



HAL
open science

Etude de la débenzylation régiosélective en position 2 de 1-C-allyl iminosucres pour l'introduction de diversité moléculaire

Quentin Foucart

► To cite this version:

Quentin Foucart. Etude de la débenzylation régiosélective en position 2 de 1-C-allyl iminosucres pour l'introduction de diversité moléculaire. Chimie organique. Université de Poitiers, 2018. Français. NNT : 2018POIT2318 . tel-03188551

HAL Id: tel-03188551

<https://theses.hal.science/tel-03188551>

Submitted on 2 Apr 2021

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.

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(Diplôme National – Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole doctorale : ED Sciences pour l'environnement n° 523 « Gay Lussac »

Secteur de Recherche : Chimie Organique

Présentée par :

Quentin FOUCART

***Etude de la débenzylation régiosélective en position 2 de C-allyl iminosucres
pour l'introduction de diversité moléculaire***

Directeurs de Thèse : Pr. Yves BLERIoT et Dr. Jérôme DESIRE

Soutenue le 17/12/2018

devant la Commission d'Examen

JURY

.....

Pr. Thomas LECOURT	Professeur, INSA Rouen	Rapporteur
Dr. Boris VAUZEILLES	Directeur de Recherche, Université Paris-Sud	Rapporteur
Pr. Jean-Bernard BEHR	Professeur, Université de Reims	Examineur
Pr. Yves BLERIoT	Professeur, Université de Poitiers	Directeur
Dr. Jérôme DESIRE	Maître de conférences, Université de Poitiers	Directeur

.....

REMERCIEMENTS

En préambule de ce manuscrit, je souhaite remercier toutes les personnes qui, par leurs conseils et leur soutien, ont aidé à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie en premier lieu mes directeurs de thèse, le Pr. Yves Blériot et le Dr. Jérôme Désiré pour m'avoir offert l'opportunité de travailler dans leur équipe. Merci pour vos précieux conseils tant au niveau des manipulations en laboratoire que sur la présentation des résultats et la gestion du travail. Je souhaite également remercier le Pr. Thomas Lecourt et le Dr. Boris Vauzeilles d'avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux et d'avoir constitué le jury de ma thèse avec le Pr. Jean-Bernard Behr. Merci également aux Dr. Bastien Michelet et Nathalie Fontelle pour avoir relu mon manuscrit et pour leurs conseils.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude aux enseignants qui m'ont accompagné au cours de ces 12 dernières années. Merci à Mme Demassier du lycée Condorcet de Saint-Maur des Fossés pour avoir entretenu mon goût pour les sciences. Merci à mes enseignants de licence et Master de l'Université Paris-Est Créteil pour leurs encouragements et leurs conseils concernant le monde de la recherche : les Pr. Rachid Barhadadi et Sylvie Condon, responsables de la licence Chimie-Biologie et du Master Chimie des Molécules Bioactives respectivement ; les Dr. Michaël Davi, Christophe Pichon et Stéphane Sengmany pour m'avoir donné le goût de la chimie organique ; les Pr. Christophe Morin et Claire Lacombe pour la biologie et la biochimie. Enfin, merci au Dr. Fanny Roussi de l'ICSN, directrice du stage de Master 2 pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la recherche sur un projet passionnant.

Un grand merci à toute l'équipe de Synthèse Organique de Poitiers pour votre accueil. A mes collègues docteurs et doctorants Jaufret, Ludivine, Noël et Alexandra ; à Brigitte pour sa bonne humeur, à Jérôme et Frédéric pour les éclats de rire. Merci également à Fodil, Raphaël et Benoit de la société @rtmolecule pour votre aide et votre présence.

Je ne saurai citer toutes les personnes que j'ai rencontrées, qui sont devenues des ami(e)s proches et qui ont beaucoup à voir dans l'aboutissement de ce projet et avec la personne que je suis devenu. A mes parrains Arthur, Damien et Thomas, à ma marraine Puzzle : merci de m'avoir fait découvrir cette belle communauté qu'est la faluche, de m'avoir présenté des personnes de tous horizons... A mon inséparable binôme de travail, de faluche et de fraternité le futur Dr. Vincent Viviani, bon courage pour les années qui viennent, j'ai confiance en toi ! A mes filleul(e)s et amis Florian, Canan, Morgane, Swann, Alexandre, Sacha, Louis et Marie pour les rires, les voyages et votre soutien lors de mes moments de doute. Un mot tout particulier à Amandine et Margaux, deux des plus belles rencontres de ces trois dernières années.

Et enfin un remerciement personnel à ma famille : votre soutien particulier lors de cette dernière année m'a permis d'aller jusqu'au bout. A mon père et ma mère, pour votre amour, je vous dédie ces travaux.

SYMBOLES ET ABREVIATIONS

δ	déplacement chimique
μL	microlitre
ABq	quadruplet de système AB
ACN	acétonitrile
All	allyle
aq.	aqueux
Ar	aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bz	benzoyle
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
C ^{IV}	carbone quaternaire
CSA	acide camphosulfonique
d	doublet
DAST	trifluorure de diéthylamino sulfure
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DGJ	1-déoxygalactonojirimycine
DIJ	1-déoxyidonojirimycine
DMJ	1-déoxymannonojirimycine
DNJ	1-déoxynojoirimycine
DXJ	1-déoxyxylonojirimycine
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
eq.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
h	heure
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
IC ₅₀	concentration inhibitrice médiane
<i>J</i>	constante de couplage scalaire
M	molaire
m	massif
MHz	mégahertz

min	minute
mol	mole
Ms	mésyle
MS	Spectrométrie de masse
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
PDCP	phényl dichlorophosphate
Ph	phényle
ppm	partie par million
q	quadruplet
quant.	rendement quantitatif
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance nucléaire magnétique
s	singulet
t	triplet
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>N</i> -butylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
TMSOTf	sulfonate de triméthylsilyl trifluorométhane
Ts	tosyle

SOMMAIRE

Remerciements	i
Symboles et Abréviations	i
Sommaire	v
A. Introduction Générale	1
A.I. Les iminosucre	3
A.I.1. Généralités	3
A.I.2. Les glycosidases	4
A.I.2.a. Mécanisme d'action	5
A.I.2.b. Analogues de l'état de transition : inhibition des glycosidases	6
A.I.2.c. Applications thérapeutiques des iminosucre	7
A.II. Les iminosucre C-glycosides	11
A.II.1. Généralités	11
A.II.2. Diversité structurale en position 2	16
A.II.2.a. Les hexosaminidases	17
A.II.2.b. Iminosucre C-glycosides analogues de la <i>N</i> -acetylglucosamine	19
A.II.2.c. Objectifs	22
B. Résultats et Discussion	23
B.I. Chapitre 1 : Débenzylations Sélectives d'Iminosucre	25
B.I.1. Introduction.....	25
B.I.2. O-débenzylations régiosélectives en glycochimie	25
B.I.2.a. Acétolyse	25
B.I.2.a.i. Cas des sucres	26

B.1.2.a.ii. Cas des iminosucres.....	27
B.1.2.b. Utilisation d'acides de Lewis	29
B.1.2.b.i. Cas des sucres	29
B.1.2.b.ii. Cas des C-glycosides et des iminosucres	32
B.1.2.c. Cas particuliers	34
B.1.2.c.i. Débenzylations par voie radicalaire	34
B.1.2.c.ii. Autres méthodes	35
B.1.2.d. Cycloéthérisation débenzylative	36
B.1.2.d.i. Activation d'hydroxyles en δ d'un éther benzylique	36
B.1.2.d.ii. Cycloéthérisation débenzylative via activation par un halogène	38
B.1.2.e. Choix de la méthode de O-débenzyltion régiosélective	41
B.1.3. O-débenzylations sélectives de C-allyl iminosucres perbenzylés par iodo-cycloéthérisation	43
B.1.3.a. Mise au point de la méthodologie	43
B.1.3.b. Extension de la méthode à d'autres C-allyl iminosucres	47
B.1.3.b.i. Synthèse des substrats.....	47
B.1.3.b.ii. O-débenzylations sélectives par iodo-cycloéthérisation des substrats synthétisés	52
B.1.3.c. Développement d'une nouvelle méthodologie : NIS/TMSOTf	55
B.1.3.c.i. Application de la méthodologie aux C-allyl iminosucres synthétisés	57
B.1.3.d. O-débenzylations sélectives de C-allyl iminosucres O-perbenzylés	61
B.1.3.d.i. Synthèse des substrats.....	61
B.1.3.d.ii. O-débenzyltion sélective en position 2	62
B.1.3.e. Bilan de l'iodo-cycloéthérisation débenzylative	67

B.I.4. Développement d'une méthode alternative	68
B.I.4.a. O-débenzylation sélective des lactames par le BCl ₃	68
B.I.4.b. Réduction du gluconolactame B-036	69
B.II. Chapitre 2 : Introduction de Diversité Moléculaire	73
B.II.1. Désoxygénation, épimérisation et fluoration	73
B.II.1.a. Désoxygénation de Barton-McCombie	73
B.II.1.b. Epimérisation de la position 2	75
B.II.1.c. Fluoration de la position 2.....	76
B.II.2. Iminosucres C-glycosides mimes des N-acétyl D-gluco- et D-mannosamine	78
B.II.2.a. Réaction de Mitsunobu.....	78
B.II.2.b. Formation puis réduction d'oxime.....	81
B.II.3. Protection orthogonale de l'amine intracyclique	83
B.II.3.a. Epimérisation.....	83
B.II.3.b. Fluoration de la position 2.....	84
B.II.3.c. Synthèses d'iminosucres C-allyl mimes des N-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine	85
B.II.3.d. Bilan de la protection orthogonale de l'azote intracyclique	87
B.II.4. Fonctionnalisation de l'allyle en position 1	87
B.II.4.a. Fonctionnalisation de C-allyl-iminosucres dans la littérature.....	88
B.II.4.a.i. Métathèse Croisée (MC).....	88
B.II.4.a.ii. Oxydations	91
B.II.4.b. Résultats de métathèses croisées sur les C-allyl iminosucres portant de la diversité moléculaire en position 2	93
B.II.5. Bilan sur l'introduction de diversité moléculaire.....	94
B.III. Chapitre 3 : Synthèse d'iminosucres Bicycliques	97

B.III.1. Iminosucres di-substitués en position 1	97
B.III.1.a. Intérêt des iminosucres di-substitués en position 1	97
B.III.1.b. Objectifs	98
B.III.1.c. Résultats	99
B.III.2. Synthèse d'iminosucres bicycliques inédits	103
B.III.2.a. Généralités	103
B.III.2.b. Objectifs	105
B.III.2.c. Résultats	106
B.III.2.c.i. Octahydroquinolines polyhydroxylées	106
B.III.2.c.ii. Octahydrocyclopenta[b]pyridines polyhydroxylées	110
B.III.2.d. Tests biologiques	111
C. Conclusion Générale	115
D. Partie Expérimentale	121
D.I. Material and Method	123
D.I.1. Chemicals, solvents and purification	123
D.I.2. Compounds characterization	123
D.I.3. Biological assays method	124
D.I.4. Solvents deoxygenation	124
D.II. General Synthesis Procedures	125
D.III. Chap. 1 – Selective O-debenzylation	129
D.IV. Chap. 2 – Introduction of Molecular Diversity	159
D.V. Chap. 3 – Bicyclic Iminosugars	172
D.VI. Crystallography data	187

A. INTRODUCTION GENERALE

A.I. Les iminosucres

A.I.1. Généralités

Les iminosucres sont des hétérocycles analogues de sucres dont l'oxygène intracyclique a été remplacé par un atome d'azote. A l'état naturel, ils sont issus de plantes, de champignons ou encore de bactéries¹, présentent des structures variées et sont généralement classés selon le nombre de chaînons composant leur cycle. On distingue alors les pyrrolidines comportant un cycle à 5 chaînons, les pipéridines ayant un cycle à 6 chaînons et les azépanes composés d'un cycle à 7 chaînons. Les iminosucres bicycliques naturels sont quant à eux classés en pyrrolizidines, indolizidines et nortropanes (Figure 1).

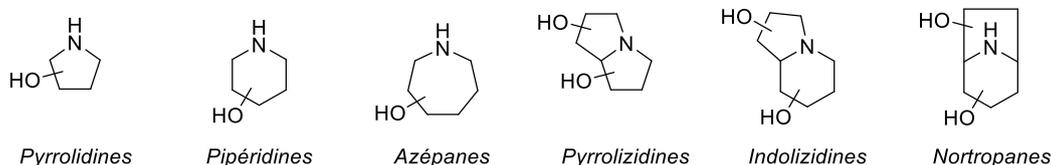


Figure 1 : Structures générales des iminosucres

Leur structure particulière leur confère des propriétés intéressantes qui peuvent conduire au développement de nouveaux agents thérapeutiques. Les iminosucres sont en effet des inhibiteurs des enzymes de types glycosidases² et glycosyltransférases³ responsables en partie du métabolisme des glucides. Ces enzymes étant ubiquitaires, les iminosucres présentent un large champ d'applications thérapeutiques pour le traitement du diabète, des infections virales, du cancer ou encore des maladies lysosomales⁴.

Le premier iminosucre à avoir été isolé fut la nojirimycine en 1965 (Figure 2), issue de *Streptomyces nojiriensis*⁵. Ses propriétés antibiotiques initiales ont suscité un grand intérêt pour les iminosucres et de nouvelles structures comme la mannojirimycine⁶ ou la galactonnojirimycine⁷ ont été isolées dans les années suivantes. Du fait de la présence d'une fonction hémiaminal, ces molécules présentent une instabilité métabolique rédhitoire pour leur utilisation en tant qu'agent thérapeutique. Des mimes plus stables comme la 1-déoxynojirimycine (DNJ) extraite du mûrier blanc⁸, ou la fagomine (1,2-didéoxynojirimycine) extraite du blé noir⁹ (Figure 2) ont été découverts. La DMDP (2,5-didéoxy-2,5-

¹ (i) P. Compain, O. R. Martin, *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; John Wiley & Sons, Ltd, **2007**. (ii) G. Horne, F. X. Wilson, J. Tinsley, D. H. Williams, R. Storer, *Drug Disc. Today* **2011**, 16, 107.

² N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 1645-1680.

³ P. Compain, O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 3077-3092.

⁴ G. Horne, *Top. Med. Chem.* **2014**, 12, 23-52.

⁵ T. Nishikawa, N. Ishida, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1965**, 18, 132-133.

⁶ T. Niwa, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1984**, 37, 1579-1586.

⁷ Y. Miyake, M. Ebata, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1987**, 40, 122-123.

⁸ M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *Nippon Noigei Kagaku Kaishi* **1976**, 50, 571-572.

⁹ M. Isobe, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 38, 1111-1112.

imino-D-mannitol) a été le premier iminosucre en série pyrrolidine découvert. Ce dernier est présent dans un grand nombre de plantes et de bactéries et constitue l'iminosucre le plus abondant dans la nature¹⁰ (Figure 2). Enfin, les structures bicycliques telles que la swainsonine, l'alexine ou la calystégine B₂, qui représentent également des familles d'iminosucres d'intérêt, seront développées dans le chapitre 3.

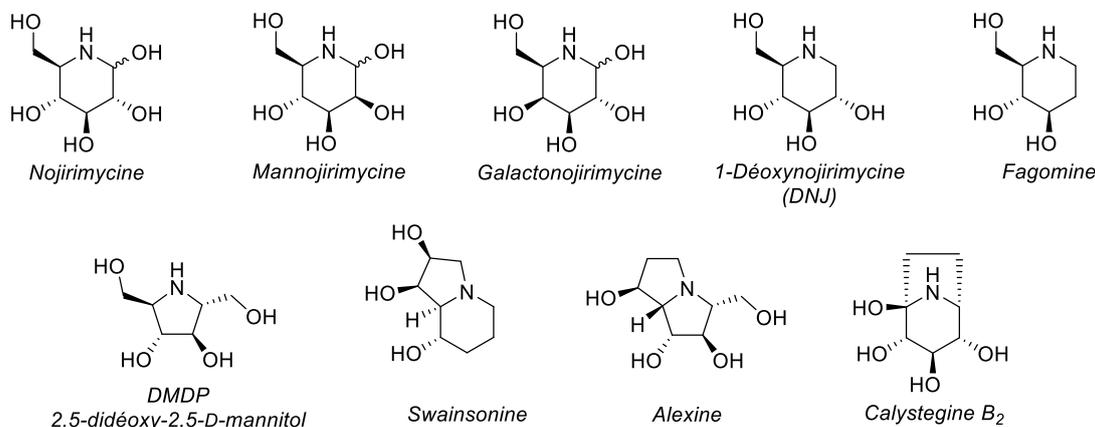


Figure 2 : Structures d'iminosucres isolés de plantes et de souches bactériennes

Les plantes contenant des iminosucres ont été utilisées dans les médecines traditionnelles pour le traitement de certaines pathologies. En Chine par exemple, le mûrier blanc était utilisé pour le traitement du diabète de type II¹¹. On sait aujourd'hui que les iminosucres contenus dans cette plante (notamment la DNJ¹²) sont responsables de ses effets bénéfiques. C'est en effet la capacité des iminosucres à inhiber l'activité des glycosidases intestinales qui permet de différer l'absorption des glucides, limitant la phase d'hyperglycémie délétère pour l'organisme. Outre la dégradation des glucides alimentaires, les glycosidases sont impliquées dans de nombreux processus biologiques ce qui en fait des cibles thérapeutiques pertinentes.

A.I.2. Les glycosidases

Les glycosidases, ou glycoside hydrolases (GH) sont des enzymes catalysant l'hydrolyse des liaisons osidiques qui sont désignées par le code EC.3.2.X selon la nomenclature *Enzyme Commission numbers*. Elles catalysent notamment la dégradation des polysaccharides comme l'amidon ou le glycogène, permettant l'absorption du glucose pour l'apport énergétique nécessaire au fonctionnement de l'organisme. Elles jouent également un rôle essentiel dans la biosynthèse des glycolipides et des glycoprotéines. Ces éléments constitutifs des membranes et de l'environnement cellulaire sont

¹⁰ (i) S. Watanabe, H. Kato, K. Nagayama, H. Abe, *Biosci. Biotechn. Biochem.* **1995**, 59, 936-937. (ii) T. M. Wrodnigg, *Gen. Rev.* **2002**, 133, 393-426. (iii) F. Jüttner, H. P. Wessel, *Phycol.* **2003**, 39, 26-27. (iv) N. Asano, T. Yamauchi, K. Kagamifuchi, N. Shimizu, S. Takahashi, H. Takatsuka, K. Ikeda, H. Kizu, W. Chuakul, A. Kettawan, T. Okamoto, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1238-1242.

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

¹² D. Bown, *Rhs Encyclopedia of Herbs*, 2003

impliqués dans les processus de reconnaissance cellulaire ou encore dans l'ancrage des pathogènes (bactéries ou virus) à la surface des cellules. L'inhibition sélective de ces enzymes présente donc un intérêt thérapeutique.

A.1.2.a. Mécanisme d'action

L'hydrolyse des glycosides catalysée par les glycosidases peut fonctionner selon deux mécanismes différents. L'un conduit à la rétention de configuration du carbone anomérique tandis que l'autre conduit à l'inversion de la configuration de ce même carbone. Ces deux mécanismes ont été proposés par Koshland dès 1953¹³ et la différence des processus a été expliquée en partie par la distance séparant les résidus acide et basique du site actif¹⁴.

Dans le cas du mécanisme avec inversion de configuration, le résidu basique active une molécule d'eau, permettant son attaque nucléophile sur le carbone anomérique. Le résidu acide protone quant à lui l'oxygène anomérique, assistant le départ de la partie aglycone du substrat. L'installation de l'hydroxyle en position anomérique se fait ainsi avec une configuration inversée par rapport au substrat de départ (Schéma 1).

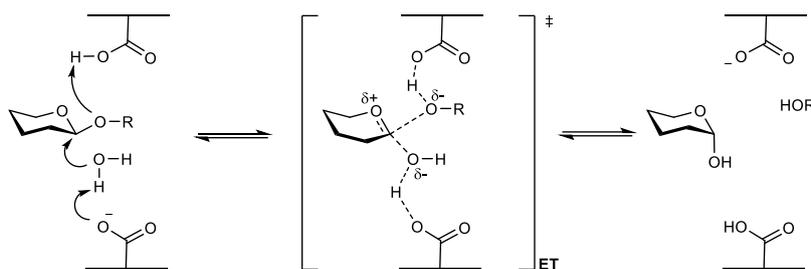


Schéma 1 : Mécanisme d'hydrolyse d'une liaison osidique avec inversion de configuration

Le mécanisme avec rétention de configuration est issu d'une double inversion. La protonation de l'oxygène anomérique est d'abord réalisée par l'acide carboxylique du site actif. Le départ de la partie aglycone se fait ensuite par l'attaque nucléophile du résidu basique, conduisant à un complexe covalent glycosyl-enzyme¹⁵. Une molécule d'eau déprotonée par le carboxylate précédemment généré hydrolyse la fonction ester entre l'enzyme et le sucre selon un mécanisme de SN_2 conduisant à la formation d'un hémiacétal. L'hydroxyle anomérique présente ainsi la même configuration que le substituant anomérique du substrat de départ (Schéma 2).

¹³ D. E. Koshland, *Biol. Rev.* **1953**, 28, 416-436.

¹⁴ D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11-18.

¹⁵ (i) S. G. Withers, I. P. Street, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8551-8553. (ii) A. White, D. Tull, K. Johns, S. G. Withers, D. R. Rose, *Nat Struct Mol Biol* **1996**, 3, 149-154.

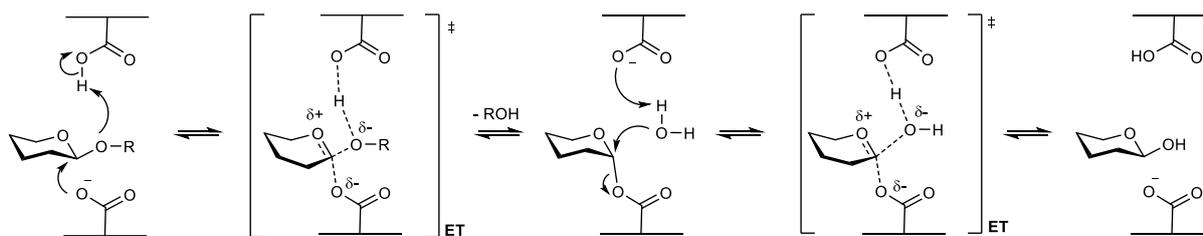


Schéma 2 : Mécanisme d'hydrolyse d'une liaison osidique avec rétention de configuration

Il existe une variante de ce mécanisme qui est opérationnelle lors de l'hydrolyse de substrats portant une fonction acétamide en position 2. Dans ce cas, le départ de la partie aglycone du substrat est assisté d'une part par le résidu acide, et d'autre part par l'assistance anchimérique du groupement acétamide en position 2. Il en résulte la formation d'un intermédiaire α -oxazoline qui n'autorise l'attaque nucléophile de la molécule d'eau que par la face β du sucre (Schéma 3). Ce processus conduit ainsi à une hydrolyse du substrat avec rétention de configuration¹⁶.

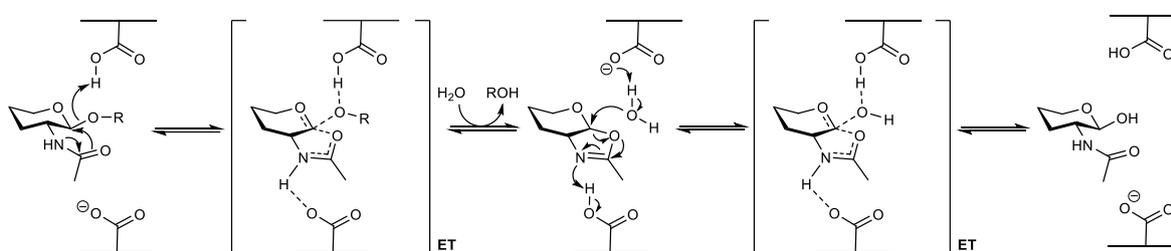


Schéma 3 : Mécanisme d'hydrolyse d'une liaison osidique avec assistance anchimérique du substrat

A.1.2.b. Analogues de l'état de transition : inhibition des glycosidases

Plusieurs études ont montré que les analogues stables de l'état de transition (ET) étaient potentiellement de bons inhibiteurs¹⁷. En effet, une molécule montrant des similitudes structurales et électroniques avec l'état de transition formera des liaisons étroites avec le site actif, permettant d'augmenter son pouvoir inhibiteur.

L'état de transition lors de l'hydrolyse de glycoconjugués catalysée par les glycosidases peut être assimilé à un cation glycosyle. Ce dernier peut être représenté sous deux formes mésomères limites : un ion oxonium où la charge positive est positionnée sur l'oxygène intracyclique ou bien un carbocation où la charge est portée par le carbone anomère (Schéma 4).

Les iminosucres possèdent une fonction amine intracyclique qui est généralement protonée à pH physiologique. Leur forte analogie structurale avec les sucres et leur amine sous forme d'ammonium font des iminosucres de bons mimés de l'état de transition ce qui explique leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis des glycosidases. Ainsi, la 1-déoxynojirimycine peut être vue comme un analogue de la forme

¹⁶ S. Knapp, D. Vocadlo, Z. Gao, B. Kirk, J. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804-6805.

¹⁷ (i) L. Pauling, *Nature*, **1948**, *161*, 707-709. (ii) R. Wolfenden, *Nature*, **1969**, *223*, 704-705. (iii) V. L. Schramm, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 28297-28300.

oxonium de l'état de transition tandis que l'isofagomine, un inhibiteur puissant des β -glucosidases¹⁸, mime la forme carbocation (Schéma 4).

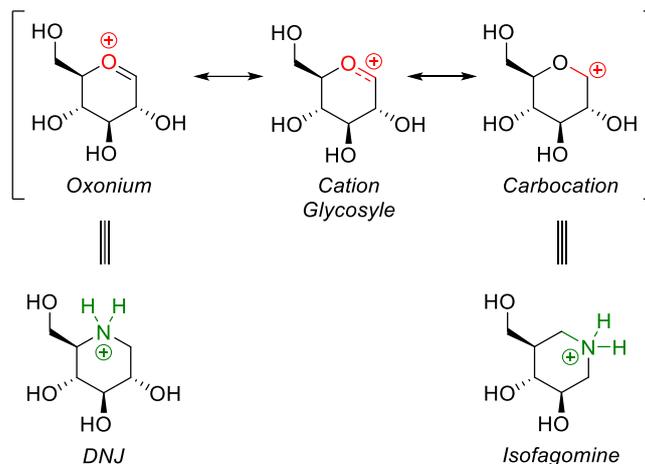


Schéma 4 : Les iminosucres : des mimes de l'état de transition de l'hydrolyse catalysée par les glycosidases

A.1.2.c. Applications thérapeutiques des iminosucres

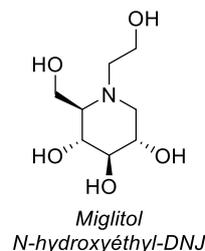
Les capacités inhibitrices des iminosucres vis-à-vis des glycosidases ont conduit à plusieurs candidats cliniques dont 3 sont actuellement sur le marché. Leur action est illustrée ci-dessous.

➤ Le diabète

Le diabète est une pathologie issue du dérèglement du métabolisme de la glycémie. Il en existe deux types :

- Le diabète de type I (ou insulino-dépendant) caractérisé par une absence totale de production d'insuline. La régulation du taux de sucre dans le sang ne peut alors être effectuée que par un apport extérieur d'insuline.
- Le diabète de type II (ou non insulino-indépendant) qui entraîne une hyperglycémie due à l'absence de sensibilité des tissus à l'insuline. Dans ce cas, l'apport d'insuline est inefficace et les patients atteints présentent un risque accru d'atteintes cardiaques et de défaillances rénales et cérébrales.

Une stratégie développée pour le traitement du diabète de type II a été de ralentir l'absorption du glucose par l'organisme. L'inhibition des α -glucosidases intestinales permet ainsi de freiner la dégradation des polysaccharides de glucose tels que l'amidon ou le glycogène et de diminuer l'absorption des glucides. La *N*-hydroxyéthyl-DNJ ou miglitol est un puissant inhibiteur des α -glycosidases



¹⁸ T. M. Jespersen, W. Dong, T. Skrydstrup, M. R. Sierks, I. Lundt, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1778-1779.

intestinales avec des IC_{50} comprises entre 0.15 μM et 1.10 μM ¹⁹ qui limite les phases d'hyperglycémie et donc les risques liés au diabète de type II. Elle est aujourd'hui commercialisée par Bayer (Glyset®).

➤ Le cancer

Le cancer est issu d'une prolifération anarchique des cellules. Dans de nombreux cas, la tumeur primaire libère des métastases qui vont coloniser les tissus éloignés et créer des tumeurs secondaires²⁰. Plusieurs processus complexes sont responsables de l'invasion des tissus par les métastases mais le premier implique la surexpression de glycoconjugués à la surface des cellules tumorales. Dans ce cas, les cellules deviennent insensibles aux signaux permettant de bloquer le processus de prolifération et l'absence de cohésion entre les cellules facilite la formation des métastases. La surexpression des glycoconjugués à la surface des cellules tumorales est régie par plusieurs modifications post-traductionnelles impliquant notamment les α -glucosidases I et II du réticulum endoplasmique, l' α -1,2-mannosidase du réticulum endoplasmique et les α -mannosidases I et II de l'appareil de Golgi²¹.

De plus, pour passer dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses doivent traverser la matrice extracellulaire qui est composée d'un polymère d'acide glucuronique et d'unités *N*-acétylglucosamine²². Les cellules tumorales présentent alors une grande quantité de β -*N*-acétylglucosaminidases qui leur permet de dégrader la matrice extracellulaire. L'inhibition des enzymes responsables de la biosynthèse des glycoconjugués et du catabolisme des glucides est donc une stratégie intéressante pour limiter le développement des tumeurs.

La 1-déoxynojirimycine (DNJ – Figure 3) a montré une forte inhibition des glucosidases I (IC_{50} = 2 μM) et II (IC_{50} = 20 μM)²³ tandis que la 1-déoxymannojirimycine (DMJ – Figure 3) s'est montrée sélective des α -mannosidase IA/B de l'appareil de Golgi, inhibant la conversion des oligosaccharides complexes durant la biosynthèse des glycoprotéines²⁴. La swainsonine (Figure 3), une indolizidine sélective de l' α -mannosidase II de l'appareil de Golgi²⁵ a été jusqu'en phase II des essais cliniques mais son utilisation en tant qu'agent anticancéreux a été abandonnée à cause de ses nombreux effets secondaires.

¹⁹ K. Yasuda, H. Kizu, T. Yamashita, Y. Kameda, A. Kato, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, R. J. Molyneux, N. Asano, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 198-202.

²⁰ D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2000**, 100, 57-70.

²¹ Y. Nishimura, *Iminosugars-based antitumoral agents*, in *Iminosugars* (eds. P. Compain, O. R. Martin), **2008**, 269-294.

²² K. Meyer, G. L. Hobby, E. Chaffee, M. H. Dawson, *J. Exp. Med.* **1940**, 71, 137-146.

²³ J. W. Dennis, S. Laferté, *Asn-linked oligosaccharides and metastatic phenotype*, in *Altered glycosylation in tumor cells* (eds. C. L. Reading, S. Hakomori, D. M. Marcus), **1988**, 257-267.

²⁴ J. Bischoff, R. Kornfeld, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 125, 324-331.

²⁵ B. Winchester, S. Al Daher, N. C. Carpenter, I. Cenci di Bello, S. S. Choi, A. J. Fairbanks, G. W. J. Fleet, *Biochem. J.* **1993**, 290, 743-749.

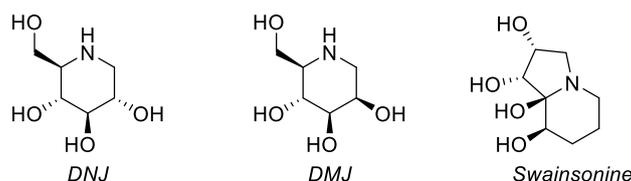
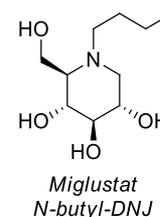


Figure 3 : Structures de la DNJ, de la DMJ, et de la Swainsonine

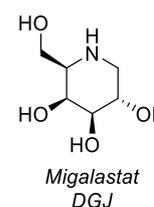
➤ Les maladies lysosomales

Il existe une soixantaine de maladies lysosomales dont la plus connue est la maladie de Gaucher²⁶. Ces pathologies sont dues à un défaut dans le catabolisme des glycoconjugués qui finissent par s'accumuler dans le réticulum endoplasmique²⁷, causant notamment des atteintes neurologiques et un retard du développement. Dans le cas de la maladie de Gaucher, plus de 76 mutations génétiques ont été identifiées affectant la glucocérébrosidase (ceramide β -glucosidase) et causant son manque d'activité vis-à-vis de la dégradation des glucosylcéramides²⁸.

Une stratégie envisagée pour traiter cette maladie a été la thérapie par privation de substrat. Le but de ce traitement est d'inhiber la glucosylcéramide synthase afin de réduire la synthèse des glucosylcéramides, substrats de la glucocérébrosidase défectueuse. La *N*-butyl-DNJ (ou miglustat), un inhibiteur compétitif de la glucosylcéramide transférase ($IC_{50} = 30 \mu M$ ²⁹) a été utilisée avec succès, réduisant le taux de glucosylcéramide à un taux acceptable pour la glucocérébrosidase défectueuse. Ce médicament commercialisé sous le nom de Zavesca[®] engendre cependant de nombreux effets secondaires et n'est pas utilisable chez tous les patients.



Une autre stratégie consiste à utiliser un chaperon pharmacologique, une petite molécule qui possède une forte affinité pour l'enzyme. Utilisé à des concentrations sous-inhibitrices, le chaperon pharmacologique permet à l'enzyme non-fonctionnelle de se replier correctement et de restaurer partiellement son activité. Les premiers chaperons de type iminosucres ont été identifiés par Fan et Asano dans le cas de maladie de Fabry³⁰. Cette approche thérapeutique a ensuite été étendue aux maladies de Gaucher³¹, de Pompe³², de Tay-Sachs et de Sandhoff³³. Aujourd'hui, le migalastat (DGJ) est commercialisé comme chaperon pharmacologique pour le traitement de la maladie de Fabry.



²⁶ A. H. Futerman, G. van Meer, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2004**, 5, 554-565.

²⁷ (i) V. E. Bychkova, O. B. Pitsyn, *FEBS Letters* **1995**, 359, 6-8. (ii) W. J. Welch, C. R. Brown, *Cell Stress Chaperones* **1996**, 1, 109-115.

²⁸ O. R. Brady, *Baillière Clin. Haem.* **1997**, 10, 621-634.

²⁹ T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 561-574.

³⁰ (i) J.-Q. Fan, S. Ishii, N. Asano, Y. Suzuki, *Nat Med.* **1999**, 5, 112-115. (ii) N. Asano, S. Ishii, H. Kizu, K. Ikeda, K. Yasuda, A. Kato, O. R. Martin, J.-Q. Fan, *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 4179-4186.

³¹ S. Ogawa, Y. Kobayashi, K. Kabayama, M. Jimbo, J.-I. Inokuchi, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1955-1962.

³² N. Asano, K. Oseki, E. Tomioka, H. Kizu, K. Matsui, *Carbohydrate Res.* **1994**, 259, 243-255.

³³ N. Asano, K. Yasuda, H. Kizu, A. Kato, J.-Q. Fan, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, R. J. Molyneux, *Eur. J. Biochem.* **2001**, 268, 35-41.

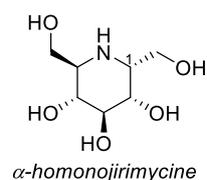
A. INTRODUCTION GENERALE

Les 1-déoxy iminosucres sont donc des molécules prometteuses pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Leur champ d'action s'étend du diabète aux maladies lysosomales en passant par le traitement du cancer et des infections virales et bactériennes. Néanmoins, l'absence de substituant sur le carbone pseudo-anomérique entraîne une perte d'information importante. Or, les glycosidases d'intérêt thérapeutique sont sélectives des anomères α ou β des sucres et agissent sur des substrats possédant une partie aglycone complexe qui joue un rôle important.

A.II. Les iminosucre C-glycosides

A.II.1. Généralités

L'introduction d'un substituant en position 1 des iminosucre est un moyen de conserver l'information anomérique présente sur le substrat correspondant. Afin de mimer au mieux la partie aglycone du substrat des glycosidases, un substituant oxygéné semble être un choix idéal. Cependant, l'hémiacétal ainsi formé est instable chimiquement et la molécule n'est pas viable au niveau biologique. D'autres analogues ont donc été développés en remplaçant le lien oxygéné par un lien méthylène entre l'iminosucre et la partie aglycone, menant aux iminosucre C-glycosides. Après la synthèse des premiers iminosucre C-glycoside en 1981³⁴ et la découverte de l' α -homonojirimycine en 1988³⁵, le potentiel biologique de ces molécules a été largement étudié.



Les iminosucre C-glycosides sont, dans certains cas, des inhibiteurs plus puissants et plus sélectifs que leurs analogues 1-déoxy. Les équipes de Compain et Martin ont ainsi comparé les inhibitions de plusieurs *N*-alkyl et *C*-alkyl iminosucre analogues de la DNJ³⁶ sur des α - et β -glucosidases intestinales (Tableau 1). Les résultats ont montré une remarquable sélectivité de l' α -*C*-nonyl-DNJ **A-005** pour l'isomaltase avec un IC_{50} de 3,5 nM. Par comparaison avec les IC_{50} de 300 nM et 230 nM obtenus respectivement pour la DNJ **A-001** et la *N*-nonyl-DNJ **A-002**, cette molécule est l'inhibiteur de l'isomaltase le plus puissant et sélectif à ce jour. On peut aussi remarquer que l'inversion de la configuration du carbone anomère a un effet néfaste sur l'inhibition des glucosidases. La β -*C*-butyl-DNJ **A-006** présente en effet une inhibition inférieure à celle de l'anomère α sur toutes les glucosidases testées. La sélectivité des iminosucre C-glycosides est ainsi modulable selon la configuration du carbone anomérique.

³⁴ H. Böshagen, W. Geiger, B. Junge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 806-807.

³⁵ C. G. Kite, L. E. Fellow s, G. W. J. Fleet, P. S. Liu, A. Scofield, N. Smith, *Tetrahedron Lett* **1988**, 29, 6483-6485.

³⁶ G. Godin, P. Compain, O. R. Martin, K. Ikeda, L. Yu, N. Asano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5991-5995.

Tableau 1 : Inhibition des glucosidases impliquées dans le diabète de type II par la DNJ et ses dérivés N- et C-alkyl

IC_{50} (μM)						
Enzymes	A-001	A-002	A-003	A-004	A-005	A-006
<i>α-glucosidase</i>						
Rat intestinal maltase	0,36	2,1	1,3	12	4	210
Rat intestinal sucrase	0,21	58	0,66	3,6	2,5	155
Rat intestinal isomaltase	0,30	2,7	0,23	0,15	0,0035	115
<i>β-glucosidase</i>						
Almond	81	NI	150	NI	150	NI

(NI = pas d'inhibition à 1000 μM)

Un autre exemple de sélectivité des iminosucres C-glycosides par rapport à leurs analogues 1-déoxy a été mis en évidence par Asano, Martin et Compain³⁷ lors du développement d'inhibiteurs et de chaperons de la glucocérébrosidase (GCase). En transférant le groupement nonyl de l'azote vers le carbone 1, les auteurs ont non seulement montré que l' α -C-nonyl-DNJ **A-005** était plus efficace pour restaurer l'activité de la CGase, mais aussi qu'elle était plus sélective. En comparaison de son analogue N-nonyl **A-003**, l'iminosucre C-glycoside **A-005** a montré une inhibition supérieure sur la GCase ($IC_{50} = 0.27 \mu M$ pour **A-005** contre $IC_{50} = 0.66 \mu M$ pour **B-003**) et inférieure sur l' α -glucosidase lysosomale (α -Glcase – $IC_{50} = 4.8 \mu M$ pour **A-005** contre $IC_{50} = 1.5 \mu M$ pour **B-003**) (Figure 4). Dans ce contexte, l'activité de l' α -C-nonyl-déoxyxylojirimycine (DXJ) **A-008** est plus flagrante. Ce dernier restaure partiellement l'activité de la CGase a une concentration nanomolaire et n'a pas d'effet sur l' α -Glcase lysosomale ni sur les glycosidases intestinales (Figure 4). Les auteurs ont attribué ces résultats à la conformation chaise 1C_4 de la molécule **A-008** alors que les autres iminosucres présentent une conformation 4C_1 .

³⁷ (i) P. Compain, O. R. Martin, C. Boucheron, G. Godin, L. Yu, K. Ikeda, N. Asano, *Chem. Bio. Chem.* **2006**, 7, 1356–1359. (ii) L. Yu, K. Ikeda, A. Kato, I. Adachi, G. Godin, P. Compain, O. R. Martin, N. Asano, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 7736–7744.

A. INTRODUCTION GENERALE

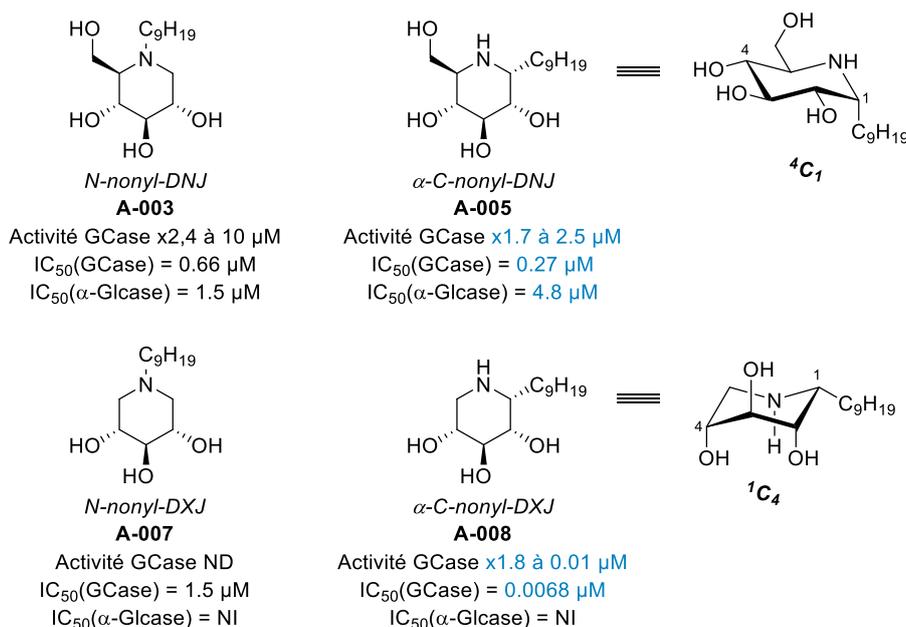


Figure 4 : Valeurs d' IC_{50} pour les glycosidases lysosomales et effet de dérivés iminosucres sur l'activité de la GCCase

Les applications des iminosucres ne se limitent pas qu'à l'inhibition des glycosidases. Dans le cas des infections virales, l'ancrage des virus à la membrane de la cellule hôte se fait souvent via l'interaction avec des glycoconjugués. Une stratégie développée par Fantini pour traiter les infections par le VIH est d'empêcher ce dernier de se lier aux glycolipides cellulaires³⁸. L'entrée dans la cellule par le VIH se fait notamment via l'adhérence de sa protéine gp120 au galactosylcéramide (GalCer), un glycolipide membranaire des cellules de l'organisme. En utilisant un analogue du GalCer capable de se lier spécifiquement à la protéine virale gp120, le virus n'est plus capable de se lier aux membranes et d'infecter les cellules. Les auteurs ont ainsi montré que le *N*-stearyl-DGJ **A-007** avait la même affinité que le GalCer pour la protéine gp 120. En changeant la position de la chaîne stearyl de l'azote vers le carbone 1, l'iminosucre *C*-glycoside **A-008** a montré une affinité encore plus grande pour gp 120 (Figure 5).

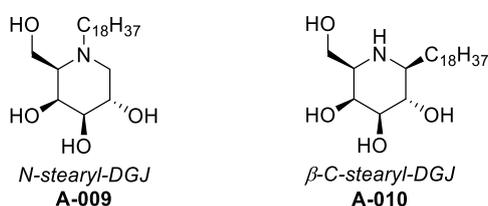


Figure 5 : Analogues *N*- et *C*-alkyl iminosucres du galactosylcéramide

³⁸ (i) K. T. Weber, D. Hammache, J. Fantini, B. Ganem, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 10, 1011-1014. (ii) L. A. Augustin, J. Fantini, D. R. Mootoo, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1182-1188.

Le potentiel biologique de ces molécules a poussé de nombreuses équipes à développer des synthèses permettant d'accéder rapidement et efficacement aux iminosucres C-glycosides. Les différentes méthodes mises en place ont été résumées dans une revue de Compain³⁹. Trois grandes stratégies se dégagent pour accéder aux iminosucres C-glycosides :

- La synthèse *de novo* utilisant des substrats non-sucres comme produits de départ.
- La cyclisation intramoléculaire d'un azote nucléophile permettant la formation de la liaison C1-N ou C5-N.
- L'activation électrophile de la position pseudo-anomérique permettant de former la liaison C1-CH₂R.

La synthèse *de novo* consiste principalement à construire une pipéridine insaturée portant une chaîne carbonée. L'insaturation peut ensuite être dihydroxylée pour fournir l'iminosucre désiré. Bien que cette méthode permette souvent d'accéder à de nombreuses structures, elle nécessite le développement de réactions hautement stéréospécifiques pour contrôler la configuration des centres asymétriques hydroxylés (Schéma 5).

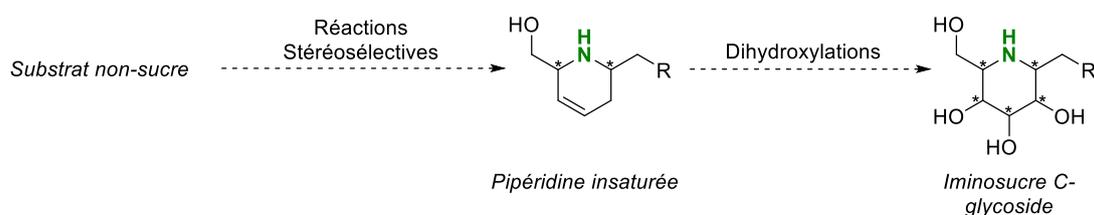


Schéma 5 : Stratégie de synthèse *de novo* pour l'obtention d'iminosucres C-glycosides

Un moyen de s'affranchir de ces problèmes de stéréosélectivité est de partir d'un substrat sucre dont la configuration des hydroxyles est déjà établie. En tirant avantage des nombreuses fonctions réactives présentes sur les sucres, la stratégie par cyclisation intramoléculaire consiste à introduire l'atome d'azote et la chaîne carbonée en ouvrant le sucre. Le cycle est ensuite de nouveau fermé en créant la liaison C1-N ou C5-N par des réactions d'amination réductrice, de substitution nucléophile intramoléculaire ou encore de cyclisation d'aminoalcène (Schéma 6).

³⁹ P. Compain, V. Chagnault, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 672-711.

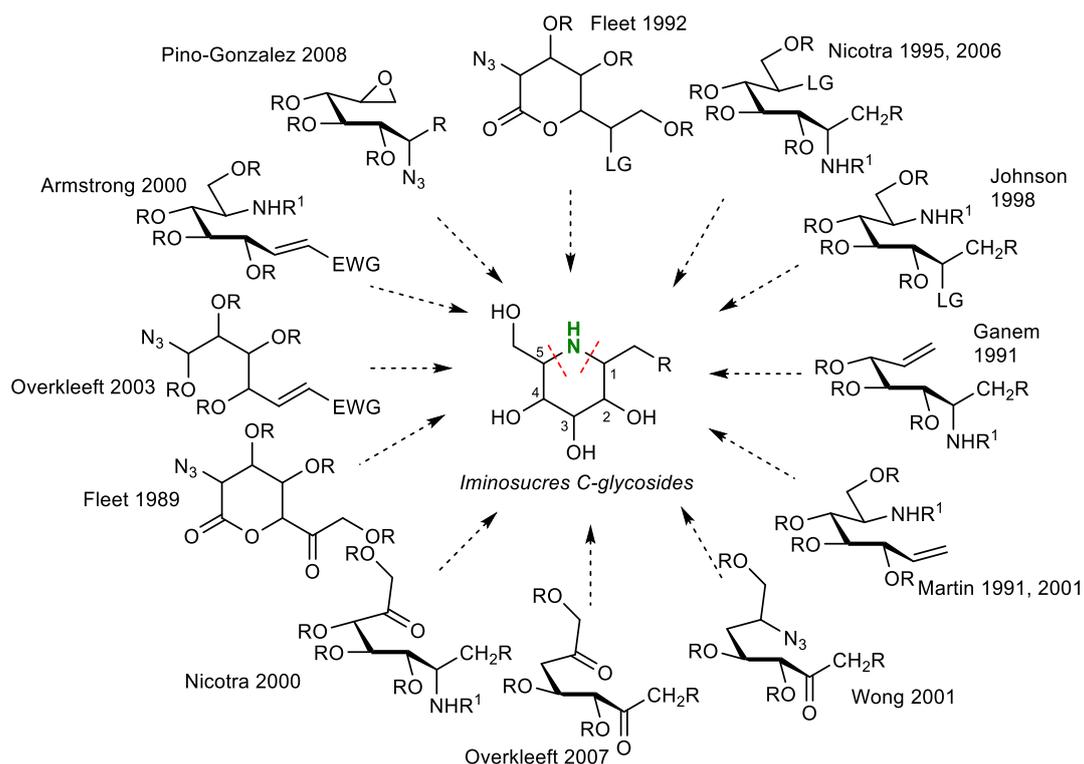


Schéma 6 : Stratégie de synthèse d'iminosucre C-glycosides par cyclisation intramoléculaire

La dernière stratégie consiste à construire une pipéridine portant un centre électrophile sur le carbone 1. L'activation de ce dernier permet d'y introduire un carbone nucléophile (Schéma 7).

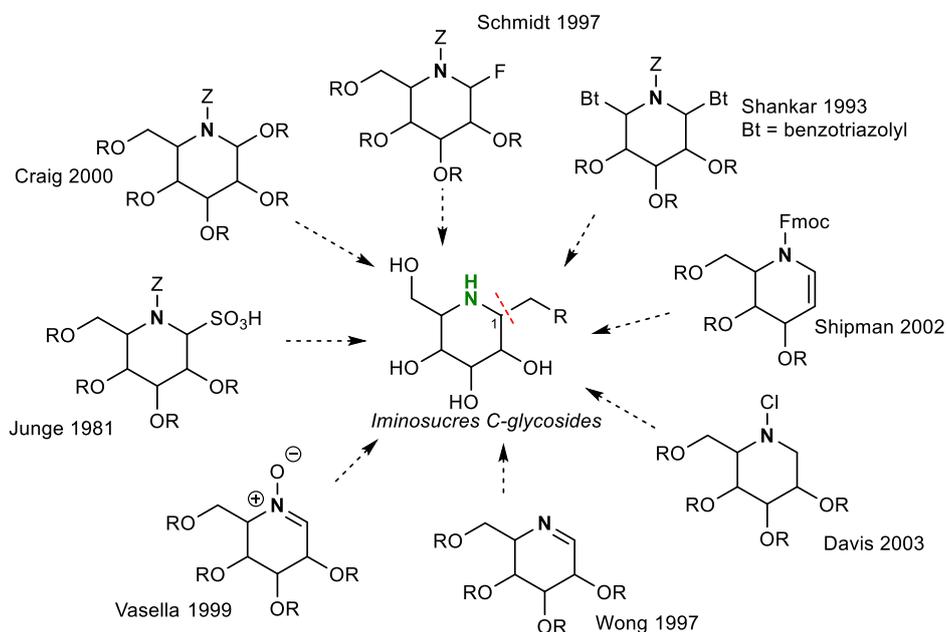


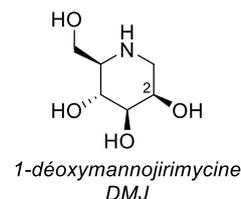
Schéma 7 : Stratégie de synthèse d'iminosucre C-glycosides par activation électrophile

Bien que ces stratégies soient générales et efficaces, elles permettent difficilement d'introduire de la diversité moléculaire sur d'autres position que le carbone 1.

A.II.2. Diversité structurale en position 2

L'introduction de diversité structurale chez les iminosucres C-glycosides est un moyen d'accéder à de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus sélectifs de certaines glycosidases. Outre la position pseudo-anomérique, le carbone 2 est aussi une position clé. La modification de sa configuration ou l'introduction d'autres groupements fonctionnels que l'hydroxyle donne accès à de nouveaux iminosucres pouvant éventuellement cibler spécifiquement des glycosidases d'intérêt.

Ainsi, l'épimérisation de la position 2 de la DNJ donne accès à des iminosucres analogues du D-mannose tels que la 1-déoxymannojirimycine (DMJ). Ces derniers sont de puissants inhibiteurs des mannosidases, des enzymes cibles dans le traitement du cancer⁴⁰. En effet, l'inhibition de l' α -mannosidase II de l'appareil de Golgi a conduit à la réduction de la capacité des tumeurs à former des métastases⁴¹.



La désoxygénation de la position 2 s'est également révélée intéressante dans le cas des iminosucres dérivés du D-galactose. Alors que la 1-déoxygalactonojirimycine (DGJ) s'est montrée efficace pour le traitement de la maladie lysosomale de Fabry en ciblant l' α -galactosidase A défectueuse, ce sont des analogues 2-déoxy de la DGJ qui sont prometteurs dans le cas de la maladie de Krabbe⁴². Ainsi, la 1,2-didéoxy-galactonojirimycine (galacto-fagomine) et l'aza-galacto-fagomine (Figure 6) ont montré une activité inhibitrice jusqu'à 500 fois supérieure à la DGJ vis-à-vis de la β -galactocérobrosidase (GALC – Figure 6). De même, leur capacité à stabiliser la forme mutée de la galactosidase ciblée s'est révélée deux fois supérieure à la DGJ, permettant de restaurer l'activité enzymatique à des concentrations plus faibles.

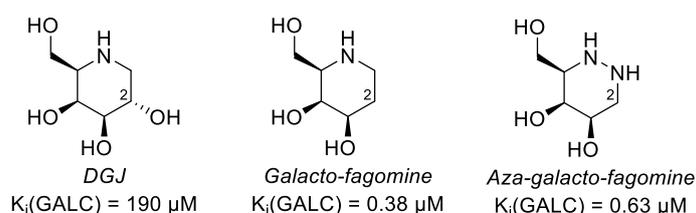


Figure 6 : 2-déoxy-iminosucres analogues de la DGJ

Une dernière modification structurale de la position 2 permet de cibler une famille particulière de glycosidases : les hexosaminidases.

⁴⁰ J. M. H. van den Elsen, D. A. Kuntz, D. R. Rose, *EMBO*, **2001**, 20, 3008-3017.

⁴¹ (i) T. Tsuruoka, H. Fukuyasu, M. Ishii, T. Usui, S. Shibahara, S. Inouye, *J. Antibiotics*, **1996**, 49, 155-161. (ii) I. Noda, S. Fujieda, M. Sike, N. Tanaka, H. Sunaga, T. Ohtsubo, H. Tsuzuki, G.-K. Fan, H. Saito, *Int. J. Cancer*, **1999**, 80, 279-284.

⁴² C. H. Hill, A. H. Viuff, S. J. Spratley, S. Salamone, S. H. Christensen, R. J. Read, N. W. Moriarty, H. H. Jensen, J. E. Deane, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 3075-3086.

A.II.2.a. Les hexosaminidases

Les β -*N*-acetylhexosaminidases sont des exo-enzymes particulières responsables de l'hydrolyse des résidus β -*N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) ou β -*N*-acétyl-D-galactosamine (GalNAc)⁴³. Ces enzymes sont réparties dans trois familles parmi les 156 répertoriées par le système de classification CAZy (Carbohydrate Active Enzymes, <http://www.cazy.org/>). Les β -*N*-acetylhexosaminidases NagZ, HexA/B et OGA respectivement réparties dans les familles GH3, GH20 et GH84⁴⁴ ont un intérêt thérapeutique.

Chez les bactéries Gram-, la β -*N*-acetylhexosaminidase NagZ joue un rôle important dans la dégradation et le recyclage de la paroi bactérienne⁴⁵. L'hydrolyse de la liaison glycosidique β -1,4 entre le GlcNAc et l'acide anhydro-*N*-acétylmuramique libère le peptide qui déclenche un mécanisme de résistance vis-à-vis des antibiotiques de type β -lactame. Le développement d'inhibiteurs sélectifs de NagZ serait donc un moyen de pallier l'antibiorésistance des bactéries⁴⁶.

Les β -*N*-acetylhexosaminidases ont été largement étudiées chez l'homme du fait de leur implication dans de nombreux processus pathologiques. La O-GlcNAcase (OGA) intervient dans la modification post-traductionnelle des résidus sérine/thréonine d'un grand nombre de protéines. La déglycosylation de ces résidus les rend accessibles aux phosphorylations par les protéines kinases et ces deux processus jouent un rôle dans la signalisation cellulaire et la dégradation des protéines⁴⁷. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'hyperphosphorylation de la protéine Tau associée aux microtubules ne lui permet ni de remplir sa fonction initiale, ni d'être dégradée par la machinerie cellulaire. Son accumulation dans les neurones entraîne alors la mort de la cellule. Des études récentes ont montré que l'hyperphosphorylation de la protéine Tau associée aux microtubules était inversement proportionnelle à la O-GlcNAcylation. L'inhibition sélective de OGA permet ainsi de déplacer l'équilibre dynamique en faveur de la O-GlcNAcylation (Schéma 8), offrant une solution thérapeutique pour retarder l'évolution de cette maladie neurodégénérative incurable à ce jour⁴⁸.

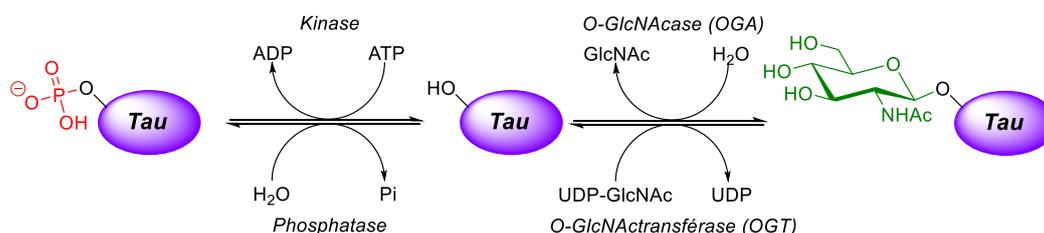


Schéma 8 : Équilibre dynamique entre la phosphorylation et la O-GlcNAcylation de la protéine tau

⁴³ J. Krejzová, L. Kalachova P. Simon, H. Pelantová, K. Slámová, V. Kren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5321-5323

⁴⁴ B. L. Cantarel, P. M. Coutinho, C. Rancurel, T. Bernard, V. Lombard, B. Henrissat, *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, D233-238.

⁴⁵ Q. Cheng, H. Li, K. Merdek, J. T. Park, *J. Bacteriol.* **2000**, 182, 4836-4840.

⁴⁶ (i) K. A. Stubbs, M. Balcewich, B. L. Mark, D. J. Vocadlo, *Journal of Biol. Chem.* **2007**, 282, 21382-21391. (ii) M. D. Balcewich, K. A. Stubbs, Y. He, T. W. James, G. J. Davies, D. J. Vocadlo, B. L. Mark, *Protein Sci.* **2009**, 18, 1541-1551.

⁴⁷ G. W. Hart, M. P. Housley, C. Slawson, *Nature* **2007**, 446, 1017-1022.

⁴⁸ (i) S. A. Yuzwa, D. J. Vocadlo, *Curr. Alzheimer Res.* **2009**, 6, 451-454. (ii) E. W. Taylor, K. Wang, A. R. Nelson, T. M. Bredemann, K. B. Fraser, S. M. Clinton, R. Puckett, R. B. Marchase, J. C. Chatham, L. L. McMahon, *J. Neurosci. Res.* **2014**, 34, 10-21.

Enfin, il existe trois β -*N*-acétylhexosaminidases lysosomales (HexA, HexB et HexS) catalysant indifféremment l'hydrolyse des résidus GlcNAc et GalNAc des glycoprotéines et glycolipides⁴⁹. Leur dysfonctionnement est à l'origine des maladies de Tay-Sachs et Sandhoff⁵⁰.

Bien que moins nombreuses, les α -*N*-acétyl-hexosaminidases jouent également un rôle biologique important. Un dysfonctionnement de l' α -*N*-acétyl-galactosaminidase humaine (α -NAGAL) est à l'origine de la maladie de Schindler-Kanzaki⁵¹. L' α -*N*-acétylglucosaminidase lysosomale humaine (NAGLU) est quant à elle une cible thérapeutique intéressante pour son implication dans la mucopolysaccharidose de type IIIB⁵².

Plusieurs inhibiteurs naturels et synthétiques ont été décrits, parmi lesquels certains iminosucres. Le composé **A-011** dérivé de l'isofagomine a par exemple montré une inhibition significative des β -*N*-acétylhexosaminidases de la famille GH20 (HexA/B)⁵³. Les groupes de Stubbs⁵⁴ et Mobashery⁵⁵ ont respectivement décrit les pipéridines **A-012** et **A-013** comme inhibiteurs sélectifs de NagZ. Les DNJNAc **A-014** et DGJNAc **A-015** sont quant à eux des inhibiteurs connus de *N*-acétyl-glycosidases⁵⁶.

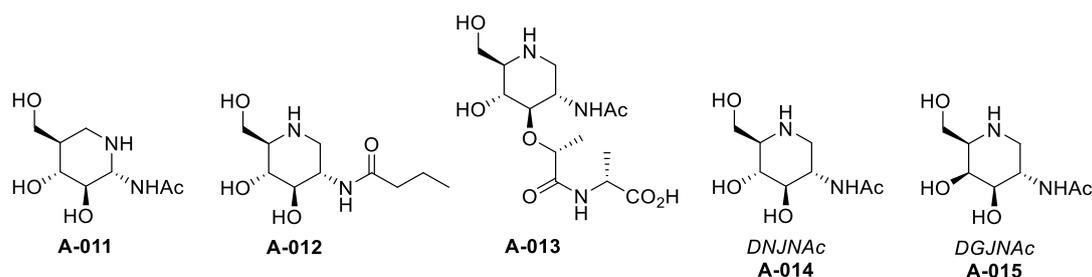


Schéma 9 : Inhibiteurs d'hexosaminidases à base d'iminosucres

Dans ce contexte, l'introduction d'un substituant carboné en position 1 donnerait accès à des iminosucres C-glycosides analogues de GlcNAc et GalNAc. Par analogie aux différences de sélectivités observées entre les 1-déoxy-iminosucres et les iminosucres C-glycosides, ces analogues en série 2-acétamide constitueraient de nouveaux inhibiteurs des hexosaminidases dont la sélectivité et l'activité pourraient être modulées en modifiant le substituant pseudo-anomérique.

⁴⁹ H. Kresse, W. Fuchs, J. Glössl, D. Holtfrerich, W. Gilberg, W. *Journal of Biol. Chem.* **1981**, 256, 12926-12932.

⁵⁰ D. J. Mahuran, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1455, 105-138.

⁵¹ N. E. Clark, M. C. Metcalf, D. Best, G. W. J. Fleet, S. C. Garman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 17400-17405.

⁵² E. Ficko-Blean, K. J. Gregg, J. J. Adams, J.-H. Hehemann, M. Czjzek, S. P. Smith, A. B. O. Boraston, *Journal of Biol. Chem.* **2009**, 284, 9876-9884.

⁵³ S. Knapp, C. Yang, S. Pabbaraja, B. Rempel, S. Reid, S. G. Withers, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7715-7720.

⁵⁴ K. A. Stubbs, J.-P. Bacik, G. E. Perley-Robertson, G. E. Whitworth, T. M. Gloster, D. J. Vocadlo, B. L. Mark, *ChemBioChem* **2013**, 14, 1973-1981.

⁵⁵ T. Yamaguchi, B. Blázquez, D. Heseck, M. Lee, L. I. Llarrull, B. Boggess, A. G. Oliver, J. F. Fisher, S. Mobashery, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 238-242.

⁵⁶ D. Best, P. Chairatana, A. F. G. Glawar, E. Crabtree, T. D. Butters, F. X. Wilson, C.-Y. Yu, W.-B. Wang, Y.-M. Jia, I. Adachi, A. Kato, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett* **2010**, 51, 2222-2224.

A.II.2.b. Iminosucres C-glycosides analogues de la *N*-acétylglucosamine

Malgré l'intérêt que présentent les analogues C-glycosidiques de la DNJNAc et de la DGJNAc, il n'existe à ce jour que peu de synthèses donnant accès à ces molécules. On peut citer les travaux de Vasella⁵⁷ qui a obtenu un synthon avancé à partir de la *N*-acétylglucosamine (GlcNAc) commerciale. La β -C-cyano-DNJNAc **A-018** a ainsi été obtenue en 12 étapes avec un rendement global de 6% (Schéma 10).

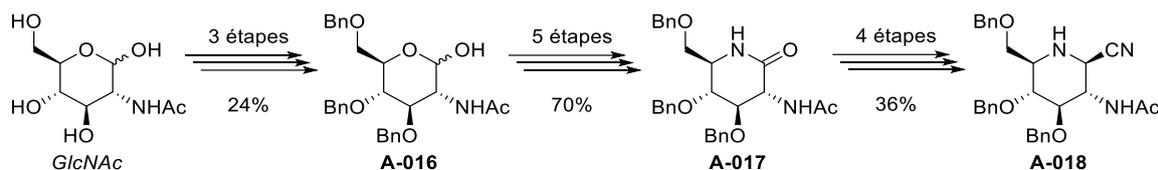


Schéma 10 : Synthèse d'un β -C-cyano-DNJNAc par Vasella

Plus récemment, l'équipe de Wong a synthétisé un iminosucre C-glycoside analogue de l' α -D-GlcNAc-1-phosphate⁵⁸. A partir de GlcNAc, l' α -2-acétamido-2-déoxy-homonojirimycine (α -HNJNAc) **A-019** a été obtenue en 8 étapes. L'analogue phosphate lié à un lipide **A-020b** a ensuite été synthétisé en 5 étapes supplémentaires pour un rendement global de 0,67%.

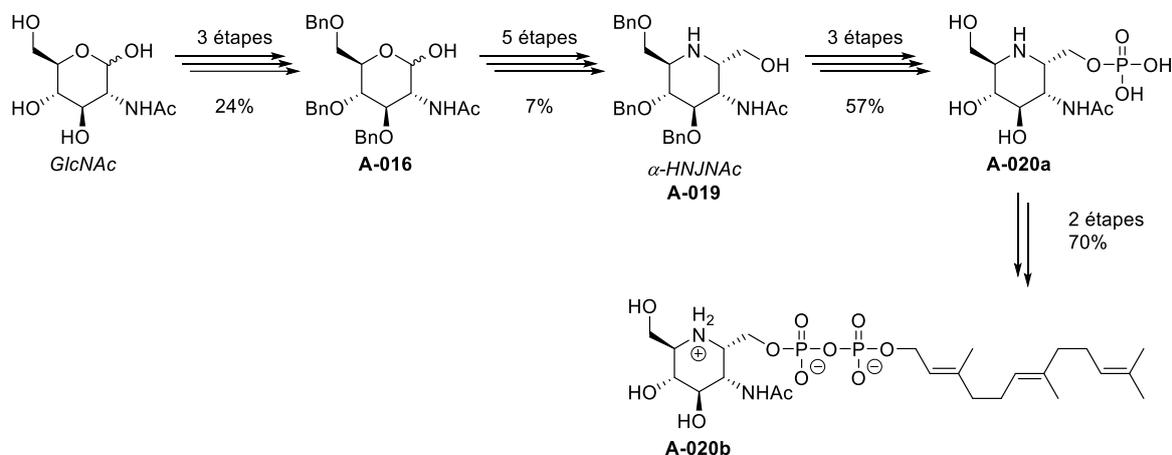


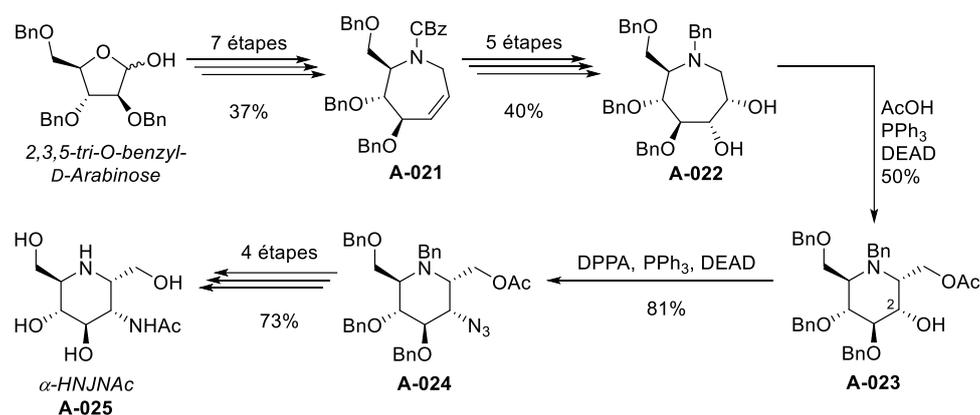
Schéma 11 : Synthèse d'un analogue iminosucre C-glycoside de l' α -D-GlcNAc-1-phosphonate par Wong

Ces deux synthèses ont en commun l'utilisation d'un substrat possédant déjà le groupe acétamide, la *N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) pour conduire à l'iminosucre C-glycoside cible.

⁵⁷ T. Granier, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 865-880.

⁵⁸ C.-H. Hsu, M. Schelwies, S. Enck, L.-Y. Huang, S.-H. Huang, Y. F. Chang, T.-J. R. Cheng, W.-C. Cheng, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8629-8637.

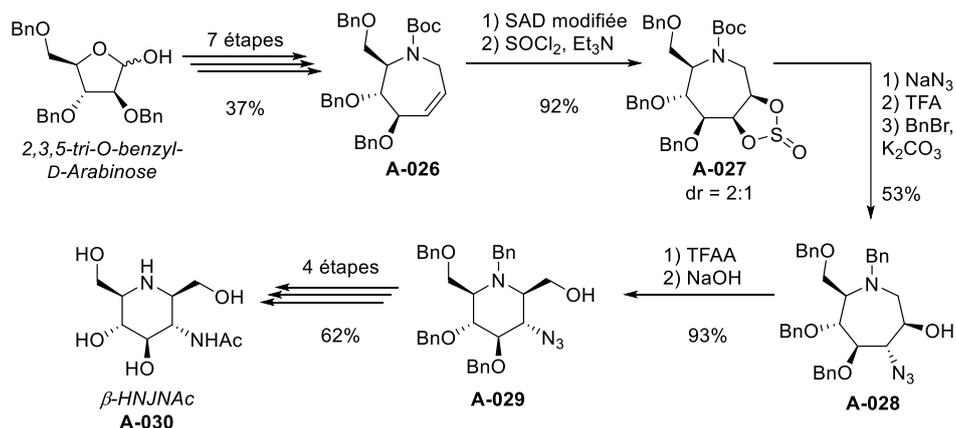
Au laboratoire, une stratégie basée sur la synthèse et la fonctionnalisation d'un azacycloheptène a été appliquée⁵⁹ pour accéder à des homoinosucres mimes de GlcNAc. A partir du 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinose commercial, l'azépane substitué **A-021** a été obtenu en 7 étapes, puis fonctionnalisé sur la double liaison intracyclique pour donner l'azépane **A-022** en 5 étapes supplémentaires. Une contraction du cycle a permis d'accéder à l' α -homonojirimycine **A-023** portant un hydroxyle libre en position 2 (Schéma 12). La fonction azotée a ensuite été introduite sur cette position par une réaction de Mitsunobu opérant avec une rétention de configuration permise par la participation de l'azote intracyclique. Après réduction de l'azoture, acétylation de l'amine générée et déprotection finale, l' α -HNJNAc **A-025** a été obtenue avec un rendement global de 4% sur 18 étapes (Schéma 12).

Schéma 12 : Synthèse de l' α -HNJNAc

Une méthode similaire a été employée pour la synthèse de la β -HNJNAc **A-030**⁶⁰. L'azacycloheptène **A-026** a été soumis à une dihydroxylation asymétrique de Sharpless modifiée (SAD) suivie d'un traitement au chlorure de thionyle pour donner majoritairement le sulfite **A-027**. L'azidolyse de ce dernier a ensuite permis d'obtenir majoritairement l'azépane **A-028** qui a été soumis à une contraction de cycle en présence d'anhydride trifluoroacétique. Après une réaction de Staudinger sur l'azoture **A-029**, l'amine générée a été acétylée et la déprotection totale a fourni la β -HNJNAc **A-030** avec un rendement global de 10% sur 18 étapes (Schéma 13).

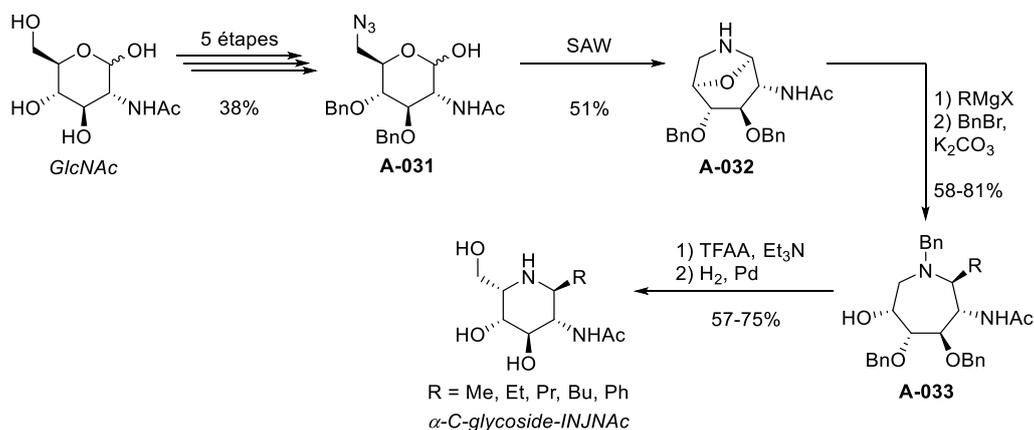
⁵⁹ Y. Blériot, N. Auberger, J. Yerri, C. Gauthier, G. Principe, A.T. Tran, J. Marrot, J. Désiré, A. Yamamoto, A. Kato, M. Sollogoub *Org. Lett.* **2014**, 16, 5512-5515.

⁶⁰ Y. Blériot, A.T. Tran, G. Principe, J. Yerri, N. Auberger, S. Zhu, C. Gauthier, Y. Zhang, J. Désiré, I. Adashi, A. Kato, M. Sollogoub *Org. Lett.* **2014**, 16, 5516-5519.

Schéma 13 : Synthèse de la β -HNJNAc

L'exploitation des azacycloheptènes **A-021** et **A-026** a ainsi permis la synthèse des homoinosucres **A-025** et **A-030** analogues de GlcNAc en 18 étapes avec des rendements respectifs de 4% et 10%.

Une dernière méthode mise au point au laboratoire et publiée récemment a permis la synthèse de plusieurs analogues 2-acétamido- α -C-glycosides de la L-idonojirimycine (INJNAc)⁶¹. Cette synthèse repose sur une réaction de Staudinger-Aza-Wittig (SAW) à partir de l'azidolactol **A-031** pour former l'hémiaminal bicyclique **A-032**. Ce dernier, ensuite ouvert par différents magnésiens, conduit aux azépanes **A-033**. La contraction du cycle suivie de l'hydrogénolyse des groupements benzyliques ont fourni les iminosucres 2-acétamido- α -C-glycosides analogues de la L-idonojirimycine avec des rendements globaux de 6% à 12% sur 10 étapes.

Schéma 14 : Synthèse d'analogues 2-acétamido- β -C-glycosides de la idonojirimycine

Cette dernière stratégie a ainsi permis de réduire le nombre d'étapes de 18 à 10 mais seul l'accès à des dérivés de série L a été possible. L'inversion de configuration du carbone 6 du composé

⁶¹ N. Fontelle, A. Yamamoto, A. Arda, J. Jiménez-Barbero, A. Kato, J. Désiré, Y. Blériot, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5477-5488.

A-033 n'a pas donné de résultats satisfaisants, ne permettant pas d'obtenir les analogues C-glycosidiques de la DNJNAc.

A.II.2.c. Objectifs

Au cours des dernières décennies, de nombreuses synthèses ont été mises au point pour accéder à des iminosucres C-glycosides dont les fonctions hydroxyles sont protégées par un groupement identique (notamment le groupement benzyle). Dans le but de développer une synthèse efficace permettant l'accès rapide notamment aux iminosucres C-glycosides analogues de la *N*-acétyl-D-glucosamine, une stratégie basée sur l'introduction tardive de diversité moléculaire en position 2 d'iminosucres C-glycosides a été explorée.

Dans un premier temps, nous avons développé une méthodologie visant à déprotéger régiosélectivement la position 2 de C-allyl-iminosucre dont tous les hydroxyles sont protégés par un groupement benzyle. Les conditions initialement développées sur la C-allyl-DNJ ont ensuite été étendues à d'autres configurations en séries pipéridine et pyrrolidine.

Dans un second temps, notre objectif a été d'exploiter l'hydroxyle libre du carbone 2 pour introduire de la diversité moléculaire sur cette position.

Enfin, notre dernier objectif a été d'exploiter des 2-céto-iminosucres obtenus grâce à notre méthodologie de débenzylation régiosélective en position 2, pour la formation d'iminosucres bicycliques inédits.

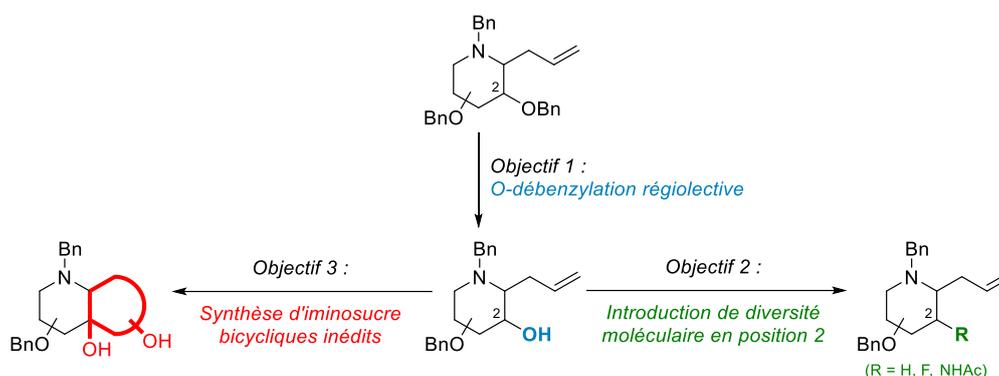


Schéma 15 : Objectifs de la thèse

B. RESULTATS ET DISCUSSION

B.I. Chapitre 1 : Débenzylations Sélectives d'Iminosucres

B.I.1. Introduction

Accéder à une large diversité moléculaire à partir d'un seul et même iminosucre via une déprotection régiosélective d'un hydroxyle du squelette est le premier objectif de cette thèse. Nous avons entrepris la O-débenzylation régiosélective en position 2 de 1-C-allyl iminosucres suivie de la fonctionnalisation du groupement hydroxyle libre ainsi généré (Schéma 16).

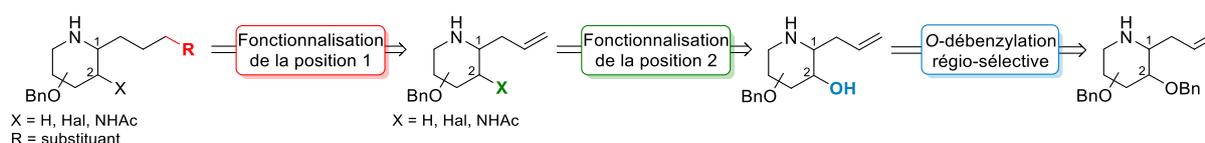


Schéma 16 : Rétrosynthèse envisagée pour l'introduction de diversité moléculaire en positions 1 et 2 de 1-C-allyl iminosucres

Le groupement protecteur benzyle est l'un des plus largement répandus en glycochimie du fait de sa tolérance à de très nombreuses conditions réactionnelles (bases, acides, fluorure, etc.) et de sa déprotection en conditions douces par hydrogénéolyse. De nombreuses méthodes ont été mises au point en glycochimie pour la débenzylation régiosélective d'éthers benzyliques dérivés de sucres. Avant d'aborder les résultats obtenus, un aperçu des principales méthodes de O-débenzylations régiosélectives en glycochimie est présenté.

B.I.2. O-débenzylations régiosélectives en glycochimie

B.I.2.a. Acétolyse

L'acétolyse d'un éther benzylique primaire permet de le remplacer sélectivement par un groupement acétate. La saponification de ce dernier permet alors de récupérer l'hydroxyle libre (Schéma 17).

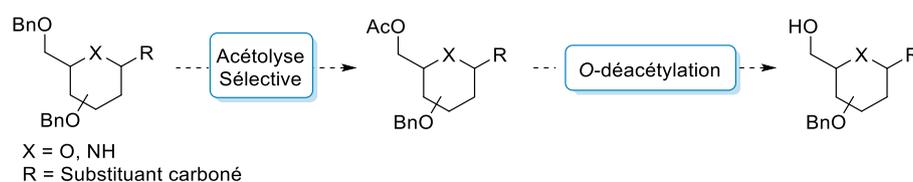


Schéma 17 : Acétolyse régiosélective des positions primaires de sucres et iminosucres

B.1.2.a.i. Cas des sucres

Depuis 1954 et la publication de la preuve du concept par l'équipe d'Allerton¹, de nombreuses acétolyses de sucres perbenzylés ont été réalisées. Les premières conditions développées par Pompipom, Eby et Sakai entre 1977 et 1981² utilisaient un mélange d'acide acétique, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique pour acétolyser sélectivement l'éther benzylique primaire en position 6 de D-gluco-, D-manno- et D-galactopyranosides de méthyle perbenzylés (Schéma 18 – A). Dans ces conditions, le groupement OMe anomérique subit une acétolyse concomitante à celle du groupement 6-OBn, conduisant au composé **B-002**.

L'équipe d'Utile modifia ces conditions en 1991 en utilisant un mélange d'anhydride acétique et de sulfonate de triméthylsilyltrifluorométhane (TMSOTf). Ce protocole a permis l'acétolyse sélective de la position 6 sans affecter le groupement anomérique³ conduisant au composé **B-003** portant une fonction hydroxyle libre en position 6 après saponification (Schéma 18 – B).

Plus récemment, la réaction d'acétolyse a été exploitée par Xie pour la synthèse de C-allyl-glycosides⁴. En présence d'allyltriméthylsilane, de sulfonate de triméthylsilyltrifluorométhane et d'anhydride acétique, les positions 6 et anomérique du glucopyranoside **B-001** ont subi une acétolyse simultanée suivie de la C-allylation de la position anomère conduisant au α -C-allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-glucopyranoside **B-004** après saponification (Schéma 18 – C). Cette méthode permet ainsi d'accéder rapidement à des C-glycosides d'allyle fonctionnalisables sur la position 6.

¹ R. Allerton, H. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1757-1760.

² (i) M. Pompipom, *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 311-317. (ii) R. Eby, S. Sondheimer, S. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1979**, 73, 273-276. (iii) J.-I. Sakai, T. Takeda, Y. Ogihara, *Carbohydr. Res.* **1981**, 95, 125-131.

³ P. Angibeaud, J.-P. Utile, *Synthesis*, **1991**, 737-738.

⁴ J. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3411-3418.

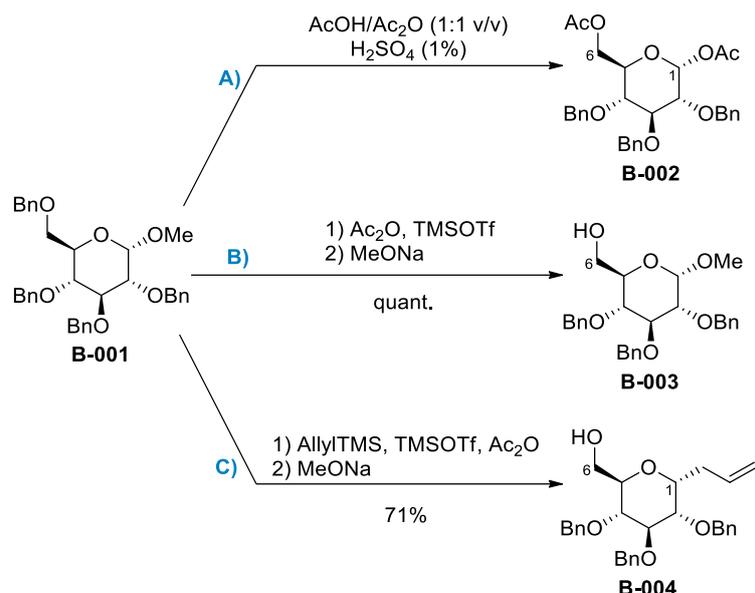


Schéma 18 : Acétolyses de glucopyranosides de méthyle perbenzylés

B.1.2.a.ii. Cas des iminosucres

Cette réaction a aussi été appliquée aux iminosucres pour réaliser la déprotection régiosélective d'éthers benzyliques primaires.

Récemment, la *O*-débenzylation régiosélective de la position 6 de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-DNJ protégée **B-005** a été exploitée par l'équipe de Yu pour la synthèse de la 1-*epi*-castanospermine⁵. Après acétolyse, la saponification de l'intermédiaire acétylé obtenu a conduit aux déprotections concomitantes de la position 6 et de l'azote intracyclique. Après avoir reprotégé ce dernier, le composé **B-006** fonctionnalisable en position 6 a été obtenu avec un rendement de 60% sur 3 étapes. (Schéma 19 – A).

L'équipe de Bols a quant à elle exploité cette stratégie pour la synthèse d'un analogue de la 1-azafagomine⁶. En présence de bromure d'acyle, l'éther benzylique primaire de l'hydrazine **B-007** a été acétylé pour donner l'hydrazine hydroxylée **B-008** après saponification avec un rendement de 73% (Schéma 19 – B).

L'acétolyse régiosélective d'iminosucres C-glycoside a été développé par Nicotra⁷. L'oxazinanone **B-009** a été soumise à une acétolyse en présence d'anhydride acétique et d'acide trifluoroacétique pour obtenir le composé hydroxylé **B-010** avec un rendement de 68% (Schéma 19 – C).

⁵ B. Cheng, Y.-X. Li, Y.-M. Jia, C.-Y. Yu, *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 1688-1692.

⁶ H. Jensen, A. Jensen, R. Hazell, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1190-1198.

⁷ L. Cipolla, M. Reis Fernandes, M. Gregori, C. Airoidi, F. Nicotra, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1813-1830.

Au laboratoire, cette méthode a été appliquée pour l'acétylase de la position 6 de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-011**⁸. En présence d'anhydride acétique et de TMSOTf, la position 6 a été acétylée pour fournir l'hydroxy-pipéridine **B-012** avec un rendement de 80% après saponification (Schéma 19 – D).

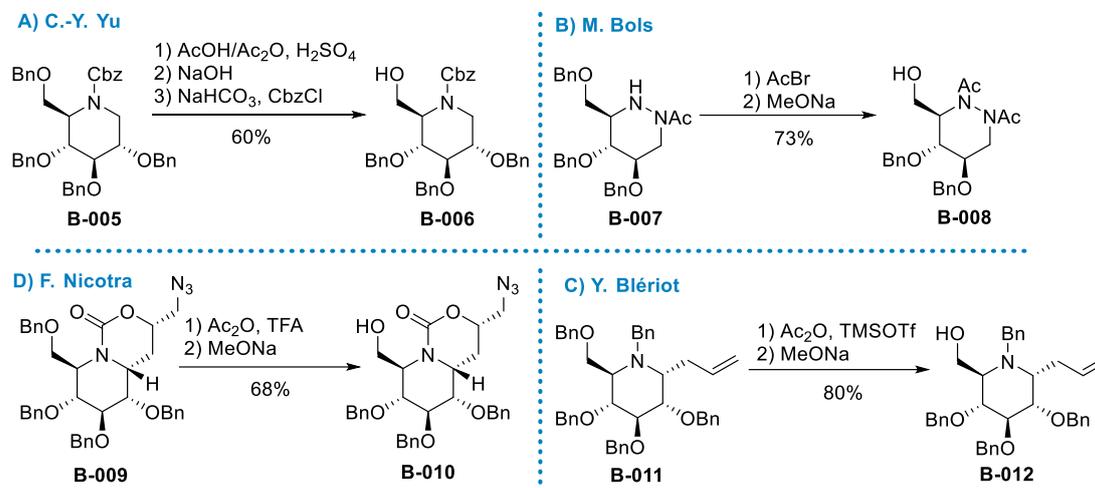


Schéma 19 : Acétylase régiosélective des éthers benzyliques primaires d'iminosucres

L'acétylase a également été utilisée en combinaison avec des acides de Lewis pour guider la régiosélectivité de la O-débenzylation. Le groupe d'Overkleeft a utilisé du dichlorure de zinc en présence d'acide acétique et d'anhydride acétique pour acétyliser la position 6 de la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-DNJ protégée **B-013**⁹. Dans ces conditions, le zinc est chélaté par le carbonyle porté par l'azote intracyclique et par l'oxygène de l'éther benzylique en position 6 pour donner le complexe **A**. L'affaiblissement de la liaison C⁶-OBn permet l'attaque nucléophile d'un acétate en position 6 comme montré sur le complexe **A'** qui fournit le produit **B-014** O-débenzylé sélectivement en position 6 après saponification (Schéma 20 – A).

L'équipe de Vankar a utilisé les mêmes conditions sur le 2-formyl glycol **B-015**¹⁰. Son traitement par le dichlorure de zinc associé à l'acide acétique et à l'anhydride acétique n'a pas conduit au produit O-débenzylé en position 6 attendu mais au produit **B-016** issu de l'acétylase de l'éther benzylique en position 3 (Schéma 20 – B). Cette différence de régiosélectivité a été expliquée par la formation du complexe **B** entre la fonction carbonyle en position 2, la fonction benzyloxy en position 3 et le zinc. Ce dernier joue alors le rôle d'acide de Lewis et l'éther benzylique est substitué par une molécule d'acide acétique, formant le produit **B-016**.

⁸ N. Auberger, Y. Houtchens, Y. Blériot, **2017**, *Unpublished results*.

⁹ T. Wennekes, R. van den Berg, W. Donker, G. van den Marel, A. Strijland, J. Aerts, H. Overkleeft, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1088, 1097.

¹⁰ G. Rawal, S. Rani, N. Kumari, Y. Vankar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5349-5355.

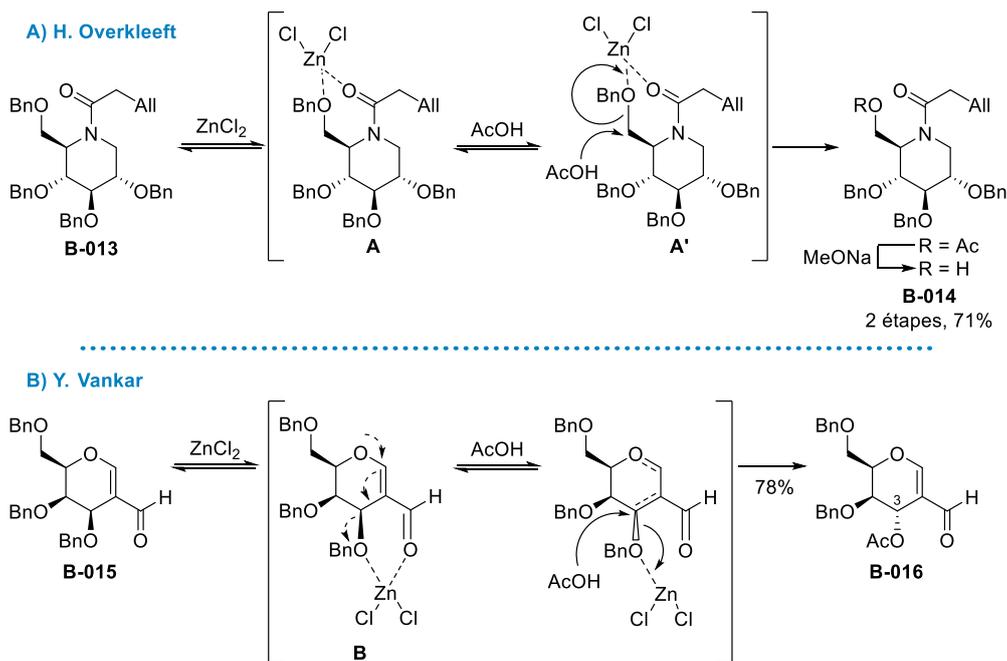


Schéma 20 : Acétylase régiosélective combinée à un acide de Lewis ($ZnCl_2$)

Ce dernier exemple illustre l'utilité de l'ajout d'un acide de Lewis pour réaliser la O-débenzylation sélective d'une position secondaire d'un sucre. L'acétylase ne permettant généralement pas d'être sélectif des éthers benzyles secondaires, les acides de Lewis ont été largement utilisés pour O-débenzyler sélectivement ces positions.

B.1.2.b. Utilisation d'acides de Lewis

Les nombreux atomes d'oxygène des sucres perbenzylés en font de très bons agents de chélation des métaux fréquemment utilisés comme acides de Lewis (B, Sn, Ti, Al, etc.). Cette propriété a été exploitée pour favoriser la formation de complexes sucre-acide de Lewis impliquant des positions spécifiques du sucre. Les positions benzyles impliquées dans ces complexes peuvent alors subir une addition nucléophile, le plus souvent d'un ligand de l'acide de Lewis. L'hydrolyse de l'alkoxyde ainsi formé permet de déprotéger sélectivement une position du sucre.

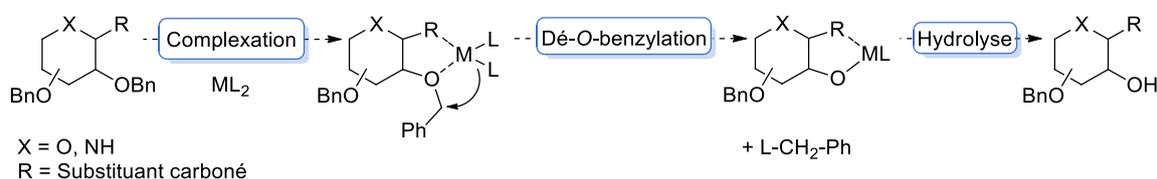


Schéma 21 : O-débenzylation sélective des sucres et iminosucres par les acides de Lewis

B.1.2.b.i. Cas des sucres

En 1987, le groupe de Martin a publié la O-débenzylation sélective du glycofuranoside de méthyle **B-017** par le tétrachlorure d'étain conduisant à l'alcool **B-018** avec un rendement de 79%

(Schéma 22 – A)¹¹. Cet acide de Lewis a également été utilisé par l'équipe de Meguro pour la O-débenzylation sélective de la position 2 de 1,6-anhydrohexopyranoses perbenzylés¹². En présence de tétrachlorure d'étain, le 1,6-anhydromannopyranose **B-019** a subi une O-débenzylation sélective en position 2 pour fournir l'alcool **B-020** avec un rendement de 92% (Schéma 22 – B).

Le mécanisme de cette réaction a été mis en évidence par des expériences RMN ¹H et ¹³C : le complexe bipyramidal **C** est d'abord formé puis un atome d'oxygène idéalement placé (ici en position 2) peut venir substituer un atome de chlore sur l'étain pour former l'alkoxyde **D**. L'hydrolyse de ce dernier permet d'aboutir au produit de O-débenzylation sélective **B-020** (Schéma 22 – C).

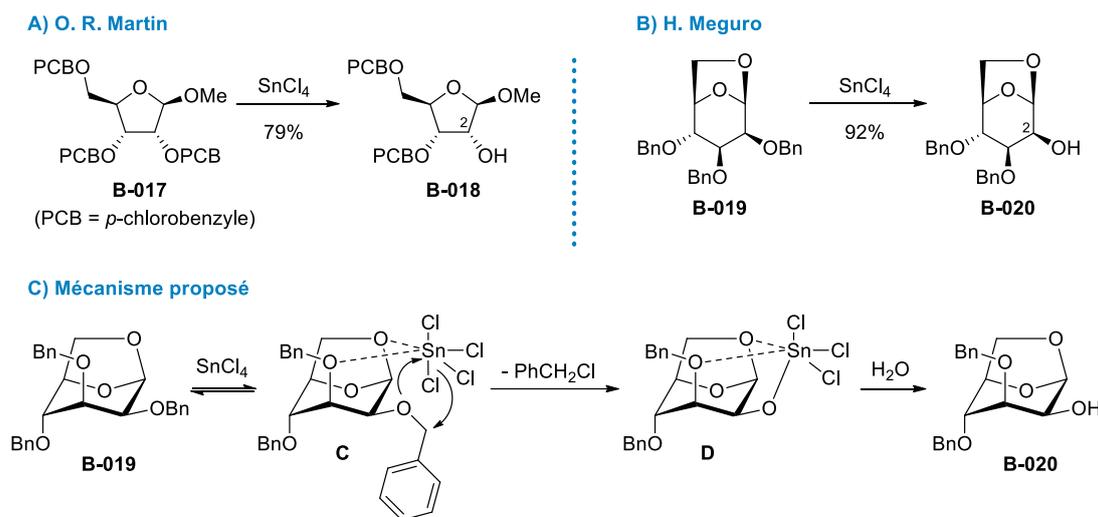


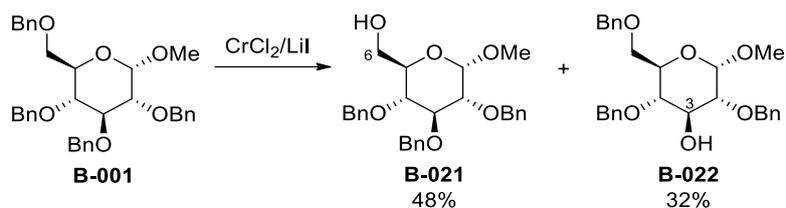
Schéma 22 : O-débenzylations sélectives des sucres par le tétrachlorure d'étain

La configuration du 1,6-anhydrohexopyranose est essentielle pour diriger la sélectivité de la O-débenzylation. Un arrangement idéal de 3 oxygènes est indispensable à la formation du complexe qui permettra à la réaction d'être régiosélective. Une expérience identique menée sur le 1,6-anhydroglucopyranose perbenzylé, épimère en C-2 du composé **B-019**, a conduit à la formation d'un mélange de composés débenzylés en positions 2 et 4. De même, l'équipe de Mioskowski a également observé que la O-débenzylation de l' α -D-glucopyranoside de méthyle perbenzylé **B-001** en présence de dichlorure de chrome et d'iodure de lithium n'était pas sélective d'une seule position. Ce protocole a conduit à la formation des produits **B-021** et **B-022** respectivement débenzylés en positions 6 et 3 (Schéma 23)¹³.

¹¹ (i) O. R. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2055-2058. (ii) O. R. Martin, K. Kurz, S. Rao, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 13, 2922-2925.

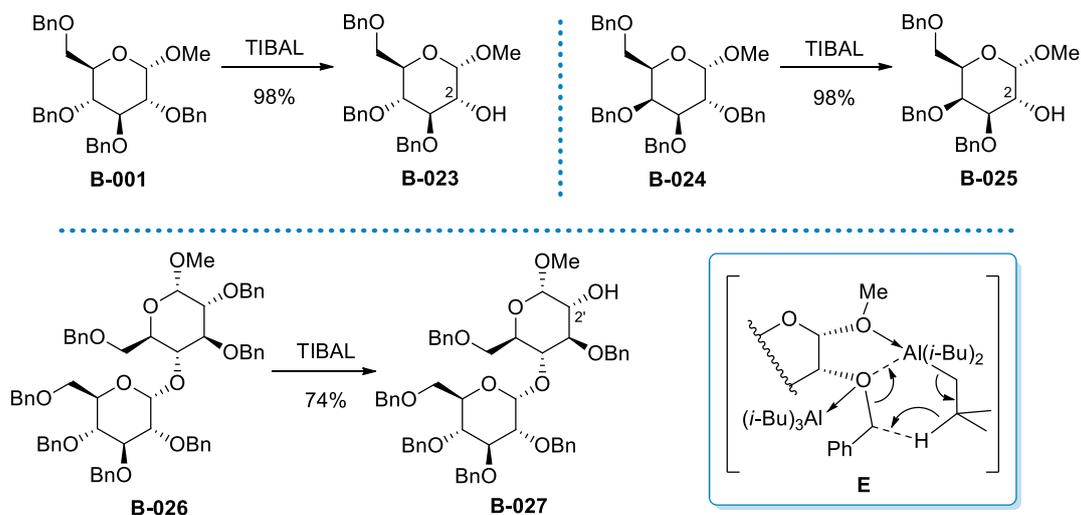
¹² H. Hori, Y. Nishida, H. Ohruji, H. Meguro, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6, 1346-1353.

¹³ J. R. Falck, D. K. Barma, S. K. Venkataraman, R. Baati, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 963-966.

Schéma 23 : O-débenzylation du glucopyranoside de méthyle perbenzylé **B-001** par le mélange CrCl_2/LiI

Une méthode efficace de O-débenzylation régiosélective des glycopyranosides de méthyle perbenzylés a également été mise au point par l'équipe de Sollogoub. En présence de triisobutylaluminium (TIBAL), le composé **B-023** issu de la O-débenzylation régiosélective de la position 2 a été obtenu avec un rendement de 98%¹⁴. La méthode a été étendue avec succès à d'autres épimères comme le galactopyranoside **B-024** ainsi qu'à des disaccharides (Schéma 24).

Cette remarquable sélectivité a pu être expliquée par la formation de l'intermédiaire **E** dans lequel deux atomes d'aluminium sont chélatés par les oxygènes en position 1 et 2. La configuration 1,2-*cis* permet à un premier atome d'aluminium d'être chélaté par les deux oxygènes tandis que le deuxième atome d'aluminium joue le rôle d'acide de Lewis. La liaison entre l'oxygène en position 2 et le carbone benzylique ainsi activée permet un transfert d'hydrure 1,5 entre un isobutyle de la première molécule de TIBAL et la position benzylique, aboutissant à la formation d'un alkoxyde, de toluène et de butène.

Schéma 24 : O-débenzylation sélective en position 2 d' α -glycopyranosides de méthyle perbenzylés par le TIBAL

L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) a lui aussi été étudié. Appliqué au glycopyranoside de méthyle **B-001**, il montre une sélectivité moindre aboutissant à la formation de 3 produits issus de chélatations non régiosélectives de l'aluminium. Ce réactif s'est néanmoins révélé efficace quand il a été

¹⁴ (i) M. Sollogoub, S. K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci. Ser. 2*, **1999**, 441-448. (ii) T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2960-2971.

utilisé sur le 1-déoxyglucopyranose perbenzylé **B-028**, formant le produit **B-029** O-débenzylé sélectivement en position 6 avec un rendement de 98% (Schéma 25).

Cette différence de sélectivité entre le DIBAL-H et le TIBAL a été expliquée par la formation du complexe **F** (Schéma 25). L'encombrement stérique plus faible du DIBAL-H permet à l'atome d'aluminium d'être chélaté par l'oxygène intracyclique et l'oxygène 6. L'hydrure est alors transféré sur la position benzylique 6 de façon à former le produit **B-029** après hydrolyse. Cette méthode a ensuite été étendue aux α -cyclodextrines, permettant la O-débenzylation spécifique de deux éthers benzyles se faisant face sur la couronne primaire pour former le produit **B-031**. Un processus itératif a enfin permis d'accéder aux 6 alcools primaires de façon distincte¹⁵.

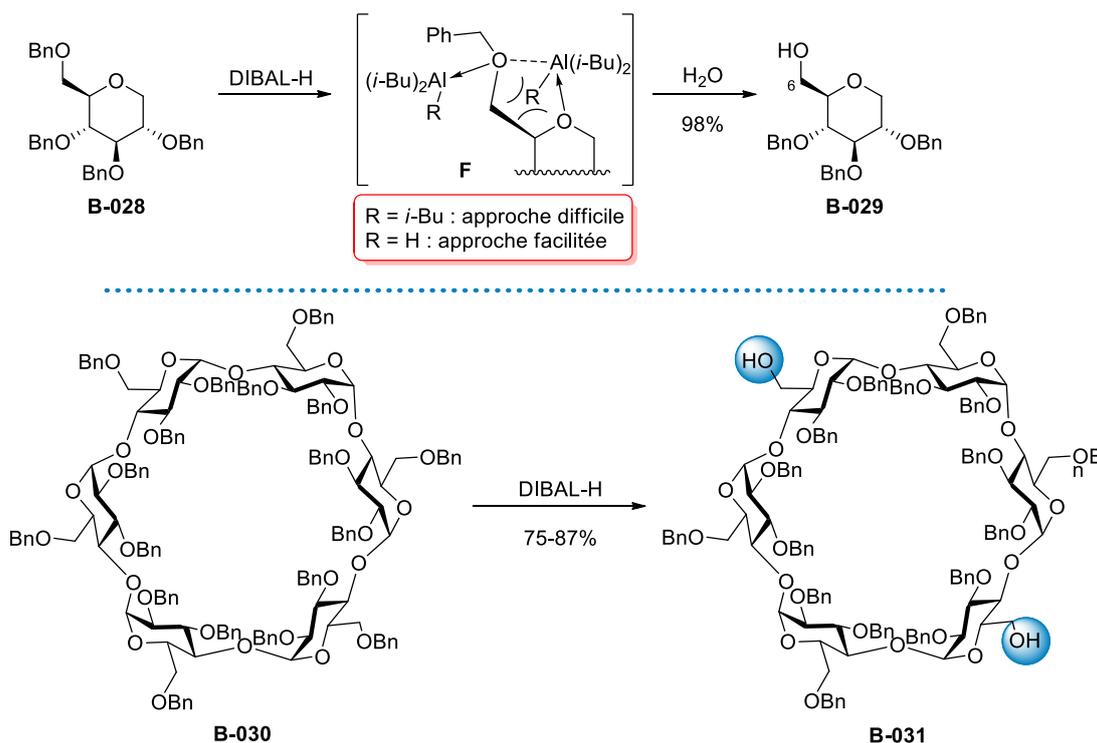


Schéma 25 : O-débenzylations sélectives des positions primaires du 1-déoxyglucopyranose **B-028** et de l' α -cyclodextrine **B-030** par le DIBAL-H

B.1.2.b.ii. Cas des C-glycosides et des iminosucres

Les travaux de Sollogoub ont ainsi montré que le 1-déoxyglucopyranose perbenzylé **B-028** pouvait être sélectivement déprotégé. D'autres équipes se sont intéressées à la O-débenzylation d'autres analogues du glucopyranose. L'équipe de Xie a mis au point une méthode de débenzylation sélective de C-glycosides utilisant le trichlorure de bore¹⁶. Appliquée à l' α -C-allyl-glucopyranoside

¹⁵ (i) O. Bistri, P. Sinaý, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7757-7760. (ii) B. Wang, E. Zbrova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nat. Comm.* **2014**, 5, 5354-5360.

¹⁶ J. Xie, M. Ménand, J.-M. Valéry, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 481-487.

perbenzylé **B-032**, cette méthode a fourni les produits diacétylés et triacétylés **B-033** et **B-034** issus respectivement des *O*-débenzylations en position 2,4 et 2,4,6 (Schéma 26).

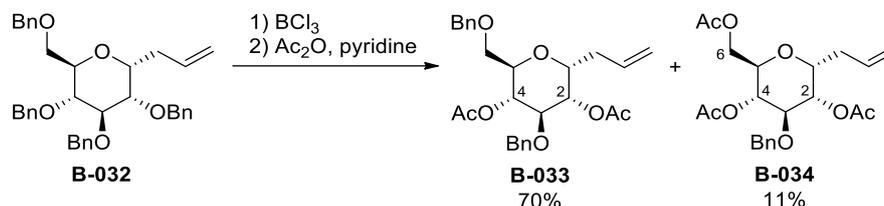


Schéma 26 : *O*-débenzylation du 1-C-allyl-1-deoxy- α -D-glucofuranoside perbenzylé **B-030** par BCl_3

Le trichlorure de bore a aussi été exploité pour la *O*-débenzylation sélective de gluconolactames perbenzylés¹⁷. En présence de BCl_3 et de bromure de tétrabutylammonium, le D-gluconolactame **B-036** déprotégé sélectivement en position 2 a été obtenu avec un excellent rendement de 92% (Schéma 27). Cette réaction a été étendue au mannonolactame avec succès.

En s'inspirant des mécanismes connus de ruptures de liaisons OMe sur les anthraquinones, il a été proposé que le BCl_3 se coordine sur le carbonyle du lactame pour former le complexe **G**. Le groupement 2-OBn vient à son tour se coordonner au bore, menant à l'intermédiaire **H**. Après attaque d'un halogénure sur la position benzylique, le bromure de benzyle est éliminé et le composé *O*-débenzylé sélectivement en position 2 est obtenu par hydrolyse.

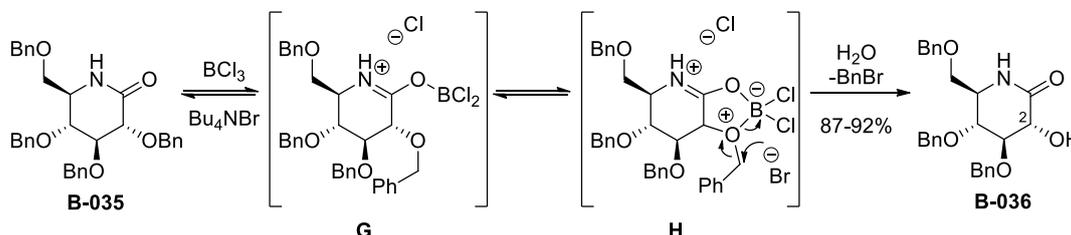


Schéma 27 : *O*-débenzylation sélective de la position 2 du gluconolactame **B-035**

Alors que l'acétylase permet la *O*-débenzylation des alcools primaires de sucres et iminosucres, les acides de Lewis ont montré leur efficacité pour la *O*-débenzylation de positions secondaires. La régiosélectivité engendrée dépend néanmoins de la présence d'un groupement chélateur sur le substrat capable de guider l'approche du métal et la rupture de la liaison $\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$.

¹⁷ (i) N. Panday, M. Meyyappan, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 513-538. (ii) F. Stauffert, M. L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazelard, A. Bodlener, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180.

B.1.2.c. Cas particuliers

Des O-débenzylations sélectives n'appartenant pas aux catégories précédentes ont aussi été décrites. Ces méthodes impliquent la formation *in situ* d'un réactif capable de débenzyler une seule position sur le motif sucre.

B.1.2.c.i. Débenzylations par voie radicalaire

Le groupe de Beau a exploité un transfert 1,7 d'atome d'hydrogène à partir du xanthate **B-038** synthétisé en deux étapes « one-pot » à partir du 3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside de méthyle **B-037**¹⁸. Dans cette réaction, le radical silylméthyle **I** est formé par décomposition thermique du peroxyde de dilauroyl (DLP) puis le transfert radicalaire d'un atome d'hydrogène conduit à la formation du radical benzylique **J**. Ce dernier est transformé en carbocation benzylique permettant la O-débenzylation sélective et donnant le diol **B-039** avec un rendement de 91% (Schéma 28).

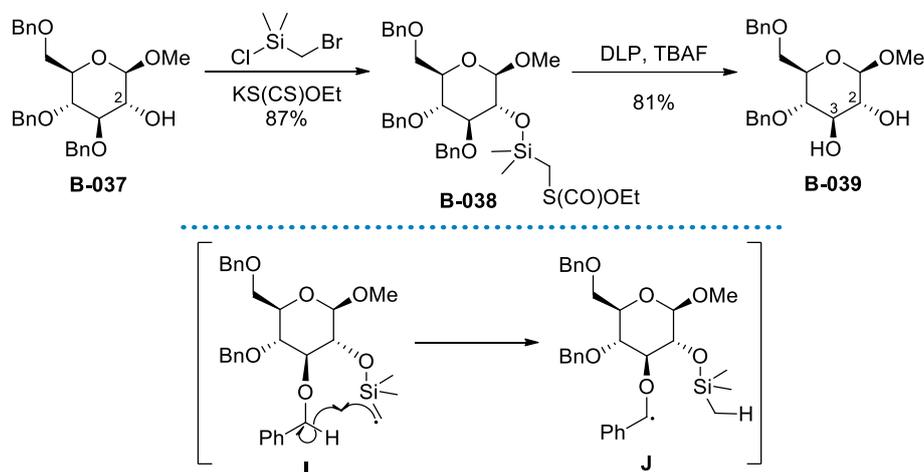


Schéma 28 : O-débenzylation sélective par transfert d'hydrogène 1,7

Une autre O-débenzylation radicalaire a été mise au point par l'équipe de Bols en générant un intermédiaire hypiodite¹⁹ par action du *N*-iodosuccinimide (NIS). Le 2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside de méthyle **B-040** a ainsi été déprotégé sélectivement en position 3. Des expériences RMN ¹³C ont confirmé la formation de l'hypiodite **B-041** qui subit une rupture de liaison homolytique après irradiation. Le radical généré attaque ensuite la position benzylique voisine pour conduire au 3,4-*trans*-benzylidène **B-042** qui s'hydrolyse spontanément et forme le diol **B-043** avec un rendement de 75% (Schéma 29).

¹⁸ A. Attouche, D. Urban, J.M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9572-9575.

¹⁹ J. Madsen, C. Viuf, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 7, 1140-1146.

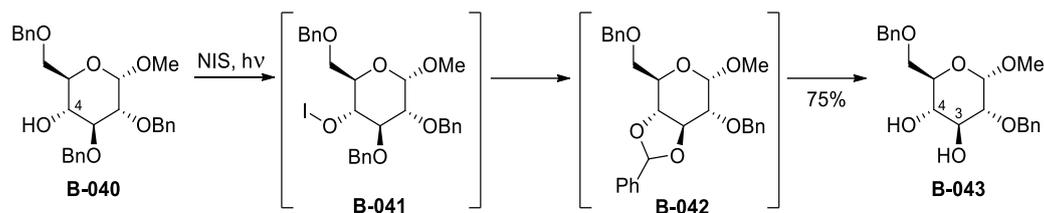


Schéma 29 : O-débenzylation sélective par formation d'un intermédiaire hypiodite

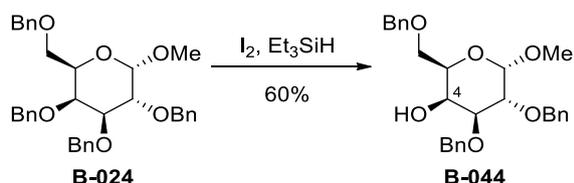
Ces deux méthodes, bien que très efficaces, nécessitent la présence d'un hydroxyle libre voisin de l'éther benzylique siège de la débenzylation.

B.1.2.c.ii. Autres méthodes

Un dérivé iodé a aussi été utilisé par le groupe de Iadonisi pour la O-débenzylation sélective de la position 4 de l' α -D-galactopyranoside de méthyle perbenzylé **B-024**²⁰. En présence de triéthylsilane (Et_3SiH), le diiode forme *in situ* de l'iodure d'hydrogène, permettant d'obtenir le 2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-galactopyranoside de méthyle **B-044** avec un rendement de 60% (Schéma 30 – A).

L'équipe de Li a quant à elle utilisé le triéthylsilane et un dérivé du cobalt pour réaliser la O-débenzylation sélective du glucopyranoside **B-001** et du thioglucoside **B-045** en position 6 (Schéma 30 – B)²¹. Dans ce cas, le triéthylsilane active l'éther benzylique primaire avant que le cobalt n'attaque la position benzylique, conduisant aux produits **B-046** ou **B-047** portant un groupe protecteur triéthylsilyle en position 6 (Schéma 30 – B).

A) Génération *in situ* d'iodure d'hydrogène



B) Activation par le triéthylsilane

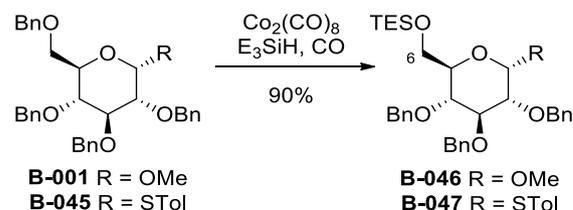


Schéma 30 : O-débenzylations sélectives par action du triéthylsilane

Ces stratégies très efficaces sur les sucre n'ont pas été appliquées aux iminosucres.

²⁰ A. Pastore, S. Valerio, M. Adinolfi, A. Iadonisi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5881-5889.

²¹ Z.-J. Yin, B. Wang, Y.-B. Li, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3, 536-539.

B.I.2.d. Cycloéthérification débenzylique

L'activation d'une fonction portée par le sucre permet de former un centre électrophile en δ d'un éther benzylique. Ce dernier peut alors subir une cycloéthérification débenzylique et former un cycle tétrahydrofurane²². Cette stratégie a été exploitée à de nombreuses reprises non seulement pour la synthèse de tétrahydrofuranes polysubstitués mais aussi en glycochimie pour avoir rapidement accès à des structures bicycliques dérivées de sucres ou encore pour O-débenzyler une position particulière (Schéma 31).

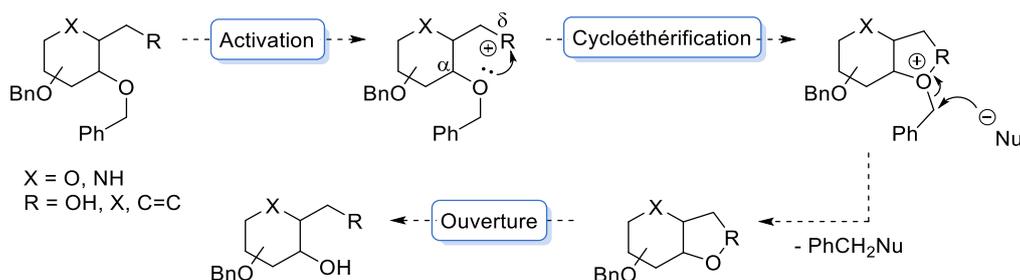


Schéma 31 : O-débenzylation sélective de sucres et analogues par cycloéthérification

B.I.2.d.i. Activation d'hydroxyles en δ d'un éther benzylique

La première cycloéthérification débenzylique a été décrite par l'équipe de Barker en 1965²³. Au cours de leurs travaux sur la solvolysse d'éthers benzyliques portant un groupement tosylate en position δ , les auteurs ont décrit la formation de tétrahydrofurane par substitution nucléophile. A partir du D-xylitol **B-048**, l'intermédiaire benzyloxonium **B-049** a permis la formation du 1-déoxyfuranose **B-050** avec un rendement de 85% (Schéma 32 – A).

Cette même stratégie de cycloéthérification débenzylique a été exploitée en 1995 par les groupes de Martin et Yang pour la synthèse de C-furanosides²⁴. A partir du sucre perbenzylé **B-051**, l'hémiacétal anomérique a été fonctionnalisé soit par réaction de Wittig, soit par réduction puis tritylation. Le composé acyclique possédant une fonction hydroxyle libre en position 5 a ensuite été activé sous forme de triflate **B-052** pour former l'oxonium **B-053** après cycloéthérification. Un traitement final à la pyridine a permis de former une large bibliothèque de C-furanosides avec des rendements de 83 à 90% (Schéma 32 – B).

Plus récemment, la cycloéthérification débenzylique a été exploitée par l'équipe de Vincent pour la synthèse d'un 3,6-anhydro-manno-heptopyranoside à la conformation contrainte²⁵. En présence de trifluorure de (diéthylamino)sulfure (DAST), l'hydroxyle en position 6 du composé **B-055** est activé.

²² A. Tikad, J. A. Delbrouk, A. S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9456-9476.

²³ G. R. Gray, F. C. Hartman, R. Barker, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2020-2024.

²⁴ (i) O. R. Martin, F. Yang, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1, 47-50. (ii) B.H. Yang, J.-Q. Jiang, K. Ma, H.-M. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 16, 2831-2834.

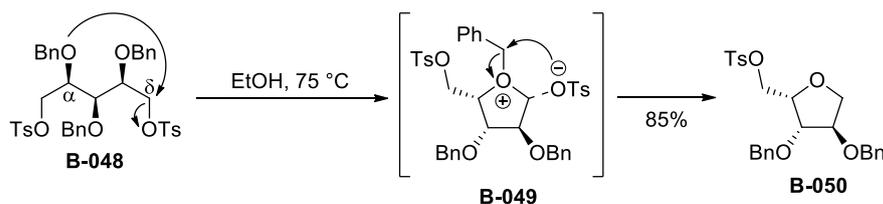
²⁵ A. Tikad, S. P. Vincent, *J. Org. Chem.* **2013**, 7593-7603.

L'oxygène de l'éther benzylique en position 3 peut alors réagir sur ce carbone 6 par substitution nucléophile et former l'oxonium bicyclique **B-057**. Après élimination de fluorure de benzyle (BnF), le produit bicyclique **B-058** est formé avec un rendement de 98% (Schéma 32 – C).

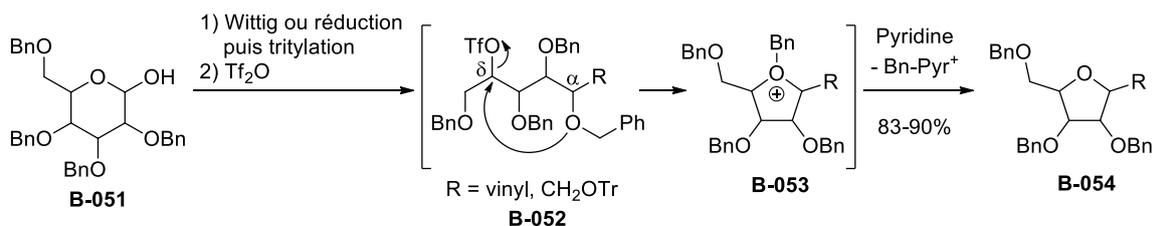
Le groupe de Kulkarni a observé une cycloéthérification débenzylative au cours de sa synthèse de β -C-D-galactosyl alanines²⁶. Lors de l'activation de l'alcool libre du C-glycoside **B-059** sous forme de triflate pour le déplacer par un azoture, les auteurs ont rapporté la formation du bicyclic **B-062** issu de la cycloéthérification débenzylative de la position 2-OBn sur l'alcool préalablement activé (Schéma 32 – D).

²⁶ V. N. Thota, J. Gervay-Hague, S. S. Kulkarni, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8132-8139.

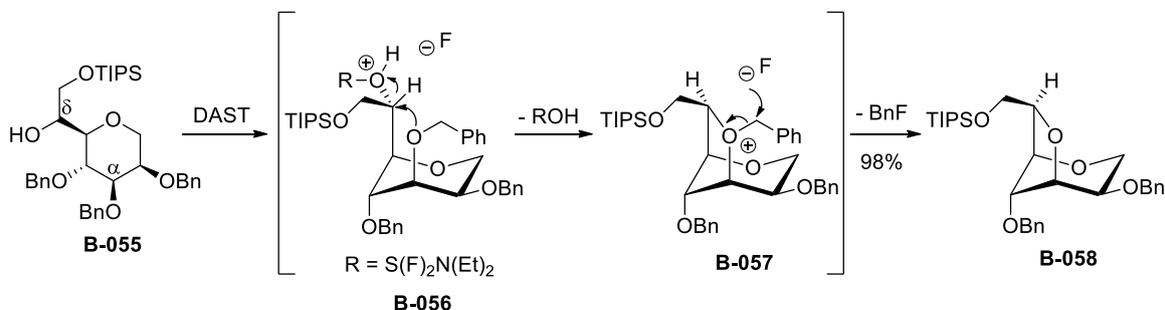
A) Découverte de la cycloéthérification débenzyliative



B) Application à la synthèse de C-furanosides



C) Application à la synthèse de sucres 3,6-anhydro



D) Synthèse du bicyclic B-062 par cycloéthérification débenzyliative

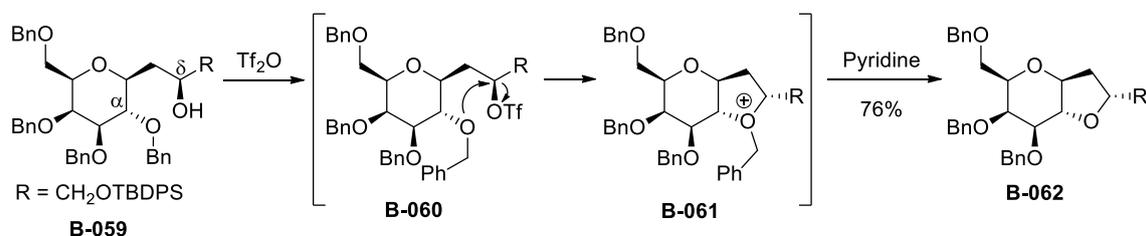


Schéma 32 : Application de la cycloéthérification débenzyliative pour la synthèse d'analogues de sucres

B.1.2.d.ii. Cycloéthérification débenzyliative via activation par un halogène

Les substitutions nucléophiles pouvant aussi être promues par les halogènes, ces derniers ont été utilisés pour réaliser différentes cycloéthérifications débenzyliatives. L'équipe de Blériot a décrit une telle réaction lors de la synthèse de l'iminosucre C-glycoside bicyclique **B-067**²⁷. Un échange d'halogène

²⁷ B. Luo, F. Marcelo, J. Désiré, Y. Zhang, M. Sollogoub, A. Kato, I. Adachi, F. J. Canada, J. Jiménez-Barbero, Y. Blériot, *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, 30, 641-654.

sur l'iminosucre perbenzylé chloré **B-063** conduit à la formation de l'oxonium **B-066** postulé dans cette transformation selon deux voies :

- Soit par substitution nucléophile de l'oxygène en position 6 (Schéma 33 – flèche verte).
- Soit par substitution nucléophile du doublet de l'azote intracyclique formant l'aziridinium **B-065** qui est ensuite ouvert par l'oxygène en position 6 (Schéma 33 – flèche rouge).

Après élimination de iodure de benzyle, l'iminosucre bicyclique **B-067** est formé avec un rendement de 64%.

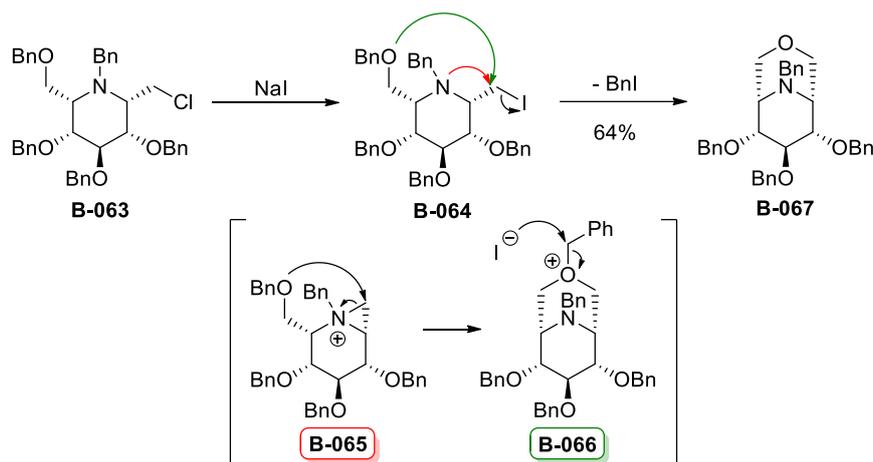
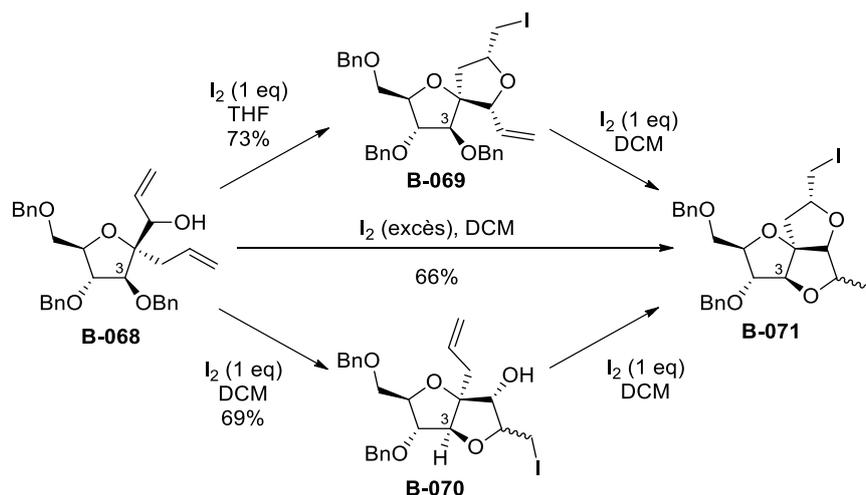


Schéma 33 : Cycloéthérification débenzylative par échange d'halogène sur un iminosucre

Les halogènes ont aussi été utilisés pour activer des alcènes et générer un centre électrophile en position δ d'éthers benzyliques lors de cycloéthérifications débenzylatives. Le groupe de Nicotra a réalisé la synthèse du composé tricyclique **B-071** par deux iodo-cycloéthérifications successives à partir du C-fructofuranoside **B-068**²⁸. Les auteurs ont aussi montré que les réactivités des deux nucléophiles (hydroxyle libre et éther benzylique en position 3) présents dans le composé **B-068** étaient différentes selon le solvant utilisé (Schéma 34) :

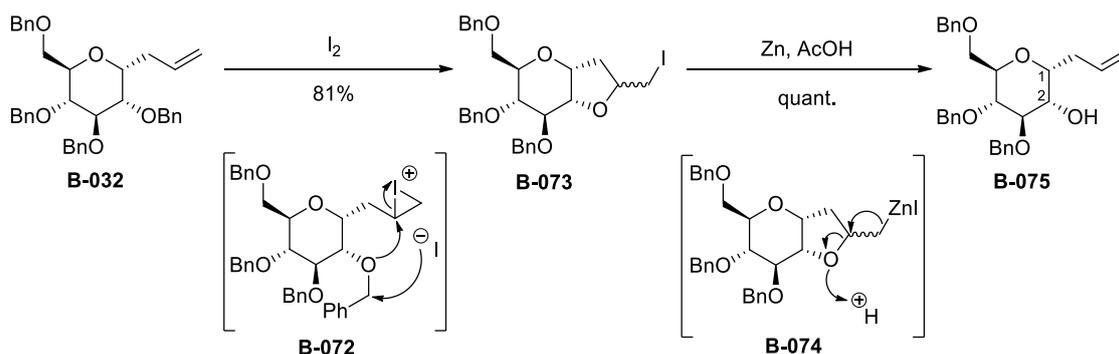
- Dans le THF, l'alcool allylique réagit d'abord pour donner le composé spiro **B-069** qui peut subir la deuxième iodo-cycloéthérification dans le dichlorométhane.
- Dans le dichlorométhane, c'est l'éther benzylique en position 3 qui réagit d'abord pour donner l'iodo-cycloéther **B-070** puis l'hydroxyle libre réalise la deuxième cycloéthérification pour donner le composé tricyclique **B-071**.

²⁸ (i) E. Forni, L. Cipolla, E. Caneva, B. La Ferla, F. Peri, F. Nicotra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1355-1357. (ii) L. Cipolla, E. Forni, J. Jiménez-Barbero, F. Nicotra, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3976-3983.

Schéma 34 : Formation du composé tricyclique **B-071** par deux iodo-cycloéthérifications successives

En s'inspirant des travaux de Rychnovsky²⁹⁽ⁱ⁾, l'équipe de Nicotra a exploité cette iodo-cycloéthérification dès 1987 pour O-débenzyler sélectivement la position 2 de C-allyl glycofurano- et pyranosides perbenzylés²⁹⁽ⁱⁱ⁾. En 1997, cette méthode a été adaptée pour l'introduction de diversité moléculaire en position 2³⁰.

Au niveau du mécanisme, l' α -C-allyl-D-glucopyranoside perbenzylé **B-032** (configuration 1,2-*cis*) est activé en présence de diiode sous la forme du pont iodonium **B-072**. L'éther benzylique en position 2 réagit alors sur le carbone électrophile créé pour former l'iodo-cycloéther **B-073**. Une élimination réductrice peut ensuite avoir lieu par insertion de zinc dans la liaison carbone-iodo nouvellement formée. En milieu acide, l'iodo-cycloéther s'ouvre pour restituer l'allyle en position 1 et libérer l'alcool en position 2 (Schéma 35).

Schéma 35 : O-débenzylation régiosélective de la position 2 de l' α -C-allyl-D-glucopyranoside perbenzylé **B-032** par iodo-cycloéthérification

²⁹ (i) S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963-3964. (ii) F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5627-5630.

³⁰ (i) L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678-6681. (ii) L. Lay, L. Cipolla, B. La Ferla, F. Peri, F. Nicotra, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3437-3440. (iii) L. Cipolla, B. La Ferla, L. Lay, F. Peri, F. Nicotra, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 295-303.

Cette méthode a depuis été adaptée et exploitée pour l'introduction de diversité moléculaire en position 2 de plusieurs C-glycosides de configurations variées, et pour la synthèse de produits naturels³¹.

L'équipe de Nicotra a également exploré l'iodo-cycloéthérification de l' α -C-allyl-1-déoxynojirimycine perbenzylée **B-076a**³². L'iodo-cycloéther **B-077** a été obtenu par action du NIS avec un rendement modeste de 42%, contrastant avec le rendement de 81% obtenu avec son homologue oxygéné **B-032** obtenu avec le diode. Cette baisse de rendement a été expliquée par la nucléophilie de l'azote intracyclique : le doublet de ce dernier peut lui aussi réagir sur le pont iodonium intermédiaire, formant l'azétidinium **B-078** (observé par spectrométrie de masse) qui se décompose après traitement, régénérant le produit de départ. A notre connaissance, de façon surprenante, Nicotra n'a pas cherché à obtenir le composé 2-OH par élimination réductrice en présence de zinc (Schéma 36).

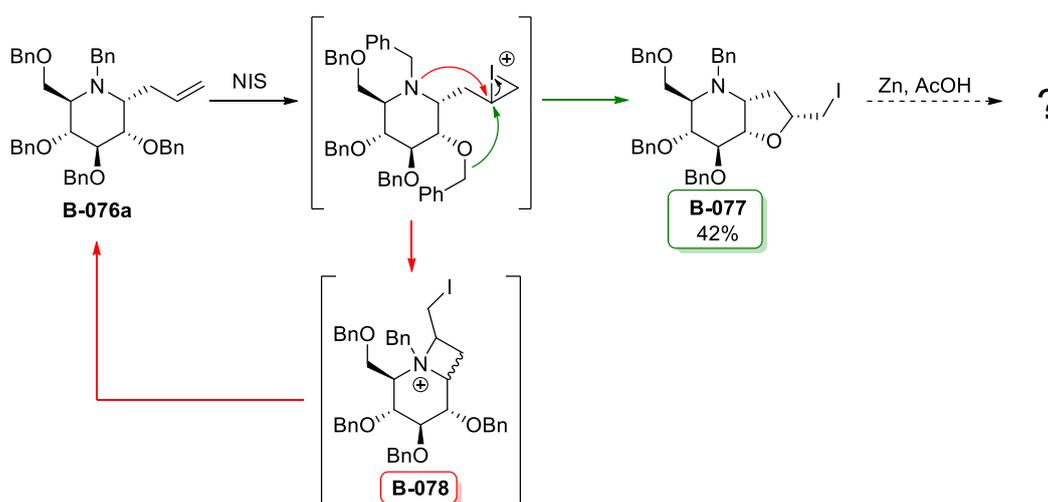


Schéma 36 : Iodo-cycloéthérification de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** en présence de NIS

B.1.2.e. Choix de la méthode de O-débenzylation régiosélective

La sélectivité de cette dernière stratégie de O-débenzylation accompagnée de la restitution de la fonction allyle en font une élégante méthode de O-débenzylation régiosélective permettant d'accéder à un intermédiaire iminosucre 1-allyl-2-hydroxy. Nous avons donc choisi de l'exploiter pour l'introduction tardive de diversité moléculaire en position 2 de C-allyl iminosucres. L'hydroxyle libre en position 2 pourra être fonctionnalisé (désoxygénation, oxydation, substitutions...), ainsi que l'allyle en position 1 (métathèse croisée, oxydations...). Cette stratégie ouvre ainsi la voie à de nombreux iminosucres C-glycosides portant différentes fonctions en position 2 et en position 1 (Schéma 37).

³¹ (i) T. Saleh, G. Rousseau, *Synlett*, **1999**, 5, 617-619. (ii) D. Hager, P. Mayer, C. Paulitz, J. Tiebes, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6525-6528. (iii) D. Hager, C. Paulitz, J. Tiebes, P. Mayer, D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10784-10801.

³² (i) L. Cipolla, B. La Ferla, F. Peri, F. Nicotra, *Chem. Commun.* **2000**, 1289-1290. (ii) L. Cipolla, A. Palma, B. La Ferla, F. Nicotra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2161-2165.

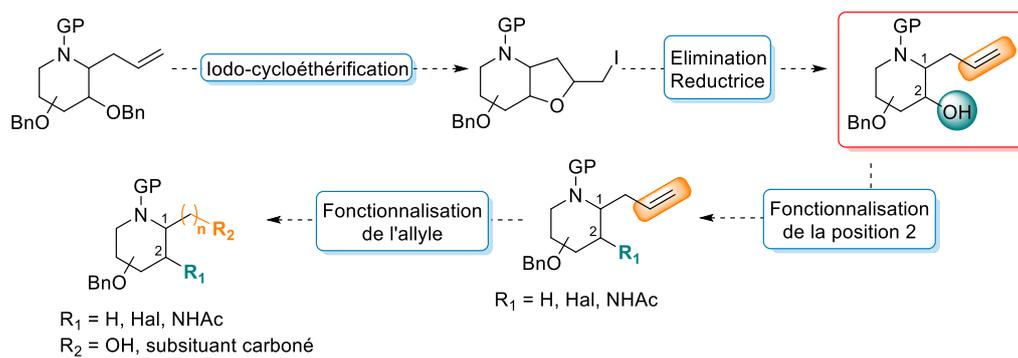


Schéma 37 : Stratégie envisagée pour l'accès à des iminosucres portant de la diversité moléculaire en position(s) 1 et/ou 2 via O-débenzylation sélective

B.I.3. O-débenzylations sélectives de C-allyl iminosucres perbenzylés par iodo-cycloéthérification

B.I.3.a. Mise au point de la méthodologie

La stratégie que nous avons explorée a d'abord été appliquée à l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a**. Celle-ci a été synthétisée à l'échelle de plusieurs grammes selon la méthode décrite par Nicotra³³. L'intérêt de cette synthèse réside d'une part dans sa diastéréosélectivité permettant de contrôler la configuration des carbones 1 et 5, et d'autre part dans l'utilisation d'un groupement protecteur benzyle identique sur l'azote et les oxygènes.

En détail, la glucosylamine **B-079** a été obtenue quantitativement à partir du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucose commercial (TBDG) en présence de benzylamine et de diiode. L'allylation du carbone 1 par le bromure d'allyle magnésien a ensuite permis d'obtenir l'amino-alcool acyclique **B-080** de façon stéréosélective (dr = 90:10). La glycosylamine **B-079** en équilibre avec sa forme imine forme l'intermédiaire Cram-chélate **K** dans lequel le magnésium est chélaté par l'éther benzylique en position 2 et l'imine. L'attaque du carbone nucléophile de l'allyle magnésien se fait alors préférentiellement par la face α , menant au composé 1,2-*cis* **B-080**. L'oxydation de l'alcool en position 5 a nécessité la protection préalable de l'amine sous forme de carbamate de Fmoc **B-081**. La cétone **B-082** a ensuite été engagée dans l'étape de cyclisation finale par amination réductrice. Après déprotection du groupement Fmoc, l'amine attaque le carbonyle pour donner l'hémiaminal **B-084** qui est ensuite déshydraté en milieu acide. La conformation 2H_3 de l'iminium cyclique ainsi formé est contrôlée par la position équatoriale des éthers benzyliques³⁴. L'attaque nucléophile de l'hydrure du $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se fait alors préférentiellement par la face α moins encombrée, permettant de contrôler la configuration du carbone 5 et d'obtenir l'iminosucre **B-076a** de série D-gluco-. La constante de couplage $J_{4,5}$ de 9.5 Hz a permis de confirmer sa conformation 4C_1 et la position relative *trans*-diaxiale des protons 4 et 5³³. Les deux diastéréoisomères en C-1 ont pu être séparés par chromatographie flash en utilisant un gradient lent de 0% à 5% d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole.

L' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** a ainsi été obtenue avec un rendement global de 60% sur 6 étapes (Schéma 38).

³³ (i) L. Cipolla, B. La Ferla, F. Peri, F. Nicotra, *Chem. Commun.* **2000**, 1289-1290. (ii) L. Cipolla, A. Palma, B. La Ferla, F. Nicotra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2161-2165.

³⁴ (i) R. Hoos, A. B. Naughton, W. Thiel, A. Vasella, W. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 2666-2686. (ii) H. S. Overkleeft, J. van Wiltenburg, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 14, 4215-4224.

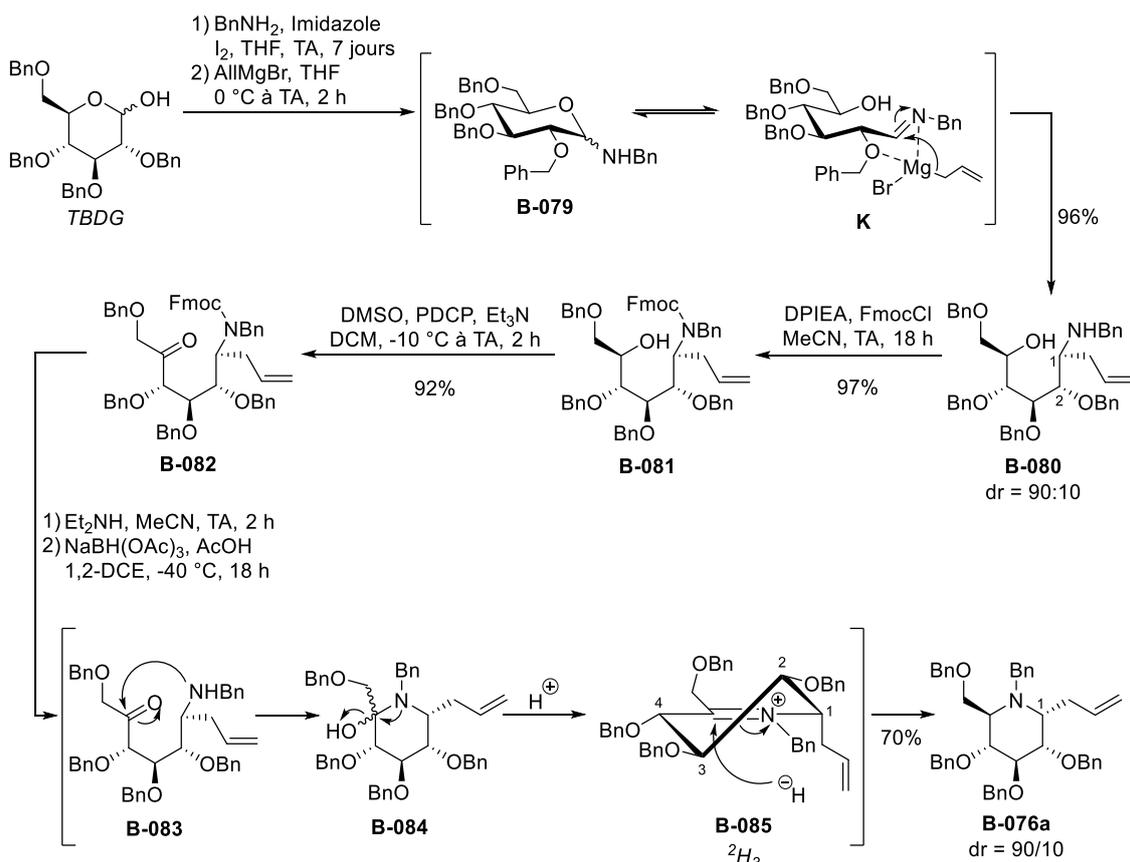


Schéma 38 : Synthèse de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-086a**

L'iodo-cycloéthérification décrite par Nicotra a ensuite été appliquée à l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a**. En présence de *N*-iodosuccinimide à 0°C , l'iodo-cycloéther **B-077** a été isolé avec un rendement de 41% et 30% de produit de départ ont été récupérés.

Nous avons ainsi obtenu l'iodo-cycloéther identique à celui décrit par Nicotra : la réaction est stéréospécifique, ne formant qu'un seul diastéréoisomère sur le centre asymétrique créé. La formation compétitive de l'azétidinium régénérant le substrat après traitement au thiosulfate de sodium ne permet pas de convertir totalement le substrat de départ en iodo-cycloéther.

L'élimination réductrice a ensuite été réalisée sur le composé **B-077**. En présence de zinc et d'acide acétique, le produit **B-086a** attendu issu de la *O*-débenzylation sélective de la position 2 a été isolé avec un rendement de 93% (Schéma 39).

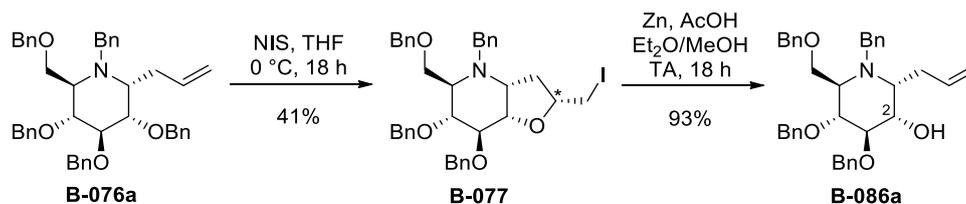


Schéma 39 : *O*-débenzylation sélective de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-086a** par iodo-cycloéthérification en présence de *N*-iodosuccinimide

L'iodo-cycloéthérification débenzylative suivie de l'élimination réductrice en présence de zinc nous a ainsi permis d'obtenir l'iminosucre 1-allyl-2-hydroxy voulu avec un rendement global de 38% sur deux étapes. Nous nous sommes ensuite intéressés à la montée en échelle de cette séquence réactionnelle (Tableau 2).

Une première montée en échelle de 50 à 250 mg a été réalisée dans les conditions précédemment décrites (10 eq. NIS à 0 °C). L'iodo-cycloéther **B-077** a ainsi été obtenu avec un rendement modeste de 20% (Tableau 2 – Entrée 2). L'abaissement de la température de réaction à moins 10 °C nous a permis d'obtenir un rendement de 44% et de réduire le nombre d'équivalents de NIS à 5 (Tableau 2 – Entrée 3). Une deuxième montée en échelle de 250 mg à 1,2 g a ensuite été réalisée mais n'a permis d'isoler que 21% d'iodo-cycloéther **B-077** à l'échelle du gramme (Tableau 2 – Entrée 4).

Ces résultats étant peu reproductibles, nous avons essayé les conditions utilisant le diiode décrites par Nicotra pour l'iodo-cycloéthérification des C-glycosides³⁵. Le remplacement du NIS par le diiode nous a ainsi permis d'obtenir l'iodo-cycloéther **B-077** avec un rendement de 41% sur une échelle de 60 mg (Tableau 2 – Entrée 5).

Une première montée en échelle de 60 à 500 mg ayant donné un rendement similaire de 40% (Tableau 2 – Entrée 6), un autre essai à l'échelle du gramme a été réalisé en présence de diiode à -10 °C. Dans ces conditions, l'iodo-cycloéther **B-077** a été isolé avec un rendement légèrement plus faible de 36% (Tableau 2 – Entrée 7). Enfin, l'abaissement de la température de réaction à -20 °C nous a permis d'obtenir un rendement de 47% sur l'étape d'iodo-cycloéthérification réalisée sur une échelle de 5,0 g et de réduire le nombre d'équivalents de diiode à 2 (Tableau 2 – Entrée 8).

³⁵ L. Cipolla, B. La Ferla, L. Lay, F. Peri, F. Nicotra, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 295-303.

Tableau 2 : Optimisation des conditions d'iodo-cycloéthérification pour une montée en échelle

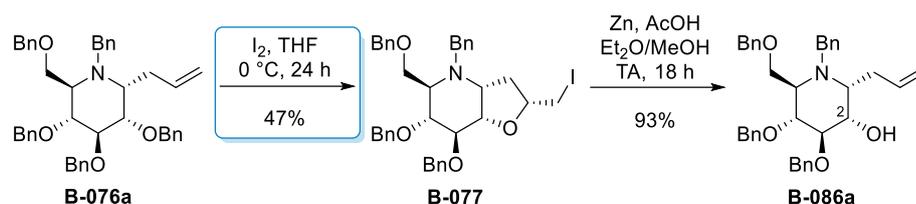
The reaction scheme shows the conversion of B-076a to B-077 and B-076a. B-076a is a perbenzylated α-C-allyl-DNJ derivative. Under 'Conditions', it undergoes regioselective O-debenzylation at the 2-position to form B-077 (the 2-O-debenzylated intermediate) and B-076a (the final product).

ENTREE	REACTIFS (EQ.)	T (°C)	TEMPS DE REACTION (h)	ECHELLE	B-077	B-076a
1	NIS (10)	0	18	50 mg	41%	30%
2	NIS (10)	0	18	250 mg	20%	28%
3	NIS (5)	-10	18	250 mg	44%	24%
4	NIS (5)	-10	18	1,2 g	21%	29%
5	I ₂ (5)	-10	18	60 mg	41%	19%
6	I ₂ (5)	-10	18	500 mg	40%	19%
7	I ₂ (5)	-10	18	1,0 g	36%	22%
8	I ₂ (2)	-20	24	5,0 g	47%	29%

L'utilisation du diiode pour l'étape d'iodo-cycloéthérification a permis de réaliser la O-débenzylation régiosélective de la position 2 de l'α-C-allyl-DNJ perbenzylée de façon reproductible. Cette séquence (iodo-cycloéthérification - élimination réductrice) est applicable à l'échelle de plusieurs grammes et conduit à une légère amélioration du rendement global de 38% à 43% par rapport à l'utilisation du NIS (Schéma 40 – A).

Dans la mesure où l'iodo-cycloéther peut montrer une certaine instabilité chimique, les deux étapes d'iodo-cycloéthérification et d'élimination réductrice ont été enchainées sans purification intermédiaire sur une échelle de 7,8 g. Dans ces conditions, le produit **B-086a** O-débenzylé sélectivement en position 2 a été isolé avec un rendement de 48% sur deux étapes (Schéma 40 – B). Bien que cette méthode ne permette pas d'améliorer significativement le rendement, elle simplifie la procédure expérimentale en évitant la purification intermédiaire de l'iodo-cycloéther.

A) Synthèse du composé B-078a par iodo-cycloéthérification puis élimination réductrice



B) Synthèse du composé B-078a par enchainement des deux étapes sans purification intermédiaire

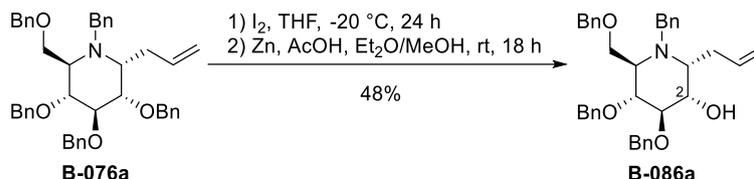


Schéma 40 : O-débenzylation sélective de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** par iodo-cycloéthérification en présence de diiode

Une fois ces conditions mises au point sur l' α -C-allyl-DNJ, nous nous sommes intéressés à leur application à des C-allyl iminosucres de structures et configurations différentes pour vérifier la généralité de la méthode.

B.1.3.b. Extension de la méthode à d'autres C-allyl iminosucres

B.1.3.b.i. Synthèse des substrats

Des pipéridines de configurations D-galacto-, D-xylo-, L-idopyranose ainsi que des pyrrolidines de configurations D-arabino- et L-xylose ont été synthétisés.

➤ Synthèse de l' α -C-allyl-1-déoxygalactonojirimycine (DGJ) perbenzylée

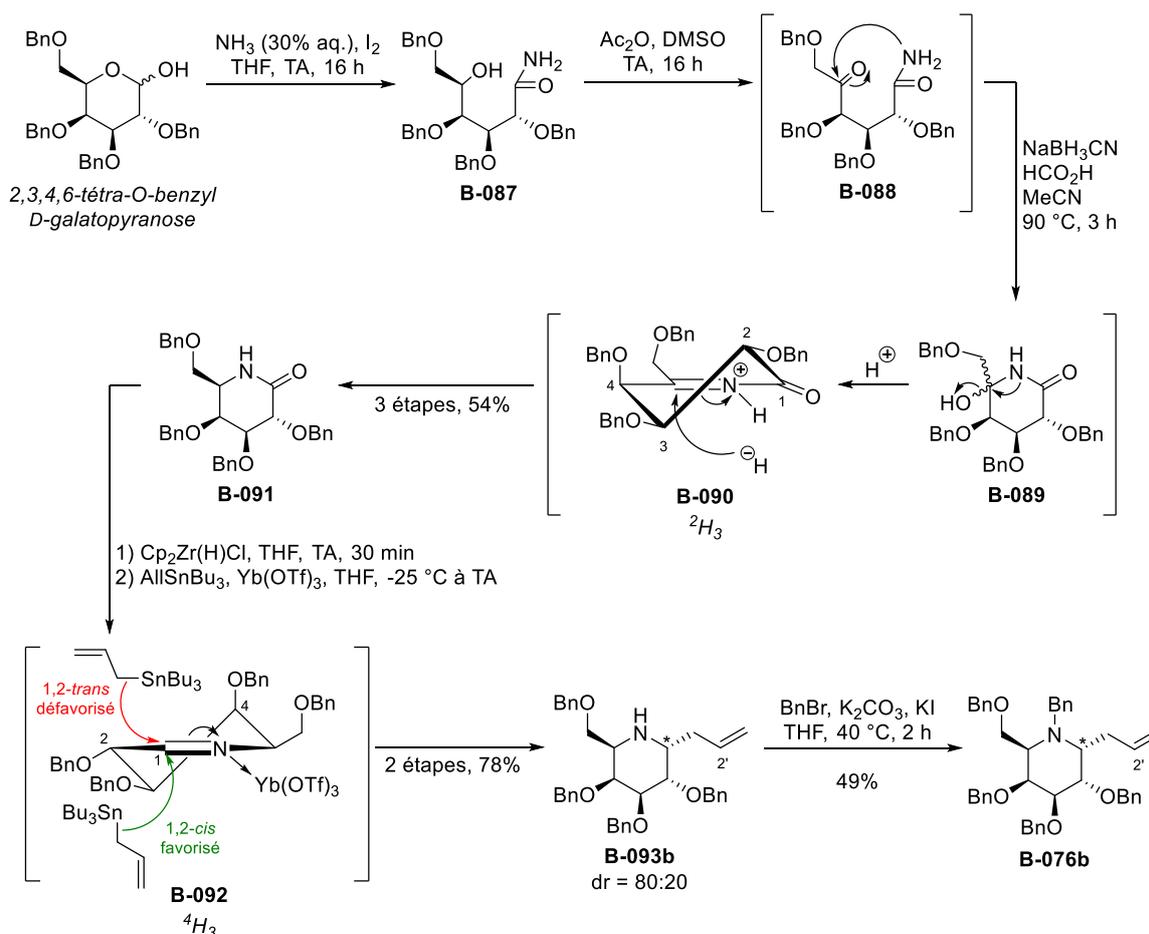
L' α -C-allyl-DGJ perbenzylée **B-076b** a été synthétisée en utilisant les procédures décrites respectivement par Compain et Furman³⁶. A partir du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-galactose commercial, l'amide **B-087** a été obtenu par amidation oxydante en présence d'ammoniaque aqueux et de diiode. L'alcool libre a ensuite été oxydé en présence d'anhydride acétique et de diméthylsulfoxyde pour donner le céto-amide **B-088** qui n'a pas été isolé. Comme nous l'avons décrit précédemment pour la synthèse de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a**, l'amination réductrice permet de restaurer la configuration du carbone 5 grâce à la conformation 2H_3 de l'iminium intermédiaire **B-090**. L'hydruire fourni par le cyanoborohydrure de sodium attaque ensuite le carbone 5 par la face α du cycle, conduisant au galactonolactame **B-091** avec un rendement de 54% sur 3 étapes (Schéma 41).

³⁶ (i) F. Stauffert, M.L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazelard, A. Bodlener, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180. (ii) P. Szczesniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1880-1888.

L'introduction du groupement allyle en position pseudo-anomérique a ensuite été réalisée par réduction en présence de réactif de Schwartz suivie du piégeage de l'imine formée par l'allyltributylétain selon un protocole « one pot ». La réduction du carbonyle du lactame conduit à l'imine **B-092** adoptant une conformation 4H_3 . L'attaque nucléophile de l'allyltributylétain se fait ensuite préférentiellement par la face α du cycle, conduisant majoritairement au composé **B-093b** (Schéma 41).

Le rapport diastéréoisomérique obtenu a été calculé en se basant sur les travaux de Furman qui a montré que le proton éthylénique H-2' de l'anomère β (1,2-*trans*) était déblindé par rapport à celui de l'anomère α (1,2-*cis*). Malgré la mauvaise résolution du spectre dans le chloroforme deutéré à température ambiante, probablement due à un équilibre conformationnel de l'iminosucre, les protons H-2' des deux anomères sont discernables. Leur intégration nous a permis d'estimer un rapport diastéréoisomérique de 80:20 en faveur de l'anomère α . Des expériences RMN 1H réalisées à 0 °C et 40 °C ou dans d'autres solvants deutérés n'ont pas permis d'améliorer la résolution des spectres.

La benzylation de l'amine libre en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium a permis d'obtenir l' α -C-allyl-DGJ perbenzylée **B-076b** avec un rendement de 49% et de séparer les deux diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice (Schéma 41).

Schéma 41 : Synthèse de l' α -C-allyl-DGJ **B-076b**

➤ Synthèse de l' α -C-allyl-1-déoxyxylojirimycine (DXJ) perbenzylée

L' α -C-allyl-DXJ perbenzylée **B-076c** a été synthétisée en utilisant les méthodes décrites respectivement par Postel et Kornienko³⁷. La position anomérique du D-xylopyranose commercial a été protégée sous forme d'éther de méthyle, permettant la protection des alcools secondaires du sucre sous forme d'éthers benzyles. L'éther méthylque anomérique a ensuite été déprotégé sélectivement en présence d'acide sulfurique dans un mélange dioxane-eau pour fournir le 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose **B-096** avec un rendement de 71% sur 3 étapes (Schéma 42). L'atome d'azote a ensuite été introduit par glycosylation de la benzylamine en présence de diode pour fournir la glycosylamine **B-097** qui a été engagée dans une étape d'allylation en présence de bromure d'allyle magnésien. Comme décrit précédemment en série D-glucose et pour les mêmes raisons, l'attaque nucléophile de l'allyle magnésien se fait préférentiellement par la face α , donnant majoritairement l'amino-alcool **B-098** avec un rendement de 96% sur deux étapes. La fermeture du cycle a ensuite été réalisée par substitution nucléophile. L'alcool libre a été activé sous forme de mésylate puis l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine a permis de former l' α -C-allyl-DXJ perbenzylée **B-76c** avec un rendement global de 40% sur 6 étapes et un rapport diastéréoisomérique de 85:15 en faveur de l'anomère α (Schéma 42). La configuration α a été confirmée par la constante de couplage $J_{1,2}$ de 5.1 Hz en accord avec une disposition *syn* axial-équatorial des protons H-1 et H-2.

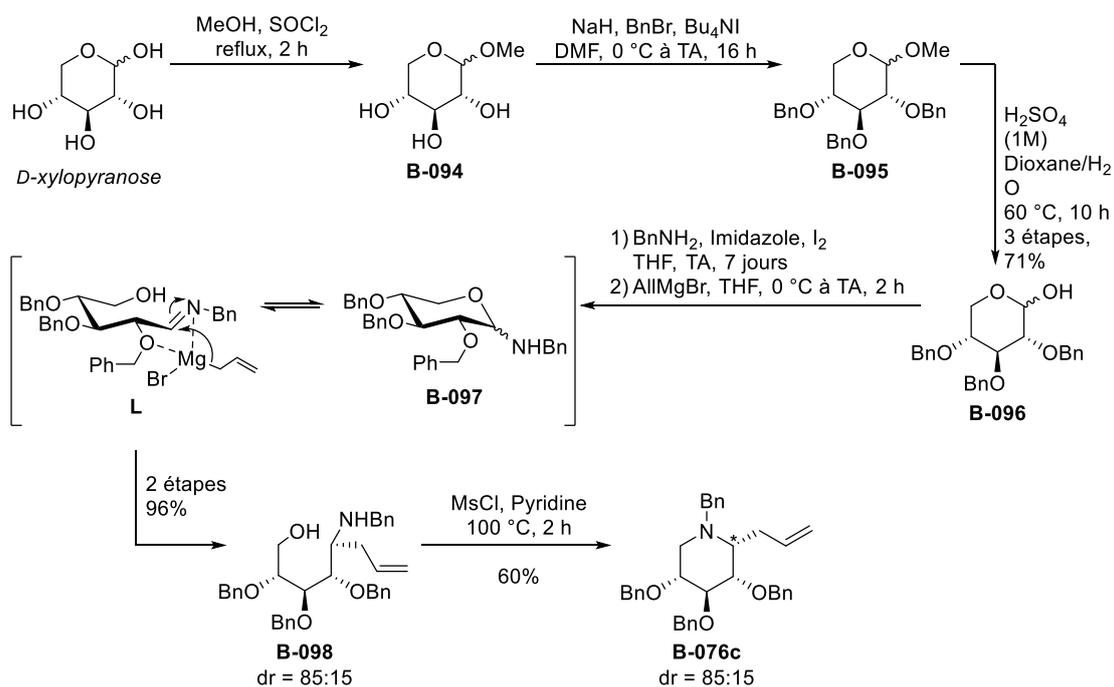


Schéma 42 : Synthèse de l' α -C-allyl-DXJ perbenzylée **B-076c**

³⁷ (i) M. B. Fusaro, V. Chagnault, D. Postel, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 542-550. (ii) O. N. Nadein, A. Kornienko, *Org. Lett.* **2004**, 6, 831-834.

➤ **Synthèse de la β -C-allyl-1-déoxyidonojirimycine (DIJ) perbenzylée**

Une stratégie similaire de substitution nucléophile intramoléculaire a été employée pour la synthèse de la β -C-allyl-DIJ perbenzylée **B-076d**³⁸. A partir du TBDG commercial, l'amino-alcool linéaire **B-080** a été synthétisé par action de la benzylamine et du diiode pour former la glucosylamine **B-079** qui a ensuite été ouverte par le bromure d'allyle magnésien de façon stéréosélective comme expliqué précédemment. La fermeture du cycle par mésylation de l'hydroxyle libre aboutit à l'inversion de configuration du carbone 5. Celle-ci a été confirmée par la constante de couplage $J_{4,5}$ de 3.5 Hz en accord avec une disposition *syn* axial-équatorial des protons H-4 et H-5. La β -C-allyl-DIJ perbenzylée **B-076d** a ainsi été obtenu en 3 étapes avec un rendement global de 57% (Schéma 43).

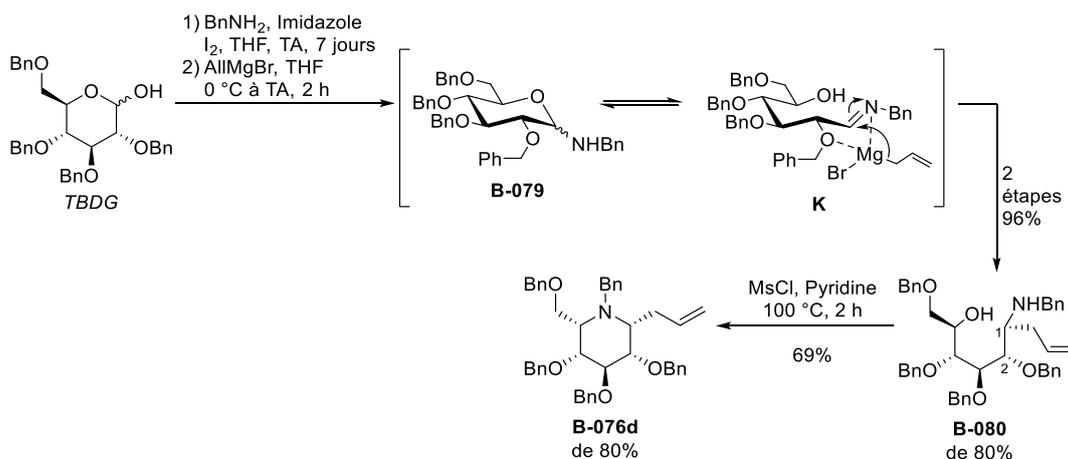


Schéma 43 : Synthèse de l' β -C-allyl-DIJ perbenzylée **B-076d**

Ces trois synthèses nous ont permis d'obtenir des C-allyl iminosucres perbenzylés à 6 chaînons de configurations variées pour réaliser la O-débenzylation sélective par iodo-cycloéthérification.

➤ **Série 1,2-*trans* : β -C-allyl-DNJ, α -C-allyl-DIJ et azépane polyhydroxylé**

Nicotra a montré que l'iodo-cycloéthérification permettait la O-débenzylation régiosélective de C-allyl glycosides 1,2-*trans* (Schéma 44)³⁹. Nous avons donc cherché à étendre cette séquence à des iminosucres C-allyl iminosucres en série 1,2-*trans*.

³⁸ (i) A. Dondoni, D. Perrone, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4261-4273. (ii) W. Schönemann, E. Galienne, P. Compain, K. Ikeda, N. Asano, O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2645-2650.

³⁹ L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678-6681.

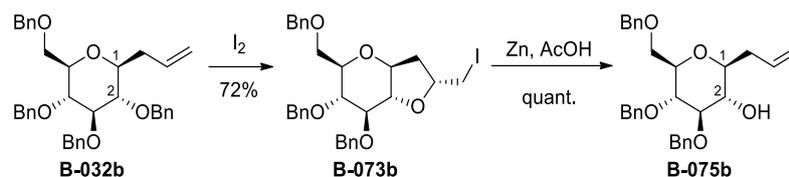


Schéma 44 : O-débenzylation régiosélective du 1,2-trans 1-C-allyl gluco-pyranoside **B-032b** via iodo-cycloéthérification

La β -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076e** a été obtenue après plusieurs purifications successives du mélange α/β 90:10 précédemment produit lors de la synthèse de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-086a** (Schéma 45). La constante de couplage $J_{1,2}$ de 8.1 Hz a confirmé la disposition relative *trans*-diaxiale des protons H-1 et H-2.

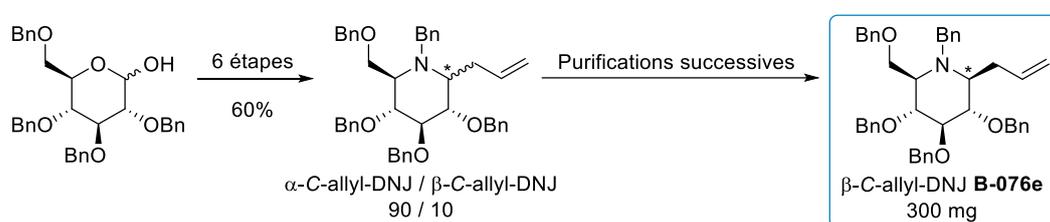


Schéma 45 : Purification de la β -C-allyl-DNJ **B-076e**

L' α -C-allyl-DIJ perbenzylée **B-076f** et l'azépane polyhydroxylé **B-076g** ont été obtenus à partir d'une synthèse commune mise au point récemment au laboratoire⁴⁰. En présence de triphénylphosphine supportée, l'azidolactol **B-099** a été transformé en hémiaminal bicyclique **B-100a** par une réaction de Staundinger-Aza-Wittig. L'ouverture de ce dernier par le chlorure d'allylmagnésium suivie de la protection de l'amine intracyclique a fourni l'hydroxyazépane **B-100b** avec un rendement de 52% sur trois étapes (Schéma 46). L'activation de l'hydroxyle libre en position 2 par l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) en présence de triéthylamine conduit à la formation de l'ion aziridinium **B-101a**. L'ouverture de ce dernier par l'hydroxyde de sodium a conduit au produit **B-101b** dont la position 6 a été benzylée, conduisant au produit **B-076f** avec un rendement de 47% en 3 étapes. Enfin, l'azépane **B-076g** a été obtenu par benzylation de l'hydroxyle libre en présence de NaH et de bromure de benzyle avec un rendement de 90%.

⁴⁰ (i) M. Mondon, N. Fontelle, J. Désiré, F. Lecornué, J. Guillard, J. Marrot, Y. Blériot, *Org. Lett.* **2012**, 14, 870-873. (ii) J. Désiré, M. Mondon, N. Fontelle, S. Nakagawa, Y. Hirokami, I. Adachi, R. Iwaki, G. W. J. Fleet, D. S. Alonzi, G. Twigg, T. D. Butters, J. Bertrand, V. Cendret, F. Becq, C. Norez, J. Marrot, A. Kate, Y. Blériot, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8977-8996.

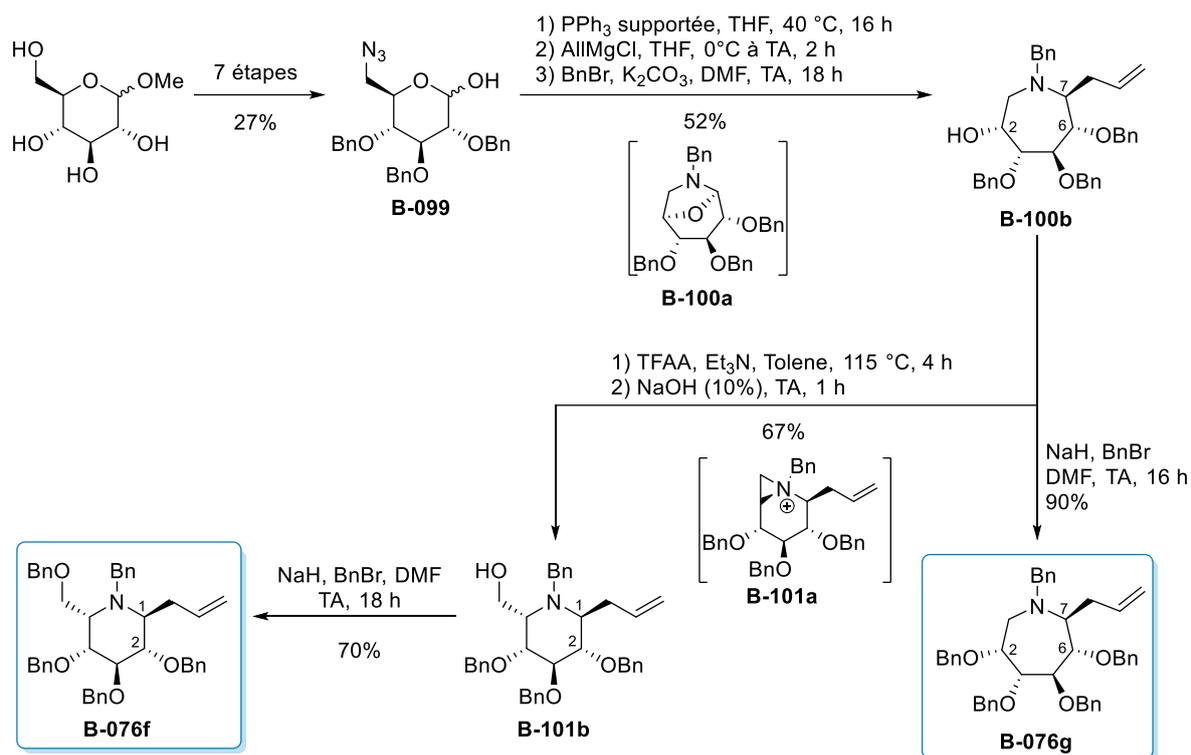


Schéma 46 : Synthèse de l'α-C-allyl-DIJ perbenzylée **B-076f** et de l'azépane **B-076g**

Deux pipéridines supplémentaires et un azépane dont la configuration des carbones 1 et 2 est *trans* ont ainsi été obtenus.

➤ Série pyrrolidine : analogues iminosucres du D-arabinofuranose et du L-xylofuranose

Nous avons également voulu étendre la séquence de O-débenzylation sélective à deux pyrrolidines fournies par le groupe de Jean-Bernard Behr (Université de Reims) (Figure 7)⁴¹.



Figure 7 : Pyrrolidines perbenzylées fournies par Jean-Bernard Behr

B.1.3.b.ii. O-débenzylations sélectives par iodo-cycloéthérification des substrats synthétisés

Les C-allyl iminosucres précédemment décrits ont été soumis à la réaction d'iodo-cycloéthérification en présence de diiode suivie de l'élimination réductrice au zinc sans purification de

⁴¹ (i) J. B. Behr, A. Gainvors-Claissé, A. Belarbi, *Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 76-82. (ii) J.-B. Behr, G. Guilerm, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 111-113.

l'iodo-cycloéther intermédiaire. Pour rappel, l' α -C-allyl-DNJ **B-086a** O-débenzylée régiosélectivement en position 2 a été obtenue avec un rendement de 48% sur deux étapes et 29% de substrat ont été récupérés (Tableau 3 – Entrée 1).

En série α -D-galactopyranose, le produit **B-086b** issu de la O-débenzylation régiosélective de la position 2 a été isolé avec un rendement modeste de 25%. Comme en série α -D-glucopyranose, la conversion est incomplète et 31% de substrat ont été récupérés (Tableau 3 – Entrée 2). La mauvaise résolution des spectres RMN ^1H n'a pas permis de confirmer la O-débenzylation de la position 2 avec certitude.

En série α -D-xylopyranose, l'iminosucre **B-086c** a été isolé avec un rendement médiocre de 2% sur les deux étapes (Tableau 3 – Entrée 3). L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel à la suite de l'iodo-cycloéthérification a bien montré la formation de l'iodo-cycloéther, néanmoins celui-ci semble instable et se dégrade rapidement. La O-débenzylation régiosélective en position 2 a été confirmée par le déblindage du proton H-2 de 3.62 ppm à 3.81 ppm (Figure 8) et par la corrélation 2D COSY entre le proton H-2 et celui de l'hydroxyle libre. La conversion est aussi incomplète et 31% de substrat ont été récupérés.

En série β -L-idopyranose, aucun produit n'a été récupéré (Tableau 3 – Entrée 4). De même que pour l'analogue du D-xylose, l'iodo-cycloéther a été formé mais s'est dégradé rapidement, ne permettant pas son ouverture par élimination réductrice. Il semblerait que la configuration du carbone 5 joue un rôle dans la stabilité de l'iodo-cycloéther intermédiaire.

En série 1,2-*trans*, le suivi des réactions par chromatographie sur couche mince a montré la consommation des substrats mais pas de formation d'iodo-cycloéther. Dans ces conditions, il semble que la formation compétitive de l'azétidinium ne permette pas la réaction d'iodo-cycloéthérification et seuls les substrats ont été récupérés après purification (Tableau 3 – Entrée 5, 6 et 7).

En série pyrrolidine, nous n'avons pas observé de formation d'iodo-cycloéther et les substrats ont été récupérés après purification (Tableau 3 – Entrées 8 et 9).

Tableau 3 : Extension de la O-débenzylation régiosélective via iodo-cycloéthérification en présence de diode

$$\text{BnO-CH}_2\text{-CH(OBn)-CH}_2\text{-CH(OBn)-CH}_2\text{-CH(OBn)-N(Bn)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2 \xrightarrow[2) \text{ Zn, AcOH, Et}_2\text{O/MeOH, TA, 18 h}]{1) \text{ I}_2, \text{ THF, -20 }^\circ\text{C, 24 h}} \text{BnO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH(OBn)-CH}_2\text{-CH(OBn)-N(Bn)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$$

n = 0, 1, 2

α -C-allyl-DNJ
B-086a
48%

α -C-allyl-DGJ
B-086b
25%

α -C-allyl-DXJ
B-086c
2%

β -C-allyl-DIJ
B-086d
0%

β -C-allyl-DNJ
B-086e
0%

α -C-allyl-DIJ
B-086f
0%

Azépane
B-086g
0%

D-arabinitol
B-086h
0%

L-xylitol
B-086i
0%

ENTREE	CONFIGURATION DU SUBSTRAT	RENDEMENT	SUBSTRAT RÉCUPÉRÉ
	B-076a-i	B-086a-i	B-076a-i
1	α -C-allyl-DNJ B-076a	48%	29%
2	α -C-allyl-DGJ B-076b	25%	31%
3	α -C-allyl-DXJ B-076c	2%	31%
4	β -C-allyl-DIJ B-076d	0%	4%
5	β -C-allyl-DNJ B-076e	0%	70%
6	α -C-allyl-DIJ B-076f	0%	83%
7	Azépane B-076g	0%	74%
8	β -D-Arabinitol B-076h	0%	92%
9	β -L-Xylitol B-076i	0%	89%

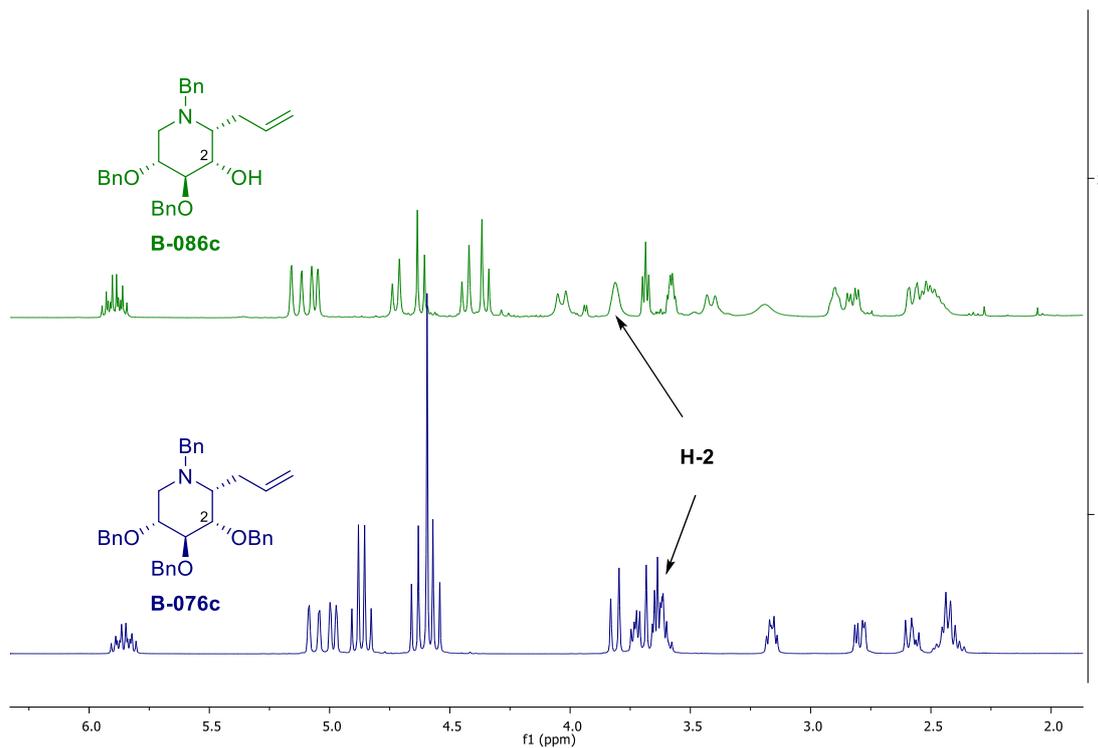


Figure 8 : Spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) des produits **B-076c** et **B-086c**

La O-débenzylation régiosélective par iodo-cycloéthérification en présence de diiode puis élimination réductrice par le zinc a pu être appliquée à l'échelle de plusieurs grammes à l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a**. Le produit **B-086a** O-débenzylé régiosélectivement en position 2 a été isolé avec un rendement correct de 48% sur deux étapes.

Cette méthodologie ne s'est avérée opérationnelle qu'avec un nombre limité de C-allyl iminosucres. Ainsi, nous avons obtenu le produit O-débenzylé voulu en série D-galactose avec un rendement modeste de 25%. Malheureusement très peu de produit débenzylé a été isolé en séries D-xylose et L-idose, probablement du fait de l'instabilité de l'iodo-cycloéther intermédiaire formé.

La réaction étant vraisemblablement limitée par la formation compétitive d'un ion azétidinium, nous avons envisagé l'utilisation d'autres conditions issues de la littérature avec pour objectif de mettre au point une méthodologie plus efficace et plus générale.

B.1.3.c. Développement d'une nouvelle méthodologie : NIS/TMSOTf

L'approche développée a consisté à désactiver l'azote intracyclique pour éviter la formation compétitive de l'ion azétidinium et favoriser la formation de l'iodo-cycloéther.

Un moyen évident de désactiver l'azote intracyclique pourrait être sa protection par un groupement électroattracteur sous forme de carbamate. Cependant, Nicotra a montré que le carbamate

de benzyle n'était pas compatible avec les conditions d'iodo-cycloéthérification⁴². En effet, l'oxygène du carbonyle du carbamate de benzyle **B-102** cyclise sur l'iodonium intermédiaire **B-103** pour conduire au système bicyclique **B-105** (Schéma 47).

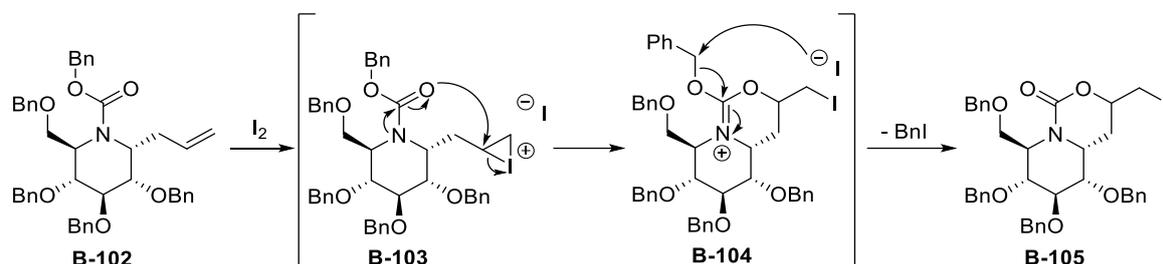


Schéma 47 : Iodo-cycloéthérification du carbamate de benzyle **B-099**

Nous avons donc cherché à désactiver l'azote par protonation. En 2006, Zou a décrit la cycloéthérification de plusieurs C-glycosides d'allyle de configurations différentes en présence de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) dans l'acétonitrile⁴³. Dans ces conditions, le TMSOTf réagit avec l'eau résiduelle du solvant pour former de l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) qui va protoner la fonction allyle. L'éther benzylique en position 2 réagit alors sur le carbocation **B-106** formé pour générer l'ion oxonium **B-107**. Le départ du groupement benzyle est ensuite assisté par l'acétonitrile et le cycloéther **B-108** est obtenu de façon stéréospécifique avec un rendement de 62% (Schéma 48).

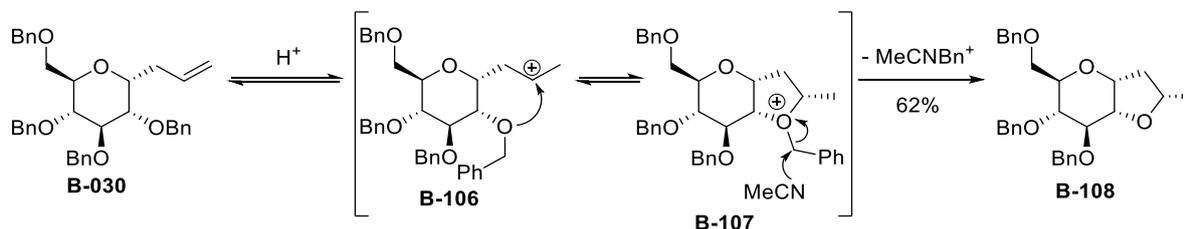


Schéma 48 : Cycloéthérification débenzylative de l'α-C-allyl-1-deoxyglucopyranoside **B-030**

La même réaction menée directement avec l'acide trifluorométhanesulfonique ayant conduit à une dégradation partielle du substrat due à des débenzylations non sélectives, la génération douce d'acide trifluorométhanesulfonique par décomposition du TMSOTf est nécessaire pour assurer le succès de cette transformation (Schéma 48).

L'iodo-cycloéthérification a également été testée par Zou en utilisant le couple NIS/TMSOTf sur le dérivé du D-galactose **B-109** dont les alcools en positions 4 et 6 sont protégés par un groupement benzylidène. Dans ces conditions, la réaction n'est plus stéréospécifique et les deux diastéréoisomères de l'iodo-cycloéther **B-110** ont été obtenus avec un excellent rendement de 80%. On peut aussi remarquer que le benzylidène n'a pas été affecté par la réaction : la génération de l'acide

⁴² L. Cipolla, M. Reis Fernandes, M. Gregori, C. Airoidi, F. Nicotra, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1813-1830.

⁴³ A.-T. Wu, T. Yi, H. Shao, S.-H. Wu, W. Zou, *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 597-602.

trifluorométhane sulfonique se fait en conditions douces permettant d'éviter des déprotections non sélectives d'éthers benzyles ou de benzylidène (Schéma 49).

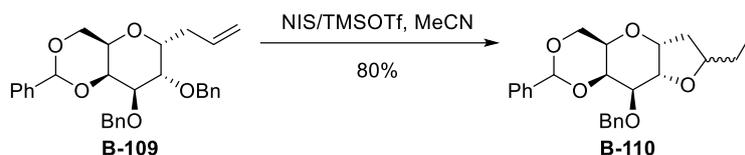


Schéma 49 : Iodo-cycloéthérification du 1-C-allyl-galactoside **B-106** par le couple NIS/TMSOTf

Nous avons donc adapté ces conditions permettant la génération douce d'acide trifluorométhanesulfonique pour la protonation de l'azote lors de l'iodo-cycloéthérification de nos C-allyl iminosucres (Schéma 50).

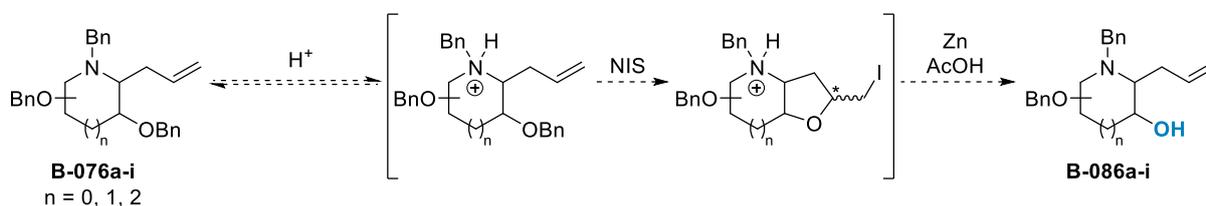


Schéma 50 : O-débenzylation sélective envisagée via l'utilisation du couple NIS/TMSOTf pour l'étape d'iodo-cycloéthérification

B.1.3.c.i. Application de la méthodologie aux C-allyl iminosucres synthétisés

L' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** a été mise en réaction avec un équivalent de TMSOTf suivi d'un équivalent de NIS dans l'acétonitrile à 0 °C. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince a montré une conversion incomplète du substrat après 2 heures de réaction et la formation de deux produits qui ont été séparés sur gel de silice (Schéma 51). Le produit majoritaire (23%) s'est révélé être l'iodo-cycloéther de configuration (2*R*) précédemment obtenu et décrit par Nicotra. L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit minoritaire (5%) a montré qu'il s'agissait du diastéréoisomère (**2S**)-**B-077**. La configuration du carbone 2 a été confirmée par une expérience NOESY, montrant un effet NOE entre les protons H-2 et H-7 (Figure 9).

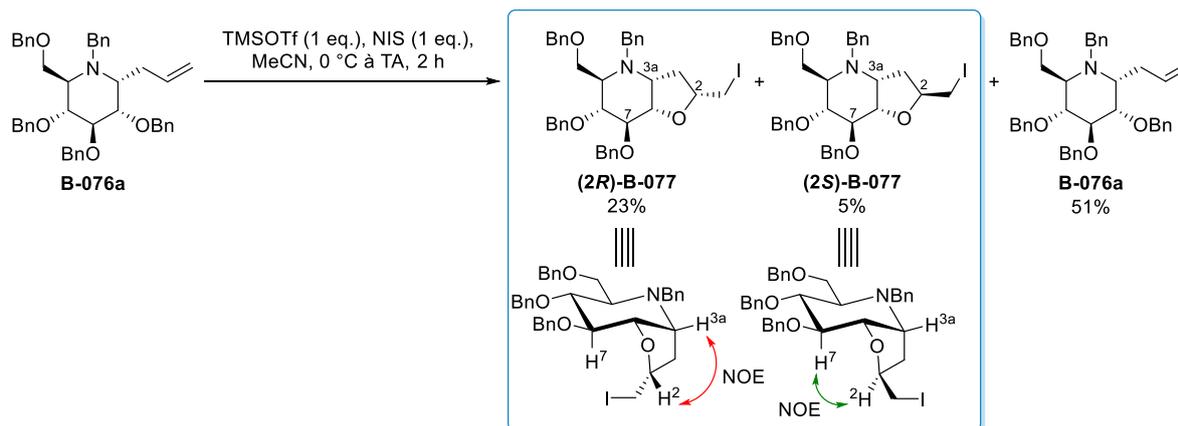


Schéma 51 : Ido-cycloétherification de l' α -allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** en présence d'un équivalent de TMSOTf et de NIS

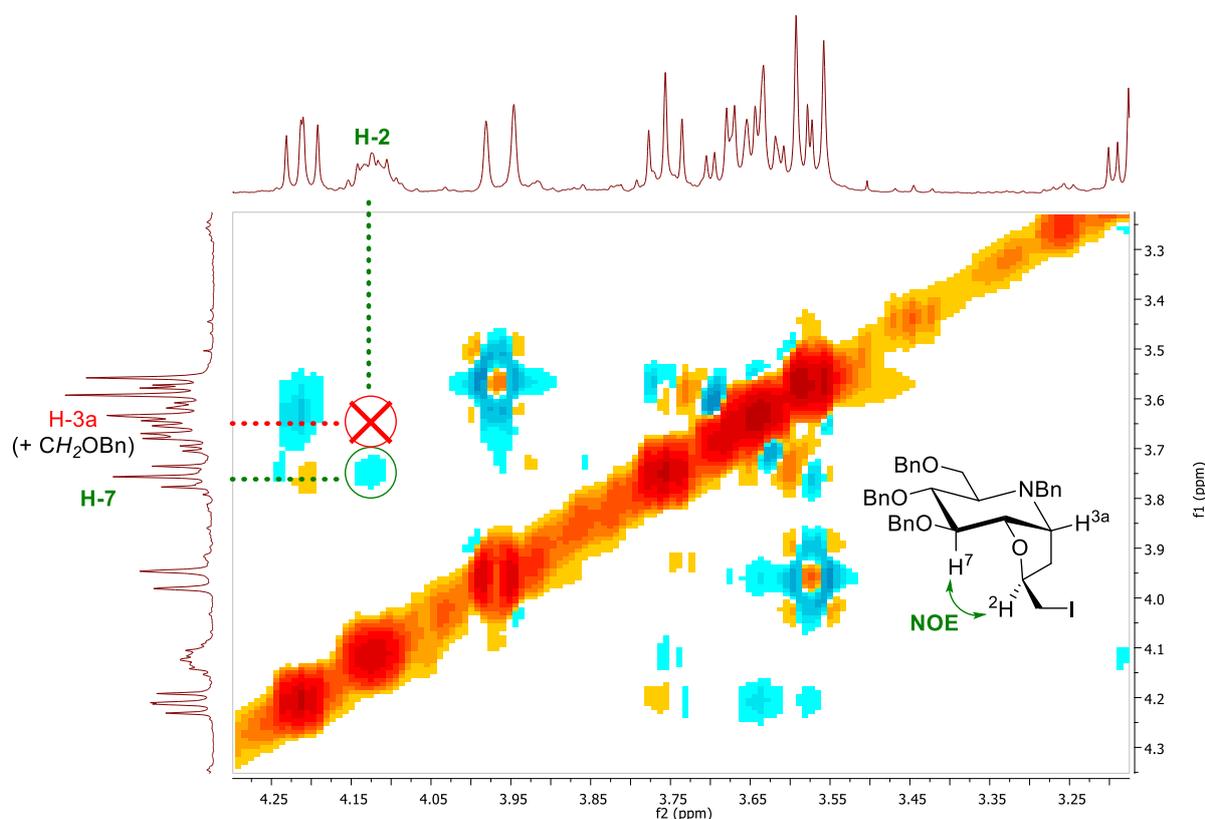


Figure 9 : Spectre RMN NOESY (CDCl_3 , 400 MHz) de l'ido-cycloéther **(2S)-B-077**

La conversion du substrat **B-076a** en ido-cycloéther étant très incomplète, l' α -C-allyl-1-DNJ perbenzylée a été mise en réaction avec 2 équivalents de TMSOTf suivis de 2 équivalents de NIS à 0 °C dans l'acétonitrile. La consommation totale du substrat a été observée en 2 heures et le mélange des ido-cycloéthers **(2R/S)-B-077** a été directement engagé dans la réaction d'élimination réductrice en présence de zinc et d'acide acétique. Le produit **B-086a** O-débenzylé sélectivement en position 2 a ainsi été obtenu avec un rendement satisfaisant de 49%. Dans ces conditions, 25% de substrats ont été récupérés après purification. L'acidité du milieu ne semble alors pas suffisante pour

empêcher la formation partielle compétitive de l'ion azétidinium (Schéma 52). C'est pourquoi une dernière expérience avec 3 équivalents de TMSOTf et de NIS a été menée. Elle a conduit à une conversion complète du substrat et à un rendement de 38% sur les deux étapes. Ce rendement plus faible pourrait s'expliquer par des débenzylations non-sélectives.

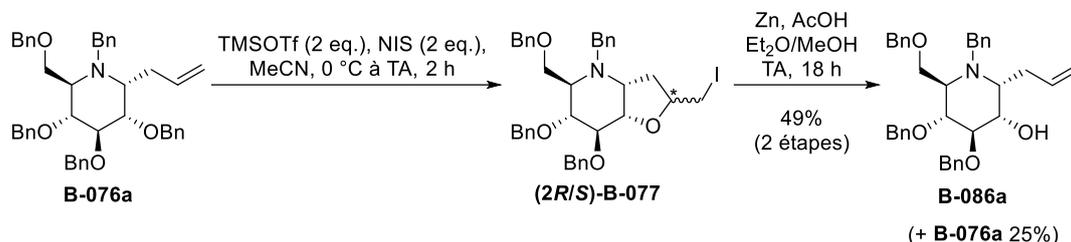


Schéma 52 : O-débenzylation sélective de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** par le couple NIS/TMSOTf

L'utilisation du couple NIS/TMSOTf pour l'étape d'iodo-cycloétherification a permis de réduire le temps de la réaction de 24 heures à 2 heures, limitant ainsi les risques de dégradation de l'iodo-cycloéther dans le milieu réactionnel. La formation compétitive de l'ion azétidinium n'a néanmoins pas été inhibée, ne permettant pas d'améliorer significativement le rendement et le taux de conversion.

Zou ayant montré que sa méthodologie était applicable à des substrats de configurations variées (D-glucopyranose, D-galactopyranose et furanoses), les conditions optimisées (2 équivalent de NIS/TMSOTf dans l'acétonitrile) ont été appliquées aux différents C-allyl iminosucres synthétisés précédemment.

En série α -D-galactopyranose, le produit **B-086b** issu de la débenzylation sélective de la position 2 a été obtenu avec un rendement de 27% (Tableau 4 – Entrée 2). Ce résultat est similaire à celui précédemment obtenu lors de l'iodo-cycloétherification en présence de diiode. En série α -D-xylopyranose, le produit **B-086c** a été obtenu avec un rendement acceptable de 25%, contrastant avec le rendement de 2% précédemment obtenu lors de la réaction en présence de diiode (Tableau 4 – Entrée 3). Un résultat similaire a été obtenu en série β -L-idopyranose. Ce protocole nous a permis d'obtenir le produit déprotégé **B-086d** avec un rendement de 24% alors qu'aucun produit n'avait été obtenu en présence de diiode (Tableau 4 – Entrée 4). Le déblindage du proton H-2 de 3.62 ppm à 3.75 ppm a permis de confirmer la O-débenzylation régiosélective de la position 2.

En série 1,2-*trans*, l'application de cette méthode sur la β -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076e** a permis d'obtenir le produit **B-086e** O-débenzylé sélectivement en position 2. Le proton H-2 déblindé de 3.40 ppm à 3.48 ppm a confirmé la O-débenzylation régiosélective de la position 2. Dans ces conditions, l'inhibition partielle de la formation compétitive de l'azétidinium a permis au 1,2-*trans* iodo-cycloéther de se former et de donner le produit désiré après élimination réductrice. De même, les produits **B-086f** et **B-086g** ont été isolés avec des rendements respectifs de 43% et 30% (Tableau 4 – Entrées 5, 6 et 7).

En série pyrrolidine, le produit **B-086h** de configuration β -D-arabinofuranose a été isolé avec un rendement de 23% sur les deux étapes. La débenzylation régiosélective de la position 2 a été confirmée par le déblindage du proton 2 de 3.87 ppm à 3.94 ppm. De même, le produit **B-086i** de configuration β -L-xylofuranose a été obtenu avec un rendement de 27%. Le déblindage du proton 2 de 4.29 ppm à 4.49 ppm a confirmé la débenzylation sélective de la position 2 (Tableau 4 – Entrées 7 et 8).

Tableau 4 : Extension de la O-débenzylation régiosélective via iodo-cycloéthérification en présence de NIS/TMSOTf

1) NIS, TMSOTf
ACN, TA, 24 h

2) Zn, AcOH
Et₂O/MeOH
TA, 18 h

n = 0, 1, 2

α -C-allyl-DNJ
B-086a
49%

α -C-allyl-DGJ
B-086b
25%

α -C-allyl-DXJ
B-086c
25%

β -C-allyl-DIJ
B-086d
21%

β -C-allyl-DNJ
B-086e
32%

α -C-allyl-DIJ
B-086f
43%

Azépane
B-086g
30%

D-arabinitol
B-086h
23%

L-xylitol
B-086i
27%

ENTREE	CONFIGURATION DU SUBSTRAT B-076a-i	RENDEMENT B-086a-i	SUBSTRAT RÉCUPÉRÉ B-076a-i
1	α -C-allyl-DNJ B-076a	49%	25%
2	α -C-allyl-DGJ B-076b	25%	25%
3	α -C-allyl-DXJ B-076c	25%	25%
4	β -C-allyl-DIJ B-076d	21%	24%
5	β -C-allyl-DNJ B-076e	32%	27%
6	α -C-allyl-DIJ B-076f	43%	20%
7	Azépane B-076g	30%	19%
8	β -D-Arabinitol B-076h	23%	23%
9	β -L-Xylitol B-076i	27%	20%

En résumé, ce protocole utilisant le couple NIS/TMSOTf pour l'étape d'iodo-cycloéthérification a effectivement permis d'étendre la débenzylation régiosélective à plusieurs

configurations d'iminosucres perbenzylés différentes pour lesquelles la méthode précédente utilisant le diode était inefficace.

Toutefois, les rendements restent modestes et les conversions sont incomplètes. La présence de l'acide de Lewis n'empêche donc pas complètement la formation indésirable de l'azétidinium. Cette piste semblant pourtant prometteuse, nous avons cherché à protoner plus efficacement l'azote intracyclique. Des essais ont été menés en ajoutant 1 équivalent d'acide camphorsulfonique à la réaction mais n'ont pas donné de résultats satisfaisants, conduisant à des mélanges complexes de plusieurs sous-produits.

Sachant que l'utilisation de 3 équivalents de TMSOTf et de NIS n'a pas conduit à des résultats satisfaisants du fait de débenzylations non-sélectives, nous avons cherché à désactiver encore plus l'azote en s'affranchissant du groupement protecteur benzylique électrodonneur sur l'azote intracyclique.

B.1.3.d. O-débenzylations sélectives de C-allyl iminosucres O-perbenzylés

B.1.3.d.i. Synthèse des substrats

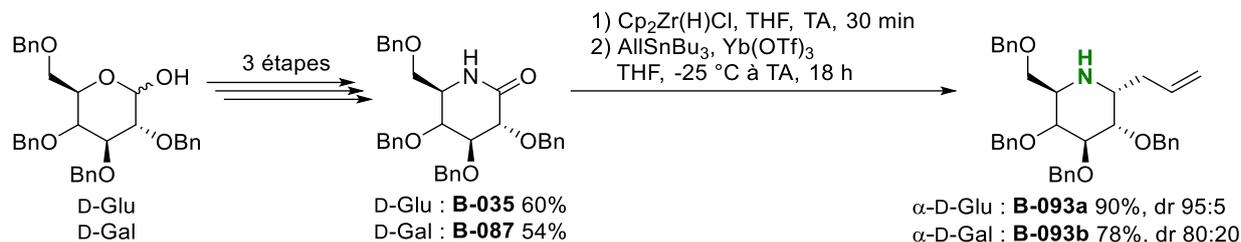
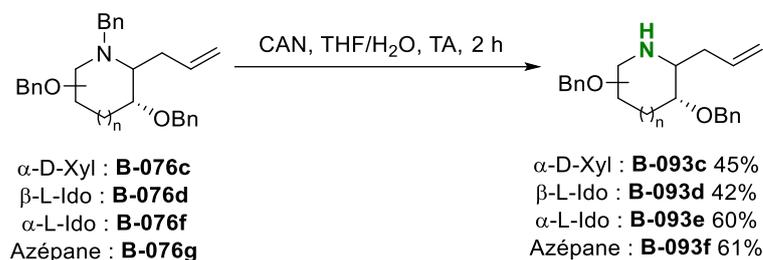
Les C-allyl iminosucres de configurations α -D-glucopyranose et α -D-galactopyranose ont été synthétisés à partir de leurs lactames respectifs **B-032** et **B-087** en utilisant la méthode de Compain⁴⁴. A partir des 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-gluco- et D-galactopyranose, les lactames correspondants ont été synthétisés en 3 étapes respectivement avec des rendements de 60% et 54%. L'allylation en position 1 a été réalisée par réduction selon le protocole de Furman⁴⁵ pour fournir les produits **B-093a** et **B-093b** avec des rendements et des ratios diastéréoisomériques respectifs de 90% (95:5) et 78% (80:20) (Schéma 53 – A). Les deux diastéréoisomère de chaque série ont pu être séparés par chromatographie flash sur un gel de silice contenant 10% de carbonate de potassium.

Les C-allyl iminosucres O-perbenzylés de configurations α -D-xylose, β -L-idose, α -L-idose et azépane ont été obtenus par N-débenzylation sélective en utilisant les conditions décrites par Nicotra⁴⁶. Ainsi, en présence de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN), les substrats perbenzylés précédemment synthétisés ont été sélectivement N-débenzylés pour fournir les produits **B-093c-f** avec des rendements de 42% à 62% (Schéma 53 – B). Malheureusement, ce protocole n'a pas été efficace sur les pyrrolidines et nous n'avons pas obtenu les produits N-débenzylés dans cette série. La synthèse des C-allyl iminosucres en série pyrrolidine O-perbenzylés est en cours à partir des lactames correspondants.

⁴⁴ F. Stauffert, M. L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazeldard, A. Bodlener, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180.

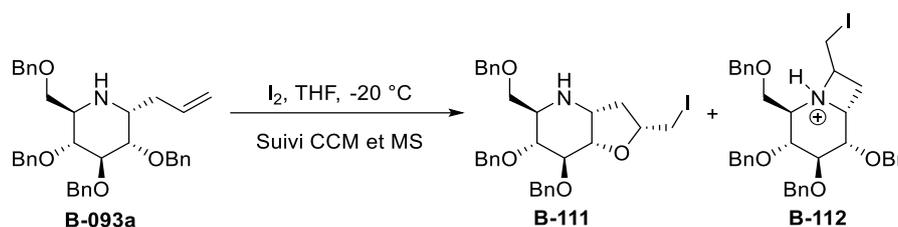
⁴⁵ P. Szczesniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1880-1888.

⁴⁶ L. Cipolla, A. Palma, B. La Ferla, F. Nicotra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2161-2165.

A) Séries α -D-glucopyranose et α -D-galactopyranose : hydrozirconation de lactames per-O-benzylésB) Séries α -D-xylopyranose, β -L-idopyranose, α -L-idopyranose, azépaneSchéma 53 : Synthèse des substrats iminosucres per-O-benzylés **B-093a-f**

B.1.3.d.ii. O-débenzylation sélective en position 2

Afin de vérifier que la réaction produit les mêmes intermédiaires (iodo-cycloéther et azétidinium) en séries N-Bn et N-H, une expérience d'iodo-cycloéthérification en présence de diiode a été réalisée sur l' α -C-allyl-DNJ O-perbenzylée **B-093a** (Schéma 54). La réaction menée en présence de diiode dans le THF à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a été suivie par chromatographie sur couche mince et spectrométrie de masse.

Schéma 54 : Iodo-cycloéthérification en présence de diiode de l' α -C-allyl-DNJ **B-093a**

Ce suivi de réaction a montré une consommation très lente du substrat qui était toujours majoritaire après 16 heures à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Un échantillon du milieu réactionnel a été analysé par spectrométrie de masse et a révélé la présence de trois produits (Figure 10 – A) :

- Un premier pic ($m/z = 472$ uma) correspondant au cycloéther chargé **B-111** issu de la rupture de liaison carbone-iodo lors de l'ionisation.
- Un deuxième pic ($m/z = 565$ uma) correspondant au substrat **B-093a**.

- Un troisième pic ($m/z = 690$ uma) correspondant à l'azétidinium **B-112**.

L'échantillon a ensuite été traité par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et de nouveau analysé par spectrométrie de masse. Nous avons alors constaté la disparition du pic correspondant à l'azétidinium **B-112** ($m/z = 690$ uma) et seuls les pics correspondants au substrat **B-093a** et au cycloéther **B-111** étaient présents (Figure 10 – B). Comme Nicotra l'a décrit, l'azétidinium semble bien se dégrader lors du traitement au thiosulfate de sodium pour régénérer le produit de départ.

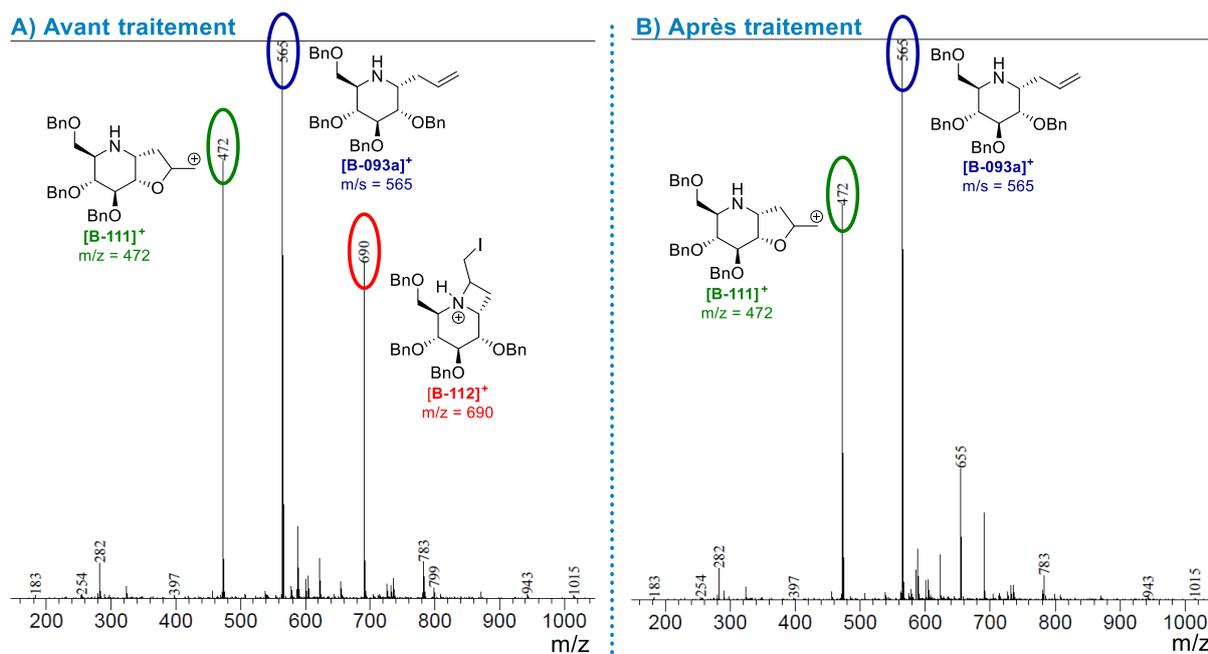


Figure 10 : Spectres de masse avant et après traitement du milieu réactionnel d'iodo-cycloétherification en présence de diiode du composé **B-093a**

Une deuxième expérience a ensuite été menée en réalisant l'iodo-cycloétherification avec le couple NIS/TMSOTf dans l'acétonitrile à 0 °C. Le suivi de la réaction a montré la consommation totale du substrat **B-093a** en 45 minutes. L'analyse d'un échantillon du milieu par spectrométrie de masse a révélé uniquement la présence du cycloéther chargé **B-111⁺** issu de la rupture de la liaison carbone-iode lors de l'ionisation (Figure 11). Dans ces conditions, la formation de l'azétidinium semble défavorisée via la protonation de l'azote permettant la consommation totale de substrat.

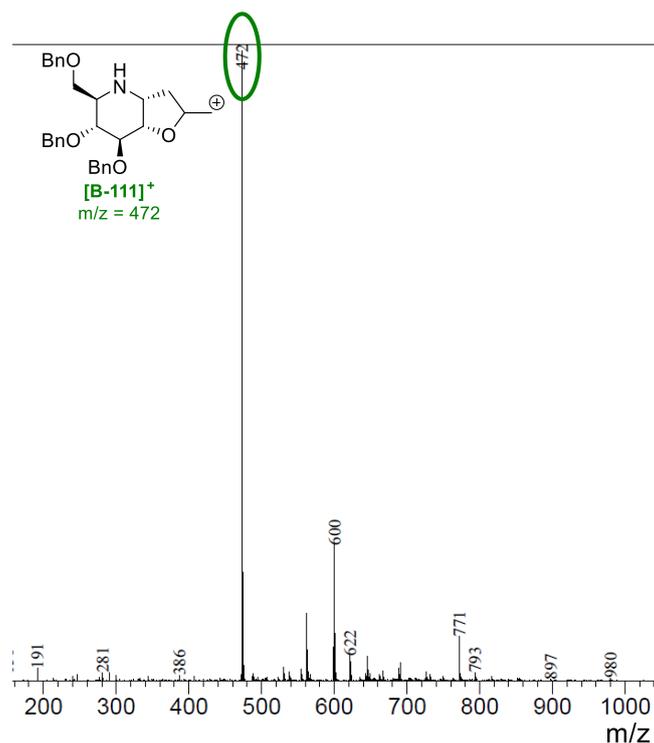


Figure 11 : Spectre du milieu réactionnel d'iodo-cycloétherification du substrat **B-093a** en présence du couple NIS/TMSOTf

Le brut réactionnel a été directement engagé dans l'étape d'élimination réductrice en présence de zinc. L' α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-DNJ **B-113a** a été obtenue avec un rendement de 53% sur deux étapes que ce soit sur petite quantité ou à l'échelle du gramme (Schéma 55). La structure de l'aminosucrose **B-113a** a été confirmée par cristallographie aux rayons X, montrant sans équivoque la O-débenzylation sélective de la position 2.

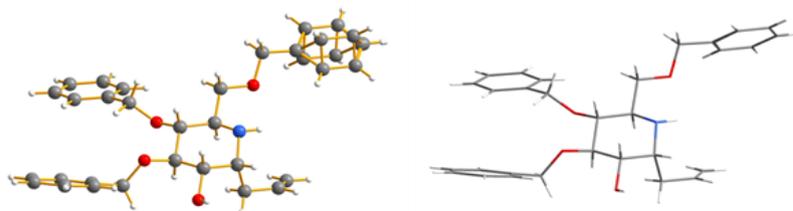
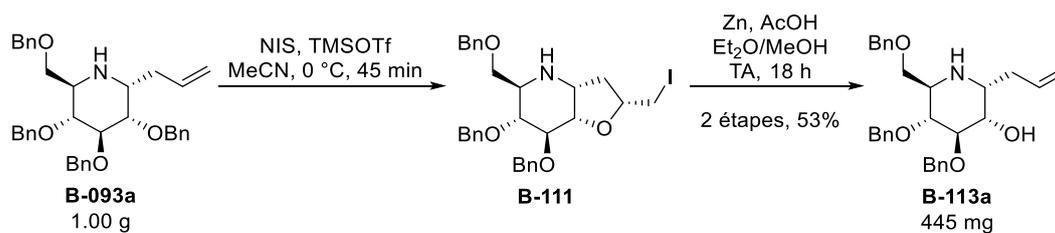


Schéma 55 : O-débenzylation sélective de la position 2 de l' α -C-allyl-DNJ **B-093a** par iodo-cycloétherification en présence du couple NIS/TMSOTf

Ces conditions ont ensuite été étendues aux autres substrats *O*-perbenzylés (Tableau 5). En série α -D-galactopyranose, le produit **B-113b** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 51% sur deux étapes (Tableau 5 – Entrée 2). L' α -C-allyl-3,4-di-*O*-benzyl-DXJ **B-113c** a été obtenue avec un rendement de 53% (Tableau 5 – Entrée 3). Le déblindage du proton 2 de 3.51 ppm à 3.75 ppm a confirmé la *O*-débenzylation sélective de la position 2. En série β -L-idopyranose, l'iminosucre **B-113d** déprotégé en position 2 a été produit avec un rendement de 50%.

En série 1,2-*trans*, l' α -C-allyl-DIJ **B-113e** *O*-débenzylée régiosélectivement en position 2 a été obtenue avec un rendement de 40%. Enfin, en série azépane, le composé **B-113f** a été produit avec un bon rendement de 73%. L'amélioration du rendement sur l'azépane pourrait être attribuée à la plus grande flexibilité de ce dernier, favorisant la formation de l'iodo-cycloéther intermédiaire.

Tableau 5 : *O*-débenzylation sélective d'iminosucres *C*-allyl per-*O*-benzylés par iodo-cycloéthérisation en présence de NIS/TMSOTf

n = 0, 1, 2		
.....		
<p>α-C-allyl-DNJ B-113a 53%</p>	<p>α-C-allyl-DGJ B-113b 51%</p>	<p>α-C-allyl-DXJ B-113c 53%</p>
<p>β-C-allyl-DIJ B-113d 50%</p>	<p>α-C-allyl-DIJ B-113e 40%</p>	<p>Azépane B-113f 73%</p>
ENTREE	CONFIGURATION DU SUBSTRAT B-093a,b,c,d,f,g	RENDEMENT B-113a-f
1	α -C-allyl-DNJ B-093a	53%
2	α -C-allyl-DGJ B-093b	51%
3	α -C-allyl-DXJ B-093c	53%
4	β -C-allyl-DIJ B-093d	50%
5	α -C-allyl-DIJ B-093f	40%
6	Azépane B-093g	73%

Notre protocole de *O*-débenzylation sélective via iodo-cycloéthérification par le couple NIS/TMSOTf a été appliqué avec succès sur des iminosucres per-*O*-benzylés présentant leur azote libre. Nous avons pu montrer que l'utilisation du TMSOTf permettait d'empêcher la formation indésirable de l'azétidinium et d'arriver à la conversion complète des substrats. Bien que les rendements ne dépassent pas les 53%, vraisemblablement à cause de l'instabilité des iodo-cycloéthers formés, cette méthode est générale, reproductible et a pu être appliquée à l'échelle du gramme sur l' α -C-allyl-DNJ *O*-perbenzylée.

B.1.3.e. Bilan de l'iodo-cycloéthérification débenzylative

La O-débenzylation sélective de la position 2 de l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée **B-076a** par iodo-cycloéthérification débenzylative nous a permis d'accéder au composé **B-086a** portant une fonction hydroxyle libre en position 2. Cette méthodologie réalisée en 8 étapes à partir de TBDG commercial fonctionne à l'échelle de plusieurs grammes et permet d'obtenir un iminosucre C-allyl fonctionnalisable sur la position 2 avec un rendement global de 29% (Schéma 56).

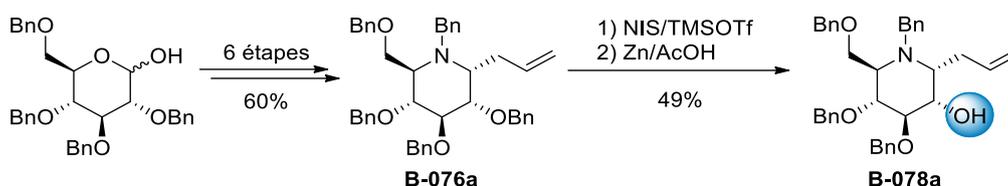
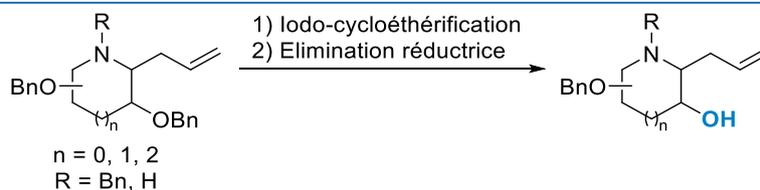


Schéma 56 : O-débenzylation sélective de l' α -C-allyl-DNJ **B-076a** par iodo-cycloéthérification

L'extension de la méthode à d'autres C-allyl iminosucres perbenzylés a conduit à des rendements modestes (25%) causés en partie par la formation indésirable d'ions azétidiniums empêchant la conversion complète des substrats. La désactivation de l'azote intracyclique via l'utilisation d'iminosucres O-perbenzylés dont l'azote intracyclique est libre a permis de défavoriser la formation compétitive des ions azétidinium ce qui a conduit à la conversion complète des substrats. Les produits de O-débenzylation sélective en position 2 ont été isolés avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 50%.

Tableau 6 : Bilan des 3 méthodes d'iodo-cycloéthérification débenzylative

METHODE	SUBSTRAT	ECHELLE	EXTENSION	CONVERSION	RENDEMENTS
I ₂	R = Bn	> 5 grammes	Limitée	Incomplète	0% à 48%
	R = H	> 5 grammes			
NIS/TMSOTf	R = Bn	> 5 grammes	Plusieurs configurations	Incomplète	23% à 49%
	R = H	1 gramme			



B.I.4. Développement d'une méthode alternative

Parallèlement à ces travaux, une autre stratégie basée sur la méthode de O-débenzylation en position 2 de lactames perbenzylés décrite par Vasella⁴⁷, a été développée pour accéder aux C-allyl iminosucre possédant un hydroxyle libre en position 2. Les équipes de Vasella et Compain ont montré que l'utilisation du trichlorure de bore permettait de réaliser la O-débenzylation régiosélective en position 2 de lactames de configuration D-gluco- et D-manno- avec d'excellents rendements de 87% et 92% respectivement (Schéma 57 – A).

D'autre part, afin de préparer les iminosucres C-allyl nécessaires à notre étude d'iodo-cycloéthérification débenzylicative, nous avons utilisé la méthode développée par Furman pour allyler des lactames per-O-benzylés en position 1. Cette équipe a montré que la réduction des lactames en iminiums était une stratégie efficace et diastéréosélective pour l'introduction de divers nucléophiles en position 1 de lactames de configurations variées (Schéma 57 – B)⁴⁸.

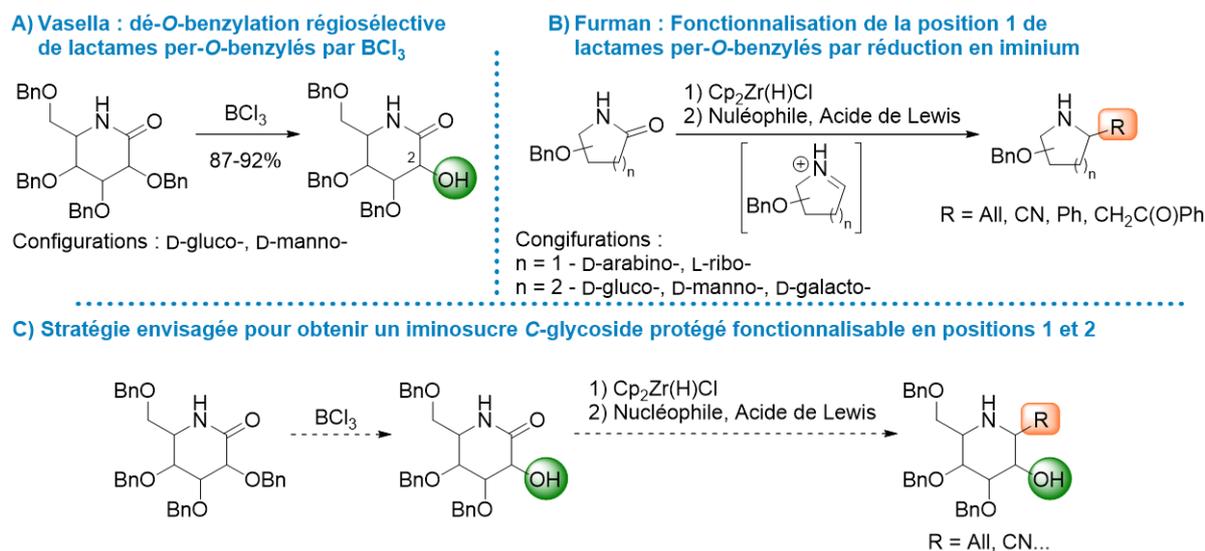


Schéma 57 : Stratégie alternative pour la synthèse d'un iminosucre C-glycoside protégé fonctionnalisable en positions 1 et 2

Ces deux méthodologies ont été combinées pour réaliser la synthèse d'un précurseur iminosucre C-glycoside fonctionnalisé en positions 1 et 2 (Schéma 57 – C).

B.I.4.a. O-débenzylation sélective des lactames par le BCl₃

Le protocole de O-débenzylation régiosélective du gluconolactame **B-035** décrit par Compain a été reproduit avec succès sur une échelle de 3 grammes et le produit **B-036** a été obtenu avec un

⁴⁷ (i) N. Panday, M. Meyyappan, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 513-538. (ii) F. Stauffert, M. L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazelard, A. Bodlener, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180.

⁴⁸ P. Szczesniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1880-1888.

rendement de 83% (Schéma 58 – A). Il est important de noter que l'addition lente du trichlorure de bore sur 30 minutes est nécessaire pour éviter la débenzylation d'autres positions du lactame.

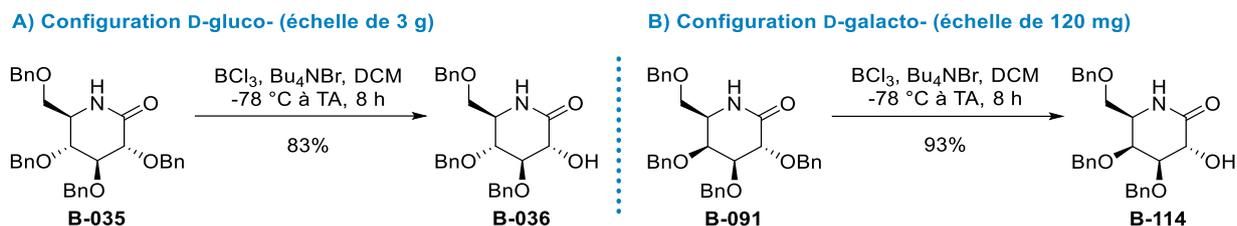


Schéma 58 : O-débenzylation régiosélective des glucono- et galactonolactame par BCl_3

Vasella ayant montré que cette méthode permettait la O-débenzylation du mannonolactame, nous nous sommes intéressés à son application sur le galactonolactame **B-091**. Le produit **B-114** O-débenzylé sélectivement en position 2 a été obtenu sur une échelle de 120 mg avec un excellent rendement de 93% (Schéma 58 – B). La comparaison des spectres RMN ^1H des produits **B-091** et **B-114** a mis en évidence le déblindage du proton H-2 de 4.35 ppm à 4.58 ppm, en accord avec la O-débenzylation sélective de la position 2.

B.1.4.b. Réduction du gluconolactame **B-036**

Les conditions décrites par Furman pour l'allylation en position 1 de lactames per-O-benzylés ont ensuite été appliquées au 2-hydroxy-lactame **B-036**. En présence de réactif de Schwartz, nous n'avons pas observé de formation de l'imine intermédiaire par chromatographie sur couche mince (Schéma 59). Dans ces conditions, l'hydroxyle libre forme probablement des complexes non productifs avec le zirconium, empêchant la formation de l'imine et donc l'introduction de nucléophile sur la position 1. Le substrat a été récupéré après purification par chromatographie flash.

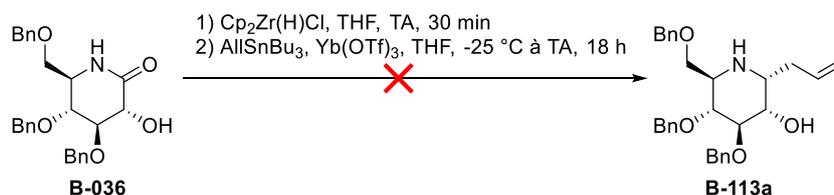


Schéma 59 : Essai d'allylation par hydrozirconation du 2-hydroxy-lactame **B-036**

L'hydroxyle libre en position 2 a donc été protégé orthogonalement sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle pour obtenir le lactame protégé **B-115** avec un rendement de 89%. Ce dernier a ensuite été soumis au réactif de Schwartz. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince a mis en évidence la formation de l'imine correspondante et la consommation complète du substrat en 30 minutes. L'allylation en position pseudo-anomérique par l'allyltributylétain a permis d'obtenir le produit **B-116** protégé orthogonalement sur la position 2 avec un rendement de 68%. La constante de

couplage $J_{1,2}$ de 5.6 Hz a permis de déterminer l'orientation relative *cis* équatorial-axial des protons H-1 et H-2, confirmant la configuration α du carbone 1 et la conformation 4C_1 de l'iminosucre **B-116**. La déprotection de l'éther de silyle par le fluorure de tétrabutylammonium a permis d'obtenir le composé **B-113a** dont les données spectroscopiques se sont révélées identiques au produit précédemment obtenu par iodo-cycloéthérification débenzylative (Schéma 60).

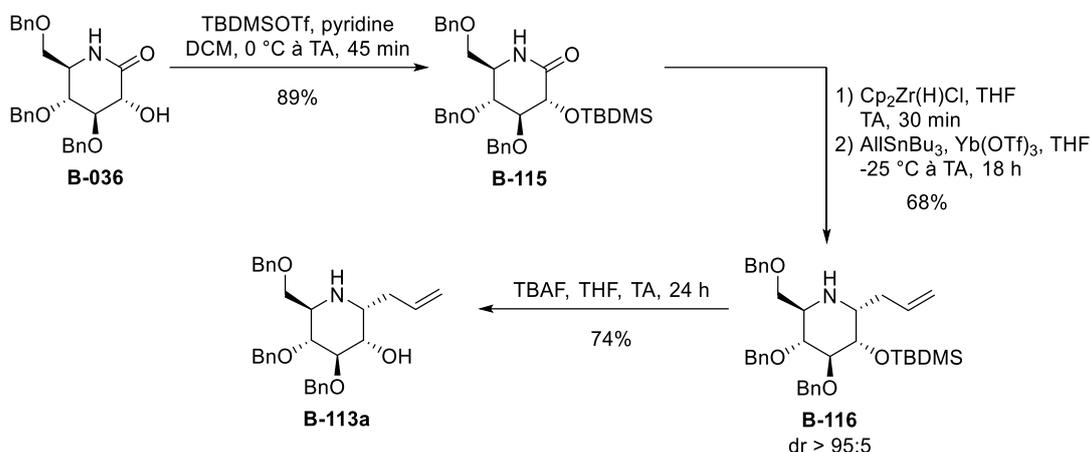


Schéma 60 : Alkylation par réduction du lactame protégé **B-115**

La manipulation du réactif de Schwartz est délicate du fait de son hygroscopie. Nous nous sommes donc intéressés à un protocole développé par Snieckus en 2014 permettant sa génération *in situ*⁴⁹. En présence d'hydrure de lithium tri-*tert*butoxyaluminium ($\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$), le dichlorozirconocène (Cp_2ZrCl_2) est réduit en réactif de Schwartz dans le milieu réactionnel en présence du lactame, simplifiant la procédure expérimentale. Le lactame **B-115** a été mis en réaction en présence de Cp_2ZrCl_2 à température ambiante et une solution de $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$ a été ajoutée au mélange. Le suivi de la réaction a montré la consommation du substrat en 30 min et l'iminium généré a ensuite été piégé par l'allyltributylétain. Le produit **B-116** a ainsi été isolé avec un rendement de 66% comparable à celui obtenu avec la méthode précédente (Schéma 61).

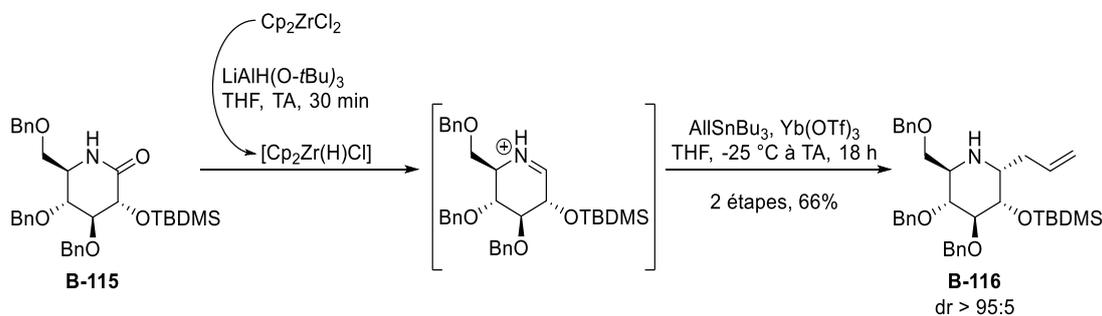


Schéma 61 : Alkylation du lactame **B-115** par génération de réactif de Schwartz *in situ*

⁴⁹ Y. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2014**, 16, 390-393.

Ce protocole a ensuite été utilisé pour l'introduction d'un autre nucléophile en position 1 du lactame **B-115**. L'imine a ainsi été piégée par le cyanure de triméthylsilyle et la cyanopipéridine **B-117** attendue a été obtenue avec un rendement de 61% (Schéma 62). La configuration du carbone 1 a été confirmée par la constante de couplage $J_{1,2}$ de 5.5 Hz, indiquant l'orientation relative *cis* équatorial-axial des protons H-1 et H-2.

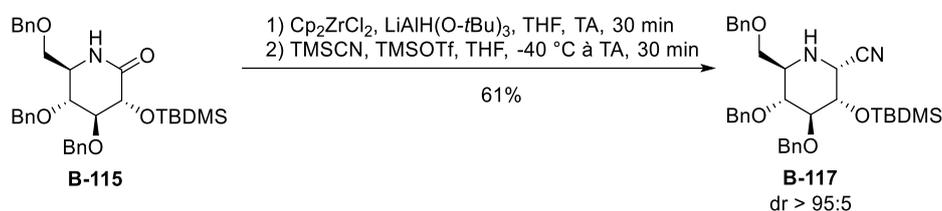


Schéma 62 : Introduction d'un groupement nitrile en position 1 du lactame **B-115** par hydrozirconation

Par comparaison, la voie d'accès au C-allyl iminosucre O-débenzylé sélectivement en position 2 via iodo-cycloéthérification a été réalisée avec un rendement global de 28% sur 7 étapes à partir du TBDG commercial. La voie alternative utilisant le BCl_3 pour la O-débenzylation sélective du lactame **B-115** a fourni le C-allyl iminosucre **B-113a** avec un rendement global légèrement inférieur de 25% sur 8 étapes mais permet l'introduction de nouvelles fonctions en position 1 comme un groupement nitrile (Schéma 63).

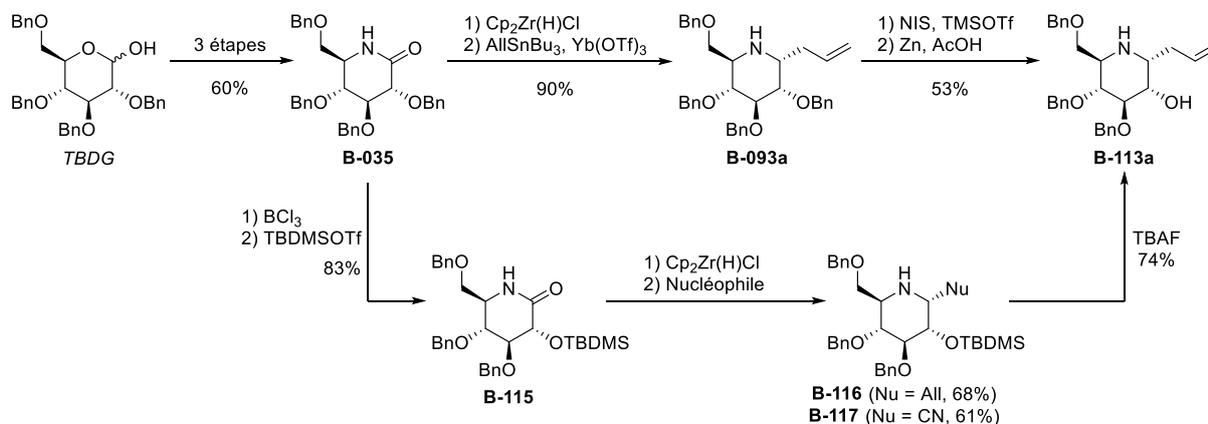


Schéma 63 : Comparaison des deux voies d'accès au C-allyl iminosucre **B-113a**

B.II. Chapitre 2 : Introduction de Diversité Moléculaire

Une fois l'iminosucre **B-086a** présentant un hydroxyle libre en position 2 obtenu, nous avons réalisé plusieurs transformations de cette fonction de façon à générer de la diversité moléculaire en position 2 d'iminosucres C-glycosides (Schéma 64).

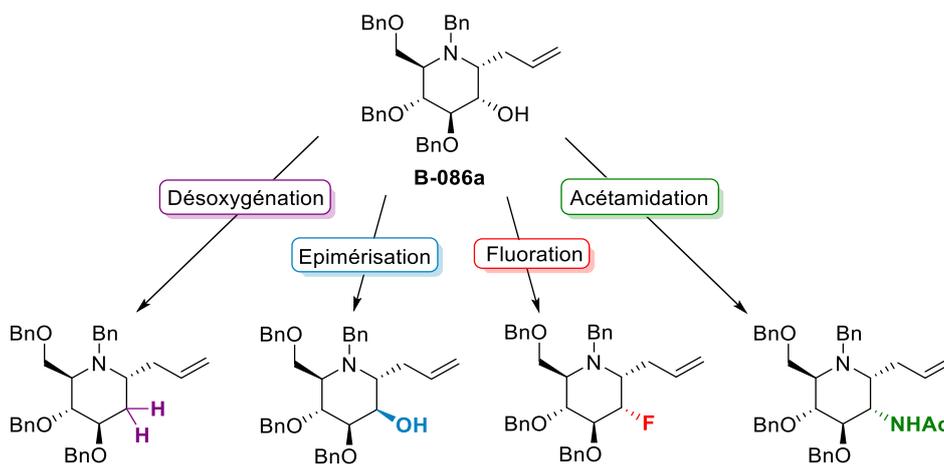


Schéma 64 : Introduction de diversité moléculaire à partir du composé **B-086a**

B.II.1. Désoxygénation, épimérisation et fluoration

B.II.1.a. Désoxygénation de Barton-McCombie

Dans l'introduction de ce manuscrit, l'intérêt des 2-déoxy iminosucres tels que la fagomine a été exposé. Nous avons ainsi cherché à synthétiser un analogue α -C-allyl-2-déoxy-DNJ par désoxygénation de l'iminosucre **B-086a**. En 1975, Barton et McCombie ont décrit une méthode de désoxygénation radicalaire d'alcools secondaires¹¹¹. Cette méthode a été appliquée avec succès sur des iminosucres par l'équipe de Crich pour la synthèse de 3-déoxy tétrahydropyridimidazoles (Schéma 65)¹¹².

¹¹¹ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.

¹¹² C. Ouairy, T. Cresteil, B. Delpech, D. Crich, *Carbohydr. Res.* **2013**, 377, 35-43.

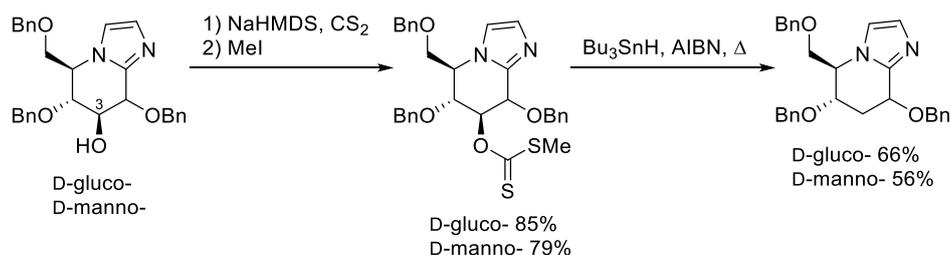


Schéma 65 : Application de la désoxygénation de Barton-McCombie sur des iminosucres de configuration D-gluco- et D-manno-

Nous avons appliqué ces mêmes conditions à l' α -C-allyl-DNJ **B-086a**. En présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium et de disulfure de carbone puis d'iodométhane, le xanthate **B-118** a été obtenu. Le brut a ensuite été engagé dans la réaction radicalaire en présence d'hydruure de tributylétain et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) pour fournir l' α -C-allyl-2-déoxy-DNJ **B-119** avec un rendement de 44% sur 3 étapes (Schéma 66). L'analyse du spectre ¹³C DEPT 135 a confirmé la désoxygénation de la position 2 par le blindage du carbone C-2 et sa transformation en CH₂ (Figure 12).

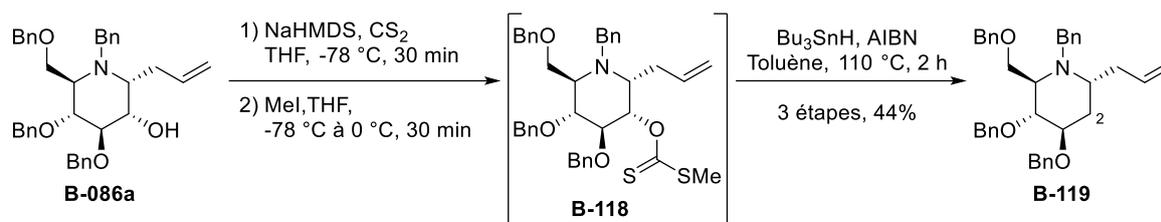


Schéma 66 : Synthèse de l' α -allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1,2-didéoxynojirimycine **B-119**

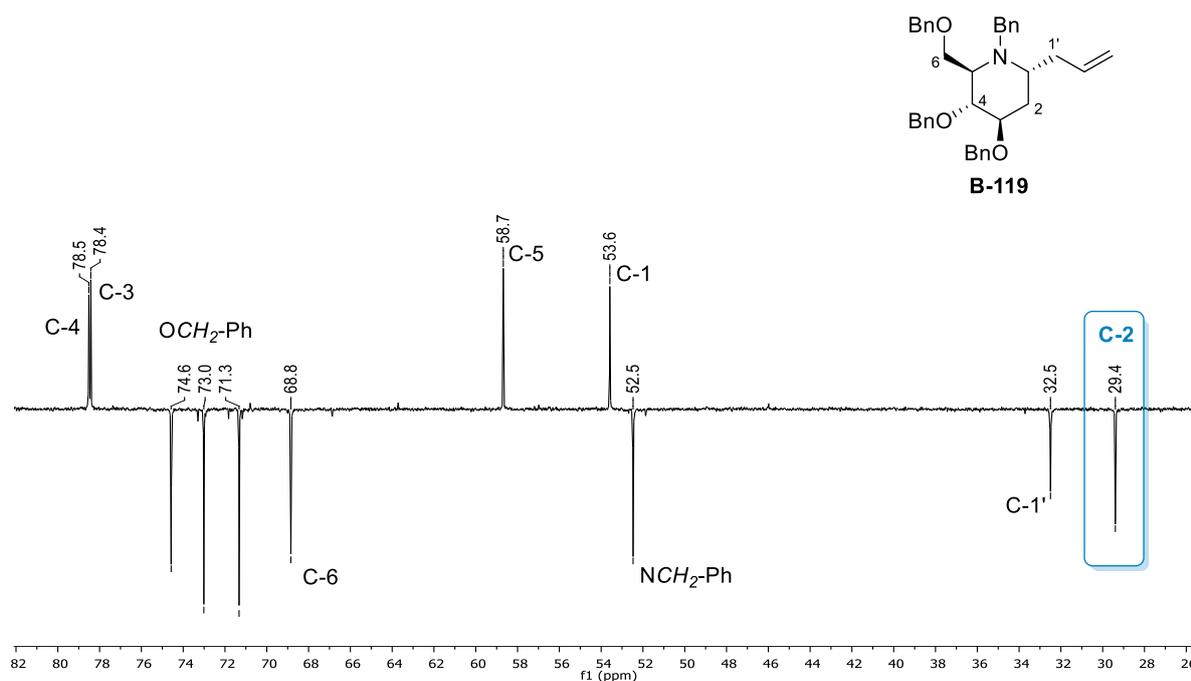


Figure 12 : Spectre RMN ¹³C DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) du 2-déoxy iminosucre **B-119**

B.II.1.b. Epimérisation de la position 2

L'inversion de configuration du carbone 2 a été envisagée à partir d'une séquence d'oxydation puis réduction. La position 2 a été oxydée grâce à une variante de l'oxydation de Pfitzner-Moffatt connue pour oxyder les alcools cycliques dans des conditions douces¹¹³. En présence de diméthylsulfoxyde (DMSO), de phényldichlorophosphate (PDCP) et de triéthylamine, le 2-hydroxy iminosucre **B-086a** a été oxydé pour donner la cétone **B-120** avec un rendement de 91% (Schéma 67). Deux réducteurs différents ont ensuite été utilisés. En présence de tétraborohydrure de sodium, la cétone **B-120** a été réduite avec une stéréosélectivité moyenne. Les produits de configuration D-gluco- et D-manno- ont été isolés avec des rendements respectifs de 19% et 55% (Schéma 67). La constante de couplage $J_{3,2}$ mesurée à 2.9 Hz a confirmé la disposition relative *cis* équatorial-axial des protons H-3 et H-2, correspondant à la configuration D-manno-.

Afin d'améliorer la stéréosélectivité de la réduction, un autre protocole a été mis en place. Le L-Selectride est un hydrure de bore connu par sa sélectivité sur les cétones cycliques. Grâce à son encombrement stérique, l'attaque de l'hydrure se fait préférentiellement par la face α du cycle, ce qui fournit majoritairement le dérivé de configuration D-manno- recherché dans notre cas¹¹⁴. Cette stratégie a notamment été appliquée par Compain pour le développement d'une synthèse rapide de la 1-déoxymannojirimycine¹¹⁵. L'application de ce protocole sur la cétone **B-120** nous a permis d'obtenir une bien meilleure sélectivité, fournissant le 2-hydroxy-iminosucre **B-121** de configuration D-manno- avec un rendement de 76% (Schéma 67).

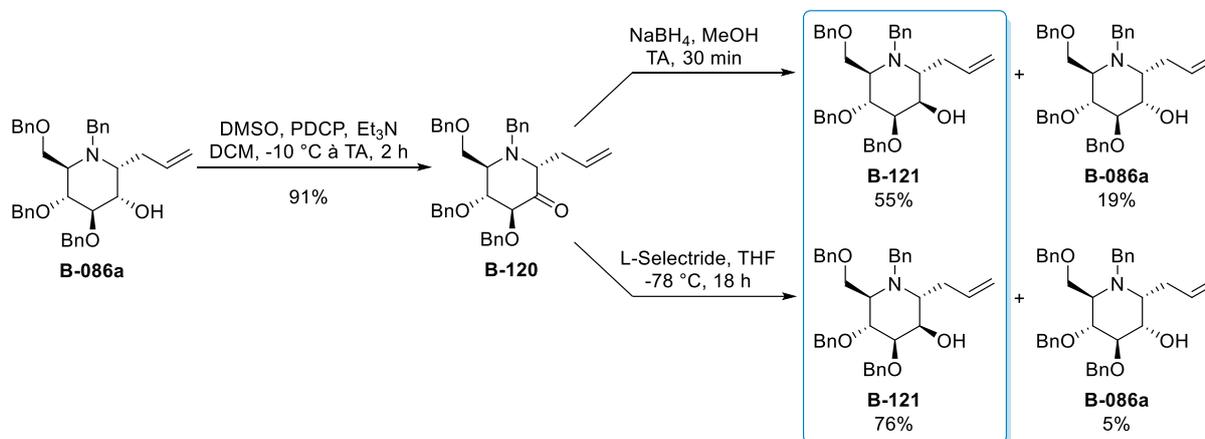


Schéma 67 : Epimérisation de la position 2 par une séquence d'oxydation/réduction

¹¹³ H. J. Liu, J. M. Nyangulu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3167-3170.

¹¹⁴ J. Seyden-Penne, *Reduction by the alumino- and borohydrides in organic synthesis – 2nd ed.* ISBN 0-471-19036-5

¹¹⁵ F. Stauffert, M. L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazeldard, A. Bodlener, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180.

B.II.1.c. Fluoration de la position 2

L'introduction d'un atome de fluor est souvent utilisée pour moduler l'activité des agents thérapeutiques. Cette stratégie a été appliquée aux iminosucres par plusieurs équipes¹¹⁶, notamment par Csuk¹¹⁶⁽ⁱⁱⁱ⁾ qui a synthétisé un analogue 2-déoxy-2-fluoro- du miglitol. L'introduction de l'atome de fluor a ainsi permis de multiplier par 5 l'activité de la molécule (Figure 13).

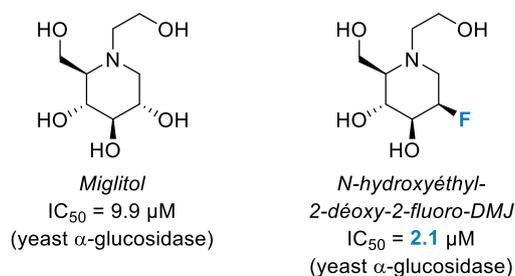


Figure 13 : Augmentation de l'inhibition du miglitol par introduction d'un atome de fluor

Nous nous sommes donc intéressés à l'introduction d'un atome de fluor sur la position 2 des α -C-allyl-DNJ et α -C-allyl-DMJ précédemment synthétisées. Nous souhaitons tirer avantage de l'atome d'azote nucléophile pour la rétention de configuration du carbone 2.

La réaction du 2-hydroxy-iminosucre **B-086a** avec le DAST a engendré la formation de deux produits. En effet, la génération de l'aziridinium **B-122** entraîne la formation de 2 centres électrophiles : le carbone 2 attendu mais aussi le carbone 1 (Schéma 68). Dans ces conditions, l'ion fluorure peut soit attaquer le carbone 2 pour fournir une pipéridine avec rétention de configuration, soit attaquer le carbone 1 pour fournir une pyrrolidine. Nous avons ainsi isolé les deux produits **B-123a** et **B-123b** avec un rendement de 68% et un ratio de 2:1 en faveur de la pipéridine, déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel (Schéma 68).

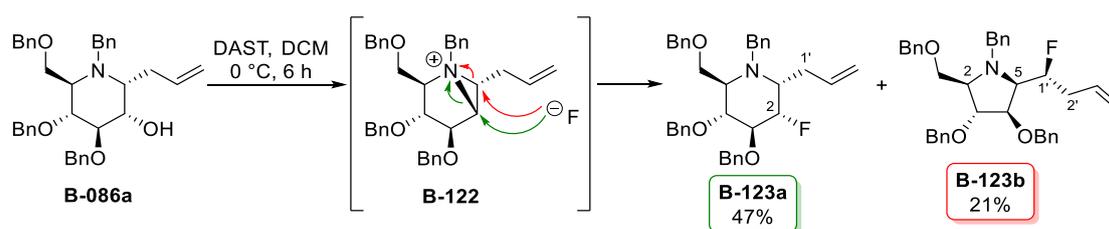


Schéma 68 : Fluoration en position 2 de l' α -allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-DNJ **B-086a** par le DAST

Dans le cas de la pipéridine, le proton H-2 est un doublet de doublet de doublet (ddd) qui couple avec le fluor avec une large constante $J_{2,F}$ de 50.1 Hz. La constante de couplage $J_{2,3}$ de 8.5 Hz confirme

¹¹⁶ (i) J.-L. Reymond, A. A. Pinkerton, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2128-2135. (ii) S. M. Andersen, M. Ebner, C. W. Ekhart, G. Gradnig, G. Legler, I. Lundt, A. E. Stütz, S. G. Withers, T. Wrognigg, *Carbohydr. Res.* **1997**, 307, 155-166. (iii) E. Prell, R. Csuk, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 19, 5673-5674. (iv) C. Ouairy, T. Cresteil, B. Delpech, D. Crich, *Carbohydr. Res.* **2013**, 377, 35-43.

la conformation chaise 4C_1 et la disposition *trans* diaxiale des protons H-2 et H-3. Enfin, la constante de couplage $J_{2,1}$ de 5.5 Hz atteste de l'orientation relative *cis* axial-équatorial des protons H-2 et H-1. Dans le cas de la pyrrolidine, la multiplicité du signal correspondant au proton H-1' est plus complexe à cause du couplage du proton H-1' avec les protons allyliques H-2'.

En série D-manno-, un seul produit a été isolé après purification. L'analyse des spectres RMN ${}^1\text{H}$ a montré qu'il s'agissait de la pyrrolidine **B-125b** qui a été obtenue avec un rendement de 60% (Schéma 69). En effet, le signal correspondant au proton H-1' couplant avec le fluor est complexe, indiquant un couplage avec les 2 protons allyliques. Le spectre RMN ${}^1\text{H}$ – COSY a également permis de confirmer la structure pyrrolidine du produit **B-125b** : la corrélation entre les protons allyliques H-2' et le proton H-1' indique qu'ils sont portés par deux carbones vicinaux (Figure 14), correspondant à la pyrrolidine **B-125b**. Des études conformationnelles des intermédiaires produits lors de la réaction sont en cours pour expliquer cette différence de sélectivité.

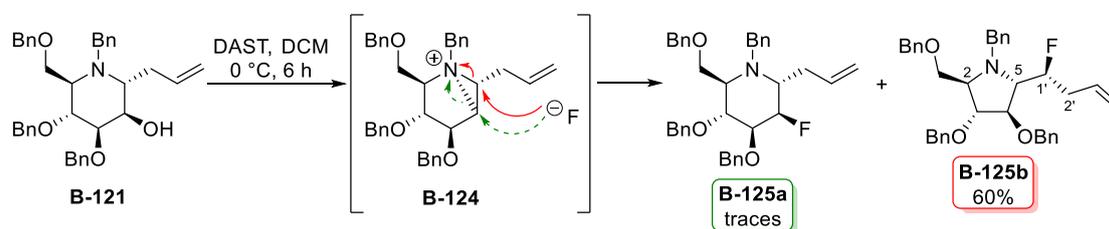


Schéma 69 : Fluoration du composé **B-121** en présence de DAST

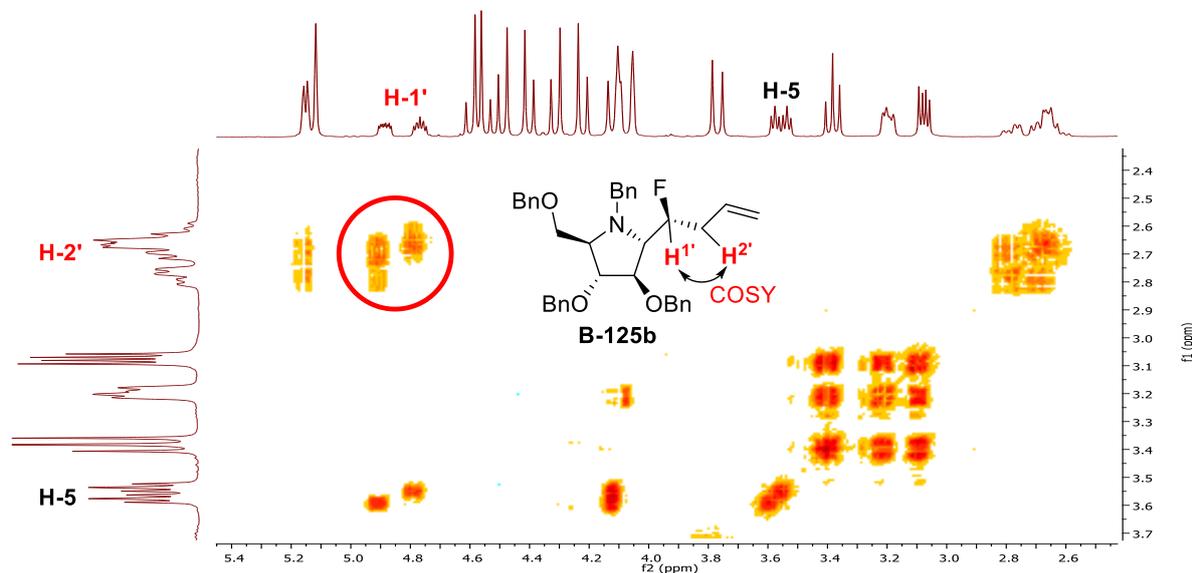


Figure 14 : Spectre RMN ${}^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, CDCl_3) du composé **B-125b**

B.II.2. Iminosucres C-glycosides mimes des *N*-acétyl D-gluco- et D-mannosamine

La *N*-acétyl-D-glucosamine est un sucre qui joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques. Il existe en effet plusieurs glycosidases et glycosyltransférases ciblant la *N*-acétyl-D-glucosamine dont le dysfonctionnement peut conduire à différentes pathologies. Il a ainsi été montré que l'inhibition de telles enzymes pouvait avoir des applications dans les maladies lysosomales (HexA/B)¹¹⁷, la maladie d'Alzheimer (OGA)¹¹⁸, l'allergie¹¹⁹ ou encore l'ostéoarthritis¹²⁰. Nous nous sommes donc intéressés à l'introduction d'un groupement NHAc en position 2 à partir de nos α -C-allyl-2-hydroxy- DNJ et DMJ dans le but de mettre au point une voie de synthèse efficace donnant accès à des C-allyl iminosucres mimes des *N*-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine. Ces composés n'ont jamais été synthétisés à notre connaissance.

B.II.2.a. Réaction de Mitsunobu

L'accès à des précurseurs de mimes iminosucres des *N*-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine a été envisagé par l'introduction d'un azoture en position 2 via une réaction de Mitsunobu. Cette réaction présente l'avantage d'introduire l'azoture en une seule étape, d'être stéréospécifique et d'opérer dans des conditions douces d'acidité et de température, permettant son application en présence d'autres fonctions¹²¹.

L' α -C-allyl-DNJ **B-086a** a été mise en réaction en présence de triphénylphosphine, d'azidocarboxylate de diéthyle (DEAD) et d'azoture de diphenylphosphoryle dans le THF. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince a montré la formation de deux produits, la pipéridine **B-136a** et la pyrrolidine **B-136b** (Schéma 70 – A) qui n'ont pas été purifiées du fait de l'instabilité de l'azido-pipéridine. Comme les travaux de Ciufolini l'ont montré¹²², une cycloaddition peut se produire entre le groupement allyle et l'azoture, conduisant au composé tricyclique **B-128**. Le réarrangement de ce dernier par perte de diazote mènerait alors à l'aziridine **B-129** qui, dans notre cas, conduirait à la décomposition du produit (Schéma 70 – B). Le brut a donc été directement engagé dans la réaction de Staudinger en présence de triphénylphosphine pour obtenir les amines correspondantes. L'acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine a permis d'isoler la pipéridine **B-127a** et la pyrrolidine **B-127b** avec un rendement de 48% sur trois étapes et un ratio isomérique de 1:1 (Schéma 70 – A).

¹¹⁷ (i) J. S. Shane Rountree, T. D. Butters, M. R. Wormald, S. D. Boomkamp, R. A. Dwek, N. Asano, K. Ikeda, E. L. Evinson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 378-392. (ii) I. B. Tomasic, M. C. Metcalf, A. I. Guce, N. E. Clark, S. C. Garman, *J. Biol. Chem.* **2010**, 285, 21560-21566. (iii) N. E. Clark, M. C. Metcalf, D. Best, G. W. J. Fleet, S. C. Garman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 17400-17405. (iii) A. Kato, I. Nakagome, S. Nakagawa, K. Kinami, I. Adachi, S. F. Jekinson, J. Désiré, Y. Blériot, R. J. Nash, G. J. W. Fleet, S. Hirono, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 19297-9304.

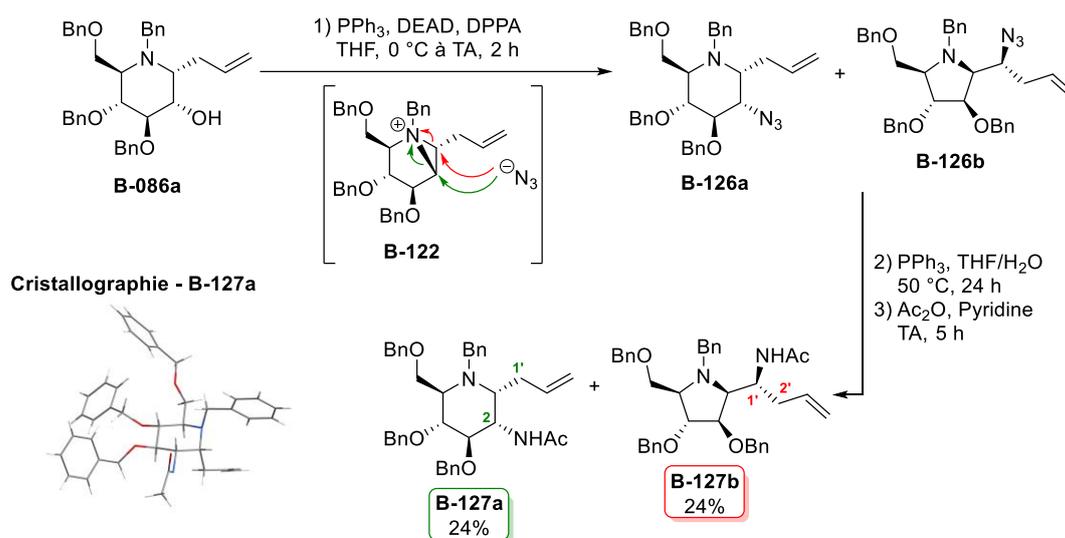
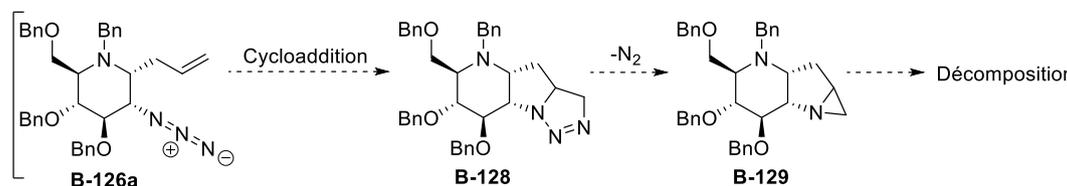
¹¹⁸ F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, G. W. Hart, C.-X. Gong, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 10804-10809.

¹¹⁹ T. A. Reese, H.-E. Lhiang, A. M. Tager, A. D. Luster, N. Van Rooijen, D. Voehringer, R. M. Locksley, *Nature* **2007**, 447, 92-96.

¹²⁰ J. Liu, M. M. D. Luma, H. Liu, S.-J. Huang, P. Sears, A. R. Shikman, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6273-6283.

¹²¹ (i) K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651. (ii) S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739-752.

¹²² R. Ducray, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4688-4691.

A) Séquence Mitsunobu-Staudinger-Acétylation sur le composé **B-086a**B) Cyclisation intramoléculaire du 2-azido-C-allyl iminosucre **B-123a**Schéma 70 : Réaction de Mitsunobu sur le l' α -C-allyl-DNJ **B-086a**

L'analyse des spectres RMN ¹H des deux produits **B-127a** et **B-127b** a confirmé la présence du groupement acétamide par un singulet correspondant aux 3 protons du CH₃ à 1.76 ppm pour la pipéridine et 1.78 ppm pour la pyrrolidine. Alors que la multiplicité des protons H-2 et H-1' au pied de l'acétamide n'a cette fois pas permis de différencier la pipéridine de la pyrrolidine, les RMN 2D – COSY ont cependant permis de distinguer les deux structures. Dans le cas de la 2-acétamido-pipéridine **B-127a**, aucune corrélation n'a été observée entre le proton H-2 et les protons allyliques H-1'. Une structure cristallographique obtenue pour la pipéridine **B-127a** a également permis de confirmer sa structure sans équivoque (Schéma 70). Dans le cas de l'acétamido-pyrrolidine **B-127b**, la corrélation du proton H-1' au pied de l'acétamide et des protons allyliques H-2' a indiqué leur proximité et a donc confirmé le squelette pyrrolidine.

Les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées à l' α -C-allyl-DMJ **B-121**. Alors que le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince a montré la formation de deux produits, une seule structure a été isolée après la réaction de Staudinger et l'acétylation de l'amine générée. L'analyse RMN ¹H a montré la présence du CH₃ du groupement acétamide à 1.80 ppm et la RMN 2D – COSY a mis en évidence la proximité du proton au pied de l'acétamide et des protons allyliques en accord avec un squelette pyrrolidine (Figure 15). Dans ces conditions, nous avons donc obtenu uniquement la pyrrolidine **B-130b** avec un rendement de 20% sur 3 étapes (Schéma 71). Il semble donc que la 2-

azido-pipéridine **B-130a** se décompose très rapidement, empêchant la formation de l'amine correspondante lors de la réaction de Staudinger.

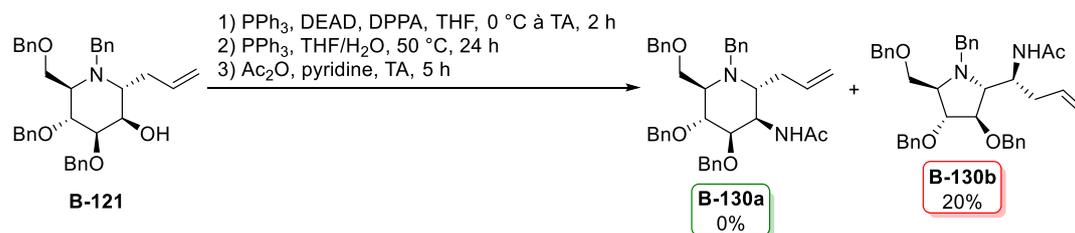


Schéma 71 : Synthèse d'un mime 1-C-allyl iminosucre de la N-acétyl mannosamine

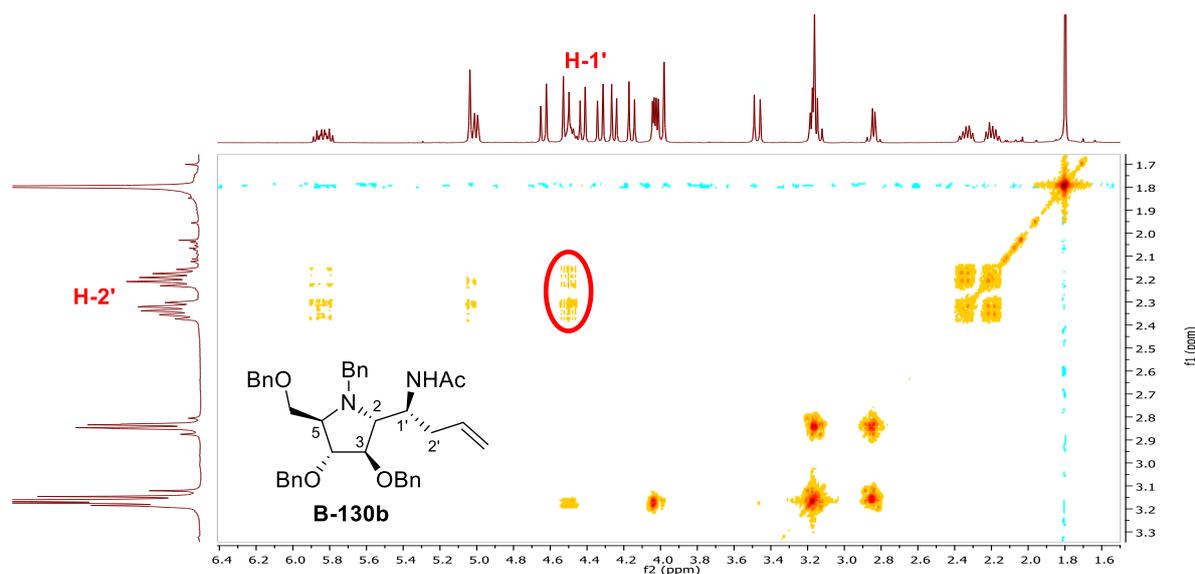
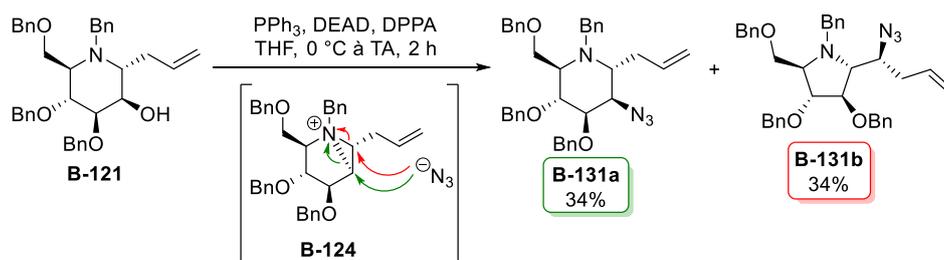
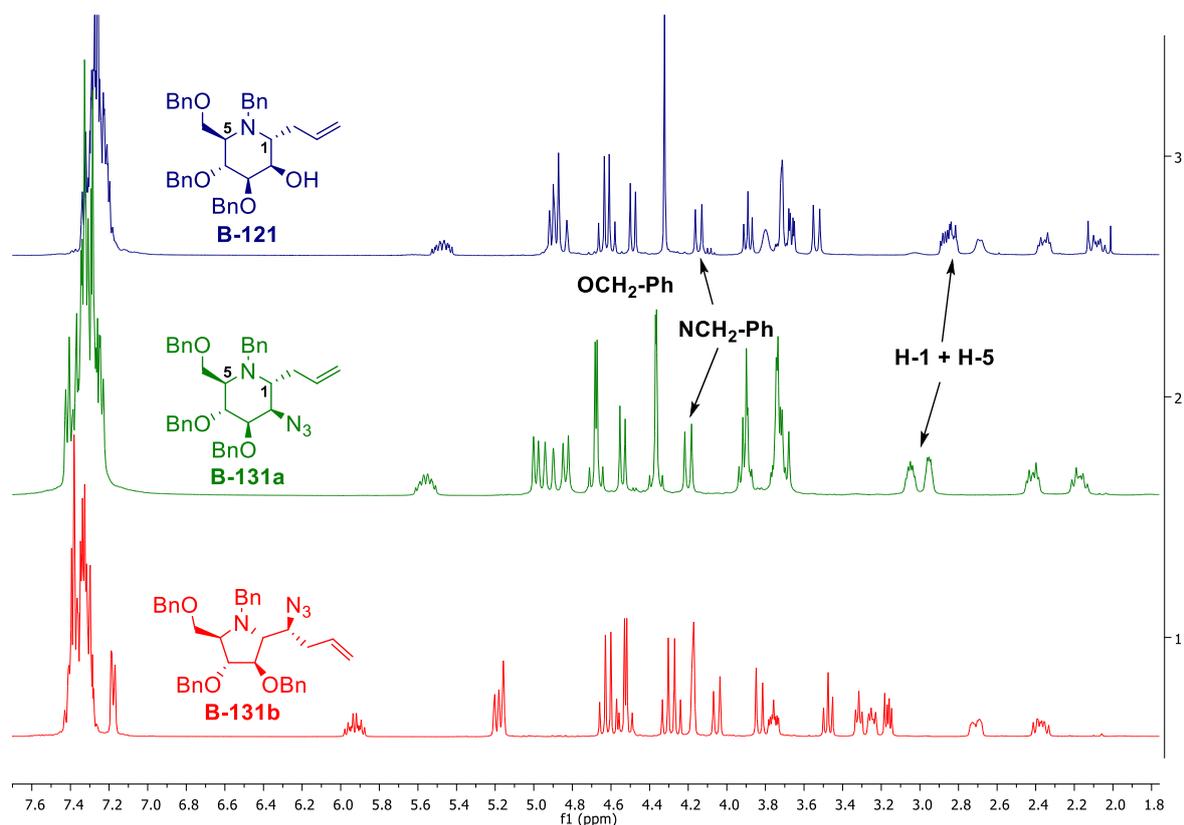


Figure 15 : Spectre RMN ¹H-COSY (400 MHz, CDCl₃) du composé **B-130b**

Afin de vérifier que la 2-azido-pipéridine se forme bien, la réaction de Mitsunobu a été reconduite sur l' α -C-allyl-DMJ **B-121** et les azotures ont été purifiés et séparés. Dans ces conditions, nous avons effectivement isolé deux produits avec un rendement de 68% et un ratio 1:1 (Schéma 72). Bien que l'identification formelle de l'azido-pipéridine n'ait pas pu être réalisée du fait de sa décomposition rapide, un spectre RMN ¹H de ce produit a été obtenu. L'allure de ce dernier s'est révélée similaire à plusieurs pipéridines précédemment obtenues, notamment au niveau des signaux correspondants aux protons en α de l'azote (H-1 et H-5) et des CH₂ benzyliques qui ressemblent à ceux obtenus pour l' α -C-allyl-DMJ **B-121** (Figure 16). Cela semble ainsi confirmer la formation de l'azido-pipéridine **B-131a** qui est malheureusement trop instable et se dégrade rapidement lors de la réaction de Staudinger (50 °C dans un mélange THF/H₂O).

Schéma 72 : Isolation des deux azotures issus de la réaction de Mitsunobu sur le composé **B-121**Figure 16 : Spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) des iminosucres **B-131b**, **B-131a** et **B-121**

Devant ces difficultés liées à l'instabilité des azotures intermédiaires, une autre stratégie a été explorée pour accéder à ces iminosucres mimés des *N*-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine à partir de la cétone **B-120**.

B.II.2.b. Formation puis réduction d'oxime

Au cours de ses travaux sur les C-glycosides, Nicotra a mis au point une séquence consistant à réduire l'oxime **B-133** par le tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH_4)¹²³. Cette méthode lui a permis

¹²³ L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678-6681.

d'obtenir les 2-amino-C-allyl-glycopyranosides **B-134** de configurations D-gluco- et D-manno- (Schéma 73).

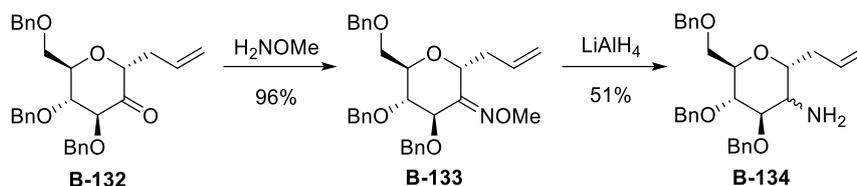


Schéma 73 : Synthèse de 2-amino-C-allyl-glycopyranosides par réduction d'oxime

La cétone **B-120** a donc été mise en réaction en présence d'hydrochlorure d'hydroxylamine et de pyridine et l'oxime correspondante a été obtenue quantitativement. La réduction par le LiAlH₄ suivie de l'acétylation de l'amine formée par l'anhydride acétique dans la pyridine nous a permis d'obtenir les pipéridines **B-127a** et **B-130a** avec des rendements respectifs de 8% et 28% (Schéma 74). Les données spectroscopiques du 2-acétamido-iminosucre **B-127a** se sont révélées identiques au produit précédemment obtenu par la réaction de Mitsunobu (Schéma 74). La constante $J_{1,2}$ de 4.3 Hz du composé **B-130a** a confirmé sa configuration D-manno-.

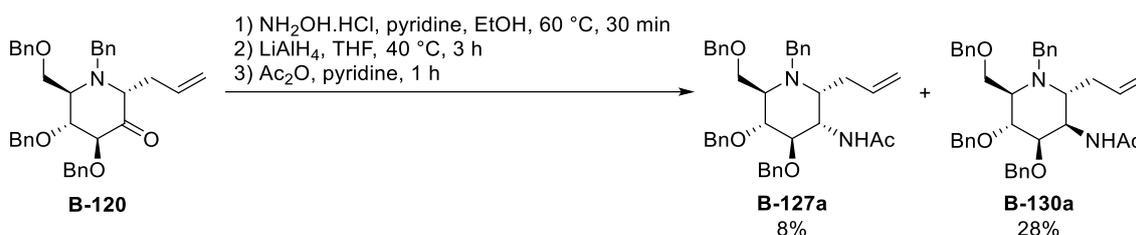


Schéma 74 : Accès aux C-allyl iminosucres mimes des N-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine via la réduction d'une oxime

En conclusion, nous avons obtenus des C-allyl iminosucres inédits mimes des N-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine. A partir de l' α -C-allyl-DNJ B-086a, le 2-acétamido iminosucre B-127a (configuration D-gluco-) a été synthétisé avec un rendement de 24% sur 3 étapes via une réaction de Mitsunobu. Le mime C-allyl iminosucre de la N-acétyl D-mannosamine B-130a a quant à lui été obtenu avec un rendement de 25% sur 4 étapes via la réduction d'une oxime.

De plus, l' α -C-allyl-DNJ **B-086a**, a permis la synthèse de plusieurs C-allyl iminosucres portant de la diversité moléculaire en position 2 (2-déoxy-, 2-fluoro-). Cependant, alors que le groupement protecteur benzyle sur l'azote intracyclique est intéressant car il conduit à une rétention de configuration lors des substitutions nucléophiles, il a également mené à une isomérisation de cycle conduisant à la formation de deux squelettes azotés difficilement séparables. Afin d'éviter ce problème, une protection de l'azote intracyclique à l'aide d'un groupement désactivant a été envisagée.

B.II.3. Protection orthogonale de l'amine intracyclique

L'azote intracyclique de l' α -C-allyl-DNJ a été protégé sous forme de carbamate de *tert*-butyle en présence de carbonate de potassium et de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Schéma 75). La pipéridine **B-135** obtenue avec un rendement de 78% a ensuite été engagée dans les réactions de substitutions nucléophiles décrites précédemment.

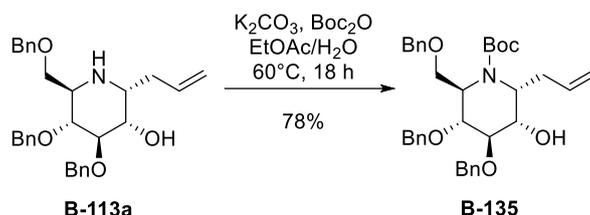


Schéma 75 : Protection orthogonale de l'azote sous forme de carbamate de *tert*-butyle

B.II.3.a. Epimérisation

L'épimérisation de l'hydroxyle en position 2 a été réalisée selon la même procédure que celle décrite précédemment. Le 2-hydroxy-iminosucre **B-135** a été oxydé en présence de DMSO, PDCP et triéthylamine pour fournir la cétone **B-136** avec un rendement de 96%. Cette dernière a ensuite été engagée dans une étape de réduction soit en présence de NaBH_4 , soit en présence de L-Selectride (Schéma 76) :

- En présence de NaBH_4 , un mélange inséparable des épimères D-gluco- et D-manno- a été obtenu avec un rendement de 90% et un ratio 1:1 déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel.
- En présence de L-Selectride, un mélange des deux épimères a aussi été obtenu avec un rendement de 77% en faveur de la configuration D-gluco- avec un ratio de 2:1.

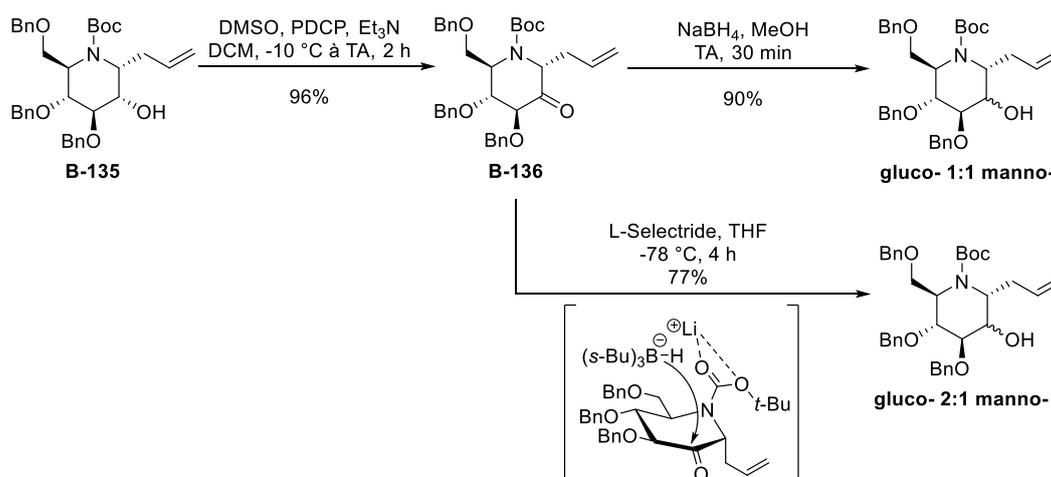


Schéma 76 : Epimérisation de la position 2 du composé **B-135** par une séquence d'oxydation-réduction

La plus faible stéréosélectivité observée par rapport à la réaction précédemment menée sur la cétone *N*-benzylée **B-120** pourrait être expliquée par la chélation du carbamate de *tert*-butyle par le lithium du L-Selectride, favorisant ainsi l'attaque de l'hydrure par la face β de l'iminosucre, et conduisant majoritairement à l'épimère de configuration D-gluco-. L' α -C-allyl-DNJ **B-135** a ensuite été engagée dans des réactions de substitution nucléophile afin de réaliser la fluoration et l'acétamidation de la position 2.

B.II.3.b. Fluoration de la position 2

L'iminosucre **B-135** a été mis en présence de DAST dans le dichlorométhane. Dans ces conditions, la pipéridine attendue n'a pas été obtenue. L'analyse du spectre RMN ^1H -COSY du composé **B-137** a montré une corrélation entre le proton au pied du fluor et les protons allyliques (Figure 17). La proximité de ces protons n'étant compatible qu'avec une structure pyrrolidine, le carbamate de *tert*-butyle n'a visiblement pas désactivé efficacement l'azote, conduisant à la contraction du cycle et à la pyrrolidine **B-137** avec un rendement de 93%. Afin de faciliter l'interprétation des spectres, l'azote intracyclique a été déprotégé par l'acide trifluoroacétique. Le dérivé **B-138** a ainsi été obtenu avec un rendement de 77% (Schéma 77).

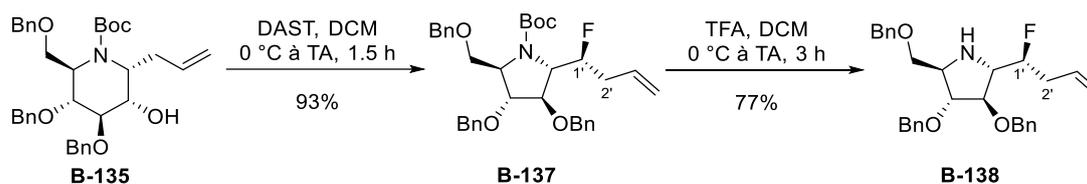


Schéma 77 : Fluoration de l'alcool **B-135** en présence de DAST

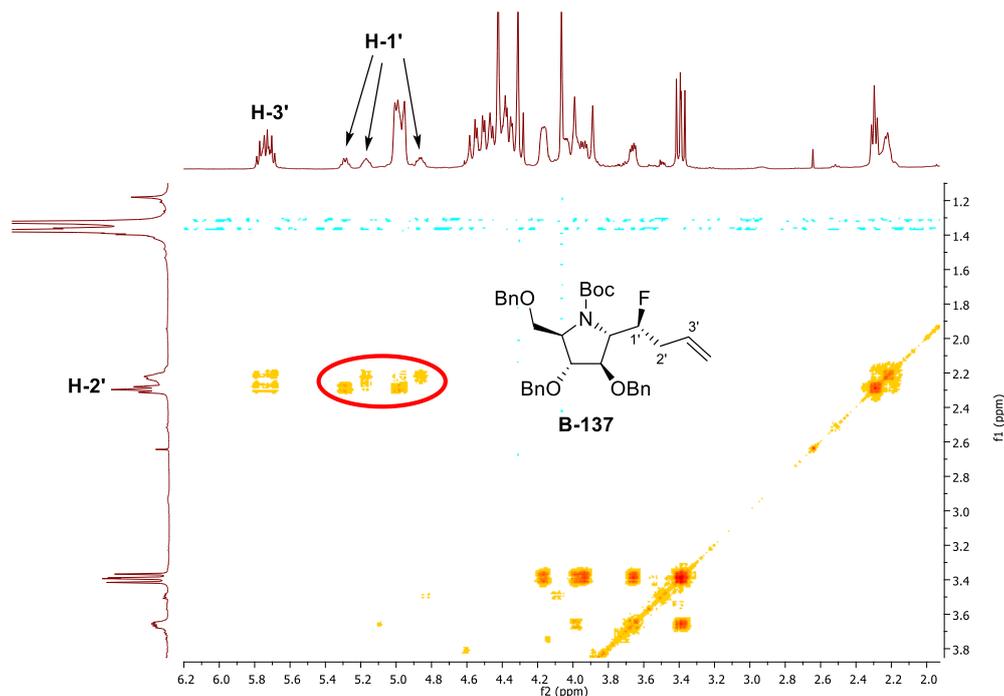


Figure 17 : Spectre RMN ^1H - COSY (400 MHz, CDCl_3) de la pyrrolidine **B-137**

B.II.3.c. Synthèses d'iminosucres C-allyl mimes des *N*-acétyl-D-glucosamine et D-mannosamine

➤ Introduction d'un azoture par substitution nucléophile

Comme précédemment, l'introduction d'un azoture a d'abord été envisagée selon une réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine, d'azidocarboxylate de diéthyle et d'azoture de diphenylphosphoryle. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince n'a montré aucune consommation du substrat **B-135** après 4 heures de réaction à température ambiante (Schéma 78). Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie flash et la totalité du substrat a été récupéré. La configuration du carbone C-2 étant inchangée, il semble que le groupement partant ne se forme pas, vraisemblablement à cause de l'encombrement stérique du carbamate de *tert*-butyle.

Nous avons donc envisagé l'introduction de l'azoture par formation puis déplacement de groupements partants plus simples. En présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine, le mésylate **B-140** a été obtenu avec un rendement de 98%. Ce dernier a ensuite été mis en réaction avec de l'azoture de sodium mais le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince n'a montré aucune consommation du substrat qui a été récupéré après purification par chromatographie flash (Schéma 78). Nous avons donc essayé d'introduire l'azoture via un meilleur groupement partant. L'hydroxyle en position 2 a été activé sous forme de triflate puis directement engagé dans la réaction de substitution nucléophile par l'azoture de sodium. Dans ces conditions, bien que l'alcool **B-135** ait été

consommé, confirmant la formation du triflate, aucun produit n'a été récupéré après l'azoturation (Schéma 78).

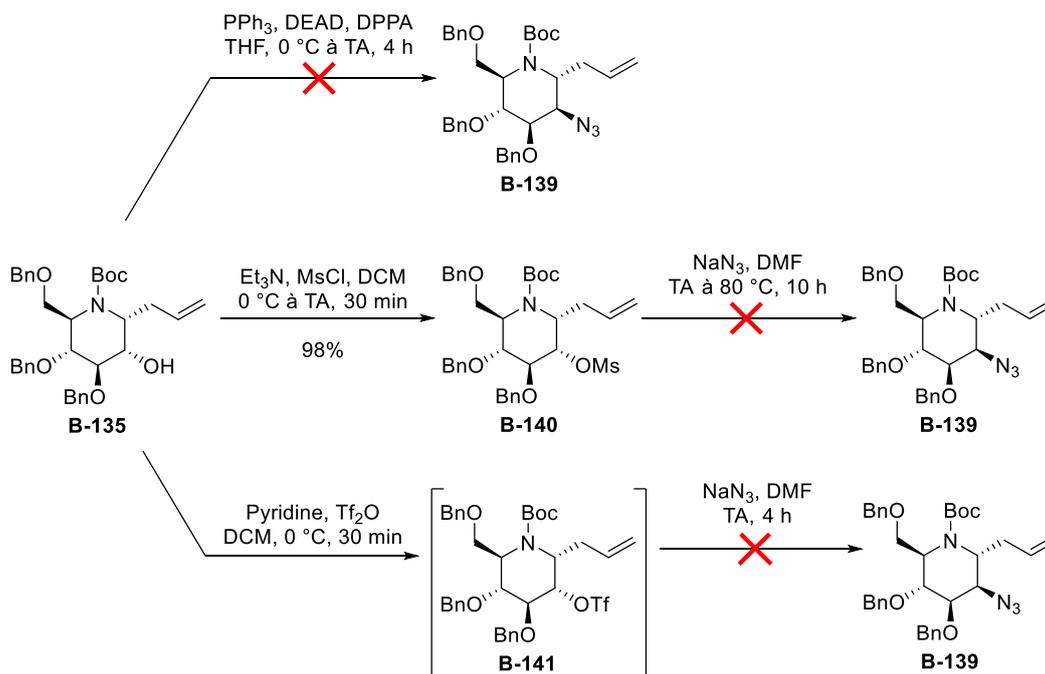


Schéma 78 : Essais d'introduction d'un azoture en position 2 du composé **B-135**

La formation d'un groupement *N*-acétamido- via l'introduction d'un azoture en position 2 n'ayant pas abouti avec l'iminosucre **B-135**, nous avons envisagé la synthèse des analogues des *N*-acétyl-D-glucosamine et D-mannosamine par réduction d'oxime.

➤ Réduction d'oxime

Le protocole précédemment décrit sur la cétone *N*-benzylée **B-120** a été appliqué à la cétone **B-136** dont l'azote est protégé par un carbamate de *tert*-butyle. En présence d'hydrochlorure d'hydroxylamine et de pyridine, l'oxime **B-142** a été obtenue quantitativement. Cette dernière a ensuite été engagée dans une étape de réduction par le LiAlH_4 . Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince et spectrométrie de masse a montré la consommation de l'oxime et la formation de l'amine qui a été directement engagée dans l'étape d'acétylation en présence d'anhydride acétique et de pyridine (Schéma 79). Dans ces conditions, aucun produit n'a été récupéré et le substrat s'est dégradé.

Un autre protocole issu de la littérature appliqué à une pipéridine protégée par un carbamate de *tert*-butyle a alors été mis en place¹²⁴. L'oxime **B-142** a été *O*-acétylée en présence d'anhydride acétique puis engagée dans une étape de réduction par le complexe de borane diméthylsulfure (Schéma 79). Le suivi par spectrométrie de masse de la réaction a bien montré la formation de l'amine

¹²⁴ P.-Q. Huang, L.-X. Liu, B.-G. Wei, Y.-P. Ruan, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1927-1929.

lors de cette étape de réduction, mais pas d'acétylation dans les conditions utilisées. De nouveau, le traitement par l'anhydride acétique et la pyridine a dégradé le substrat et aucun produit n'a été récupéré.

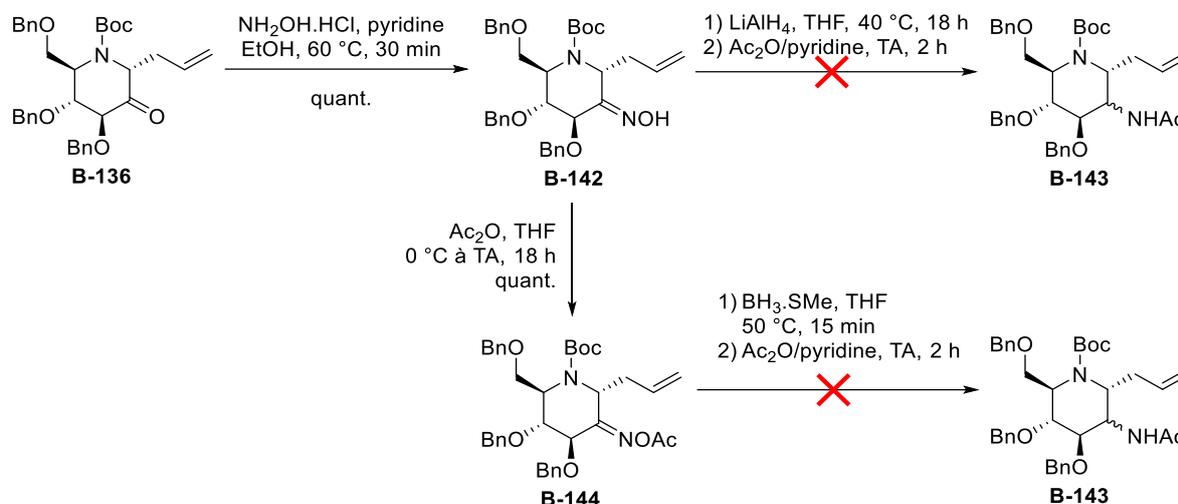


Schéma 79 : Formation de précurseurs de mimes des *N*-acétyl-*D*-gluco- et *D*-mannosamine via formation d'une oxime

B.II.3.d. Bilan de la protection orthogonale de l'azote intracyclique

La protection orthogonale de l'amine intracyclique sous forme de carbamate de *tert*-butyle n'a pas permis d'empêcher la contraction du cycle lors de la fluoration de la position 2 de l' α -*C*-allyl-DNJ **B-135**. Néanmoins, la pyrrolidine **B-138** a été isolée avec un rendement de 71% sur deux étapes.

L'épimérisation de l'hydroxyle libre en position 2 est peu concluante. L'alcool a été oxydé avec succès, fournissant la cétone **B-136** avec un rendement satisfaisant de 96% mais la présence du carbamate de *tert*-butyle ne permet pas d'obtenir une bonne stéréosélectivité sur l'étape de réduction.

Enfin, les essais de synthèse des analogues iminosucres des *N*-acétyl-*D*-gluco- et *D*-mannosamine se sont soldés par des échecs et n'ont pas permis d'isoler les produits désirés. Le groupement *tert*-butyle ne paraît donc pas adapté à cette synthèse.

B.II.4. Fonctionnalisation de l'allyle en position 1

L'un des objectifs de nos travaux était de développer une méthodologie de synthèse donnant accès à des iminosucres fonctionnalisables en position 2, et pouvant être également modifiés sur la position 1 par le biais de la fonction allyle. Il existe plusieurs exemples de fonctionnalisation d'une fonction allyle dans la littérature, seules celles appliquées aux iminosucres seront décrites ci-dessous.

B.II.4.a. Fonctionnalisation de C-allyl-iminosucre dans la littérature

B.II.4.a.i. Métathèse Croisée (MC)

La présence de la fonction allyle en position 1 d'un iminosucre permet la formation d'une liaison carbone-carbone par métathèse croisée (MC) en présence de catalyseur de Grubbs. La liaison est formée par échange mutuel d'alkylidène entre deux oléfines, permettant l'introduction de nombreux substituants pouvant mimer la partie aglycone d'un glycoconjugué (chaîne lipidique, peptide, sucre, etc.) (Schéma 80). Cette réaction présente plusieurs avantages : un processus catalytique, des conditions réactionnelles relativement douces, une sélectivité *E/Z* souvent élevée et une tolérance à de nombreux groupes fonctionnels.

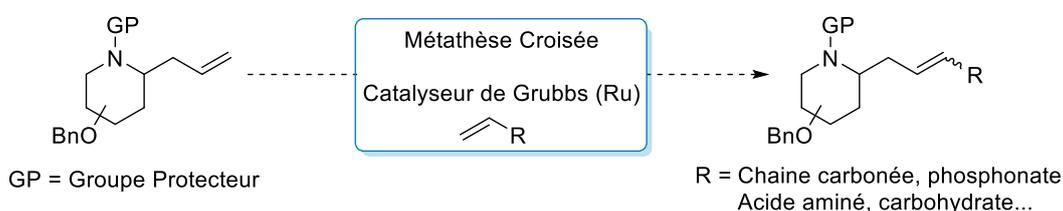


Schéma 80 : Fonctionnalisation de C-allyl-iminosucre par métathèse croisée

Cette méthode nécessite une adaptation pour être appliquée aux iminosucre : l'azote intracyclique peut en effet chélater le centre métallique du catalyseur, conduisant à des complexes non-productifs empêchant la réaction. Ce problème a été rencontré par l'équipe de Martin lors de la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₂¹²⁵ et de la fonctionnalisation de l' α -C-allyl-DNJ protégée **B-145** par métathèse croisée¹²⁶. La première solution envisagée pour palier à ce problème a été la protonation de l'azote qui n'a pas conduit à des résultats satisfaisants. La deuxième solution consistant à protéger orthogonalement l'azote avec un groupe électroattracteur, en l'occurrence Troc, a permis d'obtenir de nombreux produits de couplage avec de bons rendements de 45 à 96%. Néanmoins, cette stratégie requiert préalablement une déprotection sélective de l'azote intracyclique et sa protection par un carbamate, ajoutant deux étapes à la synthèse (Schéma 81).

¹²⁵ L. Rambaud, P. Compain, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1807-1809.

¹²⁶ G. Godin, P. Compain, O. R. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 18, 3269-3272.

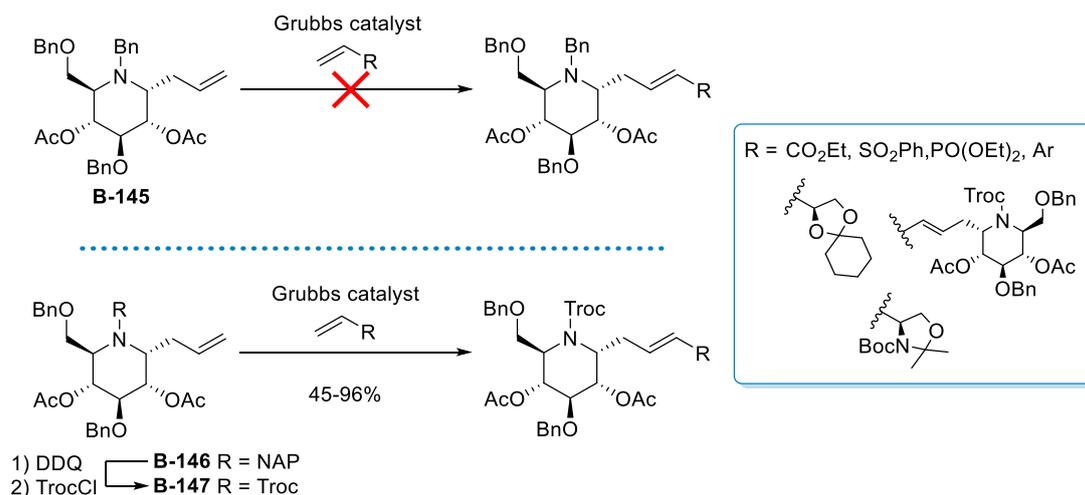


Schéma 81 : Méthathèses croisées sur des α -C-allyl-DNJ protégées orthogonalement

Cette stratégie a été utilisée par de nombreuses équipes pour réaliser des métathèses croisées sur des C-allyl iminosucres¹²⁷.

L'équipe de Dondoni a utilisé cette méthode pour la synthèse d' α -aminoacide C-iminogalactosyl. L'azote intracyclique a été débenzylé sélectivement en présence de CAN puis protégé sous forme de carbamate benzyle. L'iminosucre **B-149** obtenu a ensuite été engagé dans l'étape de métathèse croisée avec un précurseur oléfinique d'acide aminé, permettant de former l'iminogalactosyle **B-150** avec un rendement de 32% sur 3 étapes (Schéma 82 – A).

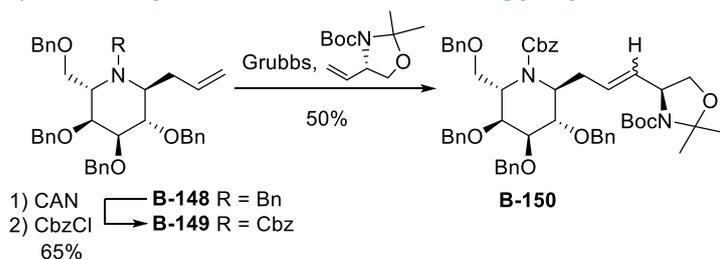
Pour leur synthèse de dimères d'iminosucres, les équipes de Cipolla et Cardona ont synthétisé l' α -C-allyl-DNJ **B-151** protégée orthogonalement sur l'azote par un carbamate de benzyle, puis ont pu former le dimère souhaité par homométathèse croisée avec un rendement de 33% sur 3 étapes (Schéma 82 – B).

On peut également citer les travaux d'Overkleeft qui a lui aussi utilisé un l' α -C-allyl-DNJ **B-151** pour réaliser une étape de métathèse croisée. Celle-ci a permis l'oléfination d'un groupement adamantyle avec un rendement de 57% sur 3 étapes (Schéma 82 – C).

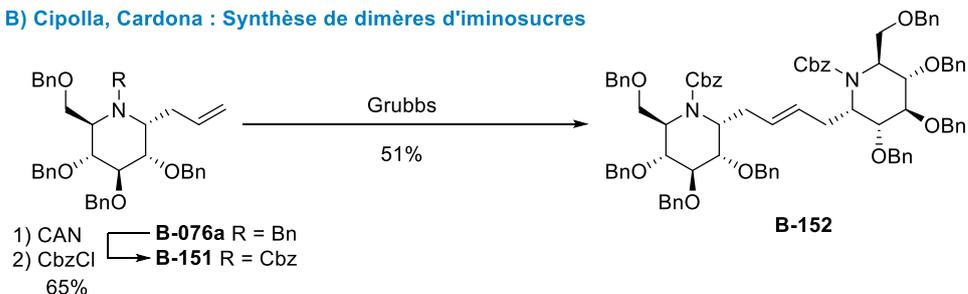
Enfin, l'équipe de Compain a utilisé l' α -C-allyl-DXJ **B-156** dont l'azote est initialement protégé par un groupement naphthyle. Le rendement sur l'étape de déprotection/reprotection a ainsi été amélioré et l'iminoconjugué **B-157** a été obtenu avec un rendement de 55% en 3 étapes (Schéma 82 – D).

¹²⁷ (i) A. Dondoni, P. Paolo Giovannini, D. Perrone, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5508-5518. (ii) D. Bini, M. Forcella, L. Cipolla, P. Fusi, C. Matassini, F. Cardona, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3995-4000. (iii) T. Wennekes, R. J. B. H. van den Berg, T. J. Boltje, W. E. Donker-Koopman, B. Kuijper, G. A. van der Marel, A. Strijland, C. P. Verhagen, J. M. F. G. Aerts, H. S. Overkleeft, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1258-1283. (iv) C. Decroocq, L. Mamani Laparra, D. Rodriguez-Lucena, P. Compain, *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, 30, 559-574.

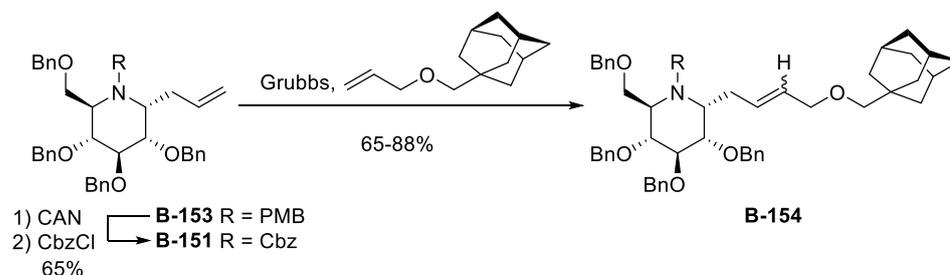
A) Dondoni : Synthèse d' α -amino-acides C-iminoglycosyl



B) Cipolla, Cardona : Synthèse de dimères d'iminosucres



C) Overkleef : insertion d'un motif Adamantyl (AMP)



D) Compain : synthèse d'azido-1-C-alkyl-imino-D-xylitol

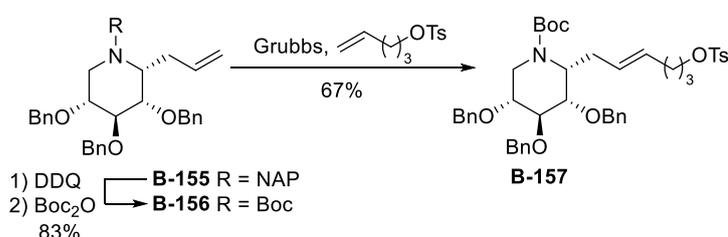


Schéma 82 : Insertion de diversité moléculaire sur la partie aglycone d'iminosucres C-glycosides par N-déprotection sélective puis métathèse croisée

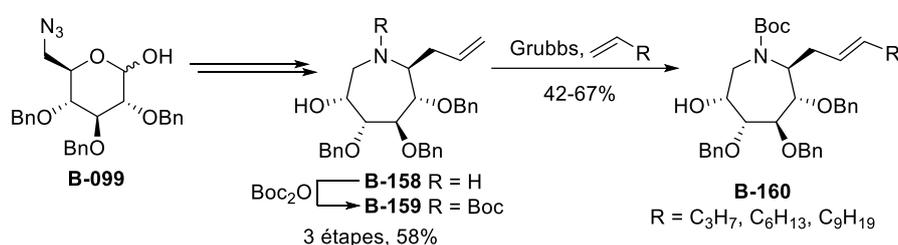
Plutôt que de synthétiser un C-allyl-iminosucres perbenzylé nécessitant une N-débenzylation sélective suivie d'une reprotection de l'azote, plusieurs groupes ont réalisé des synthèses au cours desquelles le groupement électroattracteur est initialement introduit sur l'azote intracyclique, de façon à réduire le nombre d'étapes¹²⁸.

¹²⁸ (i) J. Désiré, M. Mondon, N. Fontelle, S. Nakagawa, Y. Hirokami, I. Adachi, R. Iwaki, G. W. J. Fleet, D. S. Alonzi, G. Twigg, T. D. Butters, J. Bertrand, V. Cendret, F. Becq, C. Norez, J. Marrot, A. Kato, Y. Bleriot, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8977-8996. (ii) V. Liautard, V. Desvergnès, K. Itoh, H.-W. Liu, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3101-3115. (iii) A. Biela, F. Oulaïdi, E. Galienne, M. Gorecki, J. Frelek, O. R. Martin, *Tetrahedron*, **2013**, 3348-3354.

Au laboratoire, la synthèse de l'azépane **B-158** dont l'amine intracyclique est libre a été décrite à partir de l'azidolactol **B-099**. Sa protection sous forme de carbamate de *tert*-butyle a permis de l'engager dans plusieurs métathèses croisées. L'élongation de la chaîne carbonée en position 1 a ainsi pu être réalisée avec des rendements de 42 à 67% (Schéma 83 – A).

Le groupe de Martin a quant à lui développé une synthèse applicable en séries pyrrolidine et pipéridine pour obtenir la glycosylamine **B-161** dont l'azote est protégé sous forme de carbamate de benzyle. Celle-ci permet alors la synthèse de l' α -C-allyl-DXJ **B-162** protégée orthogonalement sur l'azote. Plusieurs produits issus de métathèses croisées ont ainsi été obtenus avec des rendements de 41% à 78% (Schéma 83 – B).

A) Blériot : synthèse de C-alkyl azépanes polyhydroxylés



B) Martin : synthèse de C-alkyl imino-D-xylitol

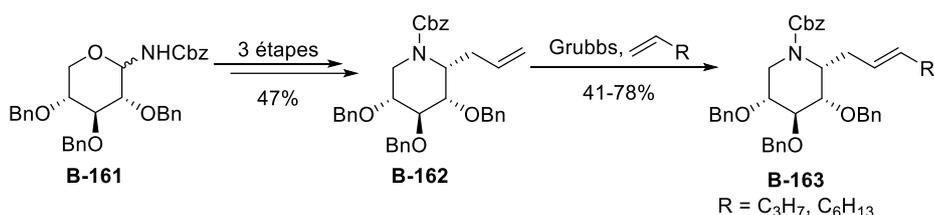


Schéma 83 : Insertion de groupements protecteurs électroattracteurs au cours de la synthèse pour réaliser une métathèse croisée

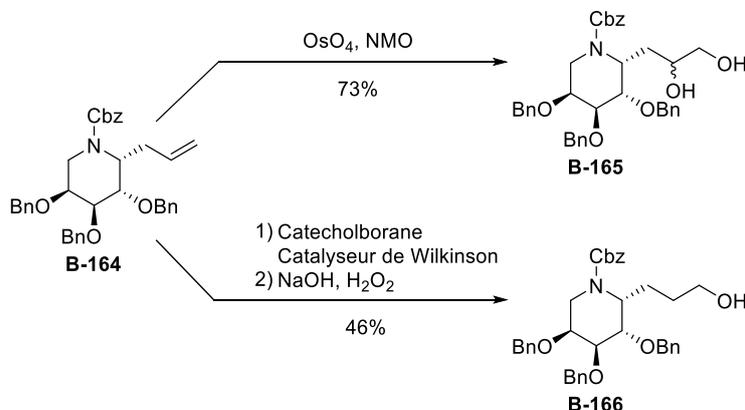
La métathèse croisée est donc un outil très intéressant pour fonctionnaliser la position 1 de C-allyl iminosucres. Outre cette stratégie, diverses réactions d'oxydation de la fonction allyle ont été exploitées.

B.II.4.a.ii. Oxydations

L'équipe de Martin a engagé l'iminosucre **B-164** dans deux réactions d'oxydation différentes. En présence de tétr oxyde d'osmium et de *N*-méthyl morpholine, la double liaison de l'allyle a été dihydroxylée, fournissant le produit **B-165** avec un rendement de 73%. L'hydroboration de cette même fonction en présence de catecholborane et de réactif de Wilkinson a permis de synthétiser le produit mono-hydroxylé **B-166** avec un rendement de 46% (Schéma 84 – A).

Le groupe de Vankar a également soumis le dérivé de l' α -C-allyl-DIJ **B-167** à des réactions similaires¹²⁹. Cette méthode leur a ainsi permis d'obtenir les composés **B-168** et **B-169** avec des rendements respectifs de 81% et 79% (Schéma 84 – B).

A) Martin : dihydroxylation et hydroboration du composé B-164



A) Vankar : dihydroxylation et hydroboration du composé B-167

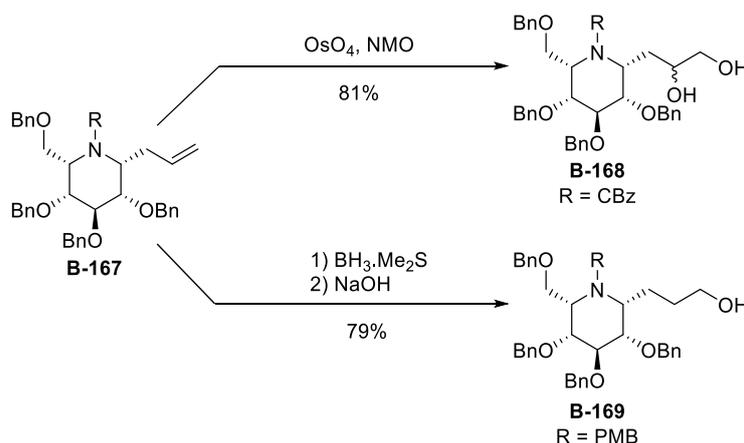


Schéma 84 : Dihydroxylations et hydroborations d'iminosucre C-allyl

Schmidt a décrit l'ozonolyse de l' α -C-allyl-DNJ **B-170** pour l'introduction d'un α -aminoacide en position 1¹³⁰. En présence d'ozone, l'aldéhyde **B-171** a été obtenu puis engagé dans une réaction de Wittig-Horner avec un phosphonate dérivé d'acide α -aminé. Le produit **B-172** a ainsi été obtenu avec un rendement de 57% sur 2 étapes (Schéma 85 – A).

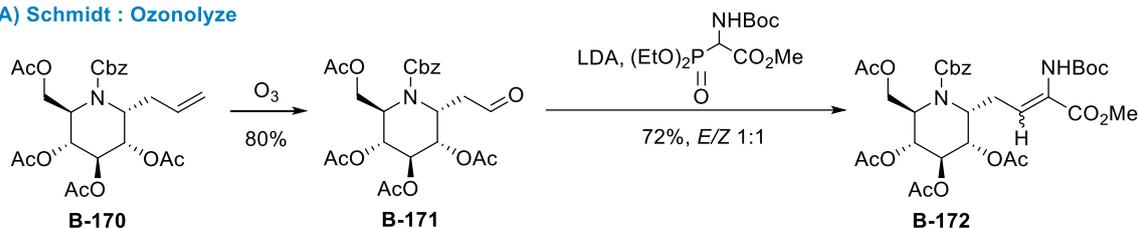
L'équipe de Lazzaroni a rapporté l'hydroformylation de l' α -C-allyl-DNJ **B-076a** en présence d'un complexe de rhodium et de monoxyde de carbone¹³¹. Les aldéhydes **B-173** et **B-174** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 80% et 20% (Schéma 85).

¹²⁹ R. Lahiri, Y. Suman Reddy, S. A. Kulkarni, Y. D. Vankar, *RCS Adv.* **2013**, 3, 23242-23254.

¹³⁰ T. Fuchss, R. R. Schmidt, *Synthesis*, **2000**, 2, 259-264.

¹³¹ R. Lazzaroni, S. Rocchiccioli, A. Iuliano, L. Cipolla, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4054-4057.

A) Schmidt : Ozonolyse



B) Lazzaroni : Hydroformylation

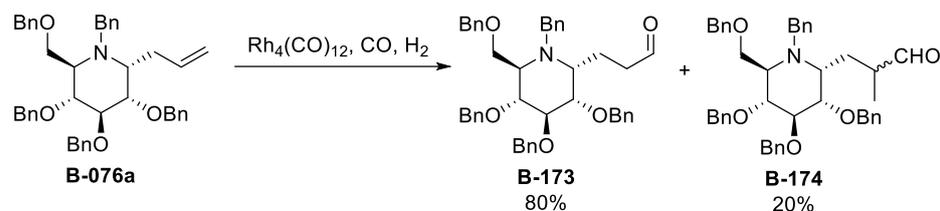
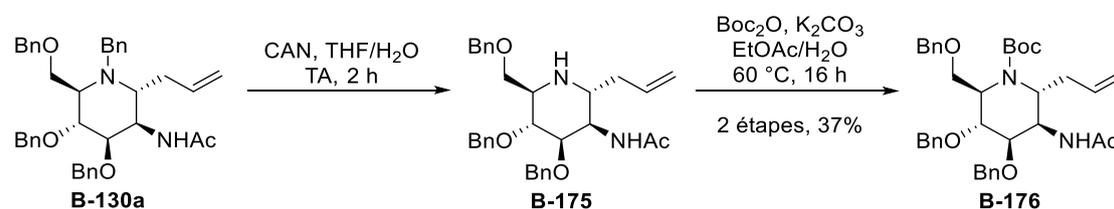


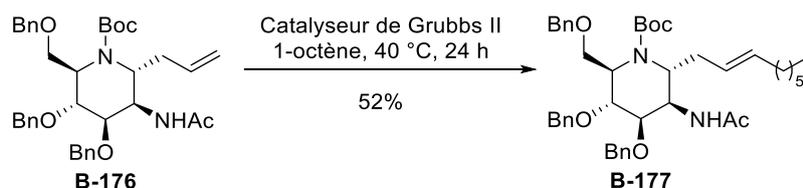
Schéma 85 : Ozonolyse et hydroformylation de C-allyl iminosucres

B.II.4.b. Résultats de métathèses croisées sur les C-allyl iminosucres portant de la diversité moléculaire en position 2

La métathèse croisée n'étant opérationnelle que si l'azote intracyclique est désactivé par un groupement électroattracteur, le 2-acétamido-iminosucre en série D-manno- **B-130a** a été engagé dans une étape de *N*-débenzylation en présence de CAN. L'amine **B-175** ainsi obtenue a été protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle **B-176** avec un rendement de 37% sur 2 étapes (Schéma 86).

Schéma 86 : Protection orthogonale sous forme de carbamate de *tert*-butyle du composé **B-130a**

Ce composé **B-176** a ensuite été engagé dans une réaction de métathèse croisée. En présence de catalyseur de Grubbs de 2^e génération et de 1-octène, le produit **B-177** a été obtenu avec un rendement de 52%.

Schéma 87 : Métathèse croisée du composé **B-176** en présence de 1-octène

Nous avons ainsi pu prouver que la métathèse croisée pouvait être appliquée avec succès à un 2-acétamido-C-allyl iminosucre.

B.II.5. Bilan sur l'introduction de diversité moléculaire

La synthèse du 2-hydroxy-iminosucre **B-086a** par iodo-cycloéthérification débenzylique nous a permis d'introduire plusieurs fonctions en position 2 d'iminosucres C-allyl. La désoxygénation de Barton McCombie a fourni l' α -C-allyl-1,2-déoxy-iminosucre **B-119** avec un rendement de 44%. La fluoration de la position 2 par le DAST a permis d'obtenir l'analogue 2-fluoro iminosucre de conformation D-gluco- avec un rendement de 47%. La position 2 a pu être efficacement épimérisée en présence de L-Selectride.

L'introduction d'un groupement acétamide a été appliquée avec succès en série D-gluco- via une réaction de Mitsunobu, fournissant le composé **B-127a** avec un rendement de 24% sur 3 étapes. En série D-manno-, un autre protocole a été mis au point utilisant la réduction d'une oxime intermédiaire. Le composé **B-130a** a ainsi été obtenu avec un rendement de 25% sur 4 étapes. Après N-débenzylation sélective puis protection de l'amine intracyclique sous forme de carbamate de *tert*-butyle, le C-allyl iminosucre **B-176** a été engagé dans une réaction de métathèse croisée et le 2-acétamido-iminosucre C-glycoside **B-177** portant une longue chaîne carbonée a été obtenu avec un rendement de 19% sur 3 étapes.

Nous avons ainsi mis au point une synthèse divergente permettant l'introduction de diversité moléculaire en position 1 et 2 d' α -C-allyl iminosucres.

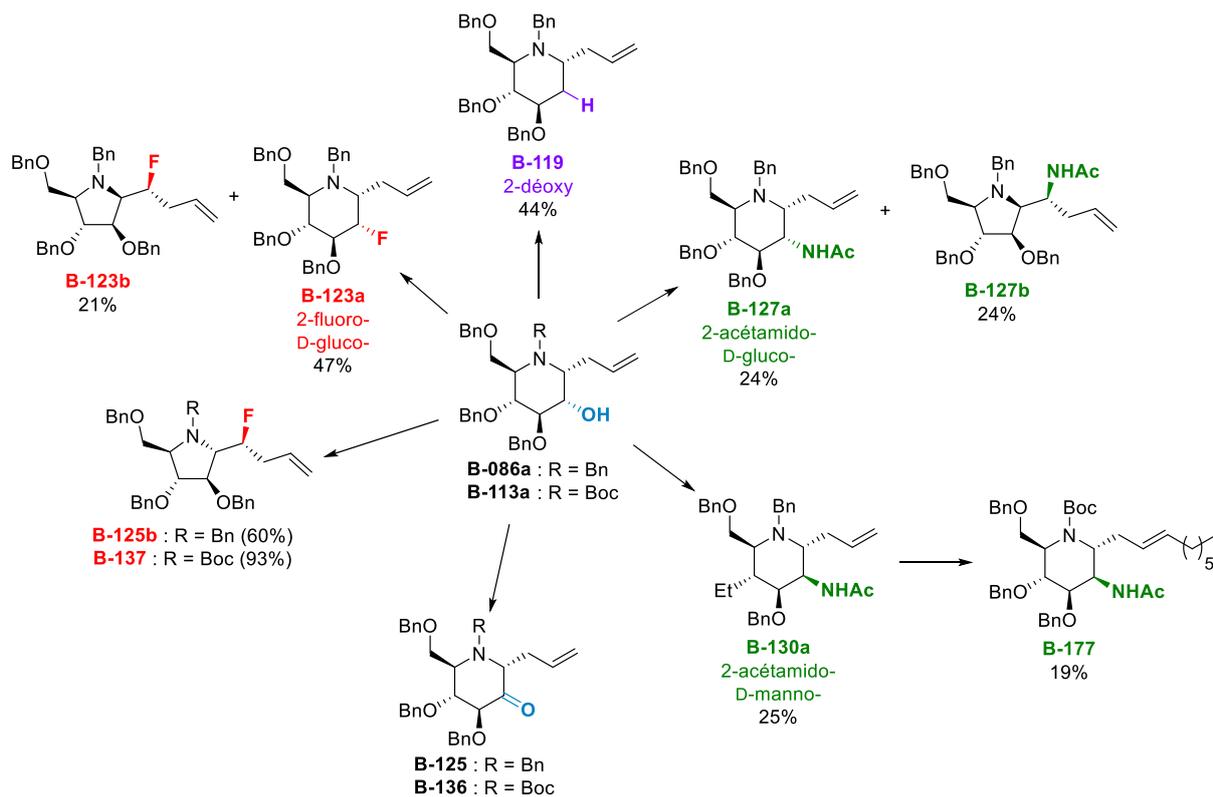


Schéma 88 : Schéma bilan - introduction de diversité moléculaire à partir de 2-hydroxyiminosucres

B.III. Chapitre 3 : Synthèse d'Iminosucres Bicycliques

Grâce à la mise au point de notre méthodologie de *O*-débenzylation régiosélective en position 2 de l' α -C-allyl-DNJ, nous avons eu accès à des 2-céto iminosucres *C*-glycosides comme le dérivé **B-120**. Nous avons souhaité valoriser ce composé et l'utiliser pour la synthèse d'iminosucres inédits.

D'une part, l'acidité du proton H-1 situé en alpha du carbonyle et de l'azote intracyclique pourrait être utilisée pour introduire un carbone électrophile en position 1, donnant accès à des iminosucres di-substitués sur cette position (Schéma 89). D'autre part, l'électrophilie du carbonyle devrait permettre d'introduire un carbone nucléophile en position 2 pour accéder à des iminosucres bicycliques (Schéma 89).

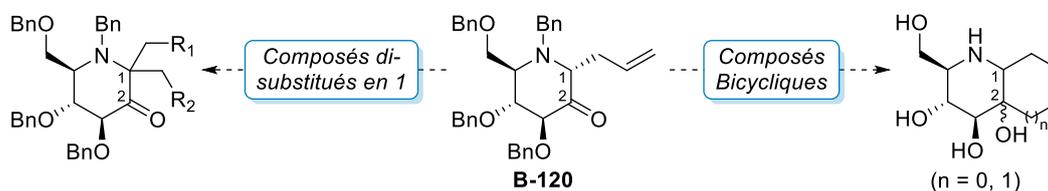


Schéma 89 : Valorisation de la cétone **B-120**

B.III.1. Iminosucres di-substitués en position 1

B.III.1.a. Intérêt des iminosucres di-substitués en position 1

Les iminosucres portant un carbone di-substitué en α de l'azote intracyclique ont montré des profils d'inhibition des glycosidases intéressants.

Les équipes d'Altenbach¹³² et Estevez¹³³ ont ainsi synthétisé l' α -gem-dihydroxyméthyl-pyrrolidine **B-178** qui est un puissant inhibiteur d' α -galactosidase (Figure 18). Les groupes de Fleet et Soengas ont également rapporté la synthèse de l'azépane **B-179** qui a néanmoins montré une inhibition modeste attribuée à une trop grande flexibilité de la molécule (Figure 18)¹³⁴. En série pipéridine, on peut noter les travaux de Dhavale qui a synthétisé l' α -gem-dihydroxyméthyl-pipéridine **B-180** (Figure 18)¹³⁵ qui a montré une activité inhibitrice équivalente à la DNJ sur l' α -glucosidase de riz. Enfin, Davis a publié la synthèse de la pipéridine **B-181** (Figure 18) qui s'est révélée très sélective de l' α -glucosidase

¹³² F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2001**, 3409-3414.

¹³³ J. M. Otero, R. G. Soengas, J. C. Estévez, R. J. Estévez, D. J. Watkin, E. L. Evinson, R. J. Nash, G. W.J. Fleet, *Org. Lett.* **2007**, 9, 623-626.

¹³⁴ (i) J. M. Otero, A. M. Estévez, R. G. Soengas, J. C. Estévez, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, R. J. Estévez, *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 2443-2446. (ii) R. G. Soengas, A. M. Estévez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5190-5196.

¹³⁵ N. J. Pawar, V. Singh Parihar, S. T. Chavan, R. Joshi, P. V. Joshi, S. G. Sabharwal, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7873-7882.

lysosomale humaine ($IC_{50} = 1 \mu M$) avec une inhibition légèrement meilleure que celle de la DNJ ($IC_{50} = 1.4 \mu M$)¹³⁶.

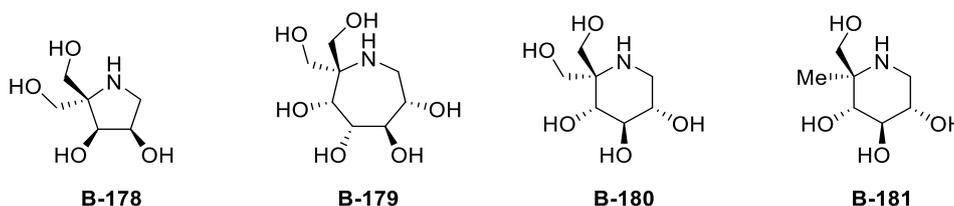


Figure 18 : Iminosucres di-substitués d'intérêt biologique

Une autre application possible des iminosucres di-substitués en position 1 est la synthèse de systèmes *spiro* qui se retrouvent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique¹³⁷. Il existe à ce jour peu de synthèse permettant d'accéder à des iminosucres *spiro*. On peut citer les travaux de l'équipe de Behr qui a synthétisé plusieurs iminosucres spirocyclopropyl en séries pyrrolidine et pipéridine¹³⁸. La pyrrolidine **B-182** (Figure 19) est un inhibiteur puissant et sélectif d' α -L-fucosidase ($IC_{50} = 13 \mu M$). Les spirocyclopropyl-pipéridines **B-183** et **B-184** (Figure 19) ont montré des profils d'inhibition distincts. Tandis que le composé **B-183** est un inhibiteur sélectif d' α -L-fucosidase, le diastéréoisomère **B-184** s'est montré sélectif de l' α -L-rhamnosidase.

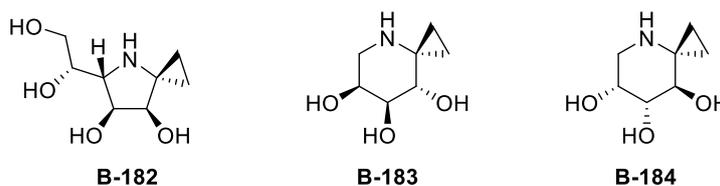


Figure 19 : Iminosucres *spiro*- d'intérêt biologique

B.III.1.b. Objectifs

Nous avons envisagé la synthèse d'iminosucres di-substitués en position 1 et éventuellement d'iminosucres *spiro* à partir des iminosucres **B-120** ou **B-136** protégés sur l'azote par un groupement benzyle ou un groupement Boc respectivement (Schéma 90). L'objectif est d'introduire un second groupement allyle sur la position 1 de façon à obtenir un iminosucre di-C-allyl. Ce dernier devrait ensuite permettre d'obtenir une α -gem-dihydroxyéthyl-pipéridine par oxydation, ou la synthèse de dérivés *spiro* par métathèse cyclisante (Schéma 90).

¹³⁶ M. A. T. Maughan, I. G. Davies, T. D. W. Claridge, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3788-3792.

¹³⁷ Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3673-3682.

¹³⁸ (i) C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Synlett*, **2006**, 2, 223-226. (ii) C. Laroche, J.-B. Behr, J. Szymoniak, P. Bertus, C. Schütz, P. Vogel, A. Plantier-Royon, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4047-4054. (iii) M. S. M. Pearson, N. Floquet, C. Bello, P. Vogel, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8020-8026.

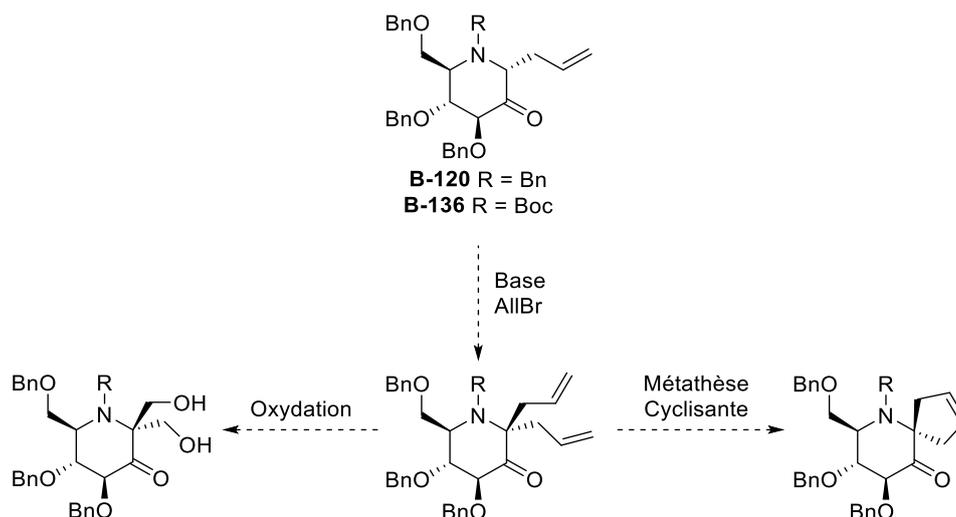


Schéma 90 : Stratégie commune envisagée pour la synthèse d'iminosucres di-substitués en position 1 et d'iminosucres spiro

B.III.1.c. Résultats

Afin d'obtenir un iminosucre bis-C-allyl, la cétone **B-120** a été mise en réaction en présence de *tert*-butanolate de potassium et de bromure d'allyle à -78 °C dans le THF. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince n'a montré aucune consommation du substrat après 2 heures à -78 °C. En remontant peu à peu la température de -78 °C à 0 °C en 6 heures, la formation lente d'un produit moins polaire a été observée. Une analyse par spectrométrie de masse a montré l'absence du produit **B-185** attendu et la formation d'un produit inconnu vraisemblablement issu de l'élimination d'un groupement benzyloxy. L'analyse du spectre RMN ¹H a en effet révélé la présence d'un proton éthylénique sous la forme d'un doublet à 5.67 ppm et de seulement deux O-CH₂ benzyliques à 4.80 et 4.35 ppm (Figure 20 – A). Le spectre RMN ¹³C a confirmé la présence d'un carbone éthylénique à 115.5 ppm, des deux O-CH₂-Ph à 73.4 et 69.9 ppm et du N-CH₂-Ph à 51.9 ppm (Figure 20 – B). Un carbone quaternaire à 148.5 ppm appuie également la perte d'un éther benzyloxy et la formation d'une double liaison sur le squelette de l'iminosucre.

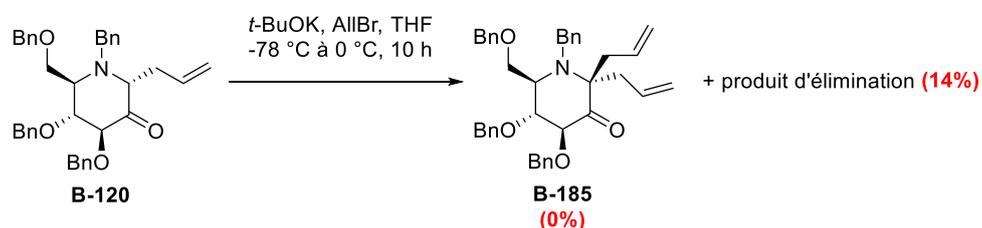


Schéma 91 : Essai d'allylation de la position 1 sur la cétone **B-120** en présence de *tert*-butanoate de potassium et de bromure d'allyle

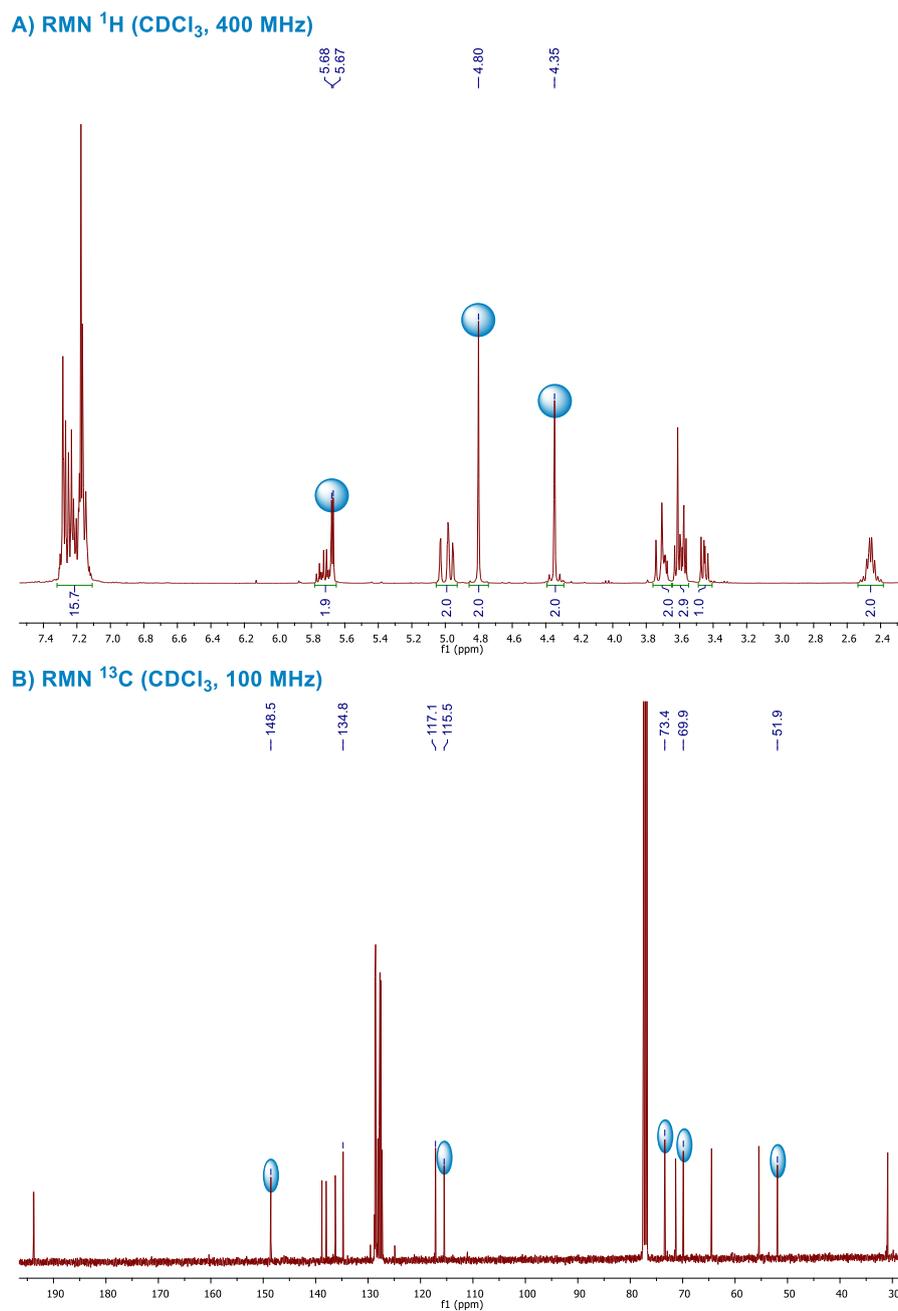
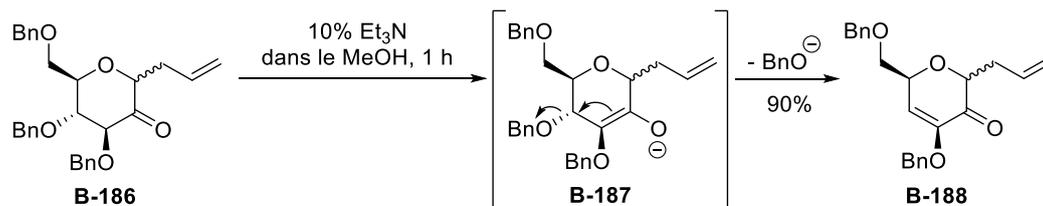


Figure 20 : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit inconnu

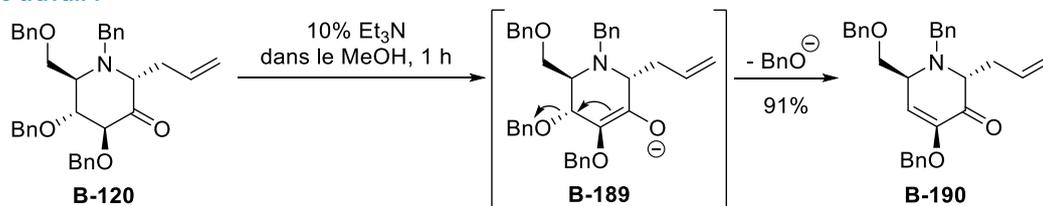
Une élimination similaire a été observée par le groupe de Zou sur le C-allyl-glycoside **B-186**¹³⁹. En présence de triéthylamine à 10% dans le méthanol, le produit de β -élimination **B-188** a été isolé avec un rendement de 90%. L'application des mêmes conditions à notre α -C-allyl-iminosucre **B-120** a permis de confirmer la formation du composé **B-190** lors de l'essai de réaction d'allylation précédente. Le produit de β -élimination **B-190** identique au produit d'élimination précédemment obtenu a été isolé avec un rendement de 91% (Schéma 92).

¹³⁹ W. Zou, Z. Wang, E. Lacroix, S.-H. Wu, H. J. Jennings, *Carbohydr. Res.* **2001**, 334, 223-231.

Littérature : Zou



Ce travail :

Schéma 92 : β -élimination du groupement 4-OBn lors du traitement par la triéthylamine à 10% dans le méthanol

Ce produit d'élimination est vraisemblablement issu de la formation de l'énolate thermodynamique **B-189**. Nous avons donc cherché à favoriser la formation de l'énolate cinétique en utilisant une base encombrée à basse température. Les conditions classiquement utilisées (bis(triméthylsilyl)amidure de lithium à -78 °C) pour la formation de ce genre d'énolates¹⁴⁰ ont été appliquées à notre cétone **B-120** mais aucune réaction n'a été observée à -78 °C. En augmentant la température du milieu réactionnel jusqu'à -20 °C, seul le produit d'élimination **B-190** a été formé. Ces conditions ont aussi été appliquées à la cétone **B-136** portant un groupement Boc mais ont donné des résultats similaires (Schéma 93).

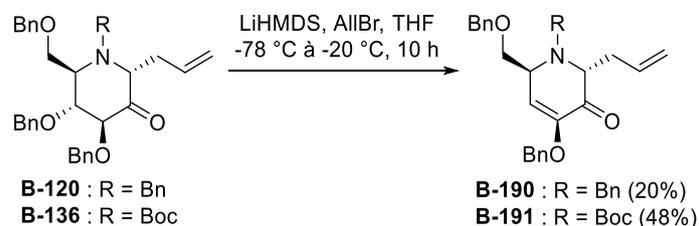
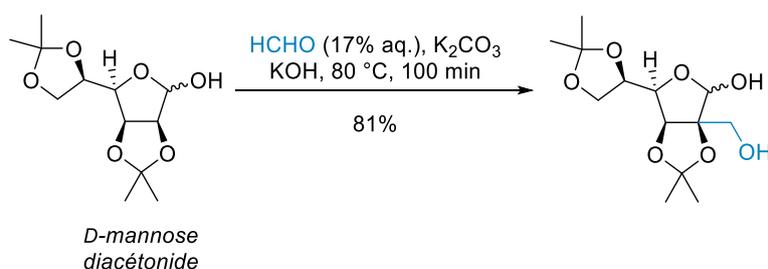


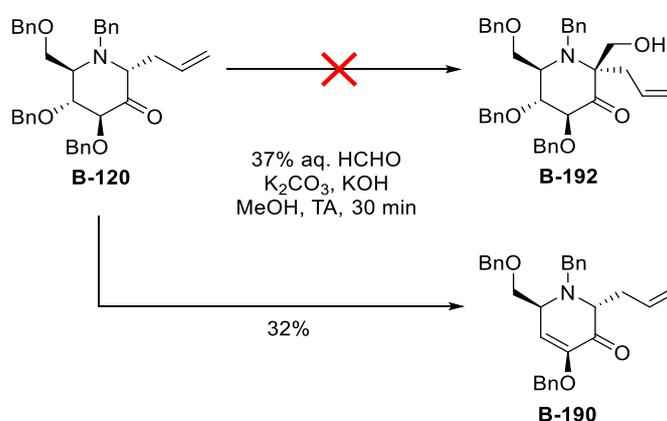
Schéma 93 : Essai d'allylation de la position 1 par formation d'un énolate cinétique en présence de LiHMDS

En parallèle, nous nous sommes intéressés à la condensation du formaldéhyde décrite par Wu¹⁴¹ sur le D-mannose diacétonide (Schéma 94) pour accéder à un iminosucre disubstitué en position 1 portant un groupement allyle et un groupement hydroxyéthyl.

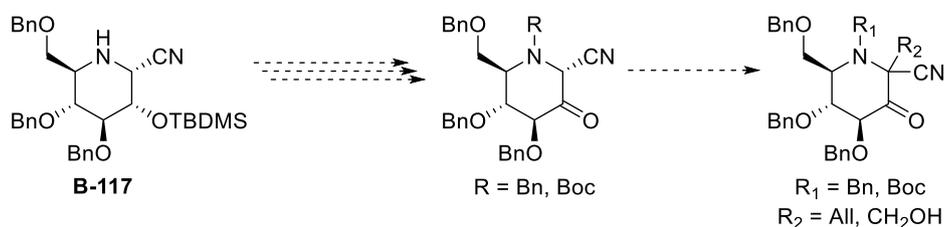
¹⁴⁰ V. S. Tiwari, R. Murugula, S. R. Yadav, W. Haq, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 865-871.¹⁴¹ D.-X. Tan, J. You, M.-R. Xu, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6792-6794.

Schéma 94 : Condensation du formaldéhyde sur le *D*-mannose diacétonide

La cétone **B-120** a été mise en présence de formaldéhyde aqueux, de carbonate de potassium et d'hydroxyde de potassium mais n'a pas fourni le produit **B-192** escompté. De nouveau, seul le produit d'élimination **B-190** a été isolé avec un rendement de 32% (Schéma 95).

Schéma 95 : Essai de condensation du formaldéhyde sur la cétone **B-120**

L'iminosucre **B-120** n'est donc pas adapté à l'introduction d'un substituant carboné supplémentaire sur le carbone 1, les essais n'ayant mené qu'au produit de β -élimination **B-190**. Une alternative potentielle pour obtenir des iminosucres di-substitués en position 1 serait d'utiliser l' α -cyano-DNJ **B-117** synthétisée précédemment par hydrozirconation. Après déprotection du groupement silylé en position 2 et oxydation de l'alcool généré, la présence du nitrile sur le carbone 1 devrait rendre le proton anomérique plus acide, de façon à favoriser l'introduction d'un substituant électrophile sur ce dernier (Schéma 96). Cette étude n'a pas été réalisée faute de temps.

Schéma 96 : Alternative envisagée pour l'introduction d'un substituant carboné en position 1 à partir de l' α -cyano-DNJ **B-117**

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de nouveaux iminosucres bicycliques, cette fois par introduction d'un nucléophile sur la position 2 de la cétone **B-120**.

B.III.2. Synthèse d'iminosucres bicycliques inédits

B.III.2.a. Généralités

Les iminosucres bicycliques d'origine naturelle peuvent être classés en trois catégories (Figure 21)¹⁴² :

- Les indolizidines constituées d'un cycle à 5 chaînons fusionné avec un cycle à 6 chaînons.
- Les pyrrolizidines constituées de deux cycles à 5 chaînons fusionnés.
- Les nortropanes constitués d'un cycle à 5 chaînons fusionné avec un cycle à 6 chaînons sur les carbones vicinaux de l'azote.

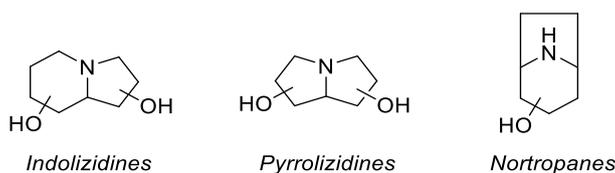


Figure 21 : Classification des iminosucres bicycliques

Les premiers iminosucres bicycliques naturels isolés et identifiés ont été les indolizidines swainsonine¹⁴³ et castanospermine¹⁴⁴ (Figure 22) respectivement extraites des plantes toxiques *Swainsonina canescens* et *Castanospermum australe*. En série pyrrolizidine, l'alexine extraite d'*Alexa leiopetala* et l'australine extraite de *Castanospermum Australe* (Figure 22) ont été découvertes à la fin des années 80. La dernière classe d'iminosucres bicycliques, les nortropanes, a été identifiée par Nash¹⁴⁵ avec l'isolation des calystegines A₃ et B₂ des tubercules de pommes de terre.

¹⁴² N. Asano, *Glycoscience, Chemistry and Chemical Biology*, 2nd Ed. **2008**, 1887-1911.

¹⁴³ S. Colegate, P. Dorling, C. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264.

¹⁴⁴ L. D. Hohenschutz, E. A. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.

¹⁴⁵ R. J. Nash, M. Rothschild, E. A. Porter, A. A. Watson, R. D. Waigh, P. G. Waterman, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1281-1283.

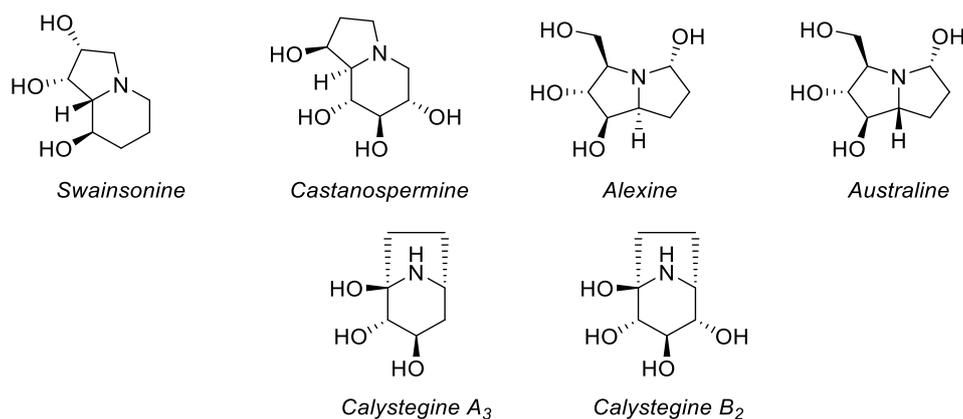


Figure 22 : Iminosucres bicycliques naturels

L'intérêt des iminosucres bicycliques réside dans leur capacité à inhiber spécifiquement et de façon puissante certaines glycosidases du fait d'une conformation bloquée qui oriente les hydroxyles présents sur les cycles de façon très précise. Les travaux d'Asano au début des années 2000 ont par exemple permis d'isoler plusieurs pyrrolizidines de *Muscari armeniacum* (Hyacinthaceae)¹⁴⁶ et de *Castanospermum australe*¹⁴⁷. Les auteurs ont ainsi mis en évidence la sélectivité des hyacinthacines A₂ et A₃ pour l'amyloglucosidase et celle de la 2,3-diepi-australine pour l' α -L-fucosidase (Figure 23).

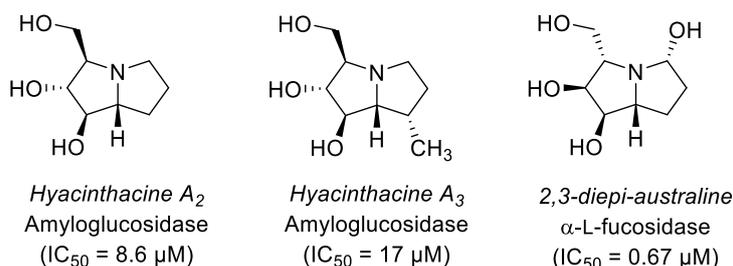


Figure 23 : Structure de 3 pyrrolizidines possédant une activité inhibitrice intéressante

Parmi les indolizidines, l'un des produits les plus prometteurs est le Celgovisir, une prodrogue de la castanospermine. Ce puissant inhibiteur de l' α -glucosidase du réticulum endoplasmique a été jusqu'en en phase II d'essais cliniques pour le traitement des infections virales (hépatite C, SIDA, dengue)¹⁴⁸. Plus récemment, l'équipe de Dhavale a publié la synthèse et l'évaluation biologique de plusieurs indolizidines. Les auteurs ont notamment obtenu une indolizidone possédant une très forte

¹⁴⁶ N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 1-8.

¹⁴⁷ A. Kato, E. Kano, I. Adachi, R. J. Molyneux, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, M. R. Wormald, H. Kizu, K. Ikeda, N. Asano, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 325-331.

¹⁴⁸ (i) K. Whitby, D. Taylor, D. Patel, P. Ahmed, A. Stanley Tyms, *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, 15, 141-151. (ii) A. P.S. Rathore, P. N. Paradkar, S. Watanabe, K. Hin Tan, C. Sung, J. E. Connolly, J. Low, E. E. Ooi, S. C. Vasudevan, *Antiviral Res.* **2011**, 92, 453-460. (iii) J. G. Low, C. Sung, L. Wijaya, Y. Wei, A. P.S. Rathore, S. Watanabe, B. H. Tan, L. Toh, L. Tee Chua, Y. Hou, A. Chow, S. How e, W. Ki Chan, K. Hin Tan, J. S. Chung, B. P. Cherng, D. C. Lye, P. A. Tambayah, L. Ching Ng, J. Connolly, M. L. Hibberd, Y. Sin Leo, Y. Bun Cheung, E. E. ooi, S. G. Vasudevan, *Lancet Infect. Dis.* **2014**, 14, 706-715.

capacité inhibitrice d' α -mannosidase et des propriétés immuno-stimulatrices intéressantes pour des applications antitumorales (Figure 24)¹⁴⁹.

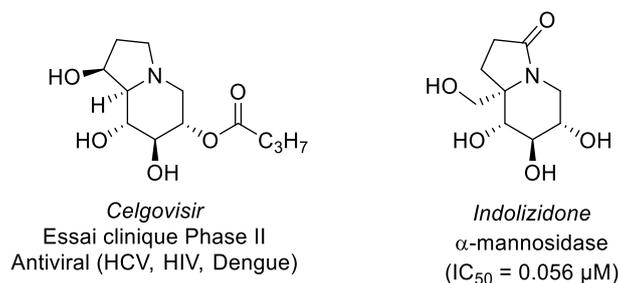


Figure 24 : Indolizidines d'intérêt biologique

Les nortropanes polyhydroxylés sont quant à eux connus pour leur activité régulatrice des glycosidases intestinales¹⁵⁰. Récemment, les équipes de Kato et Hirono ont mis au point la synthèse d'un dérivé de la calystégine B₂ (Figure 25). L'évaluation biologique de ce nortropane de synthèse a montré une forte inhibition des enzymes responsables de la digestion des sucres. Cette molécule est un candidat pour le traitement du diabète de type 2 (Figure 25)¹⁵¹.

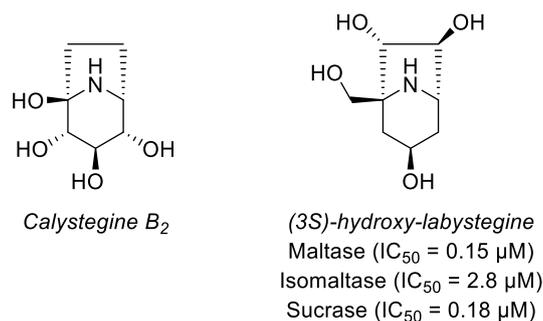


Figure 25 : Nortropanes d'intérêt biologique

B.III.2.b. Objectifs

Notre objectif est d'obtenir de nouveaux iminosucres bicycliques analogues de la DNJ et DMJ dont l'azote est libre et dont les conformations ¹C₄ ou ⁴C₁ sont figées par la présence du deuxième cycle (Schéma 97). Ces analogues non-modifiés pourraient conduire à de nouvelles sélectivités vis-à-vis des glycosidases.

La synthèse de ces iminosucres bicycliques inédits a été envisagée à partir de la cétone **B-120**, par alkylation du carbonyle (AlIMgBr ou VinylMgBr) puis métathèse des diènes ainsi obtenus. Après

¹⁴⁹ N. J. Pawar, V. S. Parihar, A. Khan, R. Joshi, D. D. Dhavale, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7820-7832.

¹⁵⁰ M. S. J. Simmonds, G. C. Kite, E. A. Porter, *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, **1999**, 8-30, Ed. By A. Stuetz, Wiley.

¹⁵¹ A. Kato, Z.-L. Zhang, H.-Y. Huang, Y.-M. Jia, C.-Y. Yu, K. Kinami, Y. Hirokami, Y. Tsuji, I. Adachi, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, J. Koseki, I. Nakagome, S. Hirono, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4501-4515.

déprotection ou dihydroxylation puis déprotection, les bicycles cibles devraient être obtenus en séries D-gluco- et D-manno- (Schéma 97).

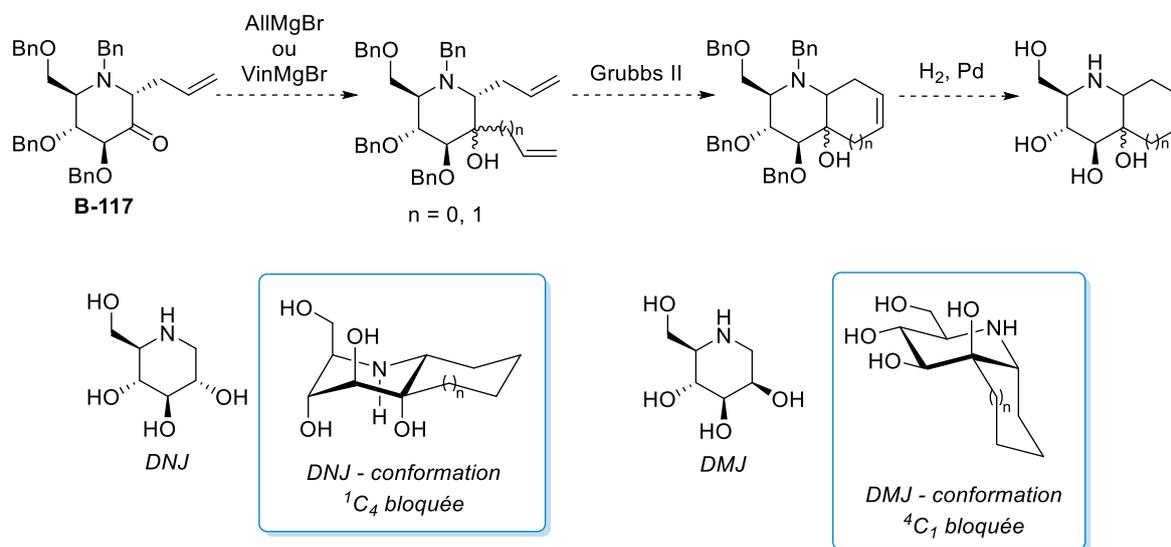


Schéma 97 : Voie de synthèse envisagée pour obtenir des nouveaux iminosucres bicycliques

B.III.2.c. Résultats

B.III.2.c.i. Octahydroquinolines polyhydroxylées

L'introduction d'un groupement allyle sur l'iminosucre **B-120** a été réalisée en appliquant la méthode développée par Vankar sur les C-glycosides¹⁵². En présence de bromure d'allyle magnésien à -78 °C, les composés **B-193a** et **B-193b** de configuration respective D-manno- et D-gluco- ont été obtenus avec un rendement de 78% et un ratio diastéréoisomérique de 1:1 (Schéma 98).

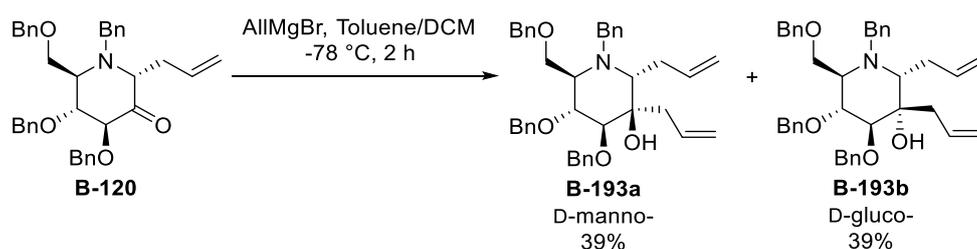


Schéma 98 : Alkylation en position 2 de la cétone **B-120**

Une expérience RMN NOESY a permis de confirmer la configuration D-manno- du produit **B-193a**. L'effet NOE observé entre le proton H-3 et les protons allyliques H-1''a et H-1''b confirme la position en dessous du cycle de l'allyle en position 2. Cette configuration est également confirmée par

¹⁵² V. Ramana Doddi, P. K. Kancharla, Y. Suman Reddy, A. Kumar, Y. D. Vankar, *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 606-612.

l'effet NOE observé entre les protons allyliques H-1' et H-1'' compatible avec l'orientation 1,2-*cis* des deux groupements allyliques (Figure 26).

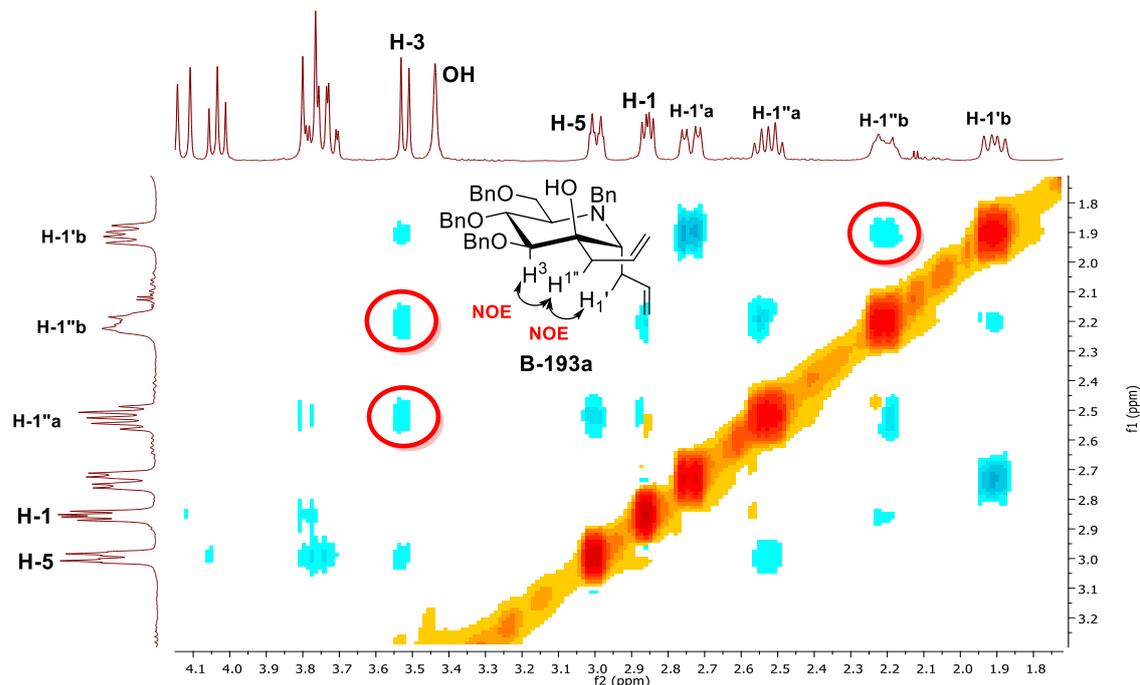


Figure 26 : RMN NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) du composé **B-193a**

Les deux composés *bis*-allyl **B-193a** et **B-193b** ont ensuite été engagés dans une réaction de métathèse cyclisante en présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2^e génération. Le bicyclic **B-194a** de configuration D-manno- a ainsi été obtenu avec un rendement de 89% (Schéma 99). La large constante de couplage $J_{3,4}$ mesurée à 9.5 Hz a confirmé l'orientation *trans*-diaxiale des protons H-3 et H-4 et la conformation 4C_7 bloquée du bicyclic. Une hydrogénolyse a ensuite permis de déprotéger totalement le bicyclic, fournissant quantitativement le composé **B-195a** sous forme de chlorhydrate.

Configuration D-manno-

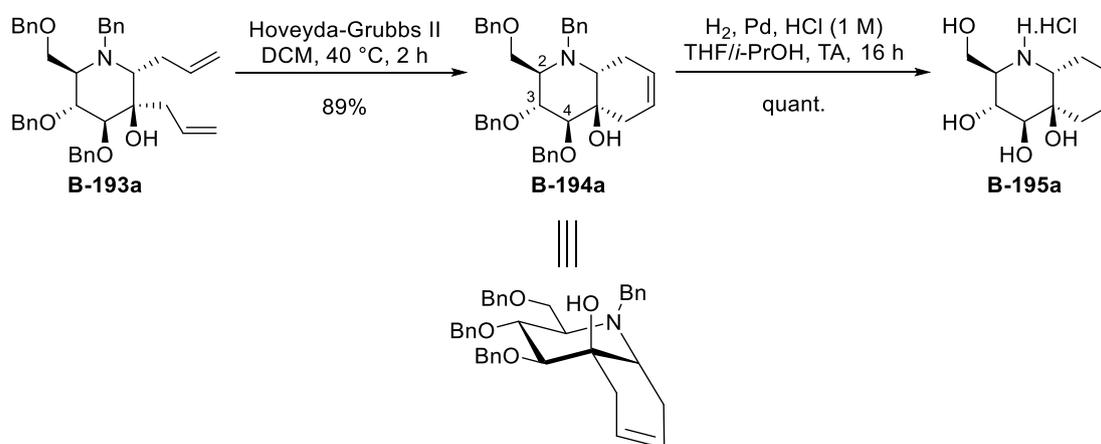


Schéma 99 : Synthèse de l'iminosucre bicyclique **B-195a**

Le même protocole appliqué au dérivé **B-193b** de configuration D-gluc- a permis d'obtenir le bicyclic **B-194b** avec un rendement de 87%. La petite constante de couplage $J_{3,4}$ mesurée à 2.3 Hz suggère alors une position relative *trans*-diéquatoriale des protons H-3 et H-4 et une conformation 1C_4 dans laquelle tous les substituants oxygénés du cycle sont en position axiale. Cette conformation a été confirmée sans équivoque par l'analyse cristallographique du composé déprotégé **B-195b**, montrant l'orientation axiale des hydroxyles et la conformation 4C_1 (Schéma 100).

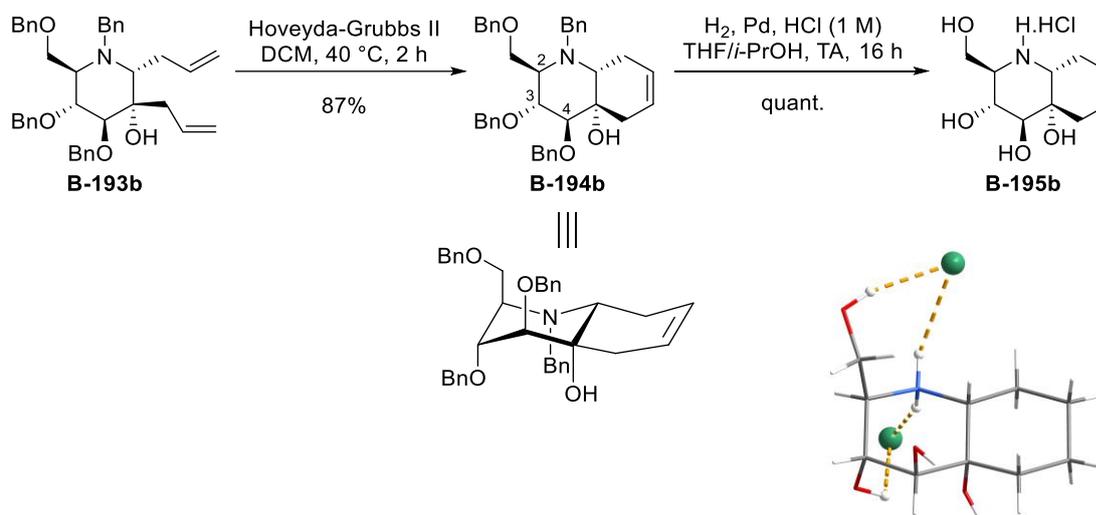


Schéma 100 : Synthèse de l'iminosucre bicyclique **B-195b**

La double liaison des bicyclics **B-194a** et **B-194b** a également été dihydroxylée afin d'accéder à des composés plus hydrophiles. En présence de tétraoxyde d'osmium, de *N*-Me-morpholine-*N*-oxyde, et d'acide citrique, les produits **B-196a** et **B-196b** dihydroxylés de configuration D-manno- ont été obtenus avec des rendements respectifs de 22% et 39% à partir du dérivé **B-194a** (Schéma 101). Un effet NOE observé entre les protons H-8a et H-7 du composé **B-196a** a permis de déterminer la configuration des deux nouveaux centres asymétriques créés et d'en déduire la stéréochimie (Figure 27). L'hydrogénolyse finale des bicyclics **B-196a** et **B-196b** a fourni les iminosucres hexahydroxylés **B-197a** et **B-197b** quantitativement.

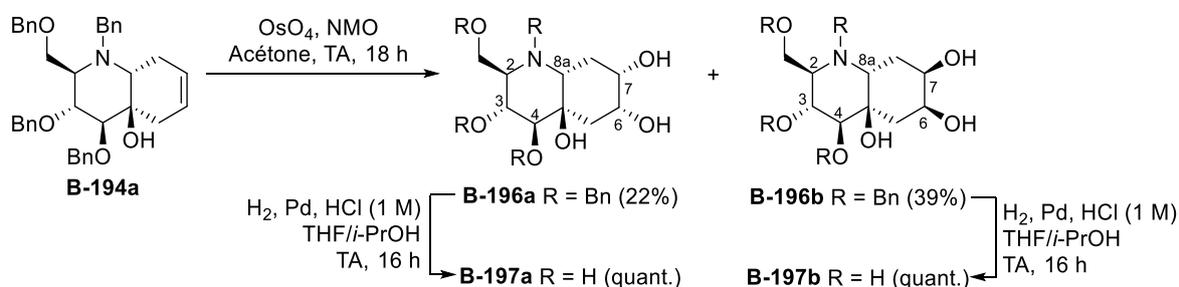


Schéma 101 : Dihydroxylation du bicyclic **B-194a** de configuration D-manno-

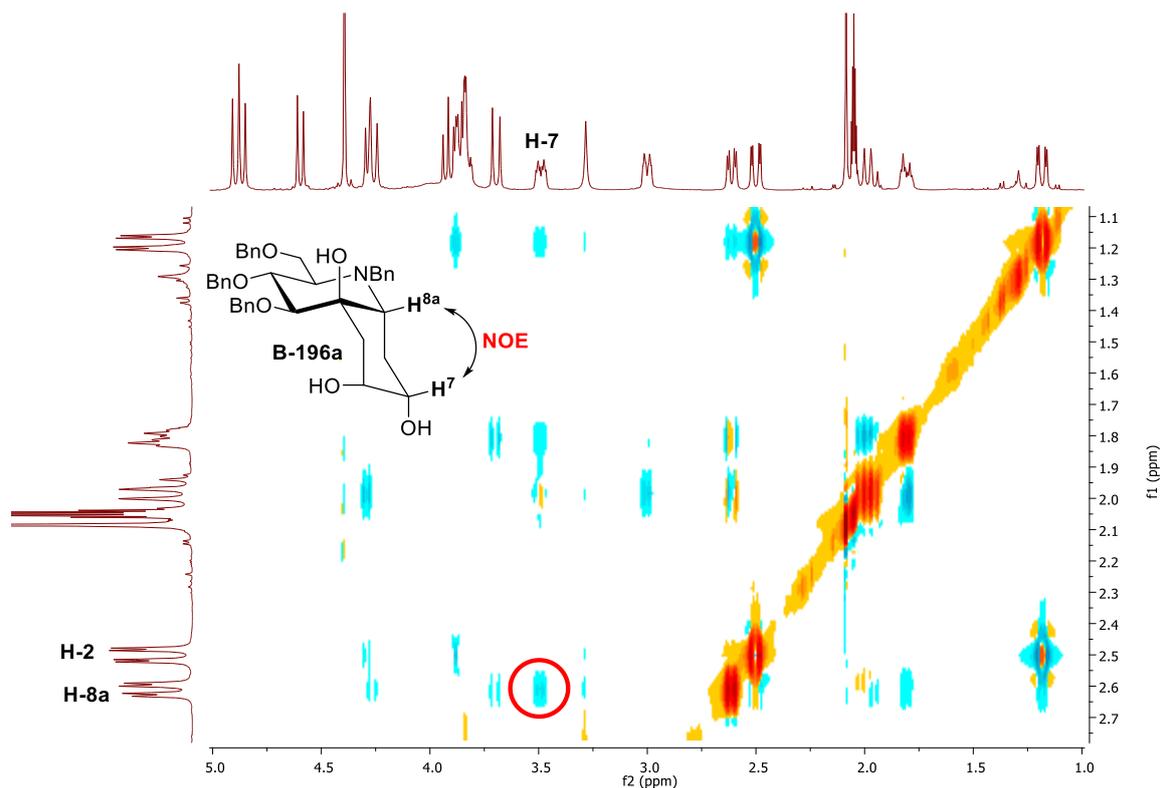


Figure 27 : RMN NOESY (400 MHz, acetone-d₆) du bicyclic polyhydroxylé **B-196a**

La même séquence a été appliquée au bicyclic **B-194b** de configuration D-gluco-. Les produits dihydroxylés **B-198a** et **B-198b** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 19% et 35% (Schéma 102). Une expérience RMN NOESY a mis en évidence la proximité spatiale des protons H-8a et H-7 du composé **B-198a**, permettant de définir la configuration relative des carbones C-7 et C-6 (Figure 28). Une hydrogénolyse finale a fourni les produits **B-199a** et **B-199b** quantitativement en une seule étape.

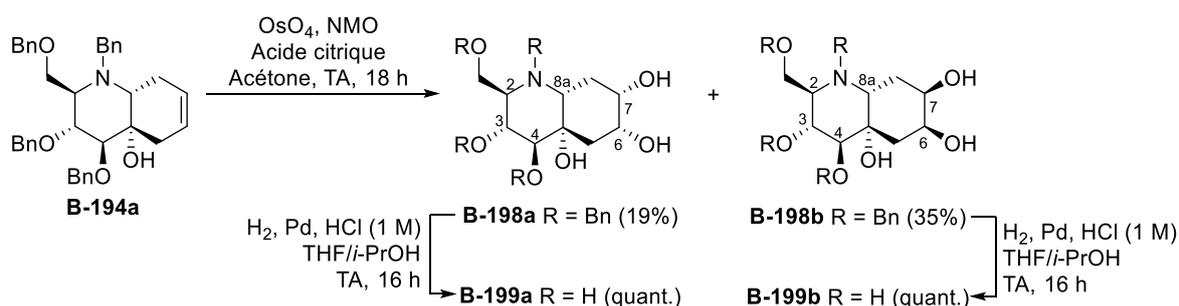


Schéma 102 : Dihydroxylation du bicyclic **B-194b** de configuration D-gluco-

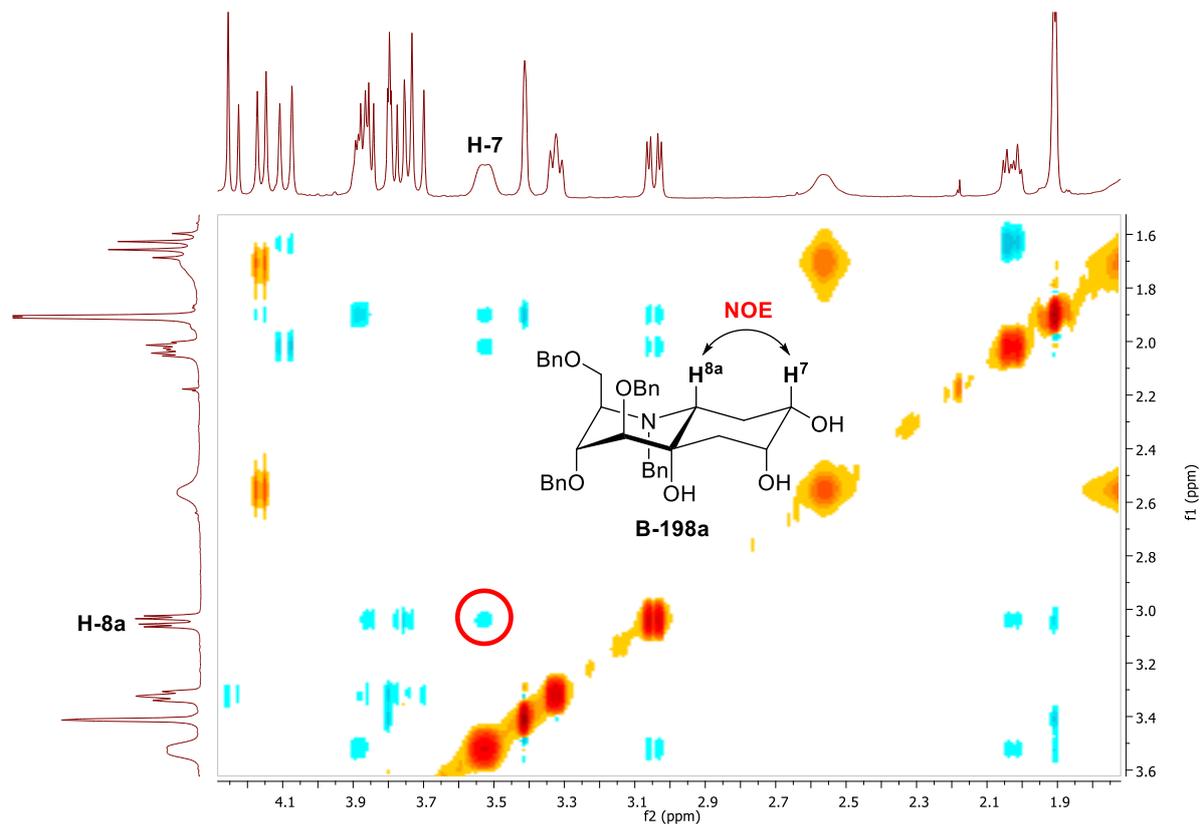
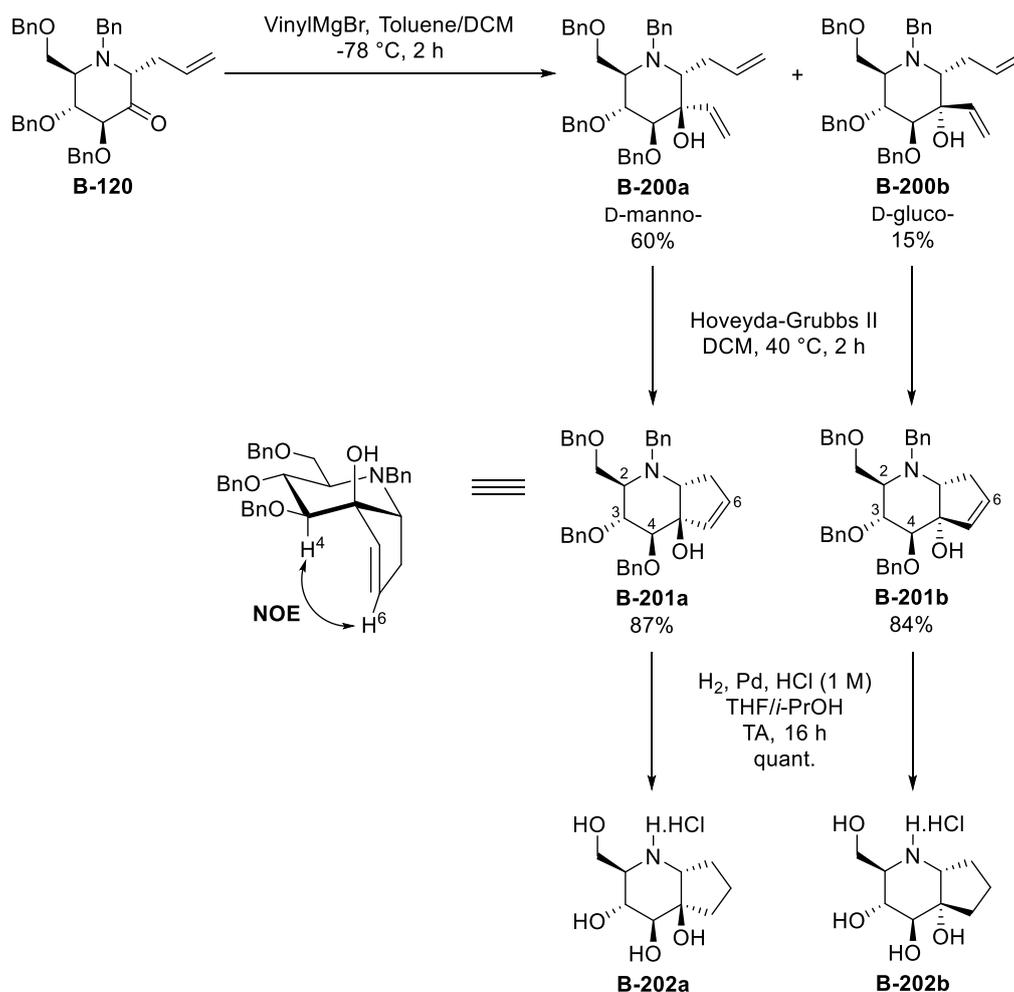


Figure 28 : RMN NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) du bicyclic polyhydroxylé **B-198a**

B.III.2.c.ii. Octahydrocyclopenta[b]pyridines polyhydroxylées

Afin de synthétiser des iminosucres bicycliques constitués de deux cycles à 6 et 5 chaînons fusionnés, nous avons introduit un groupement vinyle sur la position 2. En présence de bromure de vinyle magnésien, les produits **B-200a** de configuration D-manno- et **B-200b** de configuration D-gluco- ont été obtenus avec des rendements respectifs de 60% et 15% (Schéma 103). Bien que l'étude des spectres RMN de ces composés n'ait pas permis de conclure sur la configuration du carbone 2 à cette étape, leur stéréochimie a été confirmée après l'étape de métathèse cyclisante. En présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2^e génération, les structures bicycliques **B-201a** et **B-201b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 87% et 84%. L'observation d'un effet NOE entre le proton H-4 et le proton éthylénique H-6 a permis de déduire la configuration D-manno- du produit **B-201a** et par conséquent une configuration D-gluco- pour le composé **B-201b**. Leur hydrogénolyse a fourni quantitativement les iminosucres bicycliques **B-202a** et **B-202b** (Schéma 103).

Schéma 103 : Synthèse des iminosucres bicycliques **B-180a** et **B-180b**

Des essais de dihydroxylation menés sur les dérivés **B-201a** et **B-201b** dans les conditions précédemment appliquées aux octahydroquinolines n'ont pas permis d'isoler les produits désirés. L'augmentation de la température de réaction (40 °C) ou du nombre d'équivalents de tétraoxyde d'osmium a conduit à la dégradation des substrats et aucun produit n'a été récupéré.

B.III.2.d. Tests biologiques

Les iminosucres bicycliques synthétisés ont été testés *in vitro* sur un panel de 16 glycosidases par le groupe du Pr. A. Kato (University of Toyama – Japon).

De manière générale, l'introduction du deuxième cycle conduit à des inhibitions inférieures par rapport aux 1-déoxy iminosucres parents DMJ et DNJ (Tableau 7 et Tableau 8 – $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$).

On peut tout de même noter qu'en série D-manno-, les bicycles **B-202a** et **B-195a** montrent l'inhibition d'une β -glucosidases et d'une β -galactosidase, activité absente chez la DMJ (Tableau 7).

On peut également remarquer que la diminution de la taille du 2^e cycle de 6 à 5 chaînons augmente le nombre de glycosidases affectées par l'iminosucre (Tableau 7) :

- 5 glycosidases pour **B-202a** (bicycle 6+5 chaînons) : α -glucosidase (Rice), β -glucosidase (Bovine liver, Human lysosome), β -galactosidase (Bovine liver), β -glucuronidase (*E. coli*).
- 2 glycosidases pour **B-195a** (bicycle 6+6 chaînons) : β -glucosidase (Bovine liver), β -galactosidase (Bovine liver).

Dans le cas de la β -glucosidase (Bovine liver), la réduction de la taille du 2^e cycle a également augmenté l'activité inhibitrice de l'iminosucre (IC_{50} = 313 μ M pour **B-202a** contre 612 μ M pour **B-195a**). L'introduction des groupements hydroxyles sur le deuxième cycle à 6 chaînons n'a eu que peu d'effet.

En série D-gluco-, les inhibitions mesurées ne sont pas meilleures que celles de la DNJ. Là encore, la réduction de la taille du cycle augmente le nombre de glycosidases inhibées (Tableau 8) :

- 5 glycosidases pour **B-202b** (bicycle 6+5 chaînons) : α -glucosidase (Rice), β -glucosidase (Bovine Liver, Human lysosome), α -galactosidase (Coffee beans), β -galactosidase (Bovine liver).
- 2 glycosidases pour **B-195b** (bicycle 6+6 chaînons) : β -glucosidase (Bovine liver), β -galactosidase (Bovine liver).

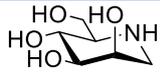
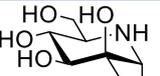
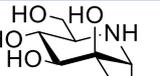
L'activité inhibitrice de l'iminosucre vis-à-vis de la β -glucosidase (Bovine liver) a également été augmentée par la réduction de la taille du deuxième cycle (IC_{50} = 298 μ M pour **B-202b** contre 1419 μ M pour **B-195a**) et de la β -galactosidase du foie bovin (IC_{50} = 359 μ M pour **B-202b** contre 975 μ M pour **B-195b**).

On peut néanmoins remarquer une certaine sélectivité des octahydroquinolines hexhydroxylées **B-199a** et **B-199b** pour l' α -L-rhamnosidase avec des IC_{50} respectifs de 114 et 196 μ M (Tableau 8). Le composé **B-199a** ne présentant que très peu d'activité sur les autres glycosidases testées, il semble particulièrement sélectif de cette enzyme. L' α -L-rhamnosidase est impliquée dans la première phase de l'invasion bactérienne vis-à-vis d'une cellule hôte¹⁵³ et dans l'hydrolyse des rhamnogalacturonans, des immunomodulateurs augmentant la cytotoxicité des lymphocytes NK¹⁵⁴. Les inhibiteurs spécifiques de cette enzyme sont des agents thérapeutiques potentiels pour le traitement des infections bactériennes et du cancer.

¹⁵³ (i) J. E. Chua, P. A. Manning, R. Morona, *Microbiology*, **1999**, 145, 1649-1659. (ii) R. Wollin, U. Eriksson, A. A. Lindberg, *J. Virol.* **1981**, 38, 1025-1033. (iii) M. Mavris, P. A. Manning, R. Morona, *Mol. Microbiol.* **1997**, 26, 939-950.

¹⁵⁴ (i) E. A. Mueller, F. A. Anderer, *Immunopharmacology*, **1990**, 19, 69-77. (ii) H.-G. Zhu, T. M. Zollner, A. Klein-Franke, F. A. Anderer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1994**, 120, 383-388.

Tableau 7 : Concentration d'iminosucres bicycliques de configuration D-manno- donnant 50% d'inhibition sur un panel de glycosidases

					
	IC_{50} (μM)				
Enzymes	DMJ	B-202a	B-195a	B-197a	B-197b
<i>α-glucosidase</i>					
Rice	NI	1050	NI	967	564
Rat intestinal maltase	NI	NI	NI	NI	NI
Yeast	NI	NI	NI	NI	NI
<i>β-glucosidase</i>					
Almond	NI	NI	NI	NI	NI
Bovine liver	NI	313	612	NI	NI
Human lysosome	NI	426	ND	NI	592
<i>α-galactosidase</i>					
Coffee beans	NI	NI	NI	NI	572
<i>β-galactosidase</i>					
Bovine liver	NI	271	229	NI	1301
<i>α-mannosidase</i>					
Jack bean	803	NI	NI	NI	NI
<i>β-mannosidase</i>					
Snail	NI	NI	NI	NI	NI
<i>α-L-fucosidase</i>					
Bovine kidney	354	NI	NI	NI	703
<i>Trehalase</i>					
Porcine kidney	NI	NI	NI	NI	NI
<i>Amyloglucosidase</i>					
<i>A. Niger</i>	NI	NI	NI	NI	NI
<i>α-L-rhamnosidase</i>					
<i>P. decubens</i>	NI	NI	NI	NI	196
<i>β-glucuronidase</i>					
<i>E. coli</i>	NI	542	NI	NI	477
Bovine liver	NI	NI	NI	NI	NI

(NI = pas d'inhibition à 1000 μM – ND = non-déterminé)

Tableau 8 : Concentration d'iminosucres bicycliques de configuration D-gluco- donnant 50% d'inhibition sur un panel de glycosidases

IC_{50} (μM)					
Enzymes	DNJ	B-202b	B-195b	B-199a	B-199b
<i>α-glucosidase</i>					
Rice	5.8	654	NI	651	331
Rat intestinal maltase	0.16	NI	NI	838	1797
Yeast	NI	NI	NI	NI	1017
<i>β-glucosidase</i>					
Almond	NI	NI	NI	NI	NI
Bovine liver	NI	298	1419	NI	2254
Human lysosome	402	525	ND	NI	140
<i>α-galactosidase</i>					
Coffee beans	NI	560	NI	381	572
<i>β-galactosidase</i>					
Bovine liver	NI	359	975	NI	1301
<i>α-mannosidase</i>					
Jack bean	NI	NI	NI	NI	NI
<i>β-mannosidase</i>					
Snail	NI	NI	NI	NI	NI
<i>α-L-fucosidase</i>					
Bovine kidney	NI	NI	NI	NI	703
<i>Trehalase</i>					
Porcine kidney	64	NI	NI	NI	NI
<i>Amyloglucosidase</i>					
<i>A.Niger</i>	781	NI	NI	NI	NI
<i>α-L-rhamnosidase</i>					
<i>P. decubens</i>	NI	NI	NI	114	196
<i>β-glucuronidase</i>					
<i>E. coli</i>	NI	NI	NI	NI	217
Bovine liver	NI	NI	NI	NI	NI

(NI = pas d'inhibition à 1000 μM – ND = non-déterminé)

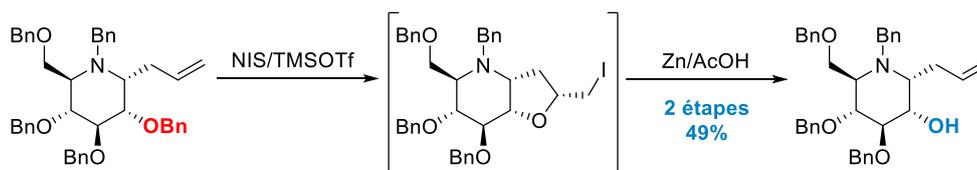
C. CONCLUSION GENERALE

Les iminosucres sont certainement les analogues de sucres les plus prometteurs au niveau biologique du fait de leurs propriétés uniques d'inhibition et de régulation des glycosidases. Ces dernières leur confèrent un fort potentiel thérapeutique pour le traitement de pathologies variées comme le diabète, les maladies lysosomales, les infections bactériennes et virales ou encore la maladie d'Alzheimer. L'introduction d'un groupement oxygéné en position pseudo-anomérique conduisant à une instabilité chimique, de nombreuses stratégies ont été développées pour accéder à des 1-déoxy iminosucres dépourvus de substituant, dont certains sont aujourd'hui utilisés comme agent thérapeutique. L'information anomérique de ces molécules étant absente, des stratégies ont été mises au point de façon à introduire un groupement carboné stable sur la position anomérique conduisant aux iminosucres C-glycosides qui sont généralement des inhibiteurs plus sélectifs des glycosidases que les dérivés 1-déoxy. Leur pouvoir inhibiteur est aussi souvent amélioré grâce au substituant pseudo-anomérique permettant de mimer la partie aglycone du substrat de l'enzyme et d'établir des interactions supplémentaires avec le site actif. Actuellement, la conception de voies de synthèses efficaces permettant l'introduction tardive de diversité structurale sur les iminosucres C-glycosides représente un défi synthétique afin de découvrir de nouvelles molécules d'intérêt biologique.

Notre objectif était de mettre au point une méthodologie de synthèse de C-allyl-iminosucres qui permette l'introduction de diversité moléculaire à la fois en positions 1 et 2. Pour ce faire, nous avons mis au point la O-débenzylation régiosélective de la position 2 de 1-C-allyl-iminosucres pour obtenir un iminosucre possédant un hydroxyle libre en position 2 et une fonction allyle en position 1.

Nous avons choisi d'exploiter une réaction d'iodo-cycloéthérification débenzylicative tirant avantage du groupement allyle en position 1. L'utilisation de 2 équivalents de NIS et de TMSOTf à 0 °C dans l'acétonitrile suivie de l'élimination réductrice sans purification de l'iodo-cycloéther intermédiaire ont donné les meilleurs résultats sur l' α -C-allyl-DNJ perbenzylée et se sont montrées compatibles pour une synthèse à l'échelle du gramme (Schéma 104). Ces conditions ont également été étendues à des 1-C-allyl-iminosucres de configurations variées en séries pipéridines et pyrrolidines. Cette méthode s'est révélée reproductible et applicable aux 1,2-*cis* comme aux 1,2-*trans* C-allyl-iminosucres. Les meilleurs résultats ont été obtenus sur les molécules dont l'amine intracyclique est libre, atteignant des rendements de l'ordre de 50% sur les deux étapes (Schéma 104).

O-débenzylation régiosélective de la position 2 de l' α -C-allyl-DNJ à l'échelle du gramme



Extension de la méthode à plusieurs 1-C-allyl-iminosucres de configurations variées (R = Bn, H)

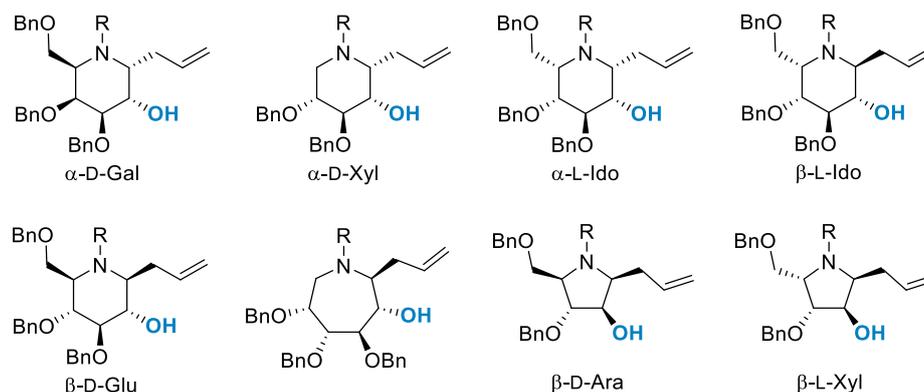


Schéma 104 : O-débenzylation régiosélective de C-allyl iminosucres

Dans un deuxième temps, nous avons exploité l' α -C-allyl-DNJ O-débenzylée sélectivement en position 2 pour l'introduction de diversité moléculaire sur cette position. A partir d'un seul et même synthon, la position 2 a pu être désoxygénée, oxydée et épimérisée. Un atome de fluor a également pu être introduit avec rétention de configuration en tirant avantage de la nucléophilie de l'azote intracyclique qui opère une assistance anchimérique. Des mimes C-allyl iminosucres des N-acétyl-D-gluco- et D-mannosamine ont également été synthétisés avec succès (Schéma 105).

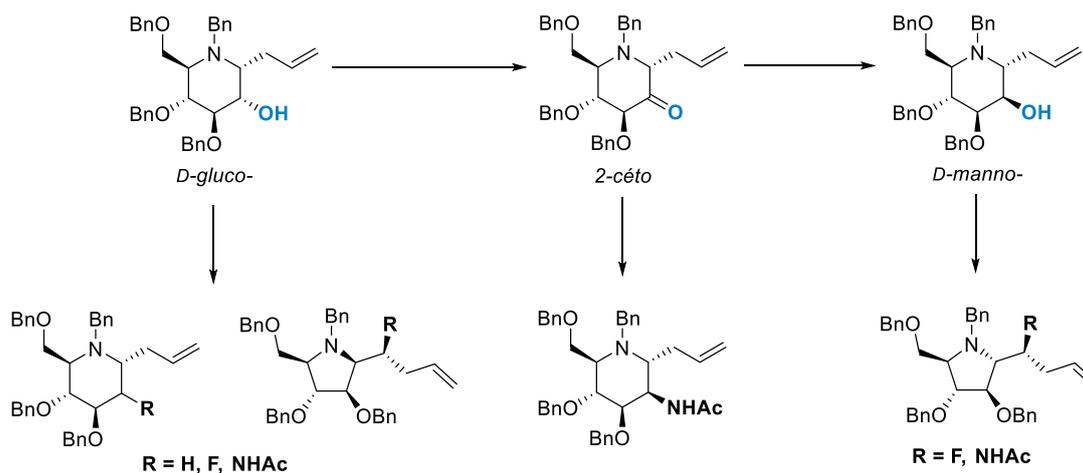


Schéma 105 : Insertion de diversité structurale sur les 1-C-allyl iminosucres

Enfin, l'intermédiaire 2-céto- obtenu lors de la synthèse des dérivés de configuration D-manno et des analogues des N-acétylhexosamines a été valorisé pour la synthèse d'iminosucres bicycliques

inédits. La position 2 a alors été C-allylée ou C-vinylée, produisant des substrats de métathèse cyclisante de configuration D-gluco- et D-manno- qui ont permis de synthétiser efficacement des iminosucres bicycliques inédits pour lesquels la jonction du cycle est située entre les carbones 1 et 2. La présence de ce deuxième cycle à 5 ou 6 chaînons a notamment figé les iminosucres dans une conformation particulière : 1C_4 en série D-gluco- et 4C_1 en série D-manno-. Les tests biologiques sur un panel de glycosidases ont montré une certaine sélectivité des octahydroquinolines hexahydroxylées de configuration D-gluco- pour l' α -L-rhamnosidase.

Nous avons ainsi mis au point une méthodologie de O-débenzylation régiosélective de la position 2 de C-allyl iminosucres permettant l'introduction de diversité structurale en position 2. Des perspectives envisageables grâce à ce travail seraient de réaliser des fonctionnalisations itératives de nos C-allyl iminosucres. Par exemple, la position 2 pourrait être fonctionnalisée après O-débenzylation sélective comme nous l'avons décrit, l'éther benzylique en position 6 pourrait ensuite être acétylé régiosélectivement pour fournir un iminosucres portant un hydroxyle libre en position 6. La fonctionnalisation de ce dernier suivie de la fonctionnalisation de l'allyle donnerait accès à une large diversité moléculaire sur le squelette de l'iminosucres (Schéma 106).

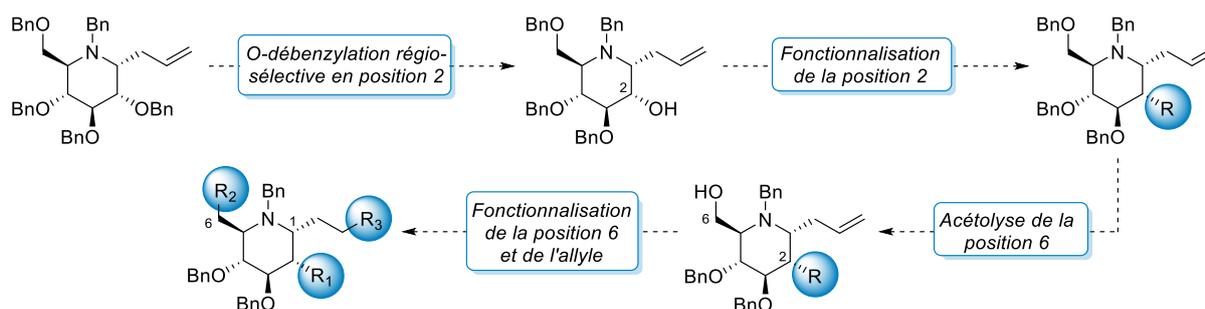


Schéma 106 : Perspectives de ce travail : fonctionnalisations itératives de C-allyl iminosucres

D. PARTIE EXPERIMENTALE

D.I. Material and Method

D.I.1. Chemicals, solvents and purification

Reactants and solvents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, VWR, Carlo Erba and Acros organics companies and were used without any further purification. Dry solvents were purchased from Acros Organics and Sigma-Aldrich companies and were used without any further purification. Anhydrous THF was collected from a distillation system over sodium/benzophenone. Pure H₂O was generated using a combined Moli-Q[®]-Elix[®] apparatus. Petroleum ether (PE) refers to the 40-60 °C boiling fraction.

Purification over flash chromatography column were most of the time carried on a CombiFlash[®] Rf automated apparatus from Teledyne-Isco Company equipped of an Emission Light Scattering Detector (ELSD) and a diode array detector (200-800 nm). Columns used are specified in the protocol. When no column is mentioned, the product was purified on standard silica (Macherey-Nagel 60, 14-40 μm). Solvents used were purchased from VWR and Carlo Erba and were reagent grade.

D.I.2. Compounds characterization

The retention factors were measured using TLC plate from Macherey-Nagel (Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄) and visualized using UV light (254 nm) and by dipping the TLC plate into a solution of phosphomolybdic acid in ethanol (30 mg.mL⁻¹) followed by heating with a heat gun.

Structural characterizations were made using a Bruker 400 Advance III Plus apparatus. ¹H, ¹³C and ¹⁹F spectra were recorded at 400 MHz, 100 MHz and 376 MHz respectively. Spectra were calibrated using the residual deuterated solvent peak and are expressed in part per million (ppm). Signals were assigned using 1D experiments correlated with 2D experiments (COSY, HSQC and HMBC).

Specific rotations $[\alpha]_D^\theta$ were measured using an Anton Paar MCP 100 apparatus. The value calculated using the formula below of J.-B. Biot¹⁵⁵ with θ as the temperature (°C), α as the optical rotation (°), l as the cellule length (1 dm) and c as the sample concentration (mg.mL⁻¹). For simplification $[\alpha]_D^\theta$ (°·mg⁻¹·dm⁻¹) will be expressed in degree (°).

$$[\alpha]_D^\theta = \frac{\alpha * 10^3}{c * l}$$

¹⁵⁵ J.-B. Biot, *Mémoires de l'académie des Sciences* **1817**, 2, 41-136.

HRMS were obtained with a Q-TOF spectrometer from the « Service d'analyses de Molécules organiques de l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers (IC2MP), UMR CNRS 7285, Université de Poitiers ».

D.I.3. Biological assays method

In vitro assays on the 16 glycosidases enzymes have been made by the group of Dr. A. Kato from Toyama University in Japan.

D.I.4. Solvents deoxygenation

When needed, solvents were deoxygenated using the following procedure of vacuum fusion.

The solvent was placed into a round bottom flask and solidified using liquid nitrogen. Once the solvent was frozen, the flask was put under reduced pressure during 5 min before being isolated from the pump without breaking the vacuum. The system was then warmed to room temperature until the solvent was liquid again. The flask was briefly put under reduced pressure (~20 s) before filling the atmosphere with Ar. The flask was then isolated again to freeze back the solvent. This process was repeated four times before using the solvent.

D.II. General Synthesis Procedures

Procedure A General Procedure for regioselective de-O-benylation using I₂

The 2-OBn substrate was dissolved in dry THF (0.05 M) at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was cooled to -20 °C and I₂ (2 eq.) was added. The mixture was stirred 24 h at -20 °C and a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added. After 5 min stirring at room temperature, the dark solution turned pale. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly engaged in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in a 1:1 mixture of Et₂O/MeOH (0.05 M – v/v) at room temperature under Ar atmosphere. Acetic acid (2 eq) and powdered zinc (10 eq) were added. After 18 h stirring at room temperature, the mixture was filtered on a celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

Procedure B General procedure for regioselective de-O-benylation using NIS/TMSOTf

The 2-OBn substrate was dissolved in MeCN (0.05 M) at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and TMSOTf (2 eq) was added. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and NIS (2 eq) was added. The mixture was stirred for 30 min to 2 h from 0 °C to room temperature and Et₃N (2.1 eq) was added when TLC showed total consumption of the starting material. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was directly engaged in the next step.

The crude residue was dissolved in a 1:1 mixture of Et₂O/MeOH (0.05 M – v/v) at room temperature under Ar atmosphere. Acetic acid (2 eq) and powdered zinc (10 eq) were added. After 18 h stirring at room temperature, the mixture was filtered on a celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

Procedure C General procedure for lactam synthesis

To a solution of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glycopyranose in THF (0.50 M) under Ar atmosphere was added a 30% aqueous solution of NH₃ (20 mL/g of starting material) at room temperature. A first portion of I₂ (1.4 eq) was added to this solution and the resulting black mixture was stirred during 4 to 6 h after which the solution became clearer. A second portion of I₂ (0.2 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature. After 16 h, TLC showed total consumption of the starting material and a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added. The mixture was stirred at room temperature until the solution became clear (about 10 min), and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly engaged in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in a 3:2 mixture of dry DMSO/Ac₂O (0.20 M – v/v) under Ar atmosphere. The mixture was stirred 18 h at room temperature when TLC showed total consumption of the starting material. The mixture was then cooled to 0 °C and H₂O was added. The mixture was then extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly engaged in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in MeCN (0.10 M) and formic acid (10 eq) and NaBH₃CN (3.2 eq) were added. The mixture was refluxed during 3 h before cooling to rt when TLC showed total consumption of the starting material. A 1 M HCl solution was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed twice with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure D General procedure for the hydroxy derivative oxidation

To a solution of DMSO (5 eq), Et₃N (5 eq.) and phenyl dichlorophosphate (3 eq) in dry CH₂Cl₂ (40 mL/g of starting material) at -10 °C under Ar atmosphere was added a solution of the 2-OH substrate in dry CH₂Cl₂ (0.10 M) at -10 °C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and after 2 h stirring, the mixture was washed with water and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure E General procedure for selective N-debenzylation

To a solution of Nbn substrate in a 5:1 mixture of THF/H₂O (0.02 M) was added cerium ammonium nitrate in portion (3x1 eq. every 30 min) at room temperature. When TLC analysis showed total consumption of the starting material, an aqueous saturated solution of NaHCO₃ was added. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure F General procedure for the 2-keto derivative reduction using NaBH₄

To a solution of the 2-keto derivative in dry MeOH (0.05 M) under Ar atmosphere was added NaBH₄ (4 eq.) at room temperature. The mixture was stirred for 20 min at room temperature by which time TLC monitoring showed total consumption of the starting material. The mixture was washed with brine and extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure G General procedure for 2-keto derivative reduction using L-Selectride

To a solution of the 2-keto derivative in dry THF (0.05 M) under Ar atmosphere at -78 °C was added a 1 M solution of L-Selectride in THF (3 eq.). The mixture was stirred at -78 °C for 16 h and MeOH was added. The mixture was washed with a 1 M solution of NaOH and extracted 3 times with EtOAc. The

combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure H General procedure for C-2 fluorination

To a solution of the 2-OH derivative in dry CH_2Cl_2 (0.05 M) under Ar atmosphere at 0 °C was added dropwise DAST (1.5 eq.) and the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 1 h stirring at room temperature, an aqueous saturated solution of NaHCO_3 was added. The mixture was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure I General procedure for Mitsunobu-Staudinger-Acetylation sequence

To a solution of the 2-OH derivative in dry THF (0.07 M) under Ar atmosphere were added PPh_3 (2 eq.) and DEAD (2 eq.) The mixture was stirred for 5 min at room temperature then cooled down to 0 °C and DPPA (2 eq.) was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for another 2 h by which time TLC monitoring showed total consumption of the starting material and concentrated under reduced pressure. The crude residue was directly engaged into the next step.

The crude residue was dissolved in a 3:1 mixture of THF/ H_2O (0.05 M – v/v) under Ar atmosphere and PPh_3 (3 eq) was added. The mixture was stirred for 24 h at 50 °C by which time TLC monitoring revealed no trace of the starting material. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude amine was directly engaged into the next step.

The crude residue was dissolved in a 2:1 mixture of dry pyridine/ Ac_2O (0.05 M – v/v) under Ar atmosphere at room temperature. After 5 h stirring at room temperature, the mixture was quenched with H_2O and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure J General procedure for oxime reduction-acetylation sequence

To a solution of the 2-keto derivative in absolute ethanol (0.30 mmol) under Ar atmosphere were added hydroxylamine hydrochloride (3 eq.) and pyridine (4 eq.) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at 60 °C and the reaction was quenched with H_2O . The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was directly used in the next step.

The crude residue was dissolved in dry THF (0.30 M) under Ar atmosphere and a 1 M solution of LiAlH_4 in THF was added (3 eq.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 3 h by which time TLC revealed no trace of the starting material. The reaction was quenched with EtOAc and a 1 M solution of HCl and the aqueous layer was extracted 5 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

The crude residue was dissolved in a 2:1 mixture of dry pyridine/Ac₂O (0.05 M – v/v) under Ar atmosphere at room temperature. After 5 h stirring at room temperature, the mixture was quenched with H₂O and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure K General procedure for cross metathesis

To a solution of 1-allyl derivative in dry CH₂Cl₂ (0.05 M) were added 1-octene (3 eq.) and Grubbs catalyst 2nd generation (0.4 eq.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 5 h by which time TLC monitoring showed total consumption of the starting material. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography.

Procedure L General procedure for ring closing metathesis

To a solution of 1,2-bis-allyl or 1-allyl-2-vinyl derivative in dry CH₂Cl₂ (0.05 M) under Ar atmosphere was added Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (0.1 eq.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h by which time TLC monitoring showed the total consumption of the starting material. Lead(IV) acetate (1.5 eq. per eq. of catalyst) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was the concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography.

Procedure M General procedure for total debenzylation

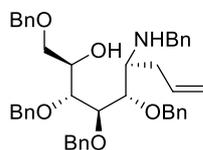
The benzylated substrate was dissolved in a 1:1 mixture of *i*-PrOH/THF (0.05 M – v/v). The mixture was flushed 4 times with Ar then a 1M solution of HCl (3 eq.), palladium black (0.5 mass eq.) and palladium on carbon (0.5 mass eq.) were added. The mixture was flushed 4 times with H₂ and stirred at room temperature under H₂ atmosphere. After 24 h, the mixture was filtered on a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the fully deprotected product as its hydrochloride salt.

Procedure N General procedure for dihydroxylation

To a solution of olefin substrate in a 1:1 mixture of acetone/H₂O (0.06 M – v/v) were added citric acid (1.1 eq.), 4-methylmorpholine *N*-oxide (1.2 eq) and OsO₄ (0.2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 18 h when TLC showed total consumption of the starting material. Na₂S₂O₅ (1.2 eq.) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography.

D.III. Chap. 1 – Selective O-debenzylation

(1*R/S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-benzylamino-1-*C*-allyl-D-glucitol (B-080)



Chemical Formula: C₄₄H₄₉NO₅

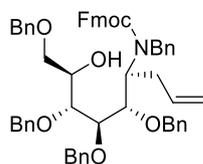
Molecular Weight: 671,88

dr = 90:10

To a solution of 2,3,4,6-tetra-benzyl-D-glucose (11.00 g, 20.35 mmol) in dry THF (150 mL) under Ar atmosphere, benzylamine (8.89 mL, 81.38 mmol, 4 eq) and imidazole (2.77 g, 40.69 mmol, 2 eq) were added. After 5 minutes, I₂ (10.33 g, 40.69 mmol, 2 eq) was added. After 7 days stirring at room temperature, the mixture was washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was dissolved in dry THF (150 mL) and allylmagnesium bromide (1 M in THF - 102 mL, 101.73 mmol, 5 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 2 h, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (100 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 120 g, petroleum ether/EtOAc 80:20) affording compound **B-080** as a yellow oil (13.10 g, 96%, 2 steps).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁶.

(1*R/S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)-carbonyl(benzylamino)]-1-*C*-allyl-D-glucitol (B-081)



Chemical Formula: C₅₉H₅₉NO₇

Molecular Weight: 894,12

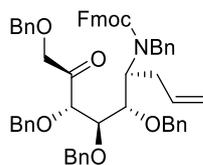
dr = 90:10

¹⁵⁶ L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, C. Pangrazio, L. Panza, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4679-4690.

To a solution of **B-080** (13.10 g, 19.50 mmol) in dry MeCN (150 mL) under Ar atmosphere were added *N*-ethyl-diisopropylamine (3.88 mL, 23.40 mmol, 1.2 eq) and Fmoc-Cl (9.08 g, 35.10 mmol). After 16 h stirring at room temperature, the reaction mixture was neutralized with AcOH (1.57 mL, 27.30 mmol, 1.4 eq), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 120 g, petroleum ether/EtOAc 85:15) affording compound **B-081** as a yellow oil (16.85 g, 97%).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁶.

(1*R/S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)-carbonyl(benzylamino)]-1-*C*-allyl-D-arabino-hex-5-ulose (B-082)



Chemical Formula: C₅₉H₅₇NO₇

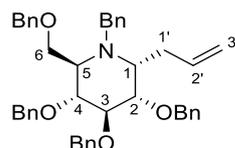
Molecular Weight: 892,11

de = 80%

Alcohol **B-081** (16.85 g, 18.85 mmol) was oxidized according to procedure D, affording ketone **B-082** (15.52 g, 92%) as a yellow oil after flash chromatography (RediSep® 120 g, petroleum ether/EtOAc 90:10).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁶.

α-*C*-allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*N*-benzylamino-1-deoxynojirimycine (B-086a) (major isomer)



Chemical Formula: C₄₄H₄₇NO₄

Molecular Weight: 653,86

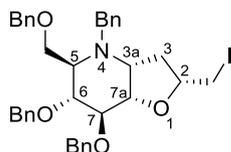
de = 80%

To a solution of ketone **B-082** (15.52 g, 17.40 mmol) in dry CH₃CN (150 mL) under Ar atmosphere was added diethylamine (18.18 mL, 173.97 mmol, 10 eq). After 2 h stirring at room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in dry 1,2-dichloroethane (200 mL) under Ar atmosphere, the mixture was cooled to -40 °C, and acetic acid (9.96 mL, 173.97 mmol, 10 eq) and sodium triacetoxyborohydride (18.44 g, 86.98 mmol, 5 eq) were added. After 24 h at -40 °C, the suspension was allowed to warm up to room temperature, filtered and the filtrate was washed with a saturated solution of sodium carbonate (100 mL). The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3x50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under

reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 120 g, petroleum ether/EtOAc 95:05) affording compound **B-086a** as a yellow oil (7.91 g, 70%, 80% de).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁷.

(2R,3aR,5R,6R,7S,7aR)-4-benzyl-6,7-bis(benzyloxy)-5-[(benzyloxy)methyl]-2-(iodomethyl)octahydrofuro[3,2-b]pyridine (2R-B-077)



Chemical Formula: C₃₇H₄₀INO₄

Molecular Weight: 689,63

Compound **B-086a** (5.00 g, 7.65 mmol) was dissolved in dry THF (153 mL) under Ar atmosphere and the mixture was cooled to -20 °C. I₂ (3.88 g, 15.29 mmol, 2 eq.) was added and the mixture was stirred at -20 °C for 24 h. The reaction was quenched with 100 mL of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted 3 times with 50 mL of Et₂O and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 80 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) affording compound **2R-B-077** as a yellow oil (2.48 g, 47%).

R_f = 0.39 (PE/EtOAc 90:10)

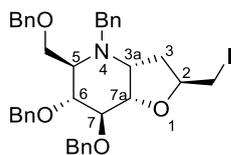
[α]_D²⁰ = -13.0 (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.10 (m, 20H, CHAr), 5.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 4.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 4.664 (d, J = 11.2 Hz, OCHHPh), 4.50-4.41 (m, 3H, OCH₂-Ph), 4.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H-7a), 4.01-3.92 (m, 2H, NCHHPh, H-2), 3.89 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H-7), 3.73-3.56 (m, 5H, NCHHPh, CH₂-OBn, H-6, H-3a), 3.33 (dd, J = 10.0 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, CHH-I), 3.25 (dd, J = 10.0 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, CHH-I), 3.03 (q, J = 4.6 Hz, 1H, H-5), 2.30-2.24 (m, 1H, H-3), 1.68 (br. q, J = 10.5 Hz, 1H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 139.1, 138.6, 138.1 (C^{IV}-Ar), 128.5-127.1 (CHAr), 84.4 (C-7), 80.9 (C-7a), 80.0 (C-6), 77.8 (C-2), 74.3, 73.4, 73.1 (OCH₂-Ph), 67.1 (CH₂-OBn), 61.0 (C-3a), 59.4 (C-5), 54.9 (NCH₂-Ph), 36.2 (C-3).10.3 (CH₂-I).

HRMS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₁INO₄: 690.2075, found: 690.2107.

¹⁵⁷ L. Cipolla, A. Palma, B. La Ferla, F. Nicotra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2161-2165.

(2*S*,3*aR*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4-benzyl-6,7-bis(benzyloxy)-5-[(benzyloxy)methyl]-2-(iodomethyl)octahydrofuro[3,2-*b*]pyridine (2*S*-B-077)Chemical Formula: C₃₇H₄₀INO₄

Molecular Weight: 689,63

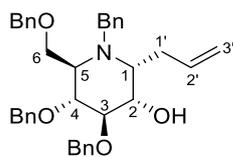
To a solution of compound **B-086a** (364 mg, 0.56 mmol) in MeCN (11 mL) at 0 °C was added TMSOTf (101 μL, 0.56 mmol, 1 eq). The solution was stirred for 10 min at 0 °C and NIS (126 mg, 0.56 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred for 2 h from 0 °C to room temperature and then treated with Et₃N (86 μL, 0.61 mmol, 1.1 eq.). The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (RediSep® Gold 12 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10), affording product **2S-B-077** as a yellow oil (21 mg, 5%) along with its C-2 diastereoisomere (88 mg, 23%) and unreacted starting material (108 mg, 29%).

Analytical data for **2S-B-077**: $R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 90:10) $[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.17 (m, 20H, *CH*-Ar), 4.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.48-4.42 (m, 3H, *OCHH*-Ph), 4.21 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-7*a*), 4.14-4.11 (m, 1H, H-2), 3.96 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, *NCHH*-Ph), 3.76 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.70-3.61 (m, 3H, *CH*₂-OBn, H-3*a*), 3.59-3.56 (m, 2H, *NCHH*-Ph, H-6), 3.18 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CHH*-I), 3.12 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, *CHH*-I), 2.95 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-5), 2.05 (t, *J* = 12.3 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 1.82 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.4, 139.1, 138.6, 138.2 (C^{IV}-Ar), 128.5-127.2 (*CH*-Ar), 81.6 (C-7*a*), 81.3 (C-7), 79.3 (C-6), 46.6 (C-2), 73.9, 73.5, 73.4 (*OCH*₂-Ph), 67.2 (*CH*₂-OBn), 59.6 (C-3*a*), 59.4 (C-5), 55.0 (*NCH*₂-Ph), 33.4 (C-3), 11.2 (*CH*₂-I).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₁INO₄: 690.2075, found: 690.2098.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-D-1-deoxynojirimycine (B-086a)Chemical Formula: $C_{37}H_{41}NO_4$

Molecular Weight: 563,74

Application of procedure A from compound **B-076a** (7.80 g, 11.93 mmol) afforded compound **B-086a** (3.23 g, 5.72 mmol, 48%) as a pale yellow oil after flash chromatography (RediSep[®] 40 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10).

Application of procedure B from compound **B-076a** (5.00 g, 7.65 mmol) afforded compound **B-086a** (2.11 g, 3.74 mmol, 49%) as a pale yellow oil after flash chromatography (RediSep[®] 40 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10).

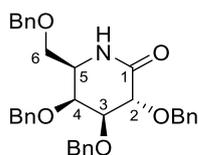
$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_D^{20} = +2.5$ (c 0.8, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.20 (m, 20H, $CHAr$), 5.84-5.73 (m, 1H, H-2'), 5.09-5.00 (m, 2H, H-3'), 4.74 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $OCHH-Ph$), 4.64-4.58 (m, 3H, $OCHH-Ph$), 4.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $OCHH-Ph$), 4.37 (s, 2H, $OCHH-Ph$), 3.99 (ABq, $J = 14.4$ Hz, 2H, NCH_2-Ph), 3.86 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6a), 3.82-3.73 (m, 4H, H-6b, H-4, H-3, H-2), 3.22 (br. q, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 3.12 (td, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-1), 2.83 (br. s, 1H, OH), 2.45-2.32 (m, 2H, H-1').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.1, 138.5, 138.4, 138.2 ($C^{IV}-Ar$), 137.0 (C-2'), 128.6-126.8 ($CHAr$), 116.3 (C-3'), 80.6 (C-3), 77.4 (C-4), 73.6, 73.1, 73.1 (OCH_2-Ph), 70.0 (C-2), 67.4 (C-6), 57.8 (C-5), 56.5 (C-1), 53.1 (NCH_2-Ph), 31.8 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{37}H_{42}NO_4$: 564.3114, found: 564.3112.

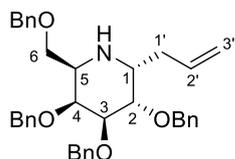
2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactono- δ -lactam (B-091)Chemical Formula: $C_{34}H_{35}NO_5$

Molecular Weight: 537,66

Application of procedure C on 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranose (5.00 g, 9.25 mmol) afforded galactonolactam **B-091** (2.68 g, 4.68 mmol, 54%) as a yellow oil after flash chromatography (RediSep® 40 g, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁸.

α/β -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-deoxy-D-galactonojirimycine (**B-093b**) (major isomer)



Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

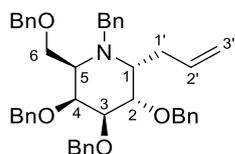
Molecular Weight: 563,74

dr = 80:20

To a solution of Schwartz reagent (2.87 g, 11.16 mmol, 3 eq.) in freshly distilled THF (46 mL) under Ar atmosphere was added a solution of galactonolactam **B-091** (2.00 g, 3.72 mol) in freshly distilled THF. The mixture was stirred for 30 min at room temperature by which time the solution became clear, indicating the end of the reduction. The mixture was cooled to -25 °C and Yb(OTf)₃ (2.31 g, 3.72 mmol, 1 eq.) was added. AlISnBu₃ (3.5 mL, 11.16 mmol, 3 eq.) was added dropwise and the solution was stirred for 18 h from -25 °C to room temperature. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified on silica gel containing 10% K₂CO₃ (petroleum ether/EtOAc 80:20) to afford product **B-093b** as a colorless oil (1.64 g, 2.91 mmol, 78%).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁸.

α -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-D-galactonojirimycine (**B-076b**) (major isomer)



Chemical Formula: C₄₄H₄₇NO₄

Molecular Weight: 653,86

To a solution of compound **B-093b** (1.64 g, 2.91 mmol) in dry THF (29 mL) were added benzyl bromide (691 μ L, 5.82 mmol, 2 eq.), K₂CO₃ (1.61 g, 11.64 mmol, 4 eq.) and KI (0.25 g, 1.48 mmol, 0.5 eq.). The solution was stirred 2 h at 40 °C by which time TLC indicated total consumption of the starting material. The mixture was filtered on a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash

¹⁵⁸ P. Szczesniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1880-1888.

chromatography (RediSep® 24 g, petroleum ether/EtOAc 100:0 to 95:5) afforded compound **B-076b** as a yellow oil (932 mg, 1.43 mmol, 49%).

$R_f = 0.47$ (PE/EtOAc 95:05)

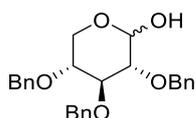
$[\alpha]_D^{20} = +27.1$ (c 4.7, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.22 (m, 25H), 5.66 (br. s, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.65-4.50 (m, 4H), 4.41 (ABq, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.17 (br. s, 1H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.37-3.03 (m, 2H), 2.41-2.25 (mn 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.7, 139.2, 139.0, 128.7-126.6, 77.4, 73.0, 72.8, 29.8.

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{NO}_4$: 654.3578, found: 654.3581.

2,3,4-tri-*O*-benzyl-*D*-xylopyranose (**B-096**)

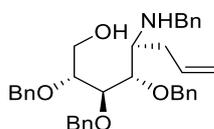


Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5$
Molecular Weight: 420,51

A methanolic solution of 1% HCl was prepared by a careful addition of SOCl_2 (5 mL, 0.069 mol) to stirred dry MeOH (250 mL) at 0 °C. D-xylose (25 g, 0.17 mol) was added in one portion and the resulting solution was refluxed for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt, neutralized by the addition of solid NaHCO_3 (17.5 g, 0.21 mol) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (200 mL), the solution was concentrated to one half of the original volume, toluene (100 mL) was added and the mixture was concentrated to dryness. The residual viscous oil was used without purification in the next step. To NaH 60% suspension in mineral oil (34 g, 0.85 mol) was added a solution of methyl xylosides from the previous step in DMF (500 mL) in 100 mL portions at 0 °C with vigorous stirring. After the hydrogen evolution was complete the mixture was treated with Bu_4NI (11 g, 0.03 mol) and BnBr (70 mL, 0.61 mol) and stirred for 30 min at 0 °C and then overnight at rt. The reaction mixture was carefully quenched with cold aqueous solution of 10% NH_4Cl (130 g). Water (400 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 300 mL), then dried (MgSO_4), and concentrated under reduced pressure. The residual oil (about 250 mL) was subjected to the next step without purification. The crude mixture of xylosides from the previous step was heated under reflux for 10 h with 1 M H_2SO_4 (210 mL) – AcOH (240 mL) – dioxane (220 mL). After allowing the mixture to cool to rt, hexane (100 mL) and water (800 mL) were added with intense stirring. The separated precipitate was collected by filtration, washed with hexane (2 x 250 mL), and recrystallized from methanol to give **B-096** as a white solid (50.7 g, 71%).

Analytical data were in agreement with literature¹⁵⁹.

(1*R/S*)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-deoxy-1-benzylamino-1-*C*-allyl-*D*-xylitol (**B-098**)



Chemical Formula: C₃₆H₄₁NO₄

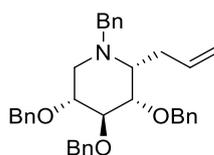
Molecular Weight: 551,73

dr : 85:15

To a solution of compound **B-096** (4.00 g, 9.5 mmol) in dry THF (80 mL) under Ar atmosphere, benzylamine (4.20 mL, 40 mmol, 4 eq) and imidazole (1.30 g, 19 mmol, 2 eq) were added. After 5 minutes, I₂ (4.88 g, 19 mmol, 2 eq) was added. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was dissolved in dry THF (50 mL) and allylmagnesium bromide (1 M in Et₂O – 47.5 mL, 47.5 mmol, 5 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 2 h, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (100 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 40 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 70:30) affording compound **B-098** as a yellow oil (2.70 g, 51%, 2 steps).

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁰.

α-*C*-allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-*N*-benzylamino-1-deoxy-*D*-xylonojirimycine (**B-076c**) (major isomer)



Chemical Formula: C₃₆H₃₉NO₃

Molecular Weight: 533,71

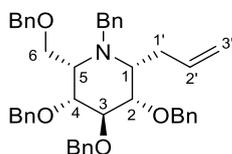
To a solution of **B-098** (520 mg, 0.94 mmol) in dry pyridine (9.5 mL) was added MsCl (181 μL, 2.35 mmol, 2.5 eq.), then the solution was stirred at 100 °C for 2 h, evaporated and coevaporated twice with toluene. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 98:2 to 70:30) affording compound **B-076c** as a colorless oil (320 mg, 64%).

¹⁵⁹ O. N. Nadein, A. Kornienko, *Org. Lett.* **2004**, 6, 831-834.

¹⁶⁰ M. B. Fusaro, V. Chagnault, D. Postel, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 542-550.

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁰.

β -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-076d) (major isomer)

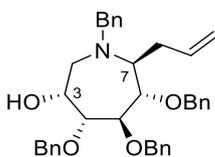


Chemical Formula: C₄₄H₄₇NO₄
Molecular Weight: 653,86

To a solution of 2,3,4,6-tetra-benzyl-D-glucose (5.00 g, 9.2 mmol) in dry DCM (22.5 mL) under Ar atmosphere, were added 4Å molecular sieves (1.00 g) and monohydrate *p*toluenesulfonic acid (1.75 g, 1 eq.). After 10 min stirring at rt, benzylamine (4.0 mL, 37.0 mmol, 4 eq) was added. The mixture was then stirred at rt under Ar atmosphere for 5 days, filtered on Celite. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness to give the expected benzylamine glycoside (5.06 g, 87%). The crude product was dissolved in dry THF (80 mL) and allylmagnesium bromide (1 M in Et₂O - 40 mL, 39.6 mmol, 5 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, then stirred at rt overnight. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (100 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 100:0 to 80:20) affording the expected compound as a yellow oil (4.33 g, 96%). A solution of this compound (2.50 g, 3.72 mmol) in dry pyridine (37.5 mL) was stirred 15 min in the presence of 4Å MS (1.00 g), then MsCl (720 μL, 9.30 mmol, 2.5 eq.) was added. The mixture was stirred at 100 °C for 2 h, cooled, filtered through Celite, evaporated and coevaporated twice with toluene. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 95:5) affording compound **B-076d** as a yellow oil (1.60 g, 66%).

Analytical data were in agreement with literature¹⁶¹.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-allyl-1-benzyl-4,5,6-tri(benzyloxy)azepan-3-ol (B-100b)



Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄
Molecular Weight: 563,74

¹⁶¹ L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, C. Pangrazio, L. Panza, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4679-4690.

Trimethylphosphine (1M/toluene, 12.6 mL, 12.6 mmol, 3.0 eq.) was added to a solution of azidolactol **B-099** (2.00 g, 4.21 mmol) in dry THF (60 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 1h30, then cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc + 0.1% Et₃N) to give the expected bicyclic N,O-acetal as a colorless oil (1.08 g, 60%). This bicyclic N,O-acetal was dissolved in dry THF (11 mL) and added into a solution of allylmagnesium bromide (1 M/Et₂O, 11.6 mL, 11.6 mmol, 5 eq.) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 2 h, quenched with a saturated solution of NH₄Cl (30 mL) and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude allyl azepane was diluted in DMF (20 mL) and benzyl bromide (1.6 mL, 12.8 mmol, 1.5 eq.) and K₂CO₃ (3.5 g, 25.2 mmol, 3 eq.) were added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 14 h, filtered through Celite and the filtrate was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 90:10 then 80:20) to afford azepane **B-100b** as a colorless syrup (1.14 g, 88%, 2 steps).

R_f = 0.61 (PE/EtOAc 80:20)

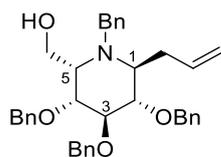
[α]_D²⁰ = -14.0 (c 0.9, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.20 (m, 20H, CHAr), 5.86-5.76 (m, 1H, H-2'), 5.05-4.98 (m, 2H, H-3'), 4.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.58 (s, 2H, OCH₂-Ph), 4.39 (ABq, 2H, OCH₂-Ph), 4.10 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.02 (m, 1H, H-3), 3.86-3.76 (m, 3H, NCH₂-Ph, H-4), 3.54 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.49 (br. d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OH), 3.20 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-7), 2.90-2.80 (m, 2H, 2H-2), 2.39 (m, 2H, H-1').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.7, 138.6, 138.4, 137.9 (C^{IV}-Ar), 136.7 (C-2'), 128.9-127.1 (CHAr), 116.7 (C-3'), 86.2 (C-4), 83.9 (C-5), 80.1 (C-6), 73.3, 72.7, 71.6 (OCH₂-Ph), 69.2 (C-3), 62.6 (C-7), 58.6 (NCH₂-Ph), 53.0 (C-2), 30.2 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]⁺ calc for C₃₇H₄₁NO₄Na: 586.2933, found: 586.2933.

α-C-allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-L-idonojirimycine (**B-101b**)



Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄
Molecular Weight: 563,74

To a solution of compound **B-100b** (600 mg, 1.06 mmol) in anhydrous toluene (10 mL) were added Et₃N (296 μ L, 2.12 mmol, 2 eq.) and TFAA (296 μ L, 2.12 mmol, 2 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 115 °C for 2 h, then additional TFAA (296 μ L, 2 eq.) and Et₃N (296 μ L, 2 eq.) were added and the mixture was refluxed for 2 h. After cooling at room temperature, 1 M NaOH (40 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then diluted with EtOAc (40 mL) and washed with H₂O (40 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 90:10) to afford compound **B-101b** as a yellow oil (400 mg, 67 %).

R_f = 0.31 (PE/EtOAc 90:10)

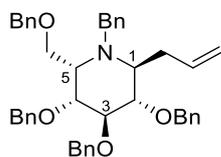
[α]_D²⁰ = - 83.2 (c 3.1, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.03 (m, 20H, CHAr), 5.80 (m, 1H, H-2'), 5.13-5.04 (m, 2H, H-3'), 4.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCHHPh), 4.76 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OCHHPh), 4.56 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCHHPh), 4.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, OCH₂-Ph), 3.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, NCHHPh), 3.91 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 3.73-3.50 (m, 3H, H-3, H-6), 3.45 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-2), 3.33 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, NCHHPh), 3.06-2.92 (m, 2H, H-5, H-1), 2.77 (m, 1H, H-1'a), 2.58 (br. s, 1H, OH), 2.22 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 138.4, 138.0, 137.8 (C^{IV}-Ar), 135.4 (C-2'), 128.9-127.5 (CHAr), 117.1 (C3'), 84.7 (C-3), 79.8 (C-2), 77.2 (C-4), 75.8, 75.5, 72.7 (OCH₂-Ph), 56.2 (C-1), 56.1 (C-6), 53.4 (C-5), 49.0 (NCH₂-Ph), 32.3 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₂NO₄: 564.3108, found: 564.3111.

α -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-L-idonojirimycine (**B-076f**)



Chemical Formula: C₄₄H₄₇NO₄
Molecular Weight: 653,86

To a solution of compound **B-101b** (375 mg, 0.66 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) were added BnBr (158 μ L, 1.33 mmol, 2 eq.) and NaH (60% in oil, 55 mg, 1.33 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was stirred at rt under Ar atmosphere overnight, quenched with few drops of MeOH, diluted with water (15 mL) and extracted twice with Et₂O (30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 98:2 then 95:5) to afford compound **B-076f** as a colorless oil (305 mg, 70 %).

$R_f = 0.66$ (PE/EtOAc 95:5)

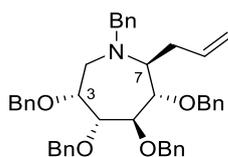
$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c 4.7, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.22 (m, 25H, CH-Ar), 5.97 (m, 1H, H-2'), 5.15 (m, 2H, H-3'), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.98 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.66 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.50 (m, 4H, OCHH-Ph), 3.90 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{-Ph}$, H-6a), 3.76 (m, 3H, H-6b, H-4, H-3), 3.50 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-2), 3.30 (m, 1H, H-5), 3.19 (m, 1H, H-1), 2.73 (m, 1H, H-1'a), 2.55 (m, 1H, H-1'b).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 138.9, 138.6, 138.6, 138.2 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 134.9 ($\text{C-2}'$), 128.4-126.7 (CH-Ar), 117.0 ($\text{C3}'$), 84.2 (C-3 or C-4), 80.8 (C-2), 78.8 (C-3 or C-4), 75.3, 74.9, 73.0, 72.1 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 65.9 (C-6), 58.0 (C-1), 55.7 (C-5), 50.9 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 32.6 ($\text{C-1}'$).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{NO}_4$: 654.3589, found: 654.3573.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-1-benzyl-3,4,5,6-tetra(benzyloxy)azepan-3-ol (B-076g)



Chemical Formula: $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{NO}_4$

Molecular Weight: 653,86

To a solution of compound **B-100b** (206 mg, 0.46 mmol) in dry DMF (3.5 mL), were added BnBr (109 μL , 0.92 mmol, 2 eq.) and NaH (38 mg, 0.92 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature then neutralized with a few drops of MeOH. The mixture was diluted in a 1:1 mixture of $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL) and extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure after filtration. The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 100:0 to 95:5) to afford compound **B-076g** as a yellow oil (360 mg, 90 %).

$R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 98:2)

$[\alpha]_D^{20} = -52.3$ (c 3.1, CHCl_3)

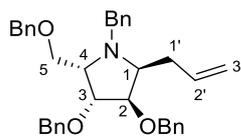
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.22 (m, 25H, CH-Ar), 5.06-5.02 (m, 2H, H-3'), 4.76 (ABq, $J = 12.3$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.57-4.45 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.40 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.10 (br. d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4), 4.04 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.96-3.94 (m, 1H, H-3), 3.82 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.68 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.46-3.44 (m, 2H,

H-7, H-6), 3.03 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-2a), 2.79 (d, $J = 13.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-2b), 2.54-2.49 (m, 1H, H-1'a), 2.33-2.28 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.3, 139.2, 138.8, 138.6, 138.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 137.9 (C-2'), 128.8-126.8 (CH-Ar), 115.4 (C-3'), 85.3 (C-6), 81.3 (C-5), 79.3 (C-4), 73.3 (C-3), 73.1-71.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 64.1 (C-7), 51.0 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 49.5 (C-2), 34.9 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{NO}_4$: 654.3578, found: 654.3591.

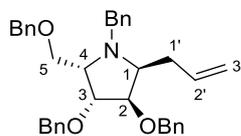
(1S)-2,3,5-tri-O-benzyl-1-benzylamino-1,4-dideoxy-1,4-imino-1-C-allyl-L-arabinitol (B-076h)



Chemical Formula: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 533,71

The β -L-arabinofurano- configured pyrrolidine **B-076g** was furnished by J.-B. Behr (Université de Reims)¹⁶².

(1S)-2,3,5-tri-O-benzyl-1-benzylamino-1,4-dideoxy-1,4-imino-1-C-allyl-L-xylitol (B-076i)



Chemical Formula: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 533,71

The β -L-xylofuran- configured pyrrolidine **B-076i** was furnished by J.-B. Behr (Université de Reims). This unpublished iminosugar was identified.

$R_f = 0.69$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.3$ (c 1.5, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.25 (m, 20H, CH-Ar), 6.01-5.90 (m, 1H, H-2'), 5.09-4.49 (m, 2H, H-3'), 4.68-4.59 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (ABq, $J = 12.1$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 4.88 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 3.71

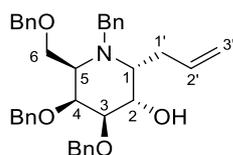
¹⁶² (i) J. B. Behr, A. Gainvors-Claisse, A. Belarbi, *Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 76-82. (ii) J.-B. Behr, G. Guilerm, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 111-113.

(dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5a), 3.48 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-5b), 3.43 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-1), 3.38-3.34 (m, 1H, H-4), 2.50-2.43 (m, 1H, H-1'a), 2.35-2.28 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.3, 139.0, 1387.8, 138.7 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 137.8 (C-2'), 128.5-126.7 (CH-Ar), 115.9 (C-3'), 83.9 (C-2), 83.7 (C-3), 73.5, 72.7, 72.6 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 67.8 (C-5), 61.7 (C-1), 59.8 (C-4), 52.9 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 32.9 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{NO}_3$: 534.3003, found: 534.3026.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-D-galactonojirimycine (B-086b)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 563,74

Compound **B-086b** was synthesized from **B-076b** (130 mg, 0.20 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086b** (31 mg, 25%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 90:10)

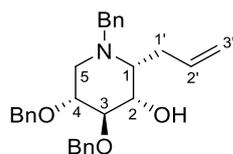
$[\alpha]_D^{20} = +40.0$ (c 1.0, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.21 (m, 20H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.80 (br. s, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 5H), 3.96 (br. d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.65 (br. s, 1H), 3.29 (br. s, 1H), 3.14 (br. s, 1H), 2.30 (br. S, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.3, 138.5, 128.6-126.7, 73.3, 29.8.

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: 564.3108, found: 564.3121.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-D-xylonojirimycine (B-086c)



Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 443,59

Compound **B-086c** was synthesized from **B-076c** (125 mg, 0.23 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086c** (26 mg, 25%) as a yellow oil.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 90:10)

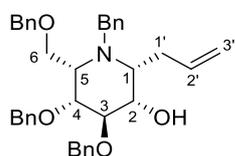
$[\alpha]_D^{20} = -34.0$ (c 0.5, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.21 (m, 15H, CHAr), 5.95-5.84 (m, 1H, H-2'), 5.16-5.05 (m, 2H, H-3'), 4.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.62 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.03 (br. d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.81 (br. s, 1H, H-2), 3.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 3.58 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-4), 3.41 (br. d, $J = 13.4$ Hz, NCHH-Ph), 3.19 (br. s, 1H, OH), 2.92-2.87 (m, 1H, H-1), 2.82 (dd, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-5a), 2.59-2.47 (m, 3H, H-5b, 2H-1').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 138.5, 138.0 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 136.9 (C-2'), 128.8-127.1 (CHAr), 116.6 (C-3'), 77.9 (C-3), 76.2 (C-4), 73.1, 71.1 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.1 (C-2), 61.1 (C-1), 57.6 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 49.7 (C-5), 32.0 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_3$: 444.2533, found: 444.2536.

β -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-L-idonojirimycine (**B-086d**)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 563,74

Compound **B-086d** was synthesized from **B-076d** (107 mg, 0.16 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086d** (22 mg, 24%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 90:10)

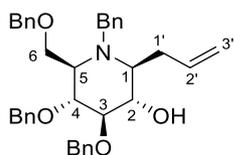
$[\alpha]_D^{20} = -4.4$ (c 0.9, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.19 (m, 20H, CHAr), 5.80-5.69 (m, 1H, H-2'), 5.04-4.97 (m, 2H, H-3'), 4.65-4.56 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.33 (ABq, $J = 11.9$ Hz, 2H, OCHH-Ph), 3.99 (ABq, $J = 16.9$ Hz, 2H, NCHH-Ph), 3.91-3.79 (m, 1H, H-3), 3.77-3.73 (m, 2H, H-4, H-2), 3.63-3.55 (m, 2H, 2H-6), 3.44 (br. d, $J = 9.9$ Hz, 1H, OH), 3.37-3.33 (m, 1H, H-5), 3.04-3.00 (m, 1H, H-1), 2.43-2.28 (m, 2H, 2H-3').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.4, 138.4, 137.3, 137.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 136.6 ($\text{C-2}'$), 128.6-126.4 (CHAr), 116.8 ($\text{C-3}'$), 77.4 (C-4), 74.4 (C-3), 73.3, 72.9, 72.5 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.5 (C-6), 69.4 (C-2), 60.8 (C-1), 60.5 (C-5), 54.3 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 34.2 ($\text{C-1}'$).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: 564.3108, found: 564.3127.

β -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-D-1-deoxynojirimycine (B-086e)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 563,74

Compound **B-086e** was synthesized from **B-076e** (151 mg, 0.23 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep[®] 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086e** (35 mg, 27%) as a yellow oil.

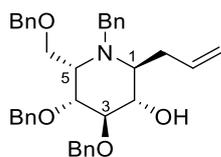
$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.3$ (c 1.2, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.14 (m, 20H, CHAr), 5.88-5.77 (m, 1H, $\text{C-2}'$), 5.07-5.00 (m, 2H, $\text{C-3}'$), 4.87 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.43-4.40 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 3.90 (br. d, $J = 14.0$ Hz, 1H, NCHHPh), 3.79-3.75 (m, 2H, NCHHPh , H-6a), 3.66-3.60 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 3.48 (td, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.27-3.24 (m, 1H, H-5); 2.99 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1), 2.62 (dt, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1'a), 2.51 (br. s, 1H, OH), 2.48-2.41 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.2, 138.9, 138.6, 138.2 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 135.1 ($\text{C-2}'$), 128.7-126.9 (CHAr), 117.1 ($\text{C-3}'$), 82.0 (C-3), 78.6 (C-4), 74.6, 73.2, 72.0 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.5 (C-2), 66.9 (C-6), 58.9 (C-1), 55.9 (C-5), 51.8 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 31.9 ($\text{C-1}'$).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: 564.3108, found: 564.3137.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-086f)Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 563,74

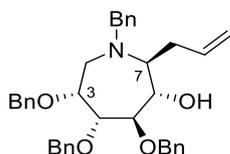
Compound **B-086f** was synthesized from **B-076f** (87 mg, 0.13 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086f** (32 mg, 43%) as a yellow oil.

R_f = 0.28 (PE/EtOAc 90:10)[α]_D²⁰ = +11.0 (c 1, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.10 (m, 20H, CH-Ar), 5.84-5.74 (m, 1H, H-2'), 5.03-4.96 (m, 2H, H-3'), 4.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz, OCHH-Ph), 4.38 (s, 2H, OCH₂-Ph), 4.37 (s, 2H, OCH₂-Ph), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.76-3.71 (m, 2H, NCHH-Ph, H-6a), 3.62-3.58 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 3.45 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-2), 3.24-3.20 (m, 1H, H-5), 2.96 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1), 2.61-2.55 (m, 1H, H-1'a), 2.45-2.37 (m, 2H, OH, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.2, 138.9, 138.6, 138.2 (C^{IV}-Ar), 135.2 (C-2'), 128.7-126.9 (CH-Ar), 117.1 (C-3'), 81.9 (C-3), 78.6 (C-4), 74.6, 73.3, 72.0 (OCH₂-Ph), 71.6 (C-2), 66.9 (C-6), 59.0 (C-1), 55.9 (C-5), 51.8 (NCH₂-Ph), 32.0 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₂NO₄: 564.3108, found: 564.3105.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-allyl-1-benzyl-3,4,5-tri(benzyloxy)azepan-3-ol (B-086g)Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 563,74

Compound **B-086g** was synthesized from **B-076g** (100 mg, 0.15 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086g** (26 mg, 30%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 90:10)

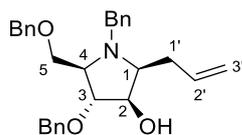
$[\alpha]_D^{20} = -65.9$ (c 2.4, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.19 (m, 20H, CH-Ar), 5.93-5.82 (m, 1H, H-2'), 5.07-5.01 (m, 1H, H-3'), 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.61-4.60 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.45 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.36 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.04 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.91 (br. d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-5), 3.84-3.80 (m, 3H, NCHH-Ph , H-6, H-3), 3.73 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.20-3.15 (m, 1H, H-7), 2.90 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2a), 2.63 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-2b), 2.47-2.34 (m, 2H, H-1').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.9, 139.8, 138.6, 138.1 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 136.9 (C-2'), 128.9-127.2 (CH-Ar), 116.8 (C-3'), 85.9 (C-4), 84.8 (C-5), 75.6 (C-3), 73.3, 73.0 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.7 (C-6), 71.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 67.9 (C-7), 60.9 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 48.6 (C-2), 30.7 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: 564.3108, found: 564.3119.

(1S)-3,5-di-O-benzyl-1-benzylamino-1,4-dideoxy-1,4-imino-1-C-allyl-D-arabinitol (B-086h)



Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
Molecular Weight: 443,59

Compound **B-086h** was synthesized from **B-076h** (52 mg, 0.10 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086h** (10 mg, 23%) as a yellow oil.

$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 90:10)

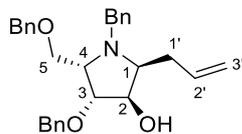
$[\alpha]_D^{20} = +3.1$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.24 (m, 15H, CH-Ar), 5.93-5.82 (m, 1H, C-2'), 5.17-5.03 (m, 2H, C-3'), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, OCHH-Ph), 4.49-4.41 (m, 2H, OCHH-Ph), 4.34 (br. d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.05 (br. d, $J = 16.45$ Hz, NCHH-Ph), 3.94 (br. s, 1H, H-2), 37.9 (s, 1H, H-3), 3.62 (br. s, 1H NCHH-Ph), 3.28 (br. s, 1H, H-5a), 3.03-2.95 (m, 3H, H-5b, H-4, H-1), 2.48-2.28 (m, 2H, H-1').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 140.2, 138.3, 137.7 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 135.9 (C-2'), 128.8-127.1 (CH-Ar), 116.7 (C-3'), 86.3 (C-3), 73.7 (C-2), 73.7, 71.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.0 (C-5 and C-1 or C-4), 61.1 (C-1 or C-4), 57.6 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 32.0 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{29}H_{34}NO_3$: 444.2533, found: 444.2542.

(1S)-3,5-di-O-benzyl-1-benzylamino-1,4-dideoxy-1,4-imino-1-C-allyl-L-xylitol (B-086i)



Chemical Formula: $C_{29}H_{33}NO_3$
Molecular Weight: 443,59

Compound **B-086i** was synthesized from **B-076i** (136 mg, 0.25 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded alcohol **B-086i** (31 mg, 27%) as a yellow oil.

$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 90:10)

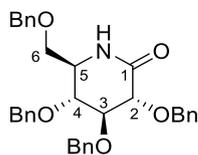
$[\alpha]_D^{20} = +50.0$ (c 0.5, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.23 (m, 15H, $CHAr$), 6.03-5.93 (m, 1H, C-2'), 5.15-5.05 (m, 2H, C-3'), 4.61 (ABq, $J = 11.9$ Hz, 2H, OCH_2-Ph), 4.53-4.45 (m, 3H, OCH_2-Ph , H-2), 4.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-3), 3.94-3.85 (m, 2H, NCH_2-Ph), 3.66 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-5a), 3.53 (br. d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5b), 3.44-3.39 (m, 1H, H-4), 3.37-3.31 (m, 1H, H-1), 2.43-2.39 (m, 1H, H-1'a), 2.31-2.24 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6 ($3C^{IV}-Ar$), 137.5 (C-2'), 128.5-126.9 ($CHAr$), 116.6 (C-3'), 85.1 (C-3), 77.4 (C-2), 73.5, 72.6 (OCH_2-Ph), 66.5 (C-5), 63.0 (C-4), 59.1 (C-1), 52.6 (NCH_2-Ph), 32.0 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{29}H_{34}NO_3$: 444.2533, found: 444.2556.

2,3,4,6-tetra-O-benzyl-glucono- δ -lactam (B-035)

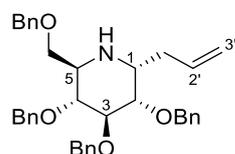


Chemical Formula: $C_{34}H_{35}NO_5$
Molecular Weight: 537,66

Application of procedure C on 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose (5.00 g, 9.25 mmol) afforded gluconolactam **B-035** (2.98 g, 5.54 mmol, 60%) as white solid after flash chromatography (RediSep® 40 g, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40).

Analytical data were in agreement with literature¹⁶³.

α -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-deoxynojirimycine (**B-093a**)



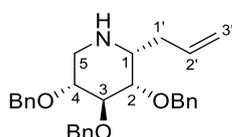
Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 563,74

To a solution of Schwartz reagent (2.87 g, 11.16 mmol, 3 eq.) in freshly distilled THF (46 mL) under Ar atmosphere was added a solution of gluconolactam **B-035** (2.00 g, 3.72 mol) in freshly distilled THF. The mixture was stirred for 30 min at room temperature by which time the solution became clear, indicating the end of the reduction. The mixture was cooled to -25 °C and Yb(OTf)₃ (2.31 g, 3.72 mmol, 1 eq.) was added. AlISnBu₃ (3.5 mL, 11.16 mmol, 3 eq.) was added dropwise and the solution was stirred for 18 h from -25 °C to room temperature. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified on silica gel containing 10% K₂CO₃ (petroleum ether/EtOAc 80:20) to afford product **B-093a** as a colorless oil (1.89 g, 3.35 mmol, 90%).

Analytical data were in agreement with literature¹⁶³.

α -C-allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-1-deoxy-D-xylonojirimycine (**B-093c**)



Chemical Formula: C₂₉H₃₃NO₃

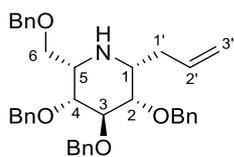
Molecular Weight: 443,59

Compound **B-093c** was synthesized from **B-076c** (128 mg, 0.24 mmol) according to procedure E. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 50:50) afforded compound **B-093c** (48 mg, 45%) as a dark yellow oil.

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁴.

¹⁶³ P. Szczesniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1880-1888.

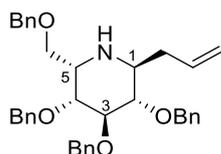
¹⁶⁴ C. Decroocq, L. Mamani Laparra, D. Rodriguez-Lucena, P. Compain, *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, 30, 559-574.

β -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-093d)Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 563,74

Compound **B-093d** was synthesized from **B-076d** (300 mg, 0.46 mmol) according to procedure E. Flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 80:20) afforded compound **B-093c** (108 mg, 42%) as a yellow oil.

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁵.

 α -C-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-093e)Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₄

Molecular Weight: 563,74

Compound **B-093e** was synthesized from **B-076f** (150 mg, 0.23 mmol) according to procedure E. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 80:20) afforded compound **B-093e** (78 mg, 60%) as a dark yellow oil.

R_f = 0.40 (PE/EtOAc 80:20)

$[\alpha]_D^{20}$ = -30.6 (c 3.4, CHCl₃)

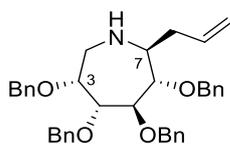
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.26 (m, 20H, CHAr), 5.77-5.66 (m, 1H, H-2'), 5.18-5.11 (m, 2H, H-3'), 4.91 (d, J = 10.8 Hz, 2H, OCHH-Ph), 4.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.65-4.56 (m, 4H, OCHH-Ph), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCHH-Ph), 3.82 (dd, J = 9.6 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.75 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-6a), 3.64-3.53 (m, 3H, H-6b, H-5, H-3), 3.16 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-2), 2.79 (td, J = 9.4 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H-1), 2.73-2.69 (m, 1H, H-1'a), 2.00-1.92 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.0, 138.5, 138.4 (C^{IV}-Ar), 135.3 (C-2'), 128.6-127.7 (CHAr), 118.3 (C-3'), 84.1 (C-3), 83.4 (C-2), 80.9 (C-4), 75.7, 75.6, 73.6, 72.8 (OCH₂-Ph), 65.3 (C-6), 54.1 (C-5), 51.9 (C-1), 37.0 (C-1').

¹⁶⁵ R. Lahiri, S. Reddy, S. A. Kulkarni, Y. D. Vankar, *RDC Adv.* **2013**, 3, 23242-23254.

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{37}H_{42}NO_4$: 564.3108, found: 564.3106.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-3,4,5,6-tetra(benzyloxy)azepan-3-ol (B-093f)



Chemical Formula: $C_{37}H_{41}NO_4$
Molecular Weight: 563,74

Compound **B-093f** was synthesized from **B-076g** (160 mg, 0.25 mmol) according to procedure E. Flash chromatography (RediSep[®] 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded compound **B-093f** (135 mg, 61%) as a yellow oil.

$R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 85:15)

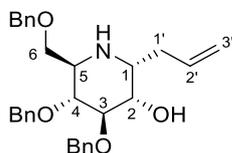
$[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (c 4.1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.17 (m, 20H, $CH-Ar$), 5.83-5.72 (m, 1H, H-2'), 5.11-5.05 (m, 2H, H-3'), 4.69 (ABq, $J = 12.6$ Hz, 2H, OCH_2-Ph), 4.57-4.43 (m, 6H, $OCHH-Ph$), 4.01 (br. d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-4), 3.88-3.83 (m, 2H, H-5, H-3), 3.23 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6), 3.13 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-2a), 3.07-3.00 (m, 2H, H-7, H-2b), 2.67-2.62 (m, 1H, H-1'a), 1.96-1.88 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.0, 138.9, 138.5, 138.2 ($C^{IV}-Ar$), 136.1 (C-2'), 128.5-127.5 ($CH-Ar$), 118.1 (C-3'), 88.0 (C-6), 78.9 (C-3), 78.2 (C-4), 77.9 (C-5), 73.0, 72.6, 72.4, 71.7 (OCH_2-Ph), 59.7 (C-7), 48.9 (C-2), 38.9 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{37}H_{42}NO_4$: 564.3108, found: 564.3106.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-deoxynojirimycine (B-113a)



Chemical Formula: $C_{30}H_{35}NO_4$
Molecular Weight: 473,61

Compound **B-113a** was synthesized from **B-093a** (1.00 g, 1.77 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep[®] 12 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 60:40) afforded compound **B-110a** (445 mg, 53%) as a brown solid.

$R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 60:40)

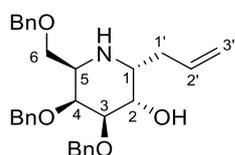
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.1 \text{ (c 1.4, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.24 (m, 15H, *CH*Ar), 5.82-5.71 (m, 1H, H-2'), 5.16-5.09 (m, 2H, H-3'), 4.74-4.66 (m, 2H, *OCH*H-Ph), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *OCH*H-Ph), 4.55-4.51 (m, 2H, *OCH*H-Ph), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *OCH*H-Ph), 3.72-3.66 (m, 3H, H-6a, H-3, H-2), 3.55 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-6b), 3.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.26-3.21 (m, 1H, H-5), 3.13-3.09 (m, 1H, H-1), 2.40-2.35 (m, 1H, H-1'a), 2.28-2.19 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.3, 137.8 (C^{IV}-Ar), 135.6 (C-2'), 128.7-127.8 (*CH*Ar), 117.7 (C-3'), 79.8 (C-3), 77.4 (C-4), 73.9, 73.5, 73.3 (*OCH*₂-Ph), 71.0 (C-2), 69.3 (C-6), 54.5 (C-5), 51.7 (C-1), 33.0 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₀H₃₆NO₄: 474.2639, found: 474.2651.

α-C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-deoxy-D-galactonojirimycine (B-113b)



Chemical Formula: C₃₀H₃₅NO₄
Molecular Weight: 473,61

Compound **B-113b** was synthesized from **B-093b** (58 mg, 0.10 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 to 95:05) afforded compound **B-113b** (25 mg, 51%) as a pale yellow oil.

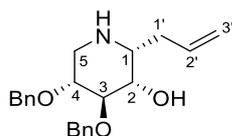
R_f = 0.20 (PE/EtOAc 60:40)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.1 \text{ (c 0.7, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.26 (m, 15H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58-4.13 (m, 5H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.90-3.62 (m, 3H), 3.67-3.50 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9, 137.5, 128.5-127.6, 73.3, 69.4.

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₀H₃₆NO₄: 474.2639, found: 474.2659.

α -C-allyl-3,4-di-O-benzyl-1-deoxy-D-xylonojirimycine (B-113c)Chemical Formula: $C_{22}H_{27}NO_3$

Molecular Weight: 353,46

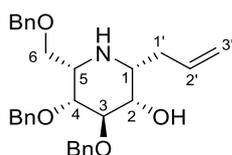
Compound **B-113c** was synthesized from **B-093c** (48 g, 0.11 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, $CH_2Cl_2/MeOH$ 100:0 to 95:05) afforded compound **B-113c** (20 mg, 53%) as a yellow oil.

 $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 20:80) $[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c 0.5, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.21 (m, 10H, $CHAr$), 5.79-5.70 (m, 1H, H-2'), 5.23-5.13 (m, 2H, H-3'), 4.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 4.52-4.42 (m, 3H, $OCHHPh$), 3.76-3.72 (m, 2H, H-3, H-2), 3.64 (br. s, 1H, H-4), 3.39 (br. d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-5a), 3.25-3.20 (m, 2H, H-5b, H-1), 2.50 (br. t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-1'),

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.4, 136.5 ($C^{IV}Ar$), 133.0 (C-2'), 128.9-127.7 ($CHAr$), 119.4 (C-3'), 73.0 (C-3), 72.6 (OCH_2Ph), 72.2 (C-4), 72.0 (OCH_2Ph), 67.5 (C-2), 55.5 (C-1), 44.0 (C-5), 34.3 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{22}H_{27}NO_3$: 354.2064, found: 354.2082.

 α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-113d)Chemical Formula: $C_{30}H_{35}NO_4$

Molecular Weight: 473,61

Compound **B-113d** was synthesized from **B-093d** (60 mg, 0.11 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 70:30) afforded compound **B-113d** (25 mg, 50%) as a pale yellow oil.

 $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 75:25) $[\alpha]_D^{20} = -6.2$ (c 1.5, $CHCl_3$)

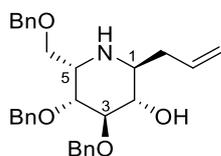
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.32 (m, 15H, $CHAr$), 5.84-5.74 (m, 1H, H-2'), 5.18-5.06 (m, 2H, H-3'), 4.59-4.48 (m, 4H, $OCHHPh$), 4.44 (d, $J = 11.8$ Hz, $OCHHPh$), 4.37 (d, $J = 11.5$ Hz, $OCHHPh$),

2.81 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-3), 3.65 (br. s, 1H, H-2), 3.57 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6a), 3.51 (br. s, 1H, H-4), 3.41 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-6b), 3.34-3.30 (m, 1H, H-5), 3.00 (br. t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 2.37-2.23 (m, 2h, H-1').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.2, 138.1, 137.3 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 135.5 (C-2'), 128.7-127.7 (CHAr), 117.7 (C-3'), 74.5 (C-4), 73.5 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 73.4 (C-3), 72.9, 72.0 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.1 (C-6), 69.1 (C-2), 55.0 (C-5), 54.7 (C-1), 36.4 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 474.2639, found: 474.2653.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-deoxy-L-idonojirimycine (B-113e)



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 473,61

Compound **B-113e** was synthesized from **B-093f** (60 mg, 0.11 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 70:30) afforded compound **B-113e** (25 mg, 50%) as a pale yellow oil.

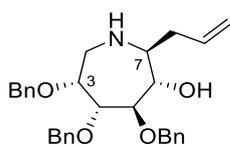
$R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 70:30)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.11$ (c 0.9, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.27 (m, 15H, CHAr), 5.79-5.69 (m, 1H, H-2'), 5.17-5.10 (m, 2H, H-3'), 4.93 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.64-4.50 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 3.79 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-4), 3.73 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-6a), 3.60-3.55 (m, 2H, H-6b, H-5), 3.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3), 3.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 2.74 (td, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-1), 2.68-2.62 (m, 1H, H-1'a), 2.07-1.99 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.8, 138.3, 138.1 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 135.2 (C-2'), 128.8-127.8 (CHAr), 118.2 (C-3'), 82.5 (C-3), 80.0 (C-4), 75.1 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 74.3 (C-2), 73.6, 72.5 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 65.7 (C-6), 53.6 (C-5), 52.3 (C-1), 36.9 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 474.2639, found: 474.2643.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-3,4,5,6-tetra(benzyloxy)azepan-3-ol (B-113f)

Chemical Formula: C₃₀H₃₅NO₄
Molecular Weight: 473,61

Compound **B-113f** was synthesized from **B-093g** (60 mg, 0.11 mmol) according to procedure B. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 70:30) afforded compound **B-113f** (25 mg, 50%) as a pale yellow oil.

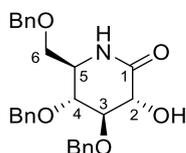
R_f = 0.23 (PE/EtOAc 60:40)

[α]_D²⁰ = -3.4 (c 3.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.23 (m, 15H, CHAr), 5.85-5.75 (m, 1H, H-2'), 5.12-5.08 (m, 2H, H-3'), 4.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.65-4.59 (m, 5H, OCH₂-Ph), 4.02 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H-4), 3.92 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.85 (dd, J = 7.3 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.45 (dd, J = 7.9 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H-6), 3.18 (dd, J = 13.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-2a), 2.94 (dd, J = 13.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H, H-2b), 2.78-2.75 (m, 1H, H-7), 2.61-2.55 (m, 1H, H-1'a), 2.13-2.05 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.7, 138.6, 138.3 (C^{IV}-Ar), 135.9 (C-2'), 128.6-127.8 (CHAr), 117.9 (C-3'), 82.2 (C-5), 81.6 (C-4), 78.1 (C-3), 77.4 (C-6), 74.1, 73.2, 72.2 (OCH₂-Ph), 63.0 (C-7), 48.7 (C-2), 38.4 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ calc for C₃₀H₃₆NO₄: 474.2639, found: 474.2637.

3,4,6-tri-O-benzyl-D-glucono-δ-lactam (B-036)

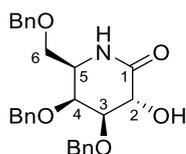
Chemical Formula: C₂₇H₂₉NO₅
Molecular Weight: 447,53

The gluconolactam **B-035** (2.88 g, 5.36 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (165 mL). Bu₄NBr (2.59 g, 8.03 mmol, 1.5 eq.) was added and the mixture was cooled to -78 °C. A 1 M solution of BCl₃ in CH₂Cl₂ (10.7 mL, 10.71 mmol, 2 eq.) was added over a 30 min period. The mixture was stirred from -78 °C to 0 °C within 3 h then allowed to warm up to room temperature. After 3 h stirring at room temperature, TLC

analysis showed no trace of the starting material and an aqueous saturated solution of Na_2CO_3 (100 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep® 24 g, petroleum ether/EtOAc 45:55) afforded product **B-036** (1.97 g, 4.45 mmol, 83%) as a white solid.

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁶.

3,4,6-tri-O-benzyl-D-galactono- δ -lactam (**B-114**)



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 447,53

The galactonolactam **B-091** (119 mg, 0.22 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (7 mL). Bu_4NBr (106 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq.) was added and the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A 1 M solution of BCl_3 in CH_2Cl_2 (443 μL , 0.44 mmol, 2 eq.) was added over a 30 min period. The mixture was stirred from $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$ within 3 h then allowed to warm up to room temperature. After 6 h stirring at room temperature, TLC analysis showed no trace of the starting material and an aqueous saturated solution of Na_2CO_3 (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 35:65) afforded product **B-114** (91 mg, 0.21 mmol, 93%) as a white waxy solid.

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 35:65)

$[\alpha]_D^{20} = +25.3$ (c 1.5, CHCl_3)

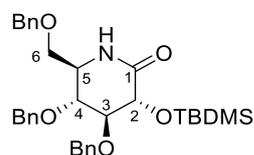
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.25 (m, 15H, CH-Ar), 6.18 (br. s, 1H, NH), 4.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.93 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.76 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.61-4.57 (m, 2H, OCHH-Ph , H-2), 4.47 (ABq, $J = 11.7$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 3.99 (br. s, 1H, H-4), 3.75 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 3.59-3.53 (m, 2H, H-6a, H-5), 3.43-3.40 (m, 1H, H-6b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.4 (C-1), 138.3, 138.0, 137.4 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 128.7-127.8 (CH-Ar), 81.0 (C-3), 74.5, 73.7 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 73.4 (C-4), 73.1 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.4 (C-2), 70.4 (C-6), 54.2 (C-5).

¹⁶⁶ F. Stauffert, M. L. Lepage, M. M. Pichon, D. Hazelard, A. Bodlenner, P. Compain, *Synthesis*, **2016**, 48, 8, 1177-1180.

HRMS (ESI+) m/z : $[M+Na]^+$ calc for $C_{27}H_{29}NNaO_5$: 470.1938, found: 470.1947.

3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-[(*tert*-butyl)dimethylsilyl]-*D*-glucono- δ -lactam (**B-115**)

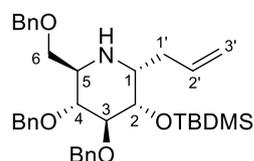


Chemical Formula: $C_{33}H_{43}NO_5Si$
Molecular Weight: 561,79

The 2-hydroxy-gluconolactam **B-036** (0.99 g, 2.23 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (4.5 mL) under Ar atmosphere. Pyridine (811 μ L, 10.03 mmol, 4.5 eq.) was added and the mixture was cooled to 0 °C. TBDMSOTf (769 μ L, 3.35 mmol, 1.5 eq.) was added at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL) and quenched with H_2O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x10 mL) and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 100:0 to 70:30), affording product **B-115** (1.16 g, 2.06 mmol, 92%) as a colorless oil.

Analytical data were in agreement with literature¹⁶⁷

α -C-allyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-[(*tert*-butyl)dimethylsilyl]-1-deoxynojirimycine (**B-116**)



Chemical Formula: $C_{36}H_{49}NO_4Si$
Molecular Weight: 587,88
dr > 95:5

Compound **B-115** (500 mg, 0.89 mmol) and Cp_2ZrCl_2 (868 mg, 2.67 mmol, 3 eq.) were dissolved in freshly distilled THF (22 mL) under Ar atmosphere at room temperature. A 1 M solution of $LiAlH(OBu-t)_3$ in THF (2.67 mL, 2.67 mmol, 3 eq.) was rapidly added and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, the solution became clear, indicating the end of the reduction. The mixture was cooled to -25 °C and $Yb(OTf)_3$ (552 mg, 0.89 mmol, 1eq.) and $AlISnBu_3$ (828 μ L, 2.67 mmol, 3 eq.) were added. The mixture was stirred for 18 h at room temperature then concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on a silica gel containing 10% of K_2CO_3 (petroleum ether/EtOAc 90:10), affording compound **B-116** (345 mg, 66%) as a yellow oil.

¹⁶⁷ M. Terinek, A. Vasella, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 449.469.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 90:10)

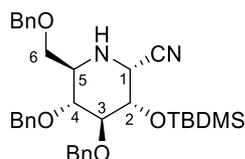
$[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.10 (m, 20H, CH-Ar), 5.82-5.72 (m, 1H, H-1'), 5.13-5.09 (m, 1H, H-3'), 4.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.80-4.77 (m, 2H, OCHH-Ph), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, OCHH-Ph), 3.88 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-2), 3.64 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-6a), 3.56 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-3), 3.51 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-6b), 3.36 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 3.06-3.01 (m, 2H, H-5, H-1), 2.56-2.49 (m, 1H, H-1'a), 2.34-2.26 (m, 1H, H-1'b), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.2, 138.4, 138.3 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 136.1 (C-2'), 128.5-127.4 (CH-Ar), 117.6 (C-3'), 84.1 (C-3), 80.6 (C-4), 75.5, 75.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 74.8 (C-2), 73.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.6 (C-6), 57.0 (C-1), 52.8 (C-5), 29.4 (C-1'), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (SiCH_3), -4.5 (SiCH_3).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_4\text{Si}$: 588.8733, found: 588.8731.

α -Cyano-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-[(*tert*-butyl)dimethylsilyl]-1-deoxynojirimycine (B-117)



Chemical Formula: $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$

Molecular Weight: 572,82

dr > 95:5

Compound **B-115** (127 mg, 0.23 mmol) and Cp_2ZrCl_2 (263 mg, 0.90 mmol, 4 eq.) were dissolved in freshly distilled THF (4 mL) under Ar atmosphere at room temperature. A 1.1 M solution of $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$ in THF (818 μL mL, 0.90 mmol, 4 eq.) was rapidly added and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, the solution became clear, indicating the end of the reduction. The mixture was cooled to -40 °C and TMSOTf (42 μL , 0.23 mmol, 1 eq.) and TMSCN (56 μL μL , 0.45 mmol, 2 eq.) were added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature then concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on a silica gel containing 10% of K_2CO_3 (EP/EtOAc 90:10), affording compound **B-117** (345 mg, 66%) as a yellow oil.

$R_f = 0.66$ (PE/EtOAc 80:20)

$[\alpha]_D^{20} = +40.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.07 (CH-Ar), 4.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.45-4.36 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.03 (d, $J = 5.5$

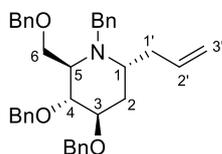
PARTIE EXPERIMENTALE

Hz, 1H, H-1), 3.72 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.67-3.62 (m, 2H, H-6a, H-3), 3.33 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6b), 3.23-3.17 (m, 2H, H-5, H-4), 2.24 (br. d, 1H, NH), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 138.1, 137.7 (C^{IV}-Ar), 117.8 (CN), 85.2 (C-3), 79.3 (C-4), 76.0, 75.2, 73.4 (OCH₂-Ph), 72.2 (C-2), 70.0 (C-6), 55.9 (C-5), 52.8 (C-1), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₄H₄₅N₂O₄Si: 573.3143, found: 573.3141.

D.IV. Chap. 2 – Introduction of Molecular Diversity

 α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-1,2-dideoxynojirimycine (B-119)Chemical Formula: C₃₇H₄₁NO₃

Molecular Weight: 547,74

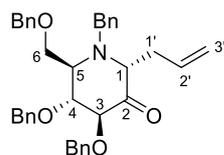
To a solution a compound **B-086a** (270 mg, 0.48 mmol) in dry THF (1 mL) at -78 °C under Ar atmosphere was added a 2M solution of NaHMDS in THF (240 μ L, 0.48 mmol, 2 eq.) and CS₂ (564 μ L, 9.58 mmol, 20 eq.). The solution was stirred 30 min at -78 °C then heat up to 0 °C. MeI (60 μ L, 0.96 mmol, 2 eq.) was added and the solution was stirred 30 min at 0 °C. the mixture was then quenched with 10 mL of distilled water and the organic layer was extracted with Et₂O (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in dry toluene (10 mL) under Ar atmosphere and AIBN (16 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq.) was added. The solution was heated to 110 °C and Bu₃SnH (387 μ L, 1.44 mmol, 3 eq.) was added dropwise. The solution was stirred 3 h at 110 °C and then cooled down to room temperature. The mixture was diluted in 20 mL Et₂O and sequentially washed with a 1M solution of HCl (15 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 100:0 to 95:5), affording product **B-119** (115 mg, 0.21 mmol, 44%) as a yellow oil.

 $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 96 :04) $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.26 (m, 20H, CHAr), 5.68-5.58 (m, 1H, H-2'), 5.00-4.95 (m, 2H, H-3'), 4.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.68-4.60 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.42 (s, 2H, OCHH-Ph), 4.03 (d, $J = 14.1$ Hz, NCHH-Ph), 3.90-3.79 (m, 4H, NCHH-Ph, H-3, H-6a, H-6b), 3.72 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 3.07-3.03 (m, 1H, H-5), 2.96-2.91 (m, 1H, H-1), 2.42-2.36 (m, 1H, H-1'a), 2.22-2.14 (m, 1H, H-1'b), 2.02 (dt, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-2a), 1.67 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.9, 138.9, 138.5 (C^{IV}-Ar), 136.5 (C-2'), 128.5-136.7 (CHAr), 116.3 (C-3'), 78.5 (C-4), 78.4 (C-3), 74.6, 73.0, 71.3 (OCH₂-Ph), 68.9 (C-6), 58.7 (C-5), 53.6 (C-1), 52.5 (NCH₂-Ph), 32.5 (C-1'), 29.4 (C-2).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₂NO₃: 548.3159, found: 548.3170.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-2-ceto-1-deoxyojirimycine (B-120)Chemical Formula: $C_{37}H_{39}NO_4$

Molecular Weight: 561,72

Compound **B-120** was synthesized from **B-086a** (1.80 g, 3.19 mmol) according to procedure D. Flash chromatography (RediSep® 24 g, petroleum ether/EtOAc 90:10) afforded compound **B-120** (1.63 g, 91%) as a yellow oil.

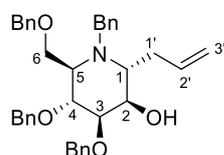
$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 90 :10)

$[\alpha]_D^{20} = -6.2$ (c 0.8, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.19 (m, 20H, $CHAr$), 5.78-5.68 (m, 1H, H-2'), 5.04-5.00 (m, 2H, H-3'), 4.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 4.54-5.47 (m, 3H, $OCHHPh$, H-3), 4.43 (s, 2H, $OCHHPh$), 3.96 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $NCHHPh$), 3.88 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-4), 3.83 (d, $J = 14.3$ Hz, $NCHHPh$), 3.68 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-6a), 3.57 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6b), 3.41-3.37 (m, 2H, H-5, H-1), 2.60-2.44 (m, 2H, H-1'a, H-1'b).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 208.1 (C-2), 138.9, 138.3, 137.9, 137.8 ($C^{IV}Ar$), 132.9 (C-2'), 128.5-127.1 ($CHAr$), 118.1 (C-3'), 86.0 (C-3), 81.7 (C-4), 73.4, 73.3, 72.9 (OCH_2Ph), 67.5 (C-6), 67.0 (C-1), 58.4 (C-5), 52.7 (NCH_2Ph), 34.4 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{37}H_{40}NO_4$: 584.2771, found: 584.2779.

 α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-1-deoxy-D-mannoijirimycine (B-121)Chemical Formula: $C_{37}H_{41}NO_4$

Molecular Weight: 563,74

Application of procedure F on ketone **B-120** (200 mg, 0.36 mmol) followed by flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10) afforded compounds **B-121** (110 mg, 55%) and **B-086a** (38 mg, 19%).

Application of procedure G on ketone **B-120** (600 mg, 1.06 mmol) followed by flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10) afforded compounds **B-121** (458 mg, 76%) and **B-086a** (30 mg, 5%).

Analytical data for **B-118** (pale yellow oil):

$R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 90:10)

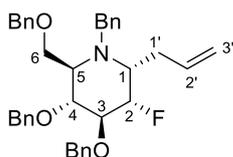
$[\alpha]_D^{20} = +14.8$ (c 1.3, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.21 (m, 20H, CHAr), 5.54-5.43 (m, 1 H, H-2'), 4.93-4.83 (m, 3H, H-3', OCHHPh), 4.62 (ABq, $J = 11.0$ Hz, 2H, OCHHPh), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.33 (s, 2H, OCHHPh), 4.16 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 3.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.81 (broad s, 1H, H-2), 3.76-3.72 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.68 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 3.55 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 2.90-2.82 (m, 2H, H-5, H-1), 2.70 (broad d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OH), 2.40-2.34 (m, 1H, H-1'a), 2.14-2.02 (m, 1H, H-1'b).

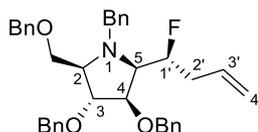
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.7, 138.6, 138.3, 138.2 (C^{IV}-Ar), 134.9 (C-2'), 128.7-127.1 (CHAr), 117.2 (C-3'), 80.1 (C-3), 76.2 (C-4), 75.2, 73.1, 71.4 (OCH₂-Ph), 67.3 (C-6), 66.4 (C-2), 59.2 (C-5), 59.0 (C-1), 52.3 (NCH₂-Ph), 28.1 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₂NO₄: 586.2928, found: 586.2938.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-2-fluoro-1,2-dideoxynojirimycin (B-123a) and (2S,3R,4R,5R)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(1-fluorobut-3-en-1-yl)pyrrolidine (B-123b)



Chemical Formula: C₃₇H₄₀FNO₃
Molecular Weight: 565,73



Chemical Formula: C₃₇H₄₀FNO₃
Molecular Weight: 565,73

Compound **B-123a** and **B-123b** were synthesized from **B-086a** (140 mg, 0.25 mmol) according to procedure H. Flash chromatography (RediSep® Gold 4 g, petroleum ether/EtOAc 100:0 to 95:5) afforded piperidine **B-123a** (67 mg, 48%) and pyrrolidine **B-123b** (30 mg, 21%) as a colorless oils.

Analytical data for **B-123a**:

$R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 95:5)

$[\alpha]_D^{20} = -28.0$ (c 1.3, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.19 (m, 20H, *CH*-Ar), 5.74 (m, 1H, H-2'), 5.05-4.99 (m, 2H, H-3'), 4.88, 4.56 (ABq, *J* = 10.8 Hz, 2H, *OCH*-Ph), 4.86, 4.73 (ABq, *J* = 11.1 Hz, 2H, *OCH*-Ph), 4.71 (ddd, *J* = 50.1 Hz, 8.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-2), 4.33 (s, 2H, *OCH*-Ph), 4.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, *NCH*-Ph), 3.94-3.87 (m, 2H, *NCH*-Ph, H-3), 3.79-3.73 (m, 2H, H-6a, H-4), 3.66 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6b), 3.18 (m, 1H, H-1), 3.03 (ddd, *J* = 6.9 Hz, 4.4 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.39 (m, 2H, H-1'a, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.4, 138.6, 138.5, 138.1 (C^{IV}-Ar), 136.6 (C-2'), 128.5-126.9 (*CH*-Ar), 116.1 (C-3'), 93.0 (d, *J* = 185 Hz, C-2), 82.7 (d, *J* = 17 Hz, C-3), 77.7 (d, *J* = 8 Hz, C-4), 75.1, 74.6, 73.0 (*OCH*₂-Ph), 68.3 (C-6), 57.7 (C-5), 57.3 (d, *J* = 19.6 Hz, C-1), 53.0 (*NCH*₂-Ph), 29.3 (C-1').

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -192.1.

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₁FNO₃: 566.3065, found: 566.3064.

Analytical data for **B-123b**:

R_f = 0.38 (PE/EtOAc 95:5)

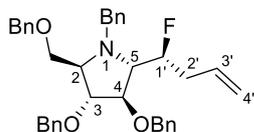
[α]_D²⁰ = -39.0 (*c* 0.6, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.19 (m, 20H, *CH*-Ar), 5.83-5.72 (m, 1H, H-3'), 5.05-5.00 (m, 2H, H-4'), 4.64 (dtd, *J* = 48.2, 6.6, 3.9 Hz, 1H, H-1'), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *OCH*-Ph), 4.46-4.38 (m, 5H, *OCH*-Ph), 4.07-4.02 (m, 2H, *NCH*-Ph, H-3), 3.93 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, *NCH*-Ph), 3.86 (br d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H-4), 3.63 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H, *CH*-OBn), 3.53 (like t, *J* = 9.1, 8 Hz, 1H, *CH*-OBn), 3.41 (m, 1H, H-2), 3.35 (ddd, *J* = 10.7, 6.6, 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.49-2.30 (m, 2H, H-2'a, H-2'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.8, 138.25, 138.22, 137.9 (C^{IV}-Ar), 134.0 (d, *J* = 2.9 Hz, C-3'), 128.3-126.7 (*CH*-Ar), 117.3 (C-4'), 94.7 (d, *J* = 171.0 Hz, C-1'), 84.5 (d, *J* = 5.3 Hz, C-4), 84.2 (C-3), 73.2, 71.3, 71.2 (*OCH*₂-Ph), 69.2 (d, *J* = 22 Hz, C-5), 67.5 (*CH*₂-OBn), 64.0 (C-2), 52.6 (*NCH*₂-Ph), 35.6 (d, *J* = 21 Hz, C-2').

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.6.

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₁FNO₃: 566.3065, found: 566.3064.

(2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(1-fluorobut-3-en-1-yl)pyrrolidine (B-125b)Chemical Formula: C₃₇H₄₀FNO₃

Molecular Weight: 565,73

Compound **B-125b** was synthesized from **B-121** (120 mg, 0.21 mmol) according to procedure H. Flash chromatography (RediSep® Gold 4 g, petroleum ether/EtOAc 100:0 to 95:5) afforded compound **B-125b** (60 mg, 60%) as a colorless oil.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 95:5)

$[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c 1.0, CHCl₃)

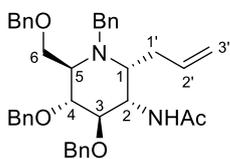
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.15 (m, 20H, CHAr), 6.03-5.93 (m, 1H, H-3'), 5.16-5.12 (m, 2H, H-4'), 4.91-4.75 (m, 1H, H-1'), 4.57 (ABq, $J = 12.1$ Hz, 2H, OCHHPh), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.31 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.22 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.14-4.05 (m, 3H, NCHHPh, H-4, H-3), 3.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, NCHHPh), 3.56 (dt, $J = 15.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.38 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, CHHOBn), 3.21-3.18 (m, 1H, H-2), 3.08 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, CHHOBn), 2.81-2.59 (m, 2H, H-2'a, H-2'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.5, 138.7, 138.4, 138.0 (C^{IV}-Ar), 135.0 (d, $J = 2.8$ Hz, C-3'), 129.3-127.3 (CHAr), 117.2 (C-4'), 94.1 (d, $J = 168.7$ Hz, C-1'), 83.7 (d, $J = 6.3$ Hz, C-4), 82.2 (C-3), 72.8, 72.3 (OCH₂-Ph), 71.6 (CH₂-OBn), 71.2 (OCH₂-Ph), 68.4 (d, $J = 23.7$ Hz, C-5), 68.2 (C-2), 61.2 (NCH₂-Ph), 37.2 (d, $J = 20.3$ Hz, C-2').

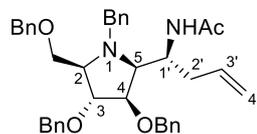
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -179.07.

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₁FNO₃: 566.3065, found: 566.9079.

α -C-allyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-1,2-dideoxynojirimycin (B-127a) and N-(1-((2S,3R,4R,5R)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)but-3-en-1-yl)acetamide (B-127b)



Chemical Formula: $C_{39}H_{44}N_2O_4$
Molecular Weight: 604,79



Chemical Formula: $C_{39}H_{44}N_2O_4$
Molecular Weight: 604,79

Application of procedure I on compound **B-086a** (195 mg, 0.35 mmol) followed by flash chromatography (RediSep[®] Gold 4 g, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30) afforded piperidine **B-127a** (50 mg, 24%) and pyrrolidine **B-127b** (50 mg, 24%).

Analytical data for **B-127a** (brown solid):

$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 70:30)

$[\alpha]_D^{20} = -26.0$ (c 0.5, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.22 (m, 20H, CH -Ar), 6.43 (br. s, 1H, NH), 5.79-5.69 (m, 1H, H-2'), 5.02-4.98 (m, 2H, H-3'), 4.61 (ABq, $J = 11.8$ Hz, 2H, $OCHH$ -Ph), 4.45-4.34 (m, 4H, $OCHH$ -Ph), 4.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $NCHH$ -Ph), 3.87-3.79 (m, 3H, $NCHH$ -Ph, H-6a, H-6b), 3.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-4), 3.71 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.34-3.30 (m, 2H, H-5, H-1), 2.372.30 (m, 1H, H-1'a), 2.09-2.01 (m, 1H, H-1'b), 1.79 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.6 (CO), 141.2, 138.6, 138.3 (C^{IV} -Ar), 135.8 (C-2'), 128.6-126.9 (CH -Ar), 117.0 (C-3'), 77.4 (C-3), 75.7 (C-4), 73.2, 72.3, 71.9 (OCH_2 -Ph), 66.7 (C-6), 58.4 (C-5 or C-1), 53.5 (C-5 or C-1), 53.2 (NCH_2 -Ph), 48.8 (C-2), 34.1 (C-1'), 23.6 (CH_3).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{39}H_{45}N_2O_4$: 605.3379, found: 605.3376.

Analytical data for **B-127b** (brown oil):

$R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 70:30)

$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

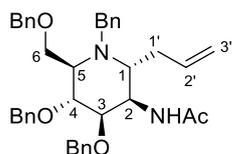
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.22 (m, 20H, CH -Ar), 6.09 (d, $J = 8.3$ Hz 1H, NH), 5.75-5.65 (m, 1H, H-3'), 4.96-4.91 (m, 2H, H-4'), 4.54-4.38 (m, 6H, $OCHH$ -Ph), 4.24 (m, 1H, H-1'), 4.07 (broad s, H-4), 3.96 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $NCHH$ -Ph), 3.92 (m, 1H, H-3), 3.72 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $NCHH$ -Ph), 3.57-

3.49 (m, 2H, CHH -OBn), 3.37 (m, 1H, H-5), 3.27 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 2.47-2.40 (m, 1H, H-2'a), 2.07 (m, 1H, H-2'b), 1.76 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8 (CO), 138.9, 138.01, 137.8 (C^{IV} -Ar), 135.4 (C-3'), 128.5-126.9 (CH -Ar), 116.8 (C-4'), 85.6 (C-3), 83.4 (C-4), 73.3, 71.5, 71.4 (OCH_2 -Ph), 66.97 (C-2), 66.87 (CH_2 -OBn), 62.95 (C-5), 51.2 (OCH_2 -Ph), 49.3 (C-1'), 35.5 (C-2'), 22.2 (CH_3).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{39}H_{45}N_2O_4$: 605.3379, found: 605.3375.

α -C-allyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-1,2-dideoxy-D-mannojirimycine (B-130a)



Chemical Formula: $C_{39}H_{44}N_2O_4$
Molecular Weight: 604,79

Application of procedure J on the ketone **B-120** (307 mg, 0.55 mmol) followed by flash chromatography (RediSep[®] Gold 4 g, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40) afforded acetamides **B-127a** (26 mg, 8%) and **B-130a** (93 mg, 28%).

Analytical data for **B-130a** (dark yellow oil):

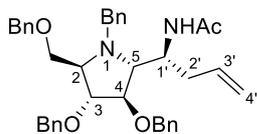
$R_f = 0.17$ (PE/EtOAc 70:30)

$[\alpha]_D^{20} = +55.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.23 (m, 20H, CH -Ar), 6.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH), 5.67-5.57 (m, 1H, H-2'), 5.06-4.99 (m, 2H, H-3'), 4.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $OCHH$ -Ph), 4.78 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $OCHH$ -Ph), 4.49-4.37 (m, 5H, $OCHH$ -Ph, H-2), 4.14 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, $NCHH$ -Ph), 3.81-3.78 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-3), 3.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.46 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, $NCHH$ -Ph), 2.88-2.85 (m, 1H, H-5), 2.73-2.68 (m, 1H, H-1), 2.45-2.39 (m, 1H, H-1'a), 2.23-2.15 (m, 1H, H-1'b), 1.88 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.6 (CO), 140.0, 138.7, 138.2, 138.2 (C^{IV} -Ar), 134.9 (C-2'), 128.9-127.4 (CH -Ar), 117.7 (C-3'), 78.5 (C-3), 76.4 (C-4), 75.3, 73.3, 71.2 (OCH_2 -Ph), 67.2 (C-6), 59.2 (C-5), 57.8 (C-1), 51.6 (NCH_2 -Ph), 45.4 (C-2), 27.9 (C-7), 23.8 (CH_3).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{39}H_{45}N_2O_4$: 605.3374, found: 605.3381.

***N*(1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)but-3-en-1-yl)acetamide (**B-130b**)**Chemical Formula: C₃₉H₄₄N₂O₄

Molecular Weight: 604,79

Acetamide **B-130b** was synthesized according to procedure I from **B-121** (118 mg, 0.21 mmol). Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40) afforded acetamide **B-130b** (25 mg, 20%) as a yellow oil.

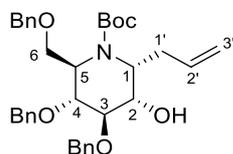
R_f = 0.21 (PE/EtOAc 70:30)

[α]_D²⁰ = +18.0 (*c* 1, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.14 (m, 20H, *CH*Ar), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.89-5.78 (m, 1H, H-3'), 5.04-4.99 (m, 2H, H-4'), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, *OCHH*Ph), 4.53-4.46 (m, 2H, *OCHH*Ph, H-1'), 4.42 (*J* = 10.8 Hz, 1H, *OCHH*Ph), 4.33 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *OCHH*Ph), 4.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *OCHH*Ph), 4.04-4.01 (m, 2H, *NCHH*Ph, H-4), 3.98 (s, 1H, H-3), 3.47 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, *NCHH*Ph), 3.19-3.12 (m, 3H, *CHH*-OBn, H-5, H-2), 2.88-2.81 (m, 1H, *CHH*-OBn), 2.37-2.30 (m, 1H, H-2'a), 2.23-2.16 (m, 1H, H-2'b), 1.80 (CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (CO), 139.0, 138.6, 138.3, 137.3 (C^{IV}-Ar), 135.3 (C-3'), 129.7-127.2 (*CH*Ar), 116.9 (C-4'), 84.0 (C-4), 81.0 (C-3), 72.9 (*OCH*₂-Ph), 71.7 (*CH*₂-OBn), 71.6, 70.8 (*OCH*₂-Ph), 68.3 (C-2), 66.9 (C-5), 57.5 (*NCH*₂-Ph), 47.2 (C-1'), 37.8 (C-2'), 23.6 (CH₃).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₉H₄₅N₂O₄: 605.3374, found: 605.3380.

***α*-C-allyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)carbamate-1-deoxynojirimycine (**B-135**)**Chemical Formula: C₃₅H₄₃NO₆

Molecular Weight: 573,73

To a solution of compound **B-113a** (620 mg, 1.31 mmol), in a 1:1 solution of EtOAc/H₂O (20.6 mL) were added K₂CO₃ (1.81 g, 13.09 mmol, 10 eq.) and Boc₂O (858 mg, 3.93 mmol, 3 eq.). The mixture was stirred 18 h at 60 °C and quenched with brine (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced

pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 80:20), affording compound **B-135** (585 mg, 78%) as a yellow oil.

$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 90:10)

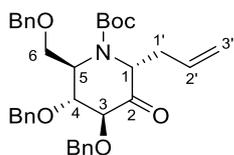
$[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (c 1.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.26 (m, 15H, CHAr), 5.92-5.81 (m, 1H, H-2'), 5.13-5.00 (m, 2H, H-3'), 4.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.59-4.51 (m, 5H, OCHHPh), 4.45 (br. s, 1H, H-5), 3.90-3.87 (m, 2H, H-4, H-1), 3.82 (br. s, 1H, H-2), 3.76-3.74 (m, 2H, H-6a, H-3), 3.72-3.62 (m, 1H, H-6b), 2.91 (br. s, 1H, OH), 2.79-2.94 (m, 2H, H-1'a, H-1'b), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.1 (CO), 138.4, 138.1, 137.8 (C^{IV}-Ar), 136.7 (C-2'), 128.5-127.6 (CH-Ar), 116.4 (C-3'), 81.6 (C-3), 80.4 (C(CH₃)₃), 75.9 (C-4), 72.9, 72.3 (OCH₂-Ph), 72.1 (C-2), 71.9 (OCH₂-Ph), 69.3 (C-6), 55.4 (C-5), 54.3 (C-1), 33.9 (C-1'), 28.4 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₅H₄₄NO₆: 574.3163, found: 574.3191.

α-C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl- N-(tert-butyl)carbamate-2-ceto-1-deoxynojirimycine (B-136)



Chemical Formula: C₃₅H₄₄NO₆
Molecular Weight: 571,71

Ketone **B-136** was synthesized from **B-135** (300 mg, 0.52 mmol) according to procedure D. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10) afforded compound **B-133** (290 mg, 96%) as a colorless oil.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 90:10)

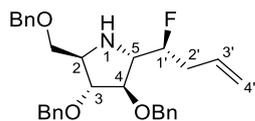
$[\alpha]_D^{20} = -18.2$ (c 2.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.23 (m, 15H, CHAr), 5.73-5.63 (m, 1H, H-2'), 5.03-4.95 (m, 2H, H-3'), 4.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCHHPh), 5.58-4.49 (m, 3H, OCHHPh), 4.42 (m, 3H, OCHHPh, H-5), 4.17-4.12 (m, 2H, H-3, H-1), 3.92 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-4), 3.43-3.39 (m, 1H, H-6a), 3.35-3.30 (m, 1H, H-6b), 2.84-2.77 (m, 1H, H-1'a), 2.70-2.63 (m, 1H, H-1'b), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 206.1 (C-2), 155.3 (CO), 137.9, 137.6, 137.4 (C^{IV}-Ar), 133.1 (C-2'), 128.6-127.8 (CH-Ar), 118.2 (C-3'), 81.6 (C-3), 81.1 (C(CH₃)₃), 79.2 (C-4), 73.2, 73.0, 71.7 (OCH₂-Ph), 68.9 (C-6), 63.7 (C-1), 56.0 (C-5), 36.7 (C-1'), 28.4 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₅H₄₂NO₆: 572.3007, found: 572.3027.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(1-fluorobut-3-en-1-yl)pyrrolidine (B-138)



Chemical Formula: C₃₀H₃₄FNO₃
Molecular Weight: 475,60

Compound **B-135** (87 mg, 0.15) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3 mL) under Ar atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and DAST (30 μL, 0.23 mmol, 1.5 eq.) was added. The mixture was stirred 1.5 h from 0 °C to room temperature and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in a 10:1 mixture of dry CH₂Cl₂/TFA (1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h from 0 °C to room temperature and quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90:10), affording compound **B-138** (51 mg, 72%) as a yellow oil.

R_f = 0.33 (PE/EtOAc 90:10)

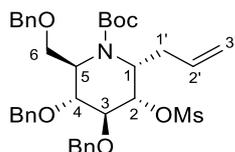
[α]_D²⁰ = +8.2 (*c* 1.7, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.26 (m, 15H, CH-Ar), 5.88-5.78 (m, 1H, H-3'), 5.15-5.10 (m, 2H, H-4'), 4.64-4.47 (m, 7H, OCHH-Ph, H-1'), 3.98-3.95 (m, 2H, H-4, H-3), 3.55-3.49 (m, 2H, CHH-OBn), 3.45-3.41 (m, 1H, H-2), 3.22 (dt, *J* = 20.9 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-5), 2.55-2.30 (m, 2H, H-2'),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.2, 138.2, 138.0, (C^{IV}-Ar), 133.3 (d, *J* = 5.3 Hz, C-3'), 128.6-127.8 (CH-Ar), 118.1 (C-3'), 93.2 (d, *J* = 174.4 Hz, C-1'), 85.8 (d, *J* = 5.2 Hz, C-4), 85.7 (C-3), 73.4, 72.3, 72.0 (OCH₂-Ph), 70.5 (C-6), 64.0 (d, *J* = 19.0 Hz, C-5), 61.6 (C-2), 36.8 (d, *J* = 21.6 Hz, C-2').

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -191.03.

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₀H₃₅FNO₃: 476.2595, found: 476.2603.

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-(tert-butyl)carbamate-2-O-methylsulfonyl-1-deoxynojirimycine (B-140)Chemical Formula: C₃₆H₄₅NO₈S

Molecular Weight: 651,82

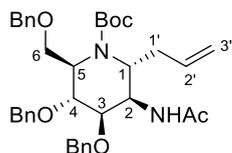
Compound **B-135** (190 mg, 0.33 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3.3 mL) under Ar atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and Et₃N (93 μ L, 0.66 mmol, 2 eq.) and MsCl (33 μ L, 0.43 mmol, 1.3 eq.) were added. The mixture was stirred 30 min from 0 °C to room temperature and quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl (15 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layer were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 85:15) afforded compound **B-140** (211 mg, 98%) as a brown oil.

 $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 90:10) $[\alpha]_D^{20} = +1.7$ (c 3.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.20 (m, 15H, CH-Ar), 5.91-5.81 (m, 1H, H-2'), 5.12-5.01 (m, 2H, H-3'), 4.73 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 5.58-4.47 (m, 4H, OCHH-Ph), 4.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.34 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-1), 4.23-4.21 (m, 1H, H-5), 4.01 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-4), 3.92 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-3), 3.73-3.69 (m, 1H, H-6a), 3.97-3.52 (m, 1H, H-6b), 2.86 (s, 3H, SO₂-CH₃), 2.62-2.58 (m, 2H, H-1'), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (CO), 138.2, 137.6, 137.4 (C^{IV}-Ar), 135.7 (C-2'), 128.6-127.7 (CH-Ar), 116.8 (C-3'), 81.2 (C-2), 81.0 (C(CH₃)₃), 80.3 (C-3), 76.7 (C-4), 73.2, 72.6, 72.4 (OCH₂-Ph), 69.9 (C-6), 54.1 (C-5), 53.7 (C-1), 38.3 (SO₂-CH₃), 34.0 (C-1'), 28.4 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₆H₄₆NO₈S: 652.2939, found: 652.2941.

α -C-allyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzyl-N-(tert-butyl)carbamate-1,2-dideoxy-D-mannojirimycine (B-176)Chemical Formula: $C_{37}H_{46}N_2O_6$

Molecular Weight: 614,78

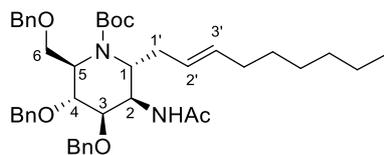
Compound **B-130a** (60 mg, 0.10 mmol) was dissolved in a 4:1 mixture of THF/H₂O (2 mL) at room temperature. Cerium ammonium nitrate (3x55 mg, 3x0.10 mmol, 3x1 eq.) was added in portion over 2 h by which time TLC analysis showed total consumption of the starting material. The mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in a 1:1 mixture of EtOAc/H₂O (2 mL) and K₂CO₃ (137 mg, 0.99 mmol, 10 eq.) and Boc₂O (66 mg, 0.30 mmol, 3 eq.) were added. The mixture was stirred 18 h at 60 °C and quenched with H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 50:50) affording compound **B-176** (23 mg, 37%) as a yellow oil.

 $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 60:40) $[\alpha]_D^{20} = +11.7$ (c 0.6, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.36 (m, 15H, CH-Ar), 6.27 (d, $J = 9.5$ Hz, H, NH), 5.81-5.69 (m, 1H, H-2'), 5.09-5.02 (m, 2H, H-3'), 4.75-4.55 (m, 2H, OCH₂-Ph), 4.54-4.43 (m, 5H, OCH₂-Ph, H-2), 4.27-4.21 (m, 1H, H-1), 4.08 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-6a), 3.90-3.81 (m, 2H, H-5, H-4), 3.77-3.71 (m, 2H, H-6b, H-3), 2.58-2.53 (m, 1H, H-1'a), 2.33-2.23 (m, 1H, H-1'b), 1.67 (s, 3H, CO-CH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (CO-CH₃), 156.0 (CO-C(CH₃)₃), 138.2, 138.1, 137.8 (C^{IV}-Ar), 117.3 (C-3'), 80.5 (C(CH₃)₃), 78.1 (C-3), 75.8 (C-4), 73.3, 72.7, 71.3 (OCH₂-Ph), 70.3 (C-6), 56.8 (C-1), 56.7 (C-5), 46.9 (C-2), 35.5 (C-1'), 28.5 (C(CH₃)₃), 23.3 (CO-CH₃).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₇N₂O₆: 615.3429, found: 615.3454.

α -C-[(*E*)-non-2'-ene]-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)carbamate-1,2-dideoxy-D-mannojirimycine (B-177)Chemical Formula: C₄₃H₅₈N₂O₆

Molecular Weight: 698,95

Compound **B-177** was synthesized according to procedure K from **B-176** (22 mg, 0.04 mmol). Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40) afforded compound **B-175** (13 mg, 52%) as a yellow oil

$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 60:40)

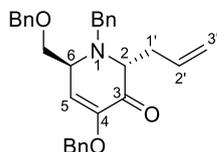
$[\alpha]_D^{20} = +18.7$ (c 0.8, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.16 (m, 15H, *CH*-Ar), 6.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 5.39-5.34 (m, 1H, H-3'), 5.30-5.23 (m, 1H, H-2'), 5.67-4.52 (m, 2H, *OCH*₂-Ph), 4.84-4.34 (m, 5H, *OCH*₂-Ph, H-2), 4.16-4.09 (m, 1H, H-1), 4.02 (dd, $J = 9.5$, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-6a), 3.79-3.69 (m, 2H, H-5, H-4), 3.67-3.58 (m, 2H, H-6b, H-3), 2.40-2.05 (m, 2H, H-1'), 1.87-1.84 (m, 2H, *CH*₂), 1.55 (s, 3H, *CO-CH*₃), 1.31 (s, 9H, *C(CH*₃)₃), 1.20-1.10 (m, 8H, *CH*₂), 0.78-0.74 (m, 3H, *CH*₂-*CH*₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (*CO-CH*₃), 155.9 (*CO-C(CH*₃)₃), 138.1, 137.0, 137.8 (*C*^{IV}-Ar), 133.5 (*C-2'*), 128.6-127.7 (*CH*-Ar), 125.7 (*C-3'*), 80.2 (*C(CH*₃)₃), 78.0 (*C-3*), 76.0 (*C-4*), 73.3, 72.8, 71.1 (*OCH*₂-Ph), 70.4 (*C-6*), 57.2 (*C-1*), 56.7 (*C-5*), 46.6 (*C-2*), 34.2 (*C-1'*), 32.7-28.9 (*CH*₂), 28.4 (*C(CH*₃)₃), 23.1 (*CO-CH*₃), 22.7-22.5 (*CH*₂), 14.1 (*CH*₂-*CH*₃).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for C₄₃H₅₉N₂O₆: 699.4368, found: 699.4374.

D.V. Chap. 3 – Bicyclic Iminosugars

(2*R*,6*S*)-2-allyl-1-benzyl-4-(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (B-190)Chemical Formula: C₃₀H₃₁NO₃

Molecular Weight: 453,58

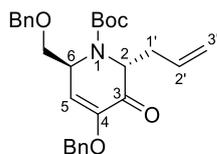
Ketone **B-120** (50 mg, 0.09 mmol) was dissolved in a 9:1 mixture of MeOH/Et₃N (8 mL) at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was stirred 18 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 90/10) afforded compound **B-190** (37 mg) as a yellow oil in 91% yield.

 $R_f = 0.39$ (PE/EtOAc 90:10) $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.14 (m, 15H, CHAr), 5.77-5.67 (m, 2H, H-2', H-5), 5.03-4.95 (m, 2H, H-3'), 4.80 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.35 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.74-3.67 (m, 2H, NCH₂Ph, H-6), 3.63-3.56 (m, 3H, NCH₂Ph, CH₂OBn, H-2), 3.45 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.52-2.40 (m, 2H, H-1').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.8 (C-3), 148.5 (C-4), 138.8, 136.0, 136.3 (C^{IV}-Ar), 134.8 (C-2'), 128.7-127.5 (C-3'), 115.5 (C-5), 73.4 (OCH₂-Ph), 71.3 (CH₂-OBn), 69.9 (OCH₂-Ph), 64.5 (C-2), 55.5 (C-6), 51.9 (NCH₂-Ph), 30.9 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₀H₃₂NO₃: 454.2387, found: 454.2384.

(2*R*,6*S*)-2-allyl-1-benzyl-4-(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (B-191)Chemical Formula: C₂₈H₃₃NO₅

Molecular Weight: 463,57

Ketone **B-136** (25 mg, 0.04 mmol) was dissolved in a 9:1 mixture of MeOH/Et₃N (4 mL) at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was stirred 18 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep[®] 4, petroleum ether/EtOAc 90/10) afforded compound **B-191** (18 mg 90%) as a yellow oil in 90% yield.

$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 90:10)

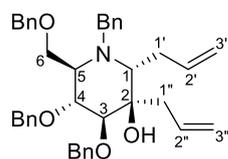
$[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.21 (m, 10H, *CH*-Ar), 5.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-5), 5.71-5.61 (m, 1H, H-2'), 5.04-5.00 (m, 2H, H-3'), 4.92 (s, 2H, *OCHH*-Ph), 4.65-4.63 (m, 1H, H-6), 4.55-4.52 (m, 1H, H-2), 4.45-4.38 m, 2H, *OCHH*-Ph), 3.63-3.55 (m, 2H, *CHH*-OBn), 2.75-2.49 (m, 2H, H-1'), 1.45 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.4 (C-3), 154.2 (CO), 149.1 (C-4), 138.1, 136.0 (C^{IV}-Ar), 132.7 (C-2'), 128.8-127.4 (*CH*-Ar), 118.7 (C-3'), 115.5 (C-5), 81.1 (C(CH₃)₃), 73.4 (*OCH*₂-Ph), 72.0 (CH₂-OBn), 70.1 (*OCH*₂-Ph), 63.3 (C-2), 52.5 (C-6), 39.4 (C-1'), 28.5 (C(CH₃)₃).

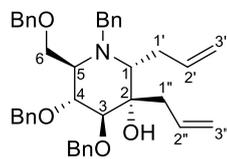
HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₂₈H₃₃NO₅: 464.2437, found: 464.2439.

α -C-allyl-2-C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxymannojirimycin (B-193a) and α -C-allyl-2-C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxynojirimycin (B-193b)



Chemical Formula: C₄₀H₄₅NO₄
Molecular Weight: 603,80

B-193a



Chemical Formula: C₄₀H₄₅NO₄
Molecular Weight: 603,80

B-193b

Ketone **B-120** (1.00 g, 1.78 mmol) was dissolved in a 2:1 mixture of dry toluene/CH₂Cl₂ (24 mL) under Ar atmosphere. The mixture was cooled to -78 °C and a 1M solution of AlI₂MgBr in THF (4.6 mL, 4.63 mmol, 2.6 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). The organic layer was extracted with Et₂O (3x15 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (RediSep[®] 12 g, petroleum ether/EtOAc 95:05) afforded compounds **B-193a** (419 mg, 39%) and **B-193b** (419 mg, 39%) as yellow oils.

Analytical data for **B-193a**:

$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 95:05)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.0 \text{ (c 0.5, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.14 (m, 20H, *CH*-Ar), 5.81-5.64 (m, 2H, H-2', H-2''), 5.08-4.95 (m, 2H, H-3'), 4.93-4.88 (m, 3H, *OCH*-Ph, H-3''), 4.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, *OCH*-Ph), 4.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, *OCH*-Ph), 4.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, *OCH*-Ph), 4.22 (ABq, *J* = 16.1 Hz, 2H, *OCH*-Ph), 4.08 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, *NCH*-Ph), 3.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.78-3.64 (m, 3H, *NCH*-Ph, H-6a, H-6b), 3.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3), 3.39 (broad s, 1H, OH), 2.96-2.94 (m, 1H, H-5), 2.81 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-1), 2.71-2.66 (m, 1H, H-1'a), 2.52-2.44 (m, 1H, H-1'a), 2.22-2.10 (m, 1H, H-1'b), 1.89-1.83 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.2, 138.6, 138.4, 138.2 (C^{IV}-Ar), 137.8 (C-2'), 133.7 (C-2''), 128.8-127.0 (*CH*-Ar), 117.5 (C-3''), 116.1 (C-3'), 84.0 (C-3), 78.4 (C-4), 75.6 (C-2), 75.5, 75.3, 73.0 (*OCH*₂-Ph), 67.0 (C-6), 62.4 (C-1), 59.5 (C-5), 53.6 (*NCH*₂-Ph), 38.2 (C-1''), 29.3 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₄₀H₄₆NO₄: 604.3421, found: 604.3438.

Analytical data for **B-193b**:

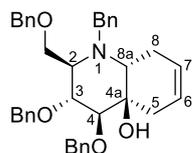
R_f = 0.38 (PE/EtOAc 95:05)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.7 \text{ (c 0.6, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.42-7.22 (m, 20H, *CH*-Ar), 6.04-5.93 (m, 1H, H-2'), 5.59-5.49 (m, 1H, H-2''), 5.14-4.94 (m, 2H, H-3'), 4.90-4.80 (m, 5H, *OCH*-Ph, H-3''), 4.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, *OCH*-Ph), 4.35 (s, 2H, *OCH*-Ph), 4.17 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, *NCH*-Ph), 3.84-3.76 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-4), 3.74-3.69 (m, 2H, *NCH*-Ph, H-3), 3.23 (br. s, 1H, OH), 2.99-2.97 (m, 1H, H-5), 2.91-2.89 (m, 1H, H-1), 2.68-2.61 (m, 3H, H-1'a, H-1''), 2.53-2.49 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-d₆): δ 141.6 (C^{IV}-Ar), 140.8 (C-2'), 140.3, 139.7, 139.5 (C^{IV}-Ar), 135.1 (C-2''), 130.0-127.3 (*CH*-Ar), 118.4 (C-3''), 115.1 (C-3'), 85.6 (C-3), 78.6 (C-4), 76.6 (C-2), 75.4, 75.0, 73.3 (*OCH*₂-Ph), 68.5 (C-6), 62.0 (C-1), 60.4 (C-5), 53.6 (*NCH*₂-Ph), 38.3 (C-1''), 28.8 (C-1').

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]⁺ calc for C₄₀H₄₅NaNO₄: 626.3241, found: 626.3258.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-1,3,4,5,8,8*a*-hexahydroquinolin-4*a*(2*H*)-ol (B-194a)Chemical Formula: C₃₈H₄₁NO₄

Molecular Weight: 575,75

Compound **B-194a** was synthesized according to procedure L from **B-193a** (400 mg, 0.66 mmol). Flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 85:15) afforded compounds **B-194a** (339 mg, 89%) as a brown oil.

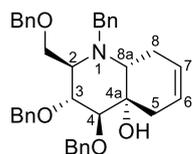
$R_f = 0.14$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_D^{20} = -0.95$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.20 (m, 20H, CH-Ar), 5.54-5.51 (m, 1H, H-7), 5.31-5.27 (m, 1H, H-6), 4.89 (dd, $J = 11.1, 8.0$ Hz, 2H, OCHH-Ph), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.36 (m, 2H, OCHH-Ph), 4.16 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.99 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.76 (m, 2H, CH₂-OBn), 3.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 3.54 (s, 1H, OH), 3.42 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 2.96-2.80 (m, 2H, H-8a, H-2), 2.59 (dd, $J = 17.7, 5.4$ Hz, 1H, H-5), 2.29-2.12 (m, 2H, H-7), 1.87-1.82 (m, 1H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.2, 138.5, 138.2 (C^{IV}-Ar), 128.7-127.3 (CH-Ar), 124.8 (C-6), 124.2 (C-7), 80.37 (C-4), 78.6 (C-3), 75.6, 75.6, 73.1 (OCH₂-Ph), 71.0 (C-4a), 67.3 (CH₂-OBn), 60.1 (C-2), 58.9 (C-8a), 52.7 (NCH₂-Ph), 33.2 (C-5), 20.1 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₈H₄₂NO₄: 576.3130, found: 576.3108.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-1,3,4,5,8,8*a*-hexahydroquinolin-4*a*(2*H*)-ol (B-194b)Chemical Formula: C₃₈H₄₁NO₄

Molecular Weight: 575,75

Compound **B-194b** was synthesized according to procedure L from **B-193b** (400 mg, 0.66 mmol). Flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 90:10) afforded compound **B-194b** (339 mg, 89%) as a brown oil.

$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 90:10)

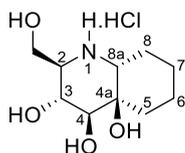
$[\alpha]_D^{20} = -75.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.18 (m, 20H, *CH*-Ar), 5.62-5.56 (m, 2H, H-6+H-7), 4.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.38-4.28 (m, 4H, *OCHH*-Ph), 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, *OH*), 4.04 (d, $J = 14.1$ Hz, *NCHH*-Ph), 3.92 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, *CHH*-OBn), 3.85 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, *CHH*-OBn), 3.69 (d, $J = 14.1$ Hz, *NCHH*-Ph), 3.46 (broad s, 1H, H-4), 3.37-3.33 (m, 1H, H-2), 3.23 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.73-2.68 (m, 1H, H-5), 2.28-2.11 (m, 2H, H-8), 1.96-1.92 (m, 1H, H-5).

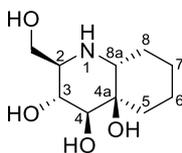
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.0, 138.6, 138.0, 137.8 (C^{IV} -Ar), 128.5-126.8 (*CH*-Ar), 123.9, 123.7 (C-6, C-7), 78.7 (C-4), 73.5 (C-3), 73.1, 73.0, 70.9 (OCH_2 -Ph), 70.5 (C-4a), 65.5 (CH_2 -OBn), 56.7 (C-2), 52.8 (C-8a), 51.7 (OCH_2 -Ph), 32.9 (C-5), 27.8 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{NO}_4$: 576.3108, found: 576.3131.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4*a*(2*H*)-triol hydrochloride (B-195a)



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ Molecular Weight: 253,72



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ Molecular Weight: 217,27

Application of procedure M to **B-194a** (60 mg, 0.10 mmol) afforded compound **B-195a** (26 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = 14.0$ (c 1.0, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4): δ 3.93 (dd, $J = 11.7$ Hz, 1H, *CHH*-OH), 3.84-3.76 (m, 3H, *CHH*-OH, H-4, H-3), 3.28-3.27 (m, 1H, H-8a), 3.25-3.21 (m, 1H, H-2), 2.31-2.28, 1.92-1.80, 1.64-1.62, 1.44-1.35, 1.29-1.23 (m, 8H, H-5, H-6, H-7, H-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, methanol- d_4): δ 72.8 (C-4a), 70.9 (C-4), 68-7 (C-3), 62.2 (C-8a), 59.5 (CH_2 -OH), 57.4 (C-2), 34.7, 25.7, 25.4, 23.1 (C-5, C-6, C-7, C-8).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₁₀H₁₉NO₄: 218.1387, found: 218.1399.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4*a*(2*H*)-triol hydrochloride (B-195b)



Chemical Formula: C₁₀H₂₀ClNO₄ Molecular Weight: 253,72
 Chemical Formula: C₁₀H₁₉NO₄ Molecular Weight: 217,27

Application of procedure M to **B-194b** (60 mg, 0.10 mmol) afforded compound **B-195b** (26 mg, 99%, hydrochloride salt) as a white waxy solid.

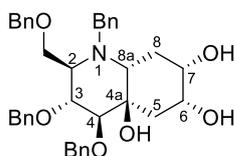
[α]_D²⁰ = 45.0 (c 1.0, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄): δ 4.17 (dd, *J* = 11.9, 10.5 Hz, 1H, CHH-OH), 3.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H, CHH-OH), 3.55 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H, H-2), 3.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 3.42-3.38 (m, 1H, H-8*a*), 1.85-1.35 (m, 8H, H-7, H-8, H-9, H-10).

¹³C NMR (100 MHz, methanol-d₄): δ 72.1 (C-4*a*), 71.7 (C-4), 70.2 (C-3), 63.1 (C-2), 58.4 (CH₂-OH), 51.9 (C-4*a*), 34.1, 25.7, 25.3, 20.5 (C-7, C-8, C-9, C-10).

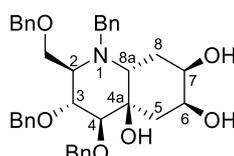
HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₄₀H₄₆NO₄: 218.1387, found: 218.1396.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,6*R*,7*S*,8*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)octahydroquinolone-4*a*,6,7(2*H*)-triol (B-196a) and (2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)octahydroquinoline-4*a*,6,7(2*H*)-triol (B-196b)



Chemical Formula: C₃₈H₄₃NO₆
 Molecular Weight: 609,76

B-196a



Chemical Formula: C₃₈H₄₃NO₆
 Molecular Weight: 609,76

B-196b

Compound **B-196a** and **B-196b** were synthesized according to procedure N from **B-194a** (200 mg, 0.35 mmol). Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 50:50 to 40:60) afforded compound **B-196a** (46 mg, 22%) and **B-196b** (93 mg, 39%) as yellow oils.

Analytical data for **B-196a**:

$R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 50:50)

$[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.45-7.21 (m, 20H, CHAr), 5.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.91-4.85 (m, 2H, OCHHPh), 4.60 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.39 (s, 2H, OCHHPh), 4.30-4.24 (m, 2H, NCHHPh , H-4), 3.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-3), 3.85-3.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$, H-6), 3.70 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCHHPh), 3.49 (dt, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-7), 3.28 (br. s, 1H, OH), 3.00 (dt, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-2), 2.61 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.50 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.03-1.94 (m, 1H, H-8), 1.83-1.78 (m, 1H, H-8), 1.18 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6): δ 141.6, 140.8, 140.0, 139.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 129.3-127.4 (CHAr), 84.3 (C-4), 79.3 (C-3), 75.4, 74.9, 73.4 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 73.0 (C-4a), 71.5 (C-7), 70.0 (C-6), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-OBn}$), 62.1 (C-8a), 61.0 (C-2), 53.0 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 37.8 (C-5), 24.1 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_6$: 610.3163, found: 610.3174.

Analytical data for **B-196b**:

$R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 50:50)

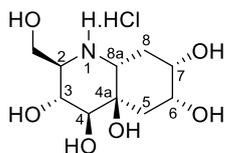
$[\alpha]_D^{20} = -1.3$ (c 2.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.45-7.18 (m, 20H, CHAr), 4.93-4.79 (m, 2H, OCHHPh), 4.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.58-4.55 (m, 1H, OCHHPh), 4.36 (s, 2H, OCHHPh), 4.22 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, NCHHPh), 4.02 (br. s, 1H, H-7), 3.96 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 3.87-3.80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$, H-6), 3.73-3.66 (m, 2H, NCHHPh , H-4), 3.13 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.99 (br. s, 1H, H-2), 2.29 (br. s, 1H, H-5), 2.02-1.97 (m, 1H, H-8), 1.85-1.79 (m, 1H, H-8), 1.66-1.60 (m, 1H, H-5).

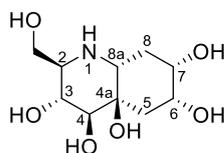
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6): δ 141.7, 139.8, 139.4, 139.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 129.2-127.3 (CHAr), 82.3 (C-4), 78.9 (C-3), 75.7, 75.1 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 73.8 (C-4a), 73.3 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 69.8 (C-7), 69.3 (C-6), 68.2 ($\text{CH}_2\text{-OBn}$), 60.5 (C-2), 68.2 (C-8a), 52.9 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 36.7 (C-5), 25.1 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_6$: 610.3163, found: 610.3180.

(2R,3R,4S,4aR,6R,7S,8aR)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4a,6,7(2H)-pentaol hydrochloride (B-197a)



Chemical Formula: $C_{10}H_{20}ClNO_6$
Molecular Weight: 285,72



Chemical Formula: $C_{10}H_{19}NO_6$
Molecular Weight: 249,26

Application of procedure M to **B-196a** (30 mg, 0.05 mmol) afforded compound **B-197a** (13 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

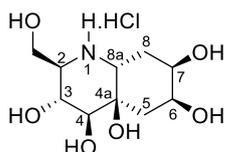
$[\alpha]_D^{20} = +7.7$ (*c* 2.2, MeOH)

1H NMR (400 MHz, methanol- D_4): δ 4.19 (br. d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 4.00-3.97 (m, 2H, CHH-OH, H-6), 3.83-3.79 (m, 2H, CHH-OH, H-7), 3.74 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-3), 3.42 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-8a), 3.26-3.23 (m, 1H, H-2), 2.57 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-5), 2.20 (dd, $J = 24.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 1.96-1.90 (m, 1H, H-5), 1.44 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-8).

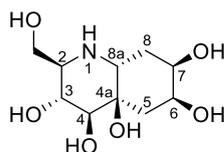
^{13}C NMR (100 MHz, methanol- D_4): δ 74.0 (C-4), 72.0 (C-4a), 70.8 (C-7), 69.6 (C-6), 68.5 (C-3), 59.7 (C-8a), 59.6 (CH₂-OH), 58.1 (C-2), 37.9 (C-5), 28.2 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{10}H_{20}NO_6$: 250.1285, found: 250.1285.

(2R,3R,4S,4aR,6S,7R,8aR)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4a,6,7(2H)-pentaol hydrochloride (B-197b)



Chemical Formula: $C_{10}H_{20}ClNO_6$
Molecular Weight: 285,72



Chemical Formula: $C_{10}H_{19}NO_6$
Molecular Weight: 249,26

Application of procedure M to **B-196b** (30 mg, 0.05 mmol) afforded compound **B-197b** (13 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

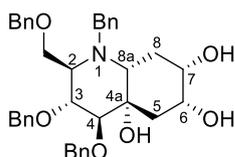
$[\alpha]_D^{20} = +3.9$ (*c* 1.0, MeOH)

1H NMR (400 MHz, methanol- D_4): δ 4.06 (br. s, 1H, H-6), 3.96 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, CHH-OH), 3.82-3.77 (m, 2H, CHH-OH, H-3), 3.74-3.66 (m, 2H, H-8a, H-7), 3.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-4), 3.20-3.16 (m, 1H, H-2), 2.34 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-5), 2.08-2.01 (m, 2H, H-5), 1.76 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-8).

¹³C NMR (100 MHz, methanol-D₄): δ 72.7 (C-4a), 71.7 (C-4), 69.3 (C-6), 68.9 (C-7), 68.6 (C-3), 59.6 (CH₂-OH), 57.6 (C-2), 57.1 (C-8a), 36.1 (C-5), 29.9 (C-8).

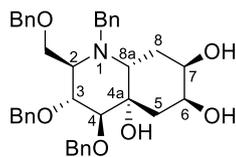
HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₁₀H₂₀NO₆: 250.1285, found: 250.1285.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,6*R*,7*S*,8*a**R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)octahydroquinolone-4a,6,7(2*H*)-triol (B-198a) and (2*R*,3*R*,4*S*,4*a**S*,6*S*,7*R*,8*a**R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)octahydroquinoline-4a,6,7(2*H*)-triol (B-198b)**



Chemical Formula: C₃₈H₄₃NO₆
Molecular Weight: 609,76

B-198a



Chemical Formula: C₃₈H₄₃NO₆
Molecular Weight: 609,76

B-198b

Compounds **B-198a** and **B-198b** were synthesized according to procedure N from **B-194b** (200 mg, 0.35 mmol). Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 60:40 to 50:50) afforded compounds **B-198a** (40 mg, 19%) and **B-198b** (74 mg, 35%) as a yellow oils.

Analytical data for **B-198a**:

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 60:40)

[α]_D²⁰ = -46.0 (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.17 (m, 20H, CHAr), 4.48-4.45 (m, 2H, OH-4a, OCHH-Ph), 4.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.36-4.30 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.24 (d, *J* = 11.8 Hz, OCHH-Ph), 4.16 (d, *J* = 10.0 Hz, OH-6), 4.09 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.89-3.84 (m, 2H, CHH-OBn, H-6), 3.80 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.77-3.70 (m, 2H, NCHH-Ph, CHH-OBn), 3.54-3.52 (m, 1H, H-7), 3.41 (br. s, 1H, H-4), 3.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.04 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-8a), 2.56 (br. s, 1H, OH-7), 2.03 (dt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-8), 1.91-1.90 (m, 2H, H-5), 1.64 (dd, *J* = 24.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.4, 138.4, 137.7, 137.4 (C^{IV}-Ar), 128.6-127.0 (CHAr), 78.4 (C-4), 73.2 (C-3), 73.1 (C-4a), 73.0, 72.8, 71.1 (OCH₂-Ph), 70.8 (C-7), 70.2 (C-6), 65.1 (CH₂-OBn), 56.8 (C-2), 54.0 (C-8a), 52.1 (NCH₂-Ph), 34.6 (C-5), 29.9 (C-8).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₃₈H₄₄NO₆: 610.3163, found: 610.3169.

Analytical data for **B-198b**:

$R_f = 0.08$ (PE/EtOAc 60:40)

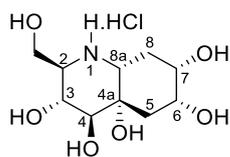
$[\alpha]_D^{20} = -24.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.18 (m, 20H, CH-Ar), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.34-4.32 (m, 3H, OCHH-Ph), 4.29 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.15 (br. s, 1H, OH), 4.07-3.99 (m, 3H, NCHH-Ph , H-7, H-6), 3.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.81 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.39-3.35 (m, 2H, H-8a, H-4), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2), 2.18 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-5), 2.06-2.03 (m, 1H, H-8), 1.70-1.64 (m, 1H, H-8), 1.57 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-5).

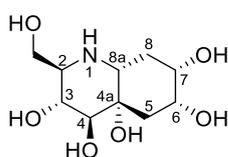
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.1, 138.6, 138.0, 137.8 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 128.6-126.8 (CH-Ar), 79.3 (C-4), 73.5 (C-3), 73.1, 72.8 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 72.4 (C-4a), 71.0 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 69.6 (C-7), 67.7 (C-6), 65.5 ($\text{CH}_2\text{-OBn}$), 58.1 (C-2), 52.8 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 50.1 (C-8a), 34.5 (C-5), 30.8 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_6$: 610.3163, found: 610.3189.

(2R,3R,4S,4aS,6R,7S,8aR)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4a,6,7(2H)-pentaol hydrochloride (B-199a)



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6$
Molecular Weight: 285,72



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_6$
Molecular Weight: 249,26

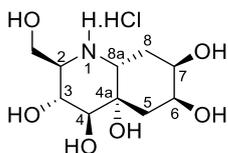
Application of procedure M to **B-198a** (30 mg, 0.05 mmol) afforded compound **B-199a** (13 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +10.4$ (c 2.3, MeOH)

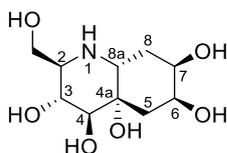
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4): δ 4.16-4.11 (m, 2H, CHH-OH , H-6), 3.79-3.73 (m, 3H, CHH-OH , H-7, H-3), 3.61 (m, 1H, H-4), 3.57-3.52 (m, 2H, H-8a, H-2), 2.16-2.05 (m, 2H, H-8), 1.97-1.88 (m, 2H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, methanol- d_4): δ 73.8 (C-4a), 71.5 (C-6), 70.9 (C-4), 70.5 (C-3), 70.1 (C-7), 63.2 (C-2), 58.4 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 49.7 (C-8a), 35.9 (C-5), 28.3 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_6$: 250.1285, found: 250.1284.

(2R,3R,4S,4aS,6S,7R,8aR)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4a,6,7(2H)-pentaol hydrochloride (B-199b)

Chemical Formula: $C_{10}H_{20}ClNO_6$
Molecular Weight: 285,72



Chemical Formula: $C_{10}H_{19}NO_6$
Molecular Weight: 249,26

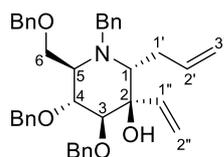
Application of procedure M to **B-198b** (30 mg, 0.05 mmol) afforded compound **B-199b** (13 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +21.0$ (c 1.0, MeOH)

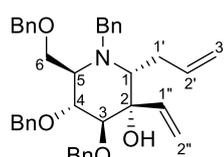
1H NMR (400 MHz, methanol- d_4): δ 4.14-4.07 (m, 2H, CHH-OH, H-6), 3.76-3.67 (m, 3H, CHH-OH, H-7, H-3), 3.59 (m, 1H, H-4), 3.55-3.50 (m, 2H, H-8a, H-2), 2.13-2.02 (m, 2H, H-8), 1.91 (qd, $J = 15.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2H, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, methanol- d_4): δ 73.8 (C-4a), 71.5 (C-6), 71.0 (C-4), 70.5 (C-3), 70.1 (C-7), 63.3 (C-2), 58.4 (CH_2 -OH), 49.7 (C-8a), 35.9 (C-5), 28.3 (C-8).

HRMS (ESI+) m/z : $[M+H]^+$ calc for $C_{10}H_{20}NO_6$: 250.1285, found: 250.1295.

 α -C-allyl-2-C-vinyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxymannojirimycin (B-200a) and α -C-allyl-2-C-vinyl-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzylamino-1-deoxynojirimycin (B-200b)

Chemical Formula: $C_{39}H_{43}NO_4$
Molecular Weight: 589,78

B-200a

Chemical Formula: $C_{39}H_{43}NO_4$
Molecular Weight: 589,78

B-200b

Ketone **B-120** (1.00 g, 1.78 mmol) was dissolved in a 2:1 mixture of dry toluene/ CH_2Cl_2 (24 mL) under Ar atmosphere. The mixture was cooled to -78 °C and a 1M solution of vinylMgBr in THF (4.6 mL, 4.63 mmol, 2.6 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C and quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The organic layer was extracted with Et_2O (3x15 mL) and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (petroleum ether/ $EtOAc$ 95:05 to 90:10) afforded compounds **B-200a** (630 mg, 60%) and **B-200b** (157 mg, 15%) as yellow oils.

Analytical data for **B-200a**:

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_D^{20} = -40.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.22 (m, 20H, *CH*-Ar), 5.90 (dd, $J = 16.9$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-1''), 5.80-5.70 (m, 1H, H-2'), 5.56 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2''a), 5.19 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2''b), 5.09-5.01 (m, 2H, H-3'), 4.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.58 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, *OCHH*-Ph), 4.36-4.30 (m, 2H, *OCHH*-Ph), 4.21 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, *NCHH*-Ph), 4.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.86-3.80 (m, 2H, *NCHH*-Ph, H-6a), 3.76-3.73 (m, 2H, H-6b, H-3), 3.43 (br. s, 1H, OH), 3.04 (dt, $J = 9.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-5), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1), 2.55-2.47 (m, 1H, H-1'a), 2.36-2.29 (m, 1H, H-1'b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.3 (C^{IV}-Ar), 139.1 (C-1''), 138.6, 138.3, 137.6 (C^{IV}-Ar), 137.6 (C-2'), 128.8-126.8 (*CH*-Ar), 115.8 (C-3'), 115.7 (C-2''), 83.6 (C-3), 77.1 (C-4), 77.0 (C-2), 75.1, 75.0, 72.9 (*OCH*₂-Ph), 67.4 (C-6), 64.9 (C-1), 58.9 (C-5), 53.2 (*NCH*₂-Ph), 30.2 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₉H₄₄NO₄: 590.6265, found: 590.6264.

Analytical data for **B-200b**:

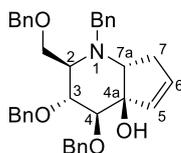
$R_f = 0.49$ (PE/EtOAc 90:10)

$[\alpha]_D^{20} = +4.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.32-7.14 (m, 20H, *CH*-Ar), 6.15 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1''), 5.91-5.81 (m, 1H, H-2'), 5.46 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2''a), 5.19 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2''b), 5.01-4.94 (m, 2H, H-3'), 4.55-4.47 (m, 2H, *OCHH*-Ph), 4.43-4.35 (m, 2H, *OCHH*-Ph), 4.31-4.25 (m, 2H, *OCHH*-Ph), 4.15 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, *NCHH*-Ph), 3.90 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, *NCHH*-Ph), 3.83-3.78 (m, 2H, H-6a, H-4), 3.69 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6b), 3.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.22-3.18 (m, 2H, H-5, H-1), 2.47-2.32 (m, 2H, H-1').

¹³C NMR (100 MHz, acetone-d₆): δ 141.1 (C^{IV}-Ar), 140.8 (C-1''), 138.6 (C^{IV}-Ar), 138.4 (C-2'), 138.2, 137.8 (C^{IV}-Ar), 128.7-126.8 (*CH*-Ar), 115.5 (C-3'), 114.5 (C-2''), 82.6 (C-3), 75.9 (C-2), 75.1 (C-4), 73.9, 72.9, 72.2 (*OCH*₂-Ph), 67.8 (C-6), 58.7 (C-1), 57.0 (C-5), 53.1 (*NCH*₂-Ph), 30.9 (C-1').

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₉H₄₄NO₄: 590.6265, found: 590.6295.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,7*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-1,2,3,4,7,7*a*-hexahydro-4*aH*-cyclopenta[*b*]pyridin-4*a*-ol (B-201*a*)Chemical Formula: C₃₇H₃₉NO₄

Molecular Weight: 561,72

Compound **B-201a** was synthesized according to procedure L from **B-200a** (400 mg, 0.66 mmol). Flash chromatography (RediSep® 12 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded compound **B-201a** (331 mg, 87%) as a brown oil.

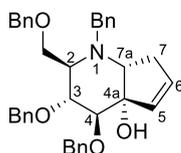
$R_f = 0.68$ (PE/EtOAc 85:10)

$[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (c 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.15 (m, 20H, CHAr), 5.81-5.76 (m, 2H, H-6, H-5), 4.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.65 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCHH-Ph), 4.52-4.46 (m, 4H, OCHH-Ph), 3.94-3.90 (m, 2H, CHH-OBn, NCHH-Ph), 3.83-3.80 (m, 3H, CHH-OBn, H-4, H-3), 3.70 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, NCHH-Ph), 3.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7*a*), 3.19-3.17 (m, 1H, H-2), 3.05 (broad s, 1H, OH), 2.67 (ddd, $J = 16.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-7), 2.35 (ddd, $J = 16.2$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.6, 138.8, 138.7, 138.4 (C^{IV}-Ar), 135.7 (C-5), 130.4 (C-6), 128.5-126.5 (CHAr), 85.2 (C-4), 85.0 (C-4*a*), 80.5 (C-3), 75.1, 73.3, 71.7 (OCH₂-Ph), 67.0 (C-7*a*), 66.5 (CH₂-OBn), 60.2 (C-2), 54.6 (NCH₂-Ph), 38.1 (C-7).

HRMS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ calc for C₃₇H₄₀NO₄: 562.2952, found: 562.2960.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,7*aR*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-1,2,3,4,7,7*a*-hexahydro-4*aH*-cyclopenta[*b*]pyridin-4*a*-ol (B-201*b*)Chemical Formula: C₃₇H₃₉NO₄

Molecular Weight: 561,72

Compound **B-201b** was synthesized according to procedure L from **B-200b** (150 mg, 0.25 mmol). Flash chromatography (RediSep® 4 g, petroleum ether/EtOAc 95:05 to 90:10) afforded compound **B-201b** (120 mg, 84%) as a brown oil.

$R_f = 0.75$ (PE/EtOAc 85:15)

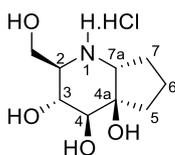
$[\alpha]_D^{20} = -46.0$ (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.19 (m, 20H, CH-Ar), 6.05-6.03 (m, 1H, H-6), 6.00 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 4.49-4.36 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.26 (broad s, 1H, OH), 3.94-3.89 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{-Ph}$, $\text{CH}_2\text{-OBn}$, H-4, H-3), 3.81 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.34 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-2), 3.28 (dd, $J = 9.4$ Hz, 6.5 Hz, 1H, H-7a), 2.41-2.35 (m, 1H, H-7), 2.22 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-7).

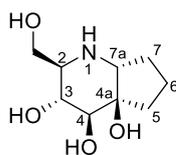
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.9, 138.5, 138.1, 137.9 ($\text{C}^{\text{V-Ar}}$), 135.2 (C-6), 134.2 (C-5), 128.5-127.0 (CH-Ar), 80.2 (C-4a), 76.6 (C-4), 75.0 (C-3), 73.2, 72.1, 71.2 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 64.8 ($\text{CH}_2\text{-OBn}$), 60.2 (C-7a), 58.9 (C-2), 54.4 ($\text{NCH}_2\text{-Ph}$), 32.4 (C-7).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: 562.2952, found: 562.2951.

(2R,3R,4S,4aR,7aR)-2-(hydroxymethyl)octahydro-4aH-cyclopenta[b]pyridine-3,4,4a-triol hydrochloride (B-202a)



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$
Molecular Weight: 239,70



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 203,24

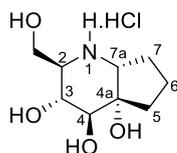
Application of procedure M to **B-201a** (60 mg, 0.10 mmol) afforded compound **B-202a** (26 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +29.0$ (c 1.0, MeOH)

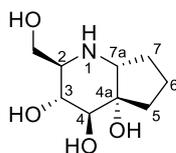
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4): δ 3.95 (dd, $J = 11.8$, $J = 3.4$, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.87 (dd, $J = 11.8$, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.78 (t, $J = 16.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H, H-3), 3.67-3.62 (m, 1H, H-7a), 3.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 3.29-3.25 (m, 1H, H-2), 2.24-1.60 (m, 6H, H-7, H-6, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, methanol- d_4): δ 79.8 (C-4), 73.1 (C-4), 67.85 (C-3), 62.3 (C-7a), 59.4 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 57.7 (C-2), 34.2, 23.7, 19.0 (C-7, C-6, C-5).

HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 204.1230, found: 204.1232.

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,7*aR*)-2-(hydroxymethyl)octahydro-4*aH*-cyclopenta[*b*]pyridine-3,4,4*a*-triol hydrochloride (B-202b)

Chemical Formula: C₉H₁₈ClNO₄
Molecular Weight: 239,70



Chemical Formula: C₉H₁₇NO₄
Molecular Weight: 203,24

Application of procedure M to **B-201b** (60 mg, 0.10 mmol) afforded compound **B-202b** (26 mg, 99%, hydrochloride salt) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.0$ (*c* 1.0, MeOH)

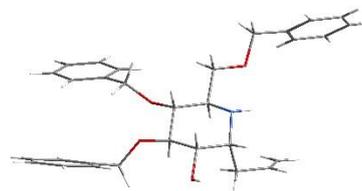
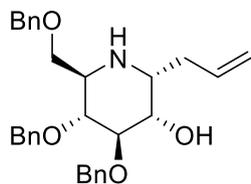
¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄): δ 4.07 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, CHH-OH), 3.85-3.82 (m, 2H, H-4, H-3), 3.74 (dd, *J* = 12.1 Hz, 4.8 Hz, 1H, CHH-OH), 3.61 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.40 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7*a*), 2.09-1.58 (m, 6H, H-7, H-6, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, methanol-*d*₄): δ 80.1 (C-4*a*), 70.8, 70.5 (C-4, C-3), 63.9 (C-2), 58.3 (CH₂-OH), 52.7 (C-7*a*), 31.1, 25.4, 19.1 (C-7, C-6, C-5).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ calc for C₁₀H₁₈NO₄: 204.1230, found: 204.122

D.VI. Crystallography data

α -C-allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-deoxynojirimycine (B-113a)



TITL yb26w_a.res in C2

yb26w_a.res

created by SHELXL-2018/3 at 11:37:22 on 12-Jul-2018

CELL 0.71073 28.5527 4.9440 19.2578 90.000 95.229 90.000

ZERR 4.000 0.0030 0.0005 0.0018 0.000 0.005 0.000

LATT -7

SYMM -X, Y, -Z

SFAC C H N O

UNIT 120 140 4 16

L.S. 100

SIZE 0.30 0.08 0.02

REM brown

BOND \$H

TWIN 0.318 0.000 -1.363 0.000 -1.000 0.000 -0.659 0.000 -0.318 2

ACTA

FMAP 2

PLAN 20

FREE C29 C30B

TEMP 23.550

WGHT 0.132500 1.622100

EXTI 0.018485

BASF 0.11530

FVAR 0.47785 0.50854

C1 1 0.245709 0.592594 0.773829 11.00000 0.05650 0.03080 =
0.04559 -0.00378 0.00699 0.00360

AFIX 13

H1 2 0.230069 0.766897 0.764367 11.00000 -1.20000

AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

C2 1 0.235049 0.492967 0.845455 11.00000 0.05522 0.03023 =
0.05232 0.00439 0.01300 0.00876
AFIX 13
H2 2 0.245443 0.304857 0.851539 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C3 1 0.260095 0.666548 0.902411 11.00000 0.07366 0.02754 =
0.04234 0.00216 0.01329 0.00680
AFIX 13
H3 2 0.246801 0.849158 0.898065 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C4 1 0.312469 0.688128 0.895961 11.00000 0.06785 0.02759 =
0.04681 0.00045 -0.00051 -0.00343
AFIX 13
H4 2 0.325072 0.823591 0.929819 11.00000 -1.20000
AFIX 0
N5 3 0.317745 0.795722 0.826396 11.00000 0.06085 0.03114 =
0.05446 0.00462 0.00674 -0.00289
H5 2 0.346785 0.824907 0.825824 11.00000 0.04493
C6 1 0.298088 0.625682 0.768495 11.00000 0.05640 0.03462 =
0.04754 -0.00059 0.00863 0.00251
AFIX 13
H6 2 0.313441 0.448216 0.770812 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O7 4 0.228395 0.402262 0.722203 11.00000 0.05725 0.04277 =
0.05093 -0.00514 -0.00246 0.00623
C8 1 0.185840 0.479115 0.684406 11.00000 0.07094 0.07405 =
0.08376 -0.01630 -0.01914 0.01805
AFIX 23
H8A 2 0.189090 0.657405 0.664377 11.00000 -1.20000
H8B 2 0.160835 0.485913 0.715247 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C9 1 0.173970 0.275063 0.627260 11.00000 0.06639 0.05615 =
0.05446 0.00178 -0.00414 -0.00053
C10 1 0.207893 0.189245 0.586631 11.00000 0.08446 0.10454 =
0.07382 -0.01561 0.01466 -0.00794
AFIX 43
H10 2 0.238843 0.246758 0.595906 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C11 1 0.195802 0.017796 0.532172 11.00000 0.14855 0.16623 =
0.07132 -0.02696 0.01920 0.02411

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H11 2 0.218569 -0.031791 0.503000 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C12 1 0.151888 -0.081403 0.519527 11.00000 0.15667 0.11610 =
0.09737 -0.03532 -0.03022 0.00467

AFIX 43

H12 2 0.144928 -0.205297 0.483733 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C13 1 0.117912 0.001775 0.559703 11.00000 0.11674 0.11791 =
0.11205 -0.01616 -0.03311 -0.04212

AFIX 43

H13 2 0.087152 -0.058831 0.550308 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C14 1 0.129315 0.177494 0.614794 11.00000 0.07458 0.09355 =
0.08765 0.00110 -0.00586 -0.00397

AFIX 43

H14 2 0.106358 0.229149 0.643430 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O15 4 0.185614 0.507399 0.849496 11.00000 0.05851 0.03865 =
0.07469 0.00808 0.02044 0.00640C16 1 0.165326 0.263119 0.869273 11.00000 0.06601 0.06049 =
0.15737 0.02643 0.02523 -0.00123

AFIX 23

H16A 2 0.179516 0.207138 0.914682 11.00000 -1.20000

H16B 2 0.170810 0.122442 0.835850 11.00000 -1.20000

AFIX 66

C17 1 0.114127 0.304170 0.871916 11.00000 0.06196 0.05892 =
0.08957 0.02136 0.00766 0.00317C18 1 0.081901 0.147540 0.831109 11.00000 0.11440 0.21377 =
0.31548 -0.13872 0.06816 -0.06992

AFIX 43

H18 2 0.092381 0.022306 0.799982 11.00000 -1.20000

AFIX 65

C19 1 0.034011 0.178086 0.836823 11.00000 0.07992 0.31195 =
0.45907 -0.14790 0.05030 -0.05934

AFIX 43

H19 2 0.012450 0.073290 0.809521 11.00000 -1.20000

AFIX 65

C20 1 0.018347 0.365263 0.883345 11.00000 0.06569 0.10484 =
0.29372 0.03454 0.03922 -0.00411

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H20 2 -0.013694 0.385700 0.887168 11.00000 -1.20000

AFIX 65

C21 1 0.050573 0.521894 0.924152 11.00000 0.10951 0.23589 =
0.18628 -0.02990 0.05484 0.03933

AFIX 43

H21 2 0.040092 0.647127 0.955279 11.00000 -1.20000

AFIX 65

C22 1 0.098463 0.491350 0.918439 11.00000 0.09040 0.21171 =
0.13916 -0.06361 0.01091 0.03446

AFIX 43

H22 2 0.120024 0.596147 0.945742 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O23 4 0.250436 0.561702 0.968824 11.00000 0.11329 0.03403 =
0.04707 0.00223 0.02313 0.00129

AFIX 147

H23 2 0.251276 0.685120 0.997356 11.00000 -1.50000

AFIX 0

C24 1 0.338980 0.418251 0.913613 11.00000 0.07378 0.03720 =
0.06521 0.00674 -0.00409 0.00353

AFIX 23

H24A 2 0.332815 0.359487 0.959967 11.00000 -1.20000

H24B 2 0.327386 0.279759 0.880744 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C25 1 0.390025 0.451118 0.910613 11.00000 0.07356 0.05978 =
0.15666 0.00368 -0.01729 -0.00542

AFIX 43

H25 2 0.405270 0.563057 0.944290 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C26 1 0.414655 0.349228 0.869303 11.00000 0.09283 0.10100 =
0.38187 0.01068 0.08647 0.00308

AFIX 93

H26A 2 0.401368 0.235395 0.834443 11.00000 -1.20000

H26B 2 0.446749 0.385255 0.872617 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C27 1 0.307041 0.765511 0.701538 11.00000 0.06561 0.06491 =
0.04821 0.00835 0.00873 0.00133

AFIX 23

H27A 2 0.294054 0.659039 0.662071 11.00000 -1.20000

H27B 2 0.291852 0.941186 0.699289 11.00000 -1.20000

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 0

O28 4 0.356202 0.797231 0.698749 11.00000 0.06530 0.07348 =
0.06462 0.01735 0.01982 -0.00349

C29 1 0.366733 0.966055 0.642679 11.00000 0.08783 0.10466 =
0.07634 0.02744 0.02272 -0.01214

AFIX 23

H29A 2 0.351406 1.139873 0.646411 11.00000 -1.20000

H29B 2 0.354933 0.884013 0.598778 11.00000 -1.20000

AFIX 66

PART 1

C30A 1 0.416554 1.003985 0.644079 21.00000 0.08697 0.10227 =
0.05731 0.02559 0.02616 0.03368

C31A 1 0.436598 1.252211 0.663303 21.00000 0.11534 0.06654 =
0.20828 0.01541 0.03161 0.01436

AFIX 43

H31A 2 0.417829 1.392208 0.677271 21.00000 -1.20000

AFIX 65

C32A 1 0.484695 1.291196 0.661649 21.00000 0.11848 0.07339 =
0.31271 0.06391 0.03874 -0.01800

AFIX 43

H32A 2 0.498106 1.457276 0.674511 21.00000 -1.20000

AFIX 65

C33A 1 0.512748 1.081954 0.640772 21.00000 0.05077 0.09526 =
0.19329 0.05808 0.04442 0.01377

AFIX 43

H33A 2 0.544928 1.108038 0.639666 21.00000 -1.20000

AFIX 65

C34A 1 0.492704 0.833728 0.621548 21.00000 0.12020 0.08877 =
0.23041 -0.02217 0.06150 0.00047

AFIX 43

H34A 2 0.511474 0.693732 0.607580 21.00000 -1.20000

AFIX 65

C35A 1 0.444607 0.794739 0.623202 21.00000 0.11413 0.07255 =
0.14977 0.01214 0.03681 0.00578

AFIX 43

H35A 2 0.431196 0.628658 0.610340 21.00000 -1.20000

AFIX 66

PART 2

C30B 1 0.420300 0.990557 0.641369 -21.00000 0.07651 0.04418 =
0.09792 0.00187 0.03459 -0.02891

PARTIE EXPERIMENTALE

C31B 1 0.447628 1.044972 0.703256 -21.00000 0.11682 0.13267 =
0.10189 -0.01800 0.02916 -0.02540

AFIX 43

H31B 2 0.433809 1.050636 0.745135 -21.00000 -1.20000

AFIX 65

C32B 1 0.495609 1.090923 0.702550 -21.00000 0.08322 0.16345 =
0.17473 0.00933 -0.01450 -0.04645

AFIX 43

H32B 2 0.513893 1.127331 0.743956 -21.00000 -1.20000

AFIX 65

C33B 1 0.516263 1.082458 0.639957 -21.00000 0.29803 0.13137 =
0.36467 -0.02955 0.23326 -0.03553

AFIX 43

H33B 2 0.548366 1.113201 0.639485 -21.00000 -1.20000

AFIX 65

C34B 1 0.488936 1.028043 0.578070 -21.00000 0.14831 0.07778 =
0.20601 0.00874 0.11328 0.00895

AFIX 43

H34B 2 0.502756 1.022381 0.536192 -21.00000 -1.20000

AFIX 65

C35B 1 0.440955 0.982092 0.578775 -21.00000 0.12519 0.11187 =
0.12521 0.00484 0.08109 0.01378

AFIX 43

H35B 2 0.422671 0.945685 0.537369 -21.00000 -1.20000

PART 0

AFIX 0

HKLF 4

REM yb26w_a.res in C2

REM wR2 = 0.2372, GooF = S = 1.072, Restrained GooF = 1.072 for all data

REM R1 = 0.0752 for 3288 Fo > 4sig(Fo) and 0.1062 for all 4612 data

REM 342 parameters refined using 1 restraints

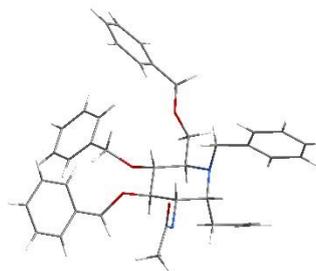
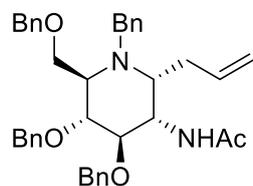
END

WGHT 0.1326 1.6221

PARTIE EXPERIMENTALE

REM Highest difference peak 0.276, deepest hole -0.212, 1-sigma level 0.057

Q1	1	0.0311	0.3246	0.8261	11.00000	0.05	0.28
Q2	1	0.0799	0.1348	0.8909	11.00000	0.05	0.22
Q3	1	0.4237	0.4317	0.9686	11.00000	0.05	0.22
Q4	1	0.0945	0.3744	0.9182	11.00000	0.05	0.21
Q5	1	0.0302	0.4078	0.8998	11.00000	0.05	0.20
Q6	1	0.0993	0.5111	0.8859	11.00000	0.05	0.19
Q7	1	0.0395	0.5046	0.8807	11.00000	0.05	0.19
Q8	1	0.0515	0.4211	0.9355	11.00000	0.05	0.18
Q9	1	0.4292	0.9817	0.6216	11.00000	0.05	0.17
Q10	1	0.5213	1.2828	0.7705	11.00000	0.05	0.17
Q11	1	0.3220	0.5209	0.9069	11.00000	0.05	0.17
Q12	1	0.4686	1.4967	0.6376	11.00000	0.05	0.16
Q13	1	0.4701	1.4696	0.7096	11.00000	0.05	0.16
Q14	1	0.3859	0.4486	0.5879	11.00000	0.05	0.16
Q15	1	0.1242	0.5002	0.5498	11.00000	0.05	0.16
Q16	1	0.2391	0.4586	0.7538	11.00000	0.05	0.15
Q17	1	0.4778	1.3243	0.6326	11.00000	0.05	0.15
Q18	1	0.4472	1.5918	0.6763	11.00000	0.05	0.15
Q19	1	0.1780	0.6572	0.6986	11.00000	0.05	0.15
Q20	1	0.3313	0.9473	0.9909	11.00000	0.05	0.15

α -C-allyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-benzyl-N-benzyl-1,2-dideoxynojirimycin (B-127a)

TITL QF3K3b2_a.res in C2

QF3K3b2_a.res

created by SHELXL-2018/3 at 17:19:41 on 25-Sep-2018

REM Old TITL QF3K3b2 in C2

REM SHELXT solution in C2

REM R1 0.211, Rweak 0.127, Alpha 0.019, Orientation as input

REM Flack x = -2.079 (1.941) from Parsons' quotients

REM Formula found by SHELXT: C108 N8 O18

CELL 0.71073 49.5213 8.9250 26.7028 90.000 118.705 90.000

ZERR 12.000 0.0083 0.0015 0.0045 0.000 0.008 0.000

LATT -7

SYMM -X, Y, -Z

SFAC C H N O

UNIT 468 516 24 48

TEMP -43.150

L.S. 50

SIZE 0.20 0.04 0.02

REM yellow

ACTA

BOND \$H

LIST 6

FMAP 2

PLAN 20

WGHT 0.167600 5.036900

EXTI 0.007877

FVAR 0.21968

N1A 3 0.628423 0.851436 0.544037 11.00000 0.04725 0.04034 =
0.03851 0.00082 0.01958 -0.00275

C2A 1 0.660517 0.846684 0.557546 11.00000 0.04836 0.04046 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.03567 0.00754 0.01505 0.00154
AFIX 13
H2A 2 0.666579 0.739761 0.563317 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C3A 1 0.665793 0.901883 0.508890 11.00000 0.04307 0.03232 =
0.04511 0.00618 0.01734 0.01085
AFIX 13
H3A 2 0.662140 1.011313 0.504426 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C4A 1 0.644310 0.824872 0.452589 11.00000 0.03806 0.03600 =
0.04328 0.00263 0.01839 0.00480
AFIX 13
H4A 2 0.650888 0.719589 0.453782 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C5A 1 0.611625 0.828271 0.441696 11.00000 0.05092 0.02782 =
0.02956 -0.00187 0.00952 0.00519
AFIX 13
H5A 2 0.605257 0.934754 0.436786 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C6A 1 0.608029 0.767801 0.491921 11.00000 0.04846 0.03279 =
0.04967 0.00333 0.02655 -0.00366
AFIX 13
H6A 2 0.586538 0.786317 0.483465 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C7A 1 0.615630 0.997780 0.545358 11.00000 0.06380 0.04791 =
0.04566 -0.00185 0.02692 0.00045
AFIX 23
H7A1 2 0.610003 1.049308 0.509257 11.00000 -1.20000
H7A2 2 0.631696 1.057302 0.576044 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C8A 1 0.587410 0.993498 0.554428 11.00000 0.05564 0.04255 =
0.04642 -0.00398 0.03040 -0.00922
C9A 1 0.584166 0.878488 0.586069 11.00000 0.06453 0.07004 =
0.05074 -0.00279 0.02494 -0.01001
AFIX 43
H9A 2 0.598988 0.802018 0.601430 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C10A 1 0.558202 0.878232 0.594817 11.00000 0.08854 0.09220 =
0.07544 -0.01045 0.05506 -0.03316
AFIX 43

PARTIE EXPERIMENTALE

H10A 2 0.555508 0.800878 0.615903 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C11A 1 0.536976 0.991251 0.572422 11.00000 0.05717 0.09986 =
0.10308 0.00389 0.04646 0.01061
AFIX 43
H11A 2 0.519497 0.990800 0.577609 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C12A 1 0.541171 1.103072 0.542953 11.00000 0.06508 0.10347 =
0.13193 0.03110 0.06072 0.01402
AFIX 43
H12A 2 0.526811 1.181681 0.528350 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C13A 1 0.566187 1.102896 0.534161 11.00000 0.06235 0.06442 =
0.07879 0.02033 0.03474 0.01032
AFIX 43
H13A 2 0.568608 1.181714 0.513303 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C14A 1 0.682349 0.927217 0.613282 11.00000 0.05887 0.05604 =
0.04372 0.00742 0.01763 -0.00661
AFIX 23
H14A 2 0.674621 0.916907 0.640705 11.00000 -1.20000
H14B 2 0.702778 0.880851 0.629902 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O15A 4 0.684695 1.082135 0.602852 11.00000 0.06683 0.04916 =
0.03980 -0.00321 0.01301 -0.01568
C16A 1 0.705175 1.161909 0.653664 11.00000 0.09952 0.06202 =
0.04355 -0.01830 0.02524 -0.02063
AFIX 23
H16A 2 0.722388 1.096753 0.678416 11.00000 -1.20000
H16B 2 0.694223 1.190495 0.674540 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C17A 1 0.717048 1.296715 0.639395 11.00000 0.06205 0.03819 =
0.05379 -0.01013 0.02255 -0.00387
C18A 1 0.701134 1.376610 0.589566 11.00000 0.06803 0.06801 =
0.06192 0.01289 0.03050 0.01079
AFIX 43
H18A 2 0.681329 1.345098 0.562418 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C19A 1 0.713763 1.502263 0.578767 11.00000 0.13247 0.04623 =
0.08385 0.01574 0.06543 0.02651

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H19A 2 0.702519 1.553761 0.544086 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C20A 1 0.742525 1.553797 0.617795 11.00000 0.14136 0.07062 =
0.11621 -0.00104 0.07990 -0.01657

AFIX 43

H20A 2 0.750562 1.642460 0.611165 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C21A 1 0.758742 1.473161 0.665700 11.00000 0.10604 0.07460 =
0.11316 -0.02572 0.04052 -0.03976

AFIX 43

H21A 2 0.779067 1.501831 0.691171 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C22A 1 0.746486 1.350211 0.678499 11.00000 0.08487 0.04397 =
0.07267 -0.01145 0.01412 -0.00399

AFIX 43

H22A 2 0.757878 1.301342 0.713727 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O23A 4 0.697569 0.872277 0.524242 11.00000 0.03925 0.04437 =
0.05660 0.01197 0.02156 0.00555C24A 1 0.712289 0.986134 0.509478 11.00000 0.05416 0.09046 =
0.07782 0.02915 0.03218 -0.00910

AFIX 23

H24A 2 0.706479 1.084684 0.517442 11.00000 -1.20000

H24B 2 0.705882 0.980697 0.468628 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C25A 1 0.746552 0.965515 0.543837 11.00000 0.04419 0.04566 =
0.06766 0.01708 0.03626 -0.00331C26A 1 0.762321 1.033226 0.596751 11.00000 0.06845 0.08848 =
0.07822 -0.02214 0.04075 0.00108

AFIX 43

H26A 2 0.751704 1.089225 0.611597 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C27A 1 0.794339 1.017120 0.627881 11.00000 0.06939 0.11214 =
0.07222 -0.02593 0.03085 -0.02353

AFIX 43

H27A 2 0.805175 1.060157 0.664396 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C28A 1 0.809899 0.940382 0.606088 11.00000 0.04631 0.06876 =
0.10617 0.00486 0.03256 -0.00698

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H28A 2 0.831412 0.930620 0.627248 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C29A 1 0.794523 0.878797 0.554459 11.00000 0.07257 0.12157 =
0.10529 -0.03096 0.04558 0.00643

AFIX 43

H29A 2 0.805142 0.826315 0.538755 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C30A 1 0.762902 0.892529 0.524167 11.00000 0.07097 0.10293 =
0.07199 -0.02702 0.02199 -0.00529

AFIX 43

H30A 2 0.752427 0.848074 0.487853 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O31A 4 0.646176 0.903437 0.406819 11.00000 0.05563 0.03477 =
0.03849 0.00620 0.02557 0.00619C32A 1 0.656309 0.817654 0.374834 11.00000 0.07161 0.04788 =
0.05983 -0.01017 0.04567 0.01148

AFIX 23

H32A 2 0.643544 0.727681 0.360086 11.00000 -1.20000

H32B 2 0.677680 0.786175 0.399142 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C33A 1 0.654071 0.909255 0.327012 11.00000 0.04256 0.05656 =
0.04252 -0.00382 0.02524 0.00432C34A 1 0.659477 1.057708 0.330529 11.00000 0.09476 0.06797 =
0.04643 -0.00997 0.03903 -0.00749

AFIX 43

H34A 2 0.664587 1.105739 0.365287 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C35A 1 0.657985 1.144518 0.286059 11.00000 0.11128 0.06118 =
0.07543 0.02083 0.05897 0.00162

AFIX 43

H35A 2 0.661065 1.248689 0.290167 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C36A 1 0.651867 1.073891 0.235695 11.00000 0.08731 0.12236 =
0.04868 0.02186 0.04360 0.01469

AFIX 43

H36A 2 0.651896 1.127076 0.205337 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C37A 1 0.645769 0.923782 0.231656 11.00000 0.11134 0.09814 =
0.04989 -0.00932 0.04285 0.00297

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H37A 2 0.640470 0.875845 0.196799 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C38A 1 0.646930 0.838347 0.275744 11.00000 0.08071 0.06946 =
0.04343 -0.00564 0.03051 0.00799

AFIX 43

H38A 2 0.642992 0.734827 0.271230 11.00000 -1.20000

AFIX 0

N39A 3 0.591359 0.751846 0.387311 11.00000 0.04271 0.03648 =
0.03521 0.00139 0.00635 -0.00233C40A 1 0.570778 0.828716 0.341416 11.00000 0.05492 0.00903 =
0.06307 -0.00101 0.03196 0.00054O41A 4 0.563163 0.959443 0.343677 11.00000 0.04734 0.03516 =
0.05035 0.00053 0.01396 0.00166C42A 1 0.555985 0.741124 0.287192 11.00000 0.05235 0.03304 =
0.04516 -0.00447 0.00992 -0.00735

AFIX 137

H42A 2 0.569588 0.738362 0.270515 11.00000 -1.50000

H42B 2 0.536701 0.788289 0.260681 11.00000 -1.50000

H42C 2 0.552046 0.639766 0.295122 11.00000 -1.50000

AFIX 0

C43A 1 0.614076 0.598654 0.501269 11.00000 0.07044 0.03303 =
0.06234 -0.00109 0.03213 0.00253

AFIX 23

H43A 2 0.600642 0.546024 0.465639 11.00000 -1.20000

H43B 2 0.635436 0.578415 0.510603 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C44A 1 0.608632 0.537679 0.548082 11.00000 0.08049 0.06157 =
0.09382 0.01704 0.05560 -0.00565

AFIX 43

H44A 2 0.589060 0.556177 0.544337 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C45A 1 0.626928 0.464950 0.591705 11.00000 0.14429 0.14271 =
0.15003 0.10055 0.10340 0.07156

AFIX 93

H45A 2 0.646861 0.442782 0.597929 11.00000 -1.20000

H45B 2 0.620654 0.432821 0.618049 11.00000 -1.20000

AFIX 0

N1B 3 0.545813 0.289447 0.157550 11.00000 0.04342 0.02782 =
0.04835 0.00565 0.02227 -0.00077

PARTIE EXPERIMENTALE

C2B 1 0.513542 0.273600 0.143696 11.00000 0.04652 0.03198 =
0.04393 0.00246 0.01772 0.00821

AFIX 13

H2B 2 0.510655 0.165655 0.148252 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C3B 1 0.506043 0.353949 0.185704 11.00000 0.04126 0.02391 =
0.06149 -0.00056 0.01954 -0.00646

AFIX 13

H3B 2 0.507900 0.463561 0.182543 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C4B 1 0.527374 0.303672 0.246575 11.00000 0.04910 0.02859 =
0.04456 -0.00713 0.02337 -0.00467

AFIX 13

H4B 2 0.522201 0.199340 0.251334 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C5B 1 0.561170 0.310199 0.260296 11.00000 0.04247 0.02088 =
0.04323 0.00628 0.02021 0.00051

AFIX 13

H5B 2 0.566452 0.417186 0.260305 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C6B 1 0.566918 0.231141 0.215168 11.00000 0.03686 0.02735 =
0.03725 -0.00134 0.00670 0.00577

AFIX 13

H6B 2 0.588139 0.256266 0.223466 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C7B 1 0.555021 0.435639 0.146866 11.00000 0.04839 0.04128 =
0.04008 0.00128 0.01759 0.00273

AFIX 23

H7B1 2 0.559349 0.501848 0.179140 11.00000 -1.20000

H7B2 2 0.537870 0.479186 0.112702 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C8B 1 0.582804 0.429189 0.138581 11.00000 0.04736 0.03796 =
0.03860 0.00701 0.02104 0.00269

C9B 1 0.586798 0.314131 0.108488 11.00000 0.06252 0.04852 =
0.03739 -0.00597 0.01929 -0.00097

AFIX 43

H9B 2 0.572257 0.236177 0.094589 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C10B 1 0.611990 0.309714 0.097911 11.00000 0.08797 0.05278 =
0.04927 0.00234 0.03905 0.01388

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 43

H10B 2 0.614145 0.231224 0.076621 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C11B 1 0.633497 0.423424 0.119542 11.00000 0.05638 0.07724 =
0.10841 0.00846 0.05519 0.01017

AFIX 43

H11B 2 0.650580 0.422910 0.113149 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C12B 1 0.629889 0.536810 0.150292 11.00000 0.08280 0.06638 =
0.14234 -0.02513 0.06928 -0.01168

AFIX 43

H12B 2 0.644676 0.613503 0.165364 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C13B 1 0.604905 0.539430 0.159280 11.00000 0.06001 0.05054 =
0.08456 -0.01689 0.04269 -0.00934

AFIX 43

H13B 2 0.602798 0.618962 0.180225 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C14B 1 0.490627 0.310578 0.082366 11.00000 0.05757 0.02953 =
0.04725 0.00007 0.02047 0.00386

AFIX 23

H14C 2 0.498960 0.279605 0.057293 11.00000 -1.20000

H14D 2 0.471470 0.255199 0.071077 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O15B 4 0.484308 0.468132 0.075952 11.00000 0.05298 0.04265 =
0.04357 -0.00131 -0.00420 0.00072C16B 1 0.459073 0.500812 0.021297 11.00000 0.06287 0.05212 =
0.05018 -0.00281 -0.00455 0.00542

AFIX 23

H16C 2 0.441031 0.442932 0.015779 11.00000 -1.20000

H16D 2 0.464226 0.471382 -0.008462 11.00000 -1.20000

AFIX 66

C17B 1 0.451696 0.662773 0.016106 11.00000 0.05989 0.04672 =
0.03633 -0.00027 0.00138 0.00098C18B 1 0.475132 0.768039 0.032684 11.00000 0.07895 0.04801 =
0.15148 -0.00697 0.01340 0.00654

AFIX 43

H18B 2 0.495723 0.736472 0.048567 11.00000 -1.20000

AFIX 65

C19B 1 0.468120 0.919984 0.025778 11.00000 0.10902 0.06724 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.17547 0.00732 0.01209 -0.00896
 AFIX 43
 H19B 2 0.483970 0.991170 0.036990 11.00000 -1.20000
 AFIX 65
 C20B 1 0.437672 0.966663 0.002293 11.00000 0.12224 0.04973 =
 0.07547 -0.00077 0.00042 0.01386
 AFIX 43
 H20B 2 0.432930 1.069417 -0.002378 11.00000 -1.20000
 AFIX 65
 C21B 1 0.414235 0.861399 -0.014286 11.00000 0.08427 0.06885 =
 0.15692 -0.00470 0.00193 0.01067
 AFIX 43
 H21B 2 0.393644 0.892967 -0.030168 11.00000 -1.20000
 AFIX 65
 C22B 1 0.421247 0.709454 -0.007380 11.00000 0.07427 0.05276 =
 0.13486 -0.00284 0.01154 -0.00482
 AFIX 43
 H22B 2 0.405397 0.638267 -0.018592 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 O23B 4 0.474963 0.316698 0.171169 11.00000 0.04554 0.04461 =
 0.09250 -0.00073 0.02935 0.00498
 C24B 1 0.455728 0.440315 0.166405 11.00000 0.06082 0.07459 =
 0.10182 -0.02670 0.03952 0.00622
 AFIX 23
 H24C 2 0.463270 0.530758 0.156311 11.00000 -1.20000
 H24D 2 0.456360 0.457797 0.203185 11.00000 -1.20000
 AFIX 66
 C25B 1 0.423290 0.409397 0.121576 11.00000 0.04457 0.05977 =
 0.07991 0.00393 0.03423 0.01036
 C26B 1 0.414439 0.279398 0.088904 11.00000 0.05115 0.09140 =
 0.08779 0.01152 0.01862 0.00079
 AFIX 43
 H26B 2 0.429040 0.204355 0.095119 11.00000 -1.20000
 AFIX 65
 C27B 1 0.383999 0.260364 0.047042 11.00000 0.07258 0.13489 =
 0.07444 -0.01771 0.03891 -0.04019
 AFIX 43
 H27B 2 0.378014 0.172450 0.024947 11.00000 -1.20000
 AFIX 65
 C28B 1 0.362410 0.371330 0.037851 11.00000 0.05495 0.19381 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.13081 0.08416 0.01075 0.02384
AFIX 43
H28B 2 0.341824 0.358457 0.009541 11.00000 -1.20000
AFIX 65
C29B 1 0.371260 0.501330 0.070522 11.00000 0.08553 0.13873 =
0.28078 0.04626 -0.01730 0.04444
AFIX 43
H29B 2 0.356660 0.576372 0.064307 11.00000 -1.20000
AFIX 65
C30B 1 0.401700 0.520365 0.112385 11.00000 0.09962 0.06806 =
0.20066 -0.00564 0.06476 0.01993
AFIX 43
H30B 2 0.407685 0.608280 0.134479 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O31B 4 0.523547 0.397905 0.285967 11.00000 0.06160 0.03336 =
0.05432 -0.00506 0.03543 -0.00310
C32B 1 0.511492 0.332153 0.319012 11.00000 0.07615 0.05717 =
0.07722 -0.00164 0.05755 -0.01725
AFIX 23
H32C 2 0.523039 0.241069 0.337503 11.00000 -1.20000
H32D 2 0.489891 0.304655 0.294496 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C33B 1 0.513940 0.441773 0.363025 11.00000 0.05389 0.04949 =
0.05540 -0.00431 0.03246 -0.00696
C34B 1 0.519547 0.397504 0.416642 11.00000 0.08001 0.09659 =
0.05422 0.01714 0.03494 0.01723
AFIX 43
H34B 2 0.522111 0.294863 0.425626 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C35B 1 0.521505 0.495377 0.456716 11.00000 0.11544 0.13022 =
0.04529 -0.00757 0.02753 0.05018
AFIX 43
H35B 2 0.525672 0.460733 0.492974 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C36B 1 0.517436 0.644413 0.444583 11.00000 0.07583 0.13252 =
0.08088 -0.04802 0.04273 -0.00512
AFIX 43
H36B 2 0.518839 0.713313 0.472359 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C37B 1 0.511131 0.694126 0.390224 11.00000 0.12250 0.05898 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.10961 -0.01400 0.07275 0.00165
AFIX 43
H37B 2 0.508166 0.796716 0.381244 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C38B 1 0.509326 0.593461 0.350620 11.00000 0.09703 0.08210 =
0.07051 -0.01905 0.05270 0.00457
AFIX 43
H38B 2 0.504865 0.627235 0.314102 11.00000 -1.20000
AFIX 0
N39B 3 0.581326 0.251805 0.318264 11.00000 0.05264 0.03576 =
0.03021 -0.00508 0.01206 -0.00345
C40B 1 0.601758 0.337150 0.360192 11.00000 0.04390 0.02938 =
0.04808 -0.00436 0.02422 0.00450
O41B 4 0.607610 0.468568 0.353332 11.00000 0.05033 0.03306 =
0.05321 -0.00007 0.01096 -0.00068
C42B 1 0.618422 0.262338 0.416626 11.00000 0.07014 0.03719 =
0.04185 0.00015 0.02120 0.00848
AFIX 137
H42D 2 0.636194 0.321949 0.441777 11.00000 -1.50000
H42E 2 0.625150 0.163819 0.411872 11.00000 -1.50000
H42F 2 0.604812 0.252355 0.433108 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C43B 1 0.564894 0.059990 0.216972 11.00000 0.04970 0.03276 =
0.04411 0.00370 0.01798 0.01028
AFIX 23
H43C 2 0.581733 0.023605 0.253154 11.00000 -1.20000
H43D 2 0.545465 0.032845 0.215970 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C44B 1 0.566575 -0.015875 0.169333 11.00000 0.07109 0.03519 =
0.07173 -0.00412 0.03586 0.01303
AFIX 43
H44B 2 0.581371 0.018447 0.159525 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C45B 1 0.548510 -0.130139 0.139106 11.00000 0.09656 0.05523 =
0.05771 -0.01538 0.02480 0.00890
AFIX 93
H45C 2 0.533458 -0.167402 0.147714 11.00000 -1.20000
H45D 2 0.550898 -0.172974 0.109309 11.00000 -1.20000
AFIX 0
N1C 3 0.300157 0.841842 0.186908 11.00000 0.06125 0.04248 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.03695 -0.00300 0.02579 -0.01121
C2C 1 0.331671 0.835350 0.194644 11.00000 0.04888 0.04219 =
0.04284 -0.00125 0.02770 -0.01129
AFIX 13
H2C 2 0.337088 0.727673 0.198181 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C3C 1 0.334721 0.893004 0.143315 11.00000 0.04594 0.02672 =
0.04361 0.00788 0.02269 0.00076
AFIX 13
H3C 2 0.332249 1.003272 0.141347 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C4C 1 0.310164 0.826100 0.087352 11.00000 0.05173 0.02711 =
0.03619 0.00886 0.01991 -0.00578
AFIX 13
H4C 2 0.315435 0.720105 0.085271 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C5C 1 0.278759 0.832328 0.082929 11.00000 0.04711 0.02090 =
0.04702 0.00056 0.03046 -0.00299
AFIX 13
H5C 2 0.273937 0.940064 0.082680 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C6C 1 0.277885 0.765627 0.134697 11.00000 0.06063 0.01875 =
0.04811 -0.00131 0.02858 -0.01050
AFIX 13
H6C 2 0.257130 0.785014 0.130097 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C7C 1 0.288959 0.987245 0.194387 11.00000 0.06029 0.03969 =
0.04197 -0.01476 0.03179 -0.01543
AFIX 23
H7C1 2 0.282199 1.047193 0.159651 11.00000 -1.20000
H7C2 2 0.305697 1.041215 0.226036 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C8C 1 0.262686 0.967028 0.206624 11.00000 0.05866 0.06075 =
0.03785 -0.01981 0.02268 -0.01300
C9C 1 0.261414 0.857196 0.240118 11.00000 0.07584 0.07105 =
0.03892 -0.00704 0.03089 -0.01161
AFIX 43
H9C 2 0.277223 0.785324 0.255121 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C10C 1 0.237406 0.846844 0.253203 11.00000 0.10294 0.12955 =

PARTIE EXPERIMENTALE

0.05141 -0.02322 0.04019 -0.04389
AFIX 43
H10C 2 0.236964 0.767862 0.276086 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C11C 1 0.213950 0.954481 0.232149 11.00000 0.05887 0.14362 =
0.07831 -0.02469 0.03302 -0.01684
AFIX 43
H11C 2 0.197905 0.950881 0.241448 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C12C 1 0.215007 1.062044 0.198597 11.00000 0.07387 0.10266 =
0.08570 0.00134 0.04938 -0.00051
AFIX 43
H12C 2 0.199027 1.133035 0.183612 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C13C 1 0.238520 1.074523 0.184664 11.00000 0.08141 0.06979 =
0.07298 -0.00333 0.03985 -0.01022
AFIX 43
H13C 2 0.238486 1.152792 0.161079 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C14C 1 0.355241 0.907556 0.250457 11.00000 0.05727 0.04888 =
0.03005 0.00463 0.00489 -0.00278
AFIX 23
H14E 2 0.348883 0.893175 0.279678 11.00000 -1.20000
H14F 2 0.375300 0.859177 0.263769 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O15C 4 0.357891 1.063493 0.242499 11.00000 0.05676 0.04615 =
0.04465 0.00108 0.01105 -0.01490
C16C 1 0.378265 1.138737 0.293609 11.00000 0.06712 0.07196 =
0.03992 -0.01301 0.02128 -0.01870
AFIX 23
H16E 2 0.396159 1.074735 0.316032 11.00000 -1.20000
H16F 2 0.367820 1.156458 0.316293 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C17C 1 0.388811 1.282952 0.282384 11.00000 0.04911 0.04725 =
0.07694 -0.01477 0.03379 -0.01219
C18C 1 0.415835 1.349169 0.323885 11.00000 0.08660 0.06921 =
0.08483 -0.02216 0.04498 -0.00968
AFIX 43
H18C 2 0.427131 1.301422 0.359381 11.00000 -1.20000
AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

C19C 1 0.426202 1.480860 0.314225 11.00000 0.08318 0.09135 =
0.19128 -0.05271 0.07261 -0.04347
AFIX 43
H19C 2 0.444642 1.521874 0.342962 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C20C 1 0.410245 1.555636 0.263154 11.00000 0.11612 0.06053 =
0.22366 0.00290 0.09757 -0.00544
AFIX 43
H20C 2 0.417388 1.647343 0.256684 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C21C 1 0.383562 1.491856 0.221998 11.00000 0.10683 0.04900 =
0.17703 0.02746 0.06803 0.01043
AFIX 43
H21C 2 0.372356 1.540750 0.186721 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C22C 1 0.372862 1.358686 0.231077 11.00000 0.06161 0.06614 =
0.11084 0.03004 0.02925 0.00986
AFIX 43
H22C 2 0.354447 1.318136 0.202097 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O23C 4 0.364739 0.859035 0.154215 11.00000 0.03728 0.05581 =
0.05851 0.00986 0.01954 0.00385
C24C 1 0.379504 0.968268 0.136748 11.00000 0.05622 0.13498 =
0.07972 0.05045 0.02846 -0.00653
AFIX 23
H24E 2 0.373384 1.069001 0.141986 11.00000 -1.20000
H24F 2 0.373218 0.954976 0.096183 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C25C 1 0.413403 0.951567 0.171276 11.00000 0.04934 0.06921 =
0.07803 0.00566 0.03189 -0.00342
C26C 1 0.427345 0.997327 0.227607 11.00000 0.06668 0.07930 =
0.09177 -0.00418 0.03245 -0.00034
AFIX 43
H26C 2 0.414783 1.035026 0.242166 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C27C 1 0.458543 0.990800 0.263527 11.00000 0.08309 0.11798 =
0.09243 -0.00345 0.02429 -0.01819
AFIX 43
H27C 2 0.467198 1.020742 0.301909 11.00000 -1.20000
AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

C28C 1 0.476043 0.940311 0.241765 11.00000 0.07767 0.07237 =
0.13094 0.01451 0.05606 0.00564
AFIX 43
H28C 2 0.497466 0.938081 0.265780 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C29C 1 0.465258 0.893105 0.188583 11.00000 0.06152 0.11242 =
0.13628 -0.00956 0.06306 -0.00248
AFIX 43
H29C 2 0.478631 0.854456 0.176017 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C30C 1 0.432788 0.902033 0.150493 11.00000 0.10441 0.10791 =
0.11626 -0.00800 0.06181 -0.03116
AFIX 43
H30C 2 0.424687 0.874749 0.111934 11.00000 -1.20000
AFIX 0
O31C 4 0.310621 0.907515 0.041265 11.00000 0.05758 0.03985 =
0.03726 0.00677 0.02259 -0.00173
C32C 1 0.315027 0.820949 0.001923 11.00000 0.09720 0.06606 =
0.06484 0.00084 0.05786 0.01902
AFIX 23
H32E 2 0.298728 0.745353 -0.014957 11.00000 -1.20000
H32F 2 0.334827 0.768691 0.021709 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C33C 1 0.314558 0.917711 -0.044480 11.00000 0.04744 0.07079 =
0.03421 0.00369 0.02290 0.00249
C34C 1 0.306218 1.059998 -0.053273 11.00000 0.08621 0.08319 =
0.06673 0.03844 0.05710 0.03822
AFIX 43
H34C 2 0.299946 1.105202 -0.028745 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C35C 1 0.306131 1.146210 -0.096074 11.00000 0.07383 0.10143 =
0.07741 0.03498 0.05085 0.02542
AFIX 43
H35C 2 0.300352 1.247635 -0.099951 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C36C 1 0.314390 1.083267 -0.131913 11.00000 0.08392 0.14089 =
0.07261 0.02206 0.05436 -0.01602
AFIX 43
H36C 2 0.314662 1.140426 -0.161235 11.00000 -1.20000
AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

C37C 1 0.322401 0.936508 -0.125954 11.00000 0.25946 0.10286 =
0.16598 -0.00231 0.18880 -0.01312
AFIX 43
H37C 2 0.327756 0.891081 -0.151726 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C38C 1 0.322690 0.853574 -0.081880 11.00000 0.15026 0.07199 =
0.12526 -0.00323 0.11326 0.00178
AFIX 43
H38C 2 0.328531 0.752197 -0.077598 11.00000 -1.20000
AFIX 0
N39C 3 0.254713 0.771466 0.028143 11.00000 0.04021 0.03589 =
0.03564 -0.00378 0.01549 -0.00551
C40C 1 0.231473 0.855531 -0.010019 11.00000 0.03628 0.02746 =
0.03609 0.00163 0.01336 -0.00100
O41C 4 0.226874 0.985590 -0.001363 11.00000 0.05465 0.02336 =
0.05869 -0.00240 0.01360 0.00074
C42C 1 0.209403 0.774178 -0.063291 11.00000 0.06930 0.03094 =
0.04270 -0.00551 0.00716 -0.01289
AFIX 137
H42G 2 0.218413 0.763665 -0.088318 11.00000 -1.50000
H42H 2 0.190370 0.830562 -0.082668 11.00000 -1.50000
H42I 2 0.205161 0.675719 -0.053323 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C43C 1 0.282876 0.595890 0.139579 11.00000 0.06204 0.03941 =
0.04728 0.00057 0.02873 -0.00379
AFIX 23
H43E 2 0.268608 0.549884 0.102957 11.00000 -1.20000
H43F 2 0.303850 0.574714 0.146739 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C44C 1 0.278382 0.524555 0.185367 11.00000 0.10022 0.05894 =
0.09318 0.00824 0.06319 -0.01160
AFIX 43
H44C 2 0.259025 0.541247 0.182847 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C45C 1 0.296432 0.445670 0.226761 11.00000 0.15617 0.15064 =
0.13665 0.09802 0.08432 0.05349
AFIX 93
H45E 2 0.316226 0.424075 0.232128 11.00000 -1.20000
H45F 2 0.290190 0.408033 0.252472 11.00000 -1.20000
AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

HKLF 4

REM QF3K3b2_a.res in C2

REM wR2 = 0.3085, GooF = S = 1.111, Restrained GooF = 1.111 for all data

REM R1 = 0.1203 for 8962 Fo > 4sig(Fo) and 0.1880 for all 14467 data

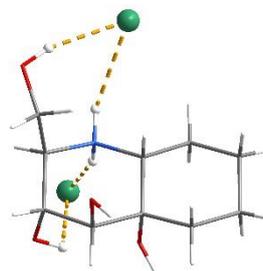
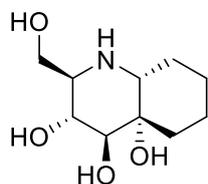
REM 1196 parameters refined using 1 restraints

END

WGHT 0.1674 5.1056

REM Highest difference peak 0.278, deepest hole -0.355, 1-sigma level 0.070

Q1	1	0.2703	0.4394	0.1998	11.00000	0.05	0.28
Q2	1	0.7218	0.9824	0.4518	11.00000	0.05	0.26
Q3	1	0.2521	0.6747	0.0205	11.00000	0.05	0.25
Q4	1	0.3762	0.5532	0.0194	11.00000	0.05	0.25
Q5	1	0.5000	0.6285	0.0000	10.50000	0.05	0.25
Q6	1	0.4517	0.8817	0.1324	11.00000	0.05	0.25
Q7	1	0.5974	0.6195	0.3790	11.00000	0.05	0.25
Q8	1	0.7557	1.0027	0.4997	11.00000	0.05	0.24
Q9	1	0.7499	0.9614	0.4809	11.00000	0.05	0.24
Q10	1	0.4194	0.4535	0.2088	11.00000	0.05	0.24
Q11	1	0.4184	0.9366	0.1238	11.00000	0.05	0.24
Q12	1	0.6678	1.1730	0.6649	11.00000	0.05	0.23
Q13	1	0.4979	0.5457	0.0202	11.00000	0.05	0.23
Q14	1	0.7719	1.0498	0.5022	11.00000	0.05	0.23
Q15	1	0.6886	1.2573	0.3056	11.00000	0.05	0.23
Q16	1	0.6024	0.4825	0.4997	11.00000	0.05	0.23
Q17	1	0.4114	0.5648	0.0790	11.00000	0.05	0.23
Q18	1	0.3446	1.0005	0.2507	11.00000	0.05	0.23
Q19	1	0.7040	0.8886	0.4691	11.00000	0.05	0.22
Q20	1	0.6036	0.1848	0.4205	11.00000	0.05	0.22

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-2-(hydroxymethyl)octahydroquinoline-3,4,4*a*(2*H*)-triol hydrochloride (B-195b)

```

TITL QF2_046b_a.res in P2(1)2(1)2(1)
CELL 0.71073 7.9383 8.9382 16.3920 90.000 90.000 90.000
ZERR 4.000 0.0002 0.0002 0.0005 0.000 0.000 0.000
LATT -1
SYMM 1/2-X, -Y, 1/2+Z
SYMM -X, 1/2+Y, 1/2-Z
SYMM 1/2+X, 1/2-Y, -Z
SFAC C H N O Cl
UNIT 40 76 4 16 4
REM Old TITL QF2_046b in P2(1)2(1)2(1)
REM SHELXT solution in P2(1)2(1)2(1)
REM R1 0.074, Rweak 0.023, Alpha 0.001, Orientation as input
REM Flack x= 0.013 ( 0.011 ) from Parsons' quotients
REM Formula found by SHELXT: C10 N O4 Cl
L.S. 100
ACTA
BOND $H
FMAP 2
PLAN 20
HTAB O11 Cl1
HTAB C10 O4_$7
EQUIV $7 x+1/2, -y+1/2, -z+1
HTAB C9 O3_$6
EQUIV $6 x+1, y, z
HTAB C9 Cl1
HTAB O5 O11_$5
EQUIV $5 -x+1/2, -y+1, z-1/2
HTAB O4 Cl1_$4
EQUIV $4 x-1/2, -y+1/2, -z+1
HTAB O3 O5

```

PARTIE EXPERIMENTALE

HTAB C3 CI1_\$3

EQIV \$3 x-1, y, z

HTAB N1 O3_\$2

EQIV \$2 x+1/2, -y+3/2, -z+1

HTAB N1 CI1

HTAB N1 CI1_\$1

EQIV \$1 x-1/2, -y+3/2, -z+1

HTAB

SIZE 0.30 0.26 0.10

TEMP -73.15

WGHT 0.036000 0.175700

FVAR 0.64480

CL1	5	0.707763	0.571529	0.598197	11.00000	0.02193	0.01603 =
		0.01988	-0.00123	-0.00128	-0.00071		

N1	3	0.357195	0.617365	0.481106	11.00000	0.01503	0.01110 =
		0.01237	-0.00131	0.00100	-0.00107		

AFIX 23

H1A	2	0.319085	0.692605	0.448578	10.50000	-1.20000	
-----	---	----------	----------	----------	----------	----------	--

H1B	2	0.438185	0.656070	0.514244	10.50000	-1.20000	
-----	---	----------	----------	----------	----------	----------	--

AFIX 0

C2	1	0.213035	0.561753	0.533226	11.00000	0.01616	0.01333 =
		0.01375	-0.00157	0.00414	0.00035		

AFIX 13

H2	2	0.160556	0.652246	0.558542	11.00000	-1.20000	
----	---	----------	----------	----------	----------	----------	--

AFIX 0

C3	1	0.078552	0.492427	0.477407	11.00000	0.01327	0.01465 =
		0.01927	-0.00054	0.00286	0.00022		

AFIX 13

H3	2	-0.007983	0.444131	0.513071	11.00000	-1.20000	
----	---	-----------	----------	----------	----------	----------	--

AFIX 0

O3	4	-0.002785	0.608864	0.432889	11.00000	0.01570	0.02146 =
		0.02385	0.00099	0.00087	0.00587		

AFIX 147

H3A	2	0.050014	0.624878	0.389347	11.00000	-1.50000	
-----	---	----------	----------	----------	----------	----------	--

AFIX 0

C4	1	0.151022	0.371112	0.421244	11.00000	0.01436	0.01290 =
		0.01666	-0.00138	0.00097	-0.00243		

AFIX 13

H4	2	0.061113	0.335844	0.383086	11.00000	-1.20000	
----	---	----------	----------	----------	----------	----------	--

AFIX 0

PARTIE EXPERIMENTALE

O4 4 0.198806 0.251215 0.473746 11.00000 0.03012 0.01041 =
0.01986 0.00080 0.00466 -0.00151
AFIX 147
H4A 2 0.202933 0.171269 0.446882 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C5 1 0.302190 0.430254 0.371286 11.00000 0.01323 0.01152 =
0.01137 -0.00014 -0.00032 -0.00089
O5 4 0.240025 0.549646 0.320608 11.00000 0.01948 0.01581 =
0.01285 0.00120 -0.00347 0.00166
AFIX 147
H5 2 0.212171 0.515185 0.274881 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C6 1 0.385577 0.307818 0.320372 11.00000 0.01778 0.01511 =
0.01641 -0.00514 0.00160 -0.00045
AFIX 23
H6A 2 0.302255 0.266598 0.281460 11.00000 -1.20000
H6B 2 0.422037 0.225598 0.356785 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C7 1 0.537837 0.366472 0.273080 11.00000 0.01993 0.02299 =
0.01598 -0.00547 0.00420 -0.00021
AFIX 23
H7A 2 0.499439 0.439882 0.231856 11.00000 -1.20000
H7B 2 0.592325 0.282409 0.243921 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C8 1 0.666420 0.440824 0.329451 11.00000 0.01532 0.02181 =
0.02003 -0.00162 0.00362 -0.00017
AFIX 23
H8A 2 0.717877 0.363914 0.365058 11.00000 -1.20000
H8B 2 0.757184 0.485999 0.296153 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C9 1 0.585573 0.561887 0.382410 11.00000 0.01302 0.01500 =
0.01565 -0.00002 0.00095 -0.00257
AFIX 23
H9A 2 0.669333 0.600552 0.421878 11.00000 -1.20000
H9B 2 0.548365 0.646134 0.347588 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C10 1 0.435244 0.497853 0.428136 11.00000 0.01246 0.01088 =
0.01103 -0.00062 0.00035 0.00028
AFIX 13
H10 2 0.477277 0.416428 0.464688 11.00000 -1.20000

PARTIE EXPERIMENTALE

AFIX 0

C11 1 0.274800 0.463831 0.603555 11.00000 0.02409 0.01859 =
0.01383 0.00123 0.00268 -0.00239

AFIX 23

H11A 2 0.178581 0.407473 0.626621 11.00000 -1.20000

H11B 2 0.357849 0.390582 0.582705 11.00000 -1.20000

AFIX 0

O11 4 0.350680 0.551891 0.666129 11.00000 0.02509 0.03312 =
0.01298 -0.00315 0.00206 -0.00357

AFIX 147

H11 2 0.453921 0.561935 0.656318 11.00000 -1.50000

AFIX 0

HKLF 4

REM QF2_046b_a.res in P2(1)2(1)2(1)

REM R1 = 0.0230 for 3290 Fo > 4sig(Fo) and 0.0245 for all 3409 data

REM 149 parameters refined using 0 restraints

END

WGHT 0.0361 0.1738

REM Instructions for potential hydrogen bonds

HTAB N1 C11_\$1

HTAB N1 C11

HTAB N1 O3_\$2

HTAB C3 C11_\$3

HTAB O3 O5

HTAB O4 C11_\$4

HTAB O5 O11_\$5

HTAB C9 C11

HTAB C9 O3_\$6

HTAB C10 O4_\$7

HTAB O11 C11

REM Highest difference peak 0.311, deepest hole -0.172, 1-sigma level 0.042

Q1 1 0.3680 0.4647 0.4027 11.00000 0.05 0.31

Q2 1 0.1200 0.4384 0.4491 11.00000 0.05 0.30

Q3 1 0.3432 0.3741 0.3421 11.00000 0.05 0.29

Q4 1 0.2250 0.4042 0.3981 11.00000 0.05 0.28

PARTIE EXPERIMENTALE

Q5	1	0.6020	0.4016	0.3011	11.00000	0.05	0.26
Q6	1	0.5033	0.5375	0.4006	11.00000	0.05	0.24
Q7	1	0.4595	0.3340	0.2970	11.00000	0.05	0.24
Q8	1	0.6266	0.5024	0.3566	11.00000	0.05	0.23
Q9	1	0.3940	0.5638	0.4560	11.00000	0.05	0.21
Q10	1	0.1500	0.5235	0.5043	11.00000	0.05	0.21
Q11	1	0.2857	0.5842	0.5042	11.00000	0.05	0.20
Q12	1	0.2436	0.5078	0.5615	11.00000	0.05	0.18
Q13	1	0.3201	0.5219	0.6336	11.00000	0.05	0.16
Q14	1	0.4433	0.4524	0.4622	11.00000	0.05	0.16
Q15	1	0.1838	0.3030	0.4460	11.00000	0.05	0.15
Q16	1	-0.0560	0.6645	0.4509	11.00000	0.05	0.14
Q17	1	0.6270	0.5179	0.6061	11.00000	0.05	0.14
Q18	1	0.2832	0.4880	0.3481	11.00000	0.05	0.14
Q19	1	0.6353	0.6298	0.6089	11.00000	0.05	0.14
Q20	1	0.7951	0.6196	0.5961	11.00000	0.05	

Résumé :

Parmi les analogues de sucres, les iminosucres constituent la classe la plus prometteuse au niveau biologique. En effet, leur structure, dans laquelle l'atome d'oxygène intracyclique est remplacé par un atome d'azote, leur confère des propriétés uniques d'inhibition de glycosidases et/ou glycosyltransférases, et en fait donc de très bons candidats thérapeutiques. L'introduction d'un substituant pseudo-anomérique carboné permet de mimer la partie aglycone du substrat de l'enzyme et d'accéder aux iminosucres C-glycosides, des composés chimiquement stables qui sont des inhibiteurs sélectifs et puissants des glycosidases.

Afin d'accélérer la découverte de molécules d'intérêt thérapeutique, il est nécessaire de trouver des voies de synthèses conduisant à une plus grande diversité structurale. La méthodologie que nous avons mise au point est basée sur la débenzylation régiosélective de la position 2 de C-allyl glycosides exploitant une iodo-cycloéthérification. Cette dernière a été appliquée avec succès à la C-allyl-1-déoxynojirimycine puis étendue à plusieurs iminosucres de configurations variées en séries pipéridine et pyrrolidine.

L'introduction de diversité moléculaire a été réalisée à partir de la C-allyl-1-déoxynojirimycine O-débenzylée sélectivement en position 2. Nous avons ainsi obtenu plusieurs iminosucres de configurations D-gluco- et D-manno- portant différentes fonctionnalités en position 2. La mise au point de cette synthèse a donc permis d'accéder à une grande variété de C-allyl iminosucres à partir d'un synthon unique. L'accès à des iminosucres bicycliques de structures inédites a également été possible en exploitant un C-allyl 2-céto iminosucre obtenu par notre méthodologie de débenzylation sélective.

Mots clés : Iminosucres C-glycosides, C-allyl iminosucres, débenzylation régiosélective, iodo-cycloéthérification, diversité moléculaire, iminosucres bicycliques, inhibiteurs de glycosidases.

Summary:

Iminosugars constitute undoubtedly the most promising class of sugar analogues, their unique glycosidase and/or glycosyltransferase inhibition profile making them promising therapeutics. To generate more potent and selective inhibitors called C-glycoside iminosugars, introduction of a stable pseudoanomeric substituent is usually performed, the improved efficacy being attributed in part to the information brought by the aglycon moiety.

The main challenge associated with this class of iminosugars C-glycosides is currently the design of efficient and general routes enabling introduction of structural diversity at a late stage from advanced synthons to accelerate the discovery of biologically relevant molecules. In this context, we have explored a strategy based on a regioselective debenylation at C-2 and a stereocontrolled nucleophilic substitution assisted by the N-benzyl group. We have successfully applied this methodology on the C-allyl-1-deoxynojirimycin and extended it to several iminosugars in the piperidine and pyrrolidine series.

The introduction of molecular diversity was performed from the C-allyl-1-deoxynojirimycin selectively O-debenzylated at position 2. We obtained several iminosugars in the D-gluco- and D-manno- series bearing various functionalities at position 2. This strategy allowed us to access a wide range of C-allyl iminosugars from one single synthon. We have also described the access to unknown bicyclic iminosugars starting from a C-allyl-2-keto iminosugar obtained by our selective debenzylative methodology.

Keywords: Iminosugars C-glycosides, C-allyl iminosugars, regioselective debenylation, iodo-cycloetherification, molecular diversity, bicyclic iminosugars, glycosidases inhibitors.