomagnesium or organolithium reagents, these glyconitriles led to various glyconitriles in good yields. It is noteworthy that organolithium reagents were more efficient, leading to better yields in glucose and galactose series.

With these keto derivatives in hands, the transformation of the keto group into methylene, *gem*-difluorine, alcohol... was performed on a galactose-derived ketone as a model for the preparation of more complex C-glycosides.

Moreover, the application of the methodology was applied to the synthesis of original C-glycoconjugates as potential SGLT-2 or glycogen phosphorylase inhibitors, thereby validating the synthetic strategy.

### Key Words

C-glycoconjugated, glyconitriles, keto-C-glycosides, organometallics, C-glycosidic analogues, SGLT-2, glycogen phosphorylase