

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers - IC2MP
(Diplôme National - Arrêté du 7 août 2006)

École doctorale : Sciences pour l'environnement - Gay Lussac (La Rochelle)
Secteur de recherche : Chimie organique, minérale, industrielle

Présentée par :
Nathalie Fontelle

Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux iminosucres C-glycosides à six et sept chaînons dérivés du D-glucopyranose et de la N-acétyl-D-glucosamine

Directeur(s) de Thèse :
Yves Blériot, Jérôme Désiré

Soutenue le 20 décembre 2013 devant le jury

Jury :

Président	Arnaud Tatibouët	Professeur des Universités, Université d'Orléans
Rapporteur	Boris Vauzeilles	Chargé de recherche, ICSN, Gif-sur-Yvette
Rapporteur	Anne Wadouachi	Professeur des Universités, Université de Picardie Jules Verne
Membre	Yves Blériot	Professeur des Universités, Université de Poitiers
Membre	Jérôme Désiré	Maître de conférences, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :

Nathalie Fontelle. *Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux iminosucres C-glycosides à six et sept chaînons dérivés du D-glucopyranose et de la N-acétyl-D-glucosamine* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale, industrielle. Poitiers : Université de Poitiers, 2013. Disponible sur Internet <<http://theses.univ-poitiers.fr>>

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)
(Diplôme National – Arrêté du 7 août 2006)

Ecole Doctorale : Sciences Pour l'Environnement – Gay-Lussac

Secteur de Recherche : Chimie Organique, Minérale et Industrielle

Présentée par :

Nathalie FONTELLE

**Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux iminosucres
C-glycosides à six et sept chaînons dérivés du D-
glucopyranose et de la N-acétyl-D-glucosamine.**

Soutenue le 20 décembre 2013

Devant la Commission d'Examen

Pr. Arnaud Tatibouet	Professeur, Université d'Orléans	Président
Pr. Anne Wadouachi	Professeur, Université de Picardie Jules Verne	Rapporteur
Dr. Boris Vauzeilles	Chargé de recherche, ICSN, Gif-sur-Yvette	Rapporteur
Pr. Yves Blériot	Professeur, Université de Poitiers	Directeur de thèse
Dr. Jérôme Désiré	Maître de Conférences, Université de Poitiers	Co-directeur de thèse

*A mes grand-parents,
à mes parents,
à Jérôme.*

En préambule de ce mémoire, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

J'exprime tout d'abord ma profonde gratitude à Yves Blériot, Professeur à l'Université de Poitiers, et Jérôme Désiré, Maître de conférences à l'Université de Poitiers, pour avoir dirigé ces travaux. Je leur suis également reconnaissante pour leur disponibilité et leurs qualités humaines et scientifiques. J'ai beaucoup appris à leurs côtés et je leur adresse tous mes remerciements pour ces trois années.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury de thèse : Madame Anne Wadouachi, Professeur à l'Université de Picardie, et Monsieur Boris Vauzeilles, Chargé de Recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Merci à Monsieur Arnaud Tatibouet, Professeur à l'Université d'Orléans, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail.

Je remercie toutes les personnes qui ont collaboré aux différents projets ; le Docteur Jérôme Marrot, de l'Université de Versailles, pour les études cristallographiques qu'il a réalisées ; le Professeur Juan Xie, de l'ENS de Cachan, pour sa collaboration et les études de fluorescence effectuées sur les ISACs ; le Professeur Jesus Jimenez-Barbero, du CSIC de Madrid en Espagne, pour les analyses RMN et le professeur Atsushi Kato, de l'Université de Toyama au Japon, pour les tests effectués sur les différentes glycosidases.

Je tiens à remercier très sincèrement Martine Mondon pour son aide précieuse et son soutien. Merci aussi à tous mes collègues et amis pour leur aide et les bons moments : Fatima, Hanitra, Virginie, Amélie, Fei, Benoit, Alexandre, Eric, Guillaume, Vanessa et Thibaut. Je tiens à remercier l'ensemble des personnes du laboratoire pour leur accueil, leur sympathie et leur disponibilité.

Enfin, je remercie mes amis proches et ma famille qui m'ont toujours encouragés et soutenus.

Abréviations et symboles

μL	microlitre
Å	Angström
ABq	quadruplet de système AB
ACN	acétonitrile
All	allyle
aq.	aqueux
Ar	aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
C	carbone
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
Cq	carbone quaternaire
CSA	acide camphosulfonique
d	doublet
DAST	trifluorure de diéthylamino sulfure
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
dl	doublet large
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
EP	éther de pétrole
éq.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
h	heure
H	proton
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
IC ₅₀	concentration à 50 % d'inhibition
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage scalaire
M	molaire
m	multiplet
Me	Méthyle
MHz	mégahertz
min	minute
mol	mole
Ms	mésyle
MS	Spectrométrie de masse
nd	non déterminé

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
PDCP	phényl dichlorophosphate
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
q	quadruplet
quant.	rendement quantitatif
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance nucléaire magnétique
s	singulet
sat.	saturé
sl	singulet large
t	triplet
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>N</i> -butylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
tBu	<i>tert</i> -butyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TFMSA	acide trifluoromethanesulfonique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
δ	déplacement chimique

Sommaire

Abréviations et symboles	i
Sommaire	iii
Introduction	1
I. Les iminosucres	3
1. Généralités	3
A. Historique	3
B. Stratégies générales de synthèse	5
a. Introduction de l'atome d'azote et formation du cycle iminosucre	6
b. Modification de la stéréochimie des groupements hydroxyle	8
2. Les azépanes	10
A. Généralités	10
B. Exemples de synthèses	11
a. Amination réductrice	11
b. Ouverture d'aza-anhydrosucres	13
c. Métathèse d'alcènes	14
3. Les iminosucres C-glycosides	16
A. Généralités	16
B. Exemples de synthèses	17
a. Cyclisation intramoléculaire	19
b. A partir d'iminosucres électrophiles	21
II. Iminosucres comme inhibiteurs de glycosidases	24
1. Les glycosidases	25
A. Mécanisme d'action des glycosidases	25
a. Mécanisme général	25
b. Alternatives au mécanisme de Koshland	26
B. Inhibiteurs de glycosidases : analogues de l'état de transition	27
2. Applications thérapeutiques liées à l'inhibition des glycosidases	31
A. Les diabètes	31
B. Le cancer	32
C. Les maladies lysosomales	33
III. Objectifs	35
Chapitre 1 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides	37
I. Objectifs	39
II. Synthèse d'azépanes C-glycosides	40
1. Synthèse de l'hémiaminal bicyclique	40
A. Synthèse de l'azidolactol	40
a. Protection des hydroxyles	40
b. Ouverture régiosélective du benzyldène	41

c.	Fonctionnalisation de l'alcool primaire	41
d.	Déprotection de l'alcool en position anomérique	42
B.	Expansion du cycle de l'azidolactol	43
2.	Fonctionnalisation de l'azépane en α de l'azote	48
3.	Accès aux azépanes C-glycosides de la série D	52
4.	Déprotection des azépanes	57
III.	Synthèse de pipéridines C-glycosides	59
1.	Isomérisation du cycle	59
2.	Isomérisation par chloration	62
3.	Isomérisation par azoturation	63
A.	Conditions de Mitsunobu	63
B.	Azoturation par substitution nucléophile sur la pipéridine	65
4.	Isomérisation par esterification	66
5.	Isomérisation par fluoruration	68
IV.	Résultats d'inhibition	70
A.	α -glucosidases	70
B.	β -glucosidases	70
C.	α -galactosidases	70
D.	β -galactosidases	71
E.	Les β -glucuronidases	71
V.	Conclusions	75
Chapitre 2 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine		77
I.	Introduction	79
1.	Mécanisme d'action, rôle biologique et inhibiteurs des β -N-acétyl-hexosaminidases	79
A.	Mécanisme d'action des β -N-acétyl-hexosaminidases	79
B.	Rôle biologique des β -N-acétyl-hexosaminidases	80
C.	Inhibiteurs des β -N-acétyl-hexosaminidases	82
2.	Mécanisme d'action, rôle biologique et inhibiteurs des α -N-acétyl-hexosaminidases	84
A.	Mécanisme d'action des α -N-acétyl-hexosaminidases	84
B.	Rôle biologique des α -N-acétyl-hexosaminidases	84
C.	Inhibiteurs des α -N-acétyl-hexosaminidases	85
II.	Objectifs	85
III.	Synthèse d'azépanes C-glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine	86
1.	Synthèse de l'hémiaminal bicyclique	86
A.	Synthèse de l'azidolactol	86
a.	Protection de la position anomérique	87
b.	Fonctionnalisation de l'alcool primaire	87
c.	Protection des hydroxyles	88
d.	Déprotection de l'alcool en position anomérique	89
B.	Expansion du cycle de l'azidolactol	90
2.	Fonctionnalisation de l'azépane en α de l'azote	91
3.	Accès aux azépanes C-glycosides de la série D	94
IV.	Synthèse de pipéridines C-Glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine	97
1.	Isomérisation du cycle	97
A.	Isomérisation par chloration	97

B.	Isomérisation par esterification	99
a.	Conditions de Mitsunobu	99
b.	Conditions développées par Cossy	100
2.	Déprotection des pipéridines	102
V.	Modification des groupes protecteurs	105
1.	Synthèse de l'azidolactol	105
A.	Protection des hydroxyles	105
B.	Déprotection de la position anomérique	106
2.	Expansion du cycle de l'azidolactol	107
3.	Fonctionnalisation de l'hémiaminal en α de l'azote	108
4.	Isomérisation du cycle	109
VI.	Résultats d'inhibition	110
VII.	Conclusions	111
Chapitre 3 :	Synthèse de duplexes d'iminosucres	115
I.	Introduction	117
1.	Les éthers couronnes incorporant des sucres	118
A.	Introduction	118
B.	Ethers couronnes-sucres	119
2.	Cyclames et hybrides sucres-aza-couronnes	123
3.	Objectifs	129
II.	Synthèse d'Iminosucres-Aza-Couronne (ISACs)	130
1.	Obtention de l'ISAC par cyclodimérisation	130
A.	Préparation de l'azidoaldéhyde	131
B.	Cyclodimérisation	133
C.	Réduction	134
D.	Déprotection du duplexe	136
E.	Insertion de noyaux pyrène	137
2.	Obtention du duplexe par couplages itératifs	140
A.	Préparation du dérivé aminoallyle	140
B.	Dimérisation	141
C.	Coupure oxydante	142
D.	Cyclisation du dimère	144
III.	Complexation	145
1.	Etudes RMN	145
A.	Etudes de l'ISAC libre	145
B.	Etudes de complexation	146
2.	Etudes photophysiques	149
A.	Principe	149
B.	Résultats	154
IV.	Conclusion	156
Conclusion Générale		159
Partie expérimentale		165
V.	Matériel et méthode	167

A.	Produits chimiques et solvants	167
B.	Purification et suivi de réaction	167
C.	Analyse des composés	167
VI.	Procédures générales	168
VII.	Produits synthétisés	173
1.	Chapitre 1 : Synthèse d'iminosucres <i>C-glycosides</i>	173
2.	Chapitre 2 : Synthèse d'iminosucres <i>C-glycosides</i> mimes de la <i>N</i> -acétyl-D-glucosamine	208
3.	Chapitre 3 : Synthèse de duplexes d'iminosucres	228
Bibliographie		235

Introduction

I. Les iminosucres

1. Généralités

Les iminosucres, ou azasucres, sont des analogues de sucres dont l'oxygène endocyclique a été remplacé par un atome d'azote.¹ Abondant dans la nature, ils peuvent être issus de plantes ou de souches bactériennes. Il existe plusieurs structures disponibles naturellement et/ou obtenues synthétiquement (Figure 1).²

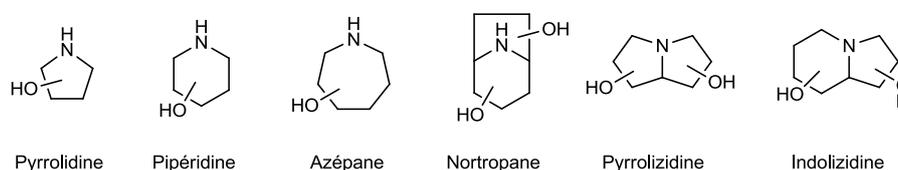


Figure 1 : exemples de structures d'iminosucres

En raison de leur potentiel inhibiteur vis-à-vis d'un grand nombre d'enzymes d'intérêt médical, comme les glycosidases,³ les glycosyl transférases⁴ ou les métalloprotéinases,⁵ les iminosucres représentent une source intéressante pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. De nombreuses structures sont actuellement en tests cliniques ou déjà présentes sur le marché pour le traitement de diabètes,⁶ de cancers, d'infections virales et de maladies génétiques rares comme les maladies lysosomales.⁷ Cependant leur complexité structurale implique un challenge synthétique.

A. Historique

Les premiers iminosucres découverts ont été extraits de plantes ou de bactéries.⁸ La Nojirimycine a été le premier mime de sucre naturel isolé, issue de *Streptomyces*, ses propriétés antibiotiques, identifiées par Inouye,⁹ ont déclenché un grand intérêt pour ces molécules.

Au cours des années 1960, Paulsen,¹⁰ Jones¹¹ et Hanessian¹² publient les premières synthèses d'iminosucres. A cette époque, la synthèse d'hétéroses (sucres dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote, un atome de soufre ou un atome de

phosphore) était un exercice académique. La fagomine (1,2-didéoxynojoirimicine), extraite du blé noir en 1973 par Komaya,¹³ fut le premier iminosucre 1,2-didéoxy isolé. La 1-déoxynojoirimicine (DNJ) fut extraite de mûrier blanc,¹⁴ dix ans après sa synthèse par Paulsen (Figure 2).¹⁵ La DMDP fut la première pyrrolidine découverte (2,5-didéoxy-2,5-imino-D-mannitol). Extraite de feuilles de *Derris elliptica* dans un premier temps, cette pyrrolidine fut découverte au sein d'un grand nombre de plantes et bactéries,^{16,17} plus particulièrement de *Stemona diandra*,¹⁸ utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Ces multiples sources font de cet iminosucre le plus abondant naturellement. La découverte de son activité biologique, comme inhibiteur d' α -glucosidases, par les chimistes de Bayer a déclenché une vague d'intérêt pour ces analogues de sucres.¹⁹

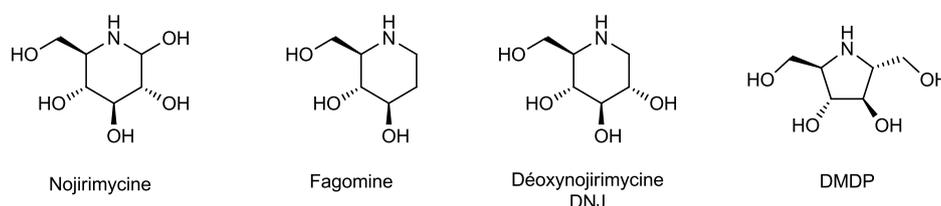
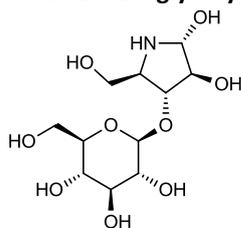


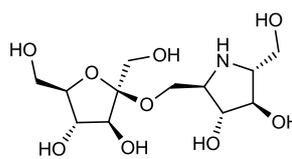
Figure 2

Depuis les années 1990, le nombre de découvertes n'a cessé d'augmenter. Cependant, l'instabilité métabolique des iminosucres portant une fonction hémiaminal, comme la Nojirimycine, a poussé les recherches à s'orienter vers des mimes plus stables. Ces recherches ont permis la découverte de nouvelles structures comme les DMDP glycosylées ou différents systèmes bicycliques (Figure 3).

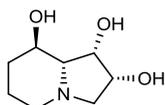
La Swainsonine et la Castanospermine ont été les premières indolizines naturelles découvertes respectivement issues des plantes légumineuses australiennes : *Swainsona canescens*²⁰ et *Castanospermum australe*,²¹ connues pour leur toxicité. Les pyrrolizidines, d'autres iminosucres bicycliques, sont représentées par l'Alexine, extraite de *Alexa leiopetala*,²² et par l'australine, issue de *C. australe*.²³ Les Calystégines A₃ et B₂, qui représentent la dernière classe d'iminosucres bicycliques, ont été extraites par Nash²⁴ de feuilles et de tubercules de pommes de terre et furent aussi observées dans les aubergines.

Exemples de DMDP glycosylées :

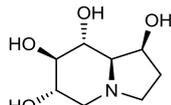
3-O-β-D-glucopyranosyl DMDP



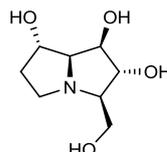
1-O-β-D-fructofuranosyl DMDP

Exemples d'iminosucre bicycliques :

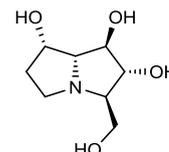
Swainsonine



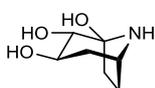
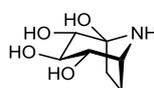
Castanospermine



Alexine



Australine

Calytestigine A₃Calytestigine B₂**Figure 3****B. Stratégies générales de synthèse**

Les nombreuses applications thérapeutiques des iminosucre en font des cibles synthétiques d'intérêt. L'introduction d'un azote endocyclique implique toutefois des séquences longues et difficiles. Les stratégies de synthèse actuelles sont donc généralement développées pour obtenir des bibliothèques de composés à partir d'un même précurseur. Ces synthèses reposent sur deux approches, l'une implique la création de nouveaux centres stéréogènes en utilisant, par exemple, la catalyse asymétrique, l'autre nécessite d'utiliser un produit de départ énantiomériquement pur, généralement un sucre permettant de prédéfinir la stéréochimie.

Depuis la découverte de la Nojirimycine de nombreux efforts ont été fournis pour obtenir différents iminosucre monocycliques à partir de précurseurs de type sucre.^{19,25} Afin d'obtenir un iminosucre à partir d'un monosaccharide, plusieurs étapes sont nécessaires :

- Introduire un atome d'azote suivi de la fermeture du cycle ;
- Modifier un ou plusieurs groupements hydroxyle pour accéder à de nouvelles fonctionnalités ou stéréochimies ;
- Modifier ou insérer une chaîne carbonée.

Ces différentes approches vont être illustrées dans les paragraphes suivants.

a. Introduction de l'atome d'azote et formation du cycle iminosucre

Les synthèses d'iminosucres requièrent deux étapes fondamentales qui sont l'introduction d'un atome d'azote et la fermeture du cycle. Pour cela, plusieurs méthodes sont généralement utilisées comme la substitution nucléophile, l'amination réductrice ou l'ouverture de petits cycles.

i. Substitution nucléophile

La substitution nucléophile est souvent utilisée en raison du grand nombre de nucléophiles azotés disponibles comme la benzylamine, l'hydrazine ou l'hydroxylamine. L'azoture reste le nucléophile le plus efficace pour introduire un atome d'azote. C'est un nucléophile puissant, résistant à de nombreuses conditions et dont la réduction en amine est facile et efficace.²⁶ Par exemple, un azoture peut déplacer un triflate tertiaire comme le montre Fleet²⁷ lors de la synthèse d'une azido-lactone (Schéma 1).

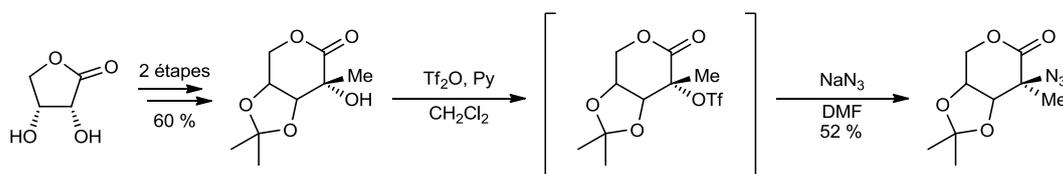


Schéma 1 : substitution d'un triflate tertiaire par un azoture

ii. Amination réductrice

La double amination réductrice est souvent utilisée pour la synthèse d'iminosucres. Par exemple, Matos a montré que le 5-céto-aldose **1.2**, issu de la réduction du D-glucose protégé

1.1, via la réaction de Swern, conduit sélectivement à la pipéridine **1.3** avec un bon rendement (Schéma 2).²⁸

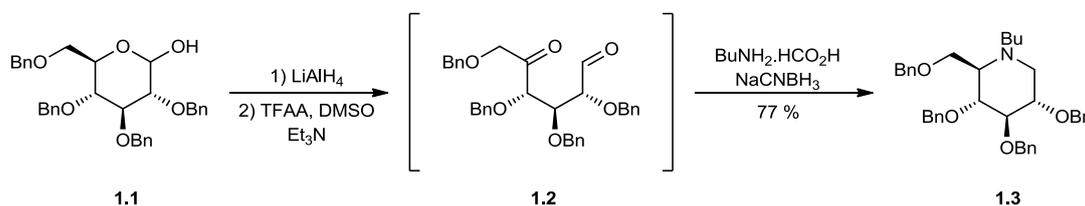


Schéma 2 : synthèse impliquant une double amination réductrice

iii. Ouverture de petits cycles

Une autre méthode, couramment utilisée, repose sur l'ouverture d'un cycle à trois chaînons, tels que les époxydes, les aziridines ou encore des espèces formées *in situ* par l'activation d'un alcène par le diiode ou un sel de mercure (II). Par exemple, l'ouverture d'un bis-époxyde **1.4** issu du D-mannitol, par la benzylamine, conduit à un mélange de pipéridine **1.5** et d'azépane **1.6** non séparable (Schéma 3).²⁹

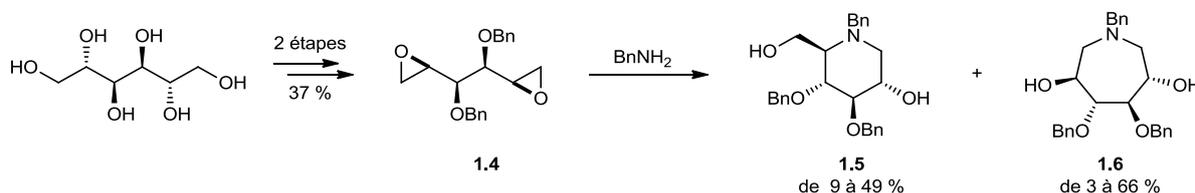


Schéma 3 : synthèse d'iminosucres par ouverture d'époxydes

L'activation d'un alcène par oxymercuration ou par action de diiode conduit à la formation *in situ* d'un intermédiaire à trois chaînons particulièrement réactif. Par exemple, la réaction de l' α -aminonitrile **1.7**, contenant un alcène, avec le diiode conduit à la formation de la pyrrolidine **1.8** via l'iodonium intermédiaire (Schéma 4).³⁰

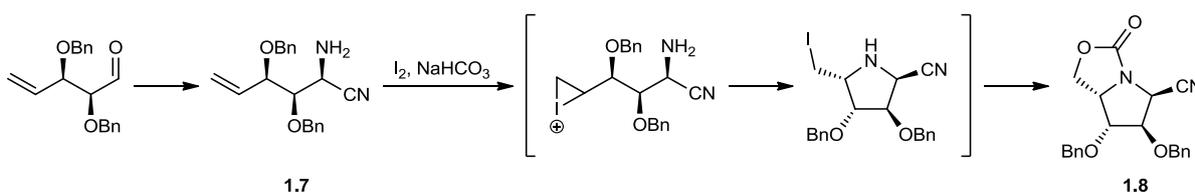


Schéma 4 : synthèse d'iminosucres par ouverture d'un cycle à trois chaînons formé *in situ*

b. Modification de la stéréochimie des groupements hydroxyle

Modifier la stéréochimie des groupements hydroxyle, portés par l'iminosucre, ou du sucre précurseur peut s'avérer crucial pour accéder à une grande diversité de cibles. Plusieurs méthodes sont disponibles :

- Substitution nucléophile de type S_N2 par un nucléophile source d'oxygène ;
- Formation, puis ouverture, d'un époxyde ;
- Oxydation de l'alcool puis réduction stéréosélective.

Différents exemples sont présentés dans les paragraphes suivants.

i. Substitution nucléophile

L'insertion d'un groupement hydroxyle par substitution nucléophile est la méthode la plus couramment utilisée notamment *via* les conditions de Mitsunobu.³¹ Cette méthode permet d'inverser l'hydroxyle souhaité en une ou deux étapes. Par exemple, la réaction de Mitsunobu a permis d'inverser l'hydroxyle du *L-althro* heptenitol **1.10**, précurseur pouvant être utilisé pour la synthèse d'iminosucres, issu du *D*-galactose (Schéma 5).³² La réaction avec l'acide *para*-nitrobenzoïque, la triphénylphosphine et le DEAD, a conduit à l'ester **1.9** qui, après hydrolyse, a donné l'alcool inversé avec de bons rendements.

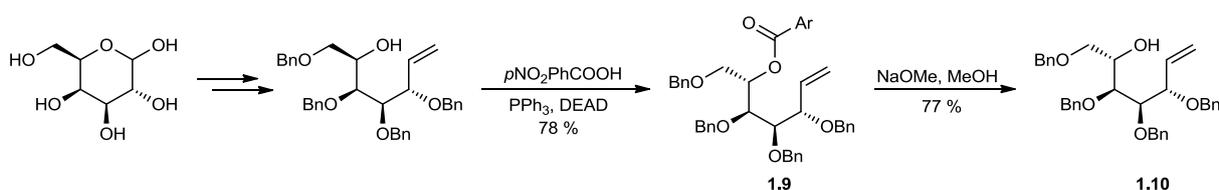


Schéma 5 : inversion d'un hydroxyle *via* la réaction de Mitsunobu

ii. Inversion par ouverture d'un époxyde

L'ouverture d'un époxyde est une autre méthode couramment utilisée pour inverser la stéréochimie d'un hydroxyle. La formation intramolécule de l'époxyde est provoquée par l'activation de l'hydroxyle ciblé. L'ouverture régiosélective permet d'élucider la majorité des inversions ce qui en fait un outil très puissant pour la dérivation d'un sucre disponible

commerciallement. Par exemple, la L-lyxonolactone, précurseur synthétique particulièrement onéreux, peut être obtenue *via* cette méthodologie à partir du D-ribose. Ainsi, le mésylate **1.11**, issu du D-ribose a été traité avec de l'hydroxyde de potassium pour fournir l'époxyde **1.12** par ouverture du cycle de la lactone et déplacement du mésylate. L'époxyde a été ouvert par attaque du groupement carboxyle, *via* l'acidification du milieu, conduisant au composé **1.13** souhaité (Schéma 6).³³

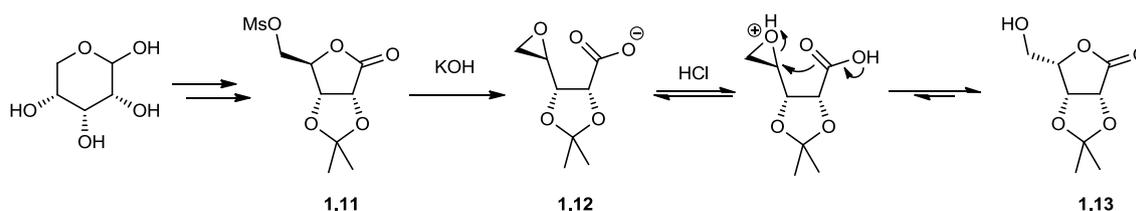


Schéma 6 : synthèse de la L-lyxonolactone par formation d'un époxyde

iii. Inversion par oxydation et réduction sélective

Cette dernière méthode d'inversion d'un hydroxyle consiste à l'oxyder pour obtenir une cétone prochirale qui est ensuite réduite de manière stéréocontrôlée. Cette approche est couramment utilisée pour convertir le D-glucose en D-allose.

La protection du glucose à l'aide de groupements diacétone a permis de former le composé **1.14** dont l'hydroxyle en position C₃ reste disponible. Ce dernier a été oxydé en présence de PCC (pyridinium chlorochromate)³⁴ ou DMP (Dess-Martin periodinate)³⁵ pour fournir la cétone **1.15** stable. La dernière étape de réduction sélective par le borohydrure de sodium est induite par l'encombrement du groupement 1,2-acétone et permet d'obtenir le D-allose **1.16** avec de bons rendements (Schéma 7).

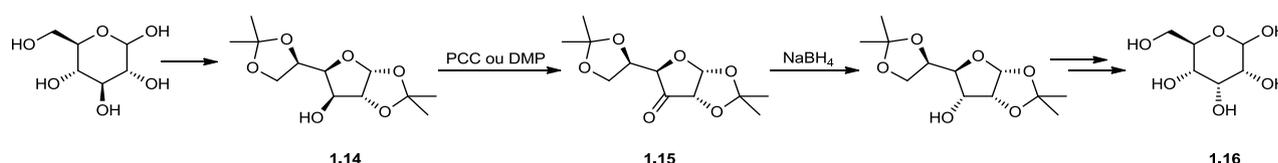


Schéma 7 : utilisation de la stratégie oxydation/réduction pour la synthèse du D-allose

2. Les azépanes

A. Généralités

Les azépanes polyhydroxylés ou iminosucres à sept chaîons sont des motifs très peu présents à l'état naturel. Bien qu'aucun azépane n'ait été isolé de source naturelle, la structure est présente dans certains produits naturels d'intérêt biologique. Ainsi, le Balanol³⁶ possède une activité inhibitrice remarquable envers la protéine Kinase C, et l'Ophiocordine³⁷ est un antibiotique ayant une activité antifongique (Figure 4).

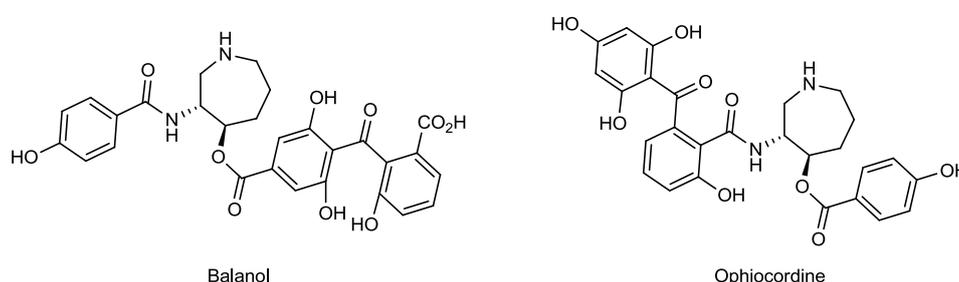


Figure 4 : structures du Balanol et de l'Ophiocordine

Les premières synthèses d'azépanes tri- ou tétrahydroxylés ont été reportées par Paulsen et Todt en 1967.³⁸ Plus récemment, Li³⁹ s'est intéressé à la synthèse d'azépanes polyhydroxylés possédant un groupement hydroxyméthyle, homologues de l'isofagomine (Figure 5).

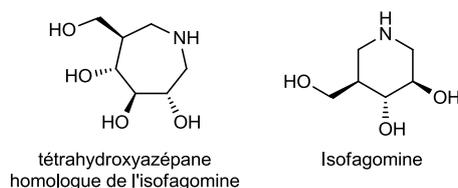


Figure 5 : exemple d'un azépane polyhydroxylé homologue de l'isofagomine

La plupart des travaux portant sur l'inhibition des glycosidases se sont concentrés sur les iminosucres à cinq ou six chaîons. Cependant, Wong *et al*⁴⁰ ont montré le potentiel d'inhibition des azépanes envers un grand nombre de glycosidases. En effet, les azépanes polyhydroxylés possèdent différentes propriétés faisant de ces molécules de bons candidats comme agents thérapeutiques. La flexibilité de leur cycle est supérieure à celle de leurs

homologues à cinq ou six chaînons. La conformation semi-chaîse, adoptée par les azépanes, proche de la conformation de l'état de transition des substrats des enzymes ciblées, permet aux groupements hydroxyle de se mettre dans différentes positions et d'augmenter la probabilité de créer des liaisons hydrogène avec le site actif.

Les différentes voies de synthèse d'azépanes permettent l'obtention de nombreux diastéréoisomères avec une grande capacité de fonctionnalisation. Certaines d'entre elles vont être présentées dans les paragraphes suivants.

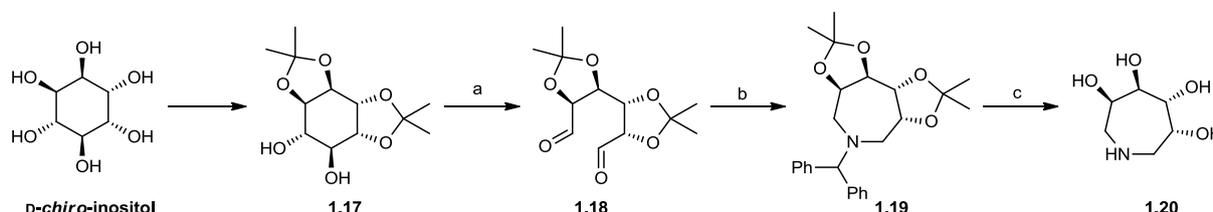
B. Exemples de synthèses

a. Amination réductrice

i. Amination réductrice d'un aldéhyde

Les synthèses utilisant un sucre comme précurseur conduisent parfois à un mélange de différents dérivés. Pour contourner ce problème, Painter et Falshaw⁴¹ ont utilisé une nouvelle approche à partir de D- et L-*chiro*-inositol, facilement disponibles, cette méthode repose sur la capacité des diols équatoriaux à être coupés par le periodate.

Le composé bis-acétonide **1.17**, issu du D-*chiro*-inositol, a été oxydé en présence de métaperiodate de sodium pour fournir le dialdéhyde **1.18**. La double amination réductrice donne l'azépane protégé **1.19** correspondant. L'étape finale consiste en la déprotection des groupes protecteurs pour fournir l'azépane tétrahydroxylé correspondant **1.20**. La synthèse de son énantiomère a été effectuée selon la même voie de synthèse à partir du L-*chiro*-inositol (Schéma 8).⁴¹



Réactifs et conditions : (a) NaIO₄, Silice activée, CH₂Cl₂.

(b) NaBH₃CN, (Ph)₂CHNH₂, AcOH (2 équ.), tamis moléculaire 3 A, MeOH, -78 °C à ta.

(c) i. HCl, MeOH-CH₂Cl₂, Δ, ii. Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH.

Schéma 8 : synthèse d'un azépane tétrahydroxylé à partir du D-*chiro*-inositol

ii. *Expansion de cycle via amination réductrice intramoléculaire*

L'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse d'azépanes polyhydroxylés consiste en l'expansion du cycle d'un sucre 6-azido-6-déoxy, *via* une amination réductrice pallado-catalysée.

La première synthèse basée sur cette approche a été décrite par Paulsen.³⁸ A travers cette méthode, il montre qu'il existe un équilibre entre le dérivé 6-amino-6-déoxy et l'azépane en solution aqueuse. Ainsi, le 6-amino-6-déoxy-D-glucose **1.21** a conduit à l'azépane **1.22** et le 6-amino-6-déoxy-D-galactose **1.23** a conduit à l'azépane **1.24** (Schéma 9).

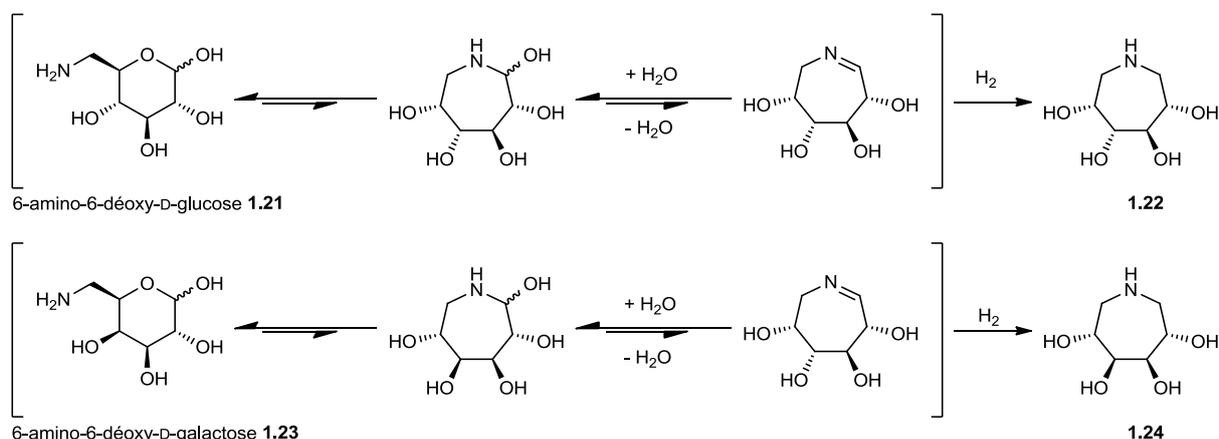


Schéma 9 : équilibre entre les dérivés 6-amino-6-déoxy et les azépanes en solution aqueuse

Wong a utilisé cette approche pour la synthèse d'azépanes tétrahydroxylés.^{40a} Ainsi, le précurseur 6-azido-6-déoxy-D-galactopyranose **1.26**, issu du diisopropylidène de D-galactopyranose **1.25**, a conduit à la formation de l'azépane tétrahydroxylé **1.27** correspondant, *via* une réaction d'hydrogénation catalytique (Schéma 10). Au cours de ses travaux, Wong a mis en évidence la formation de deux intermédiaires possibles : l'imine **A** et le bicyclique **B**, issus de la déshydratation intramoléculaire de l'hémiaminal.

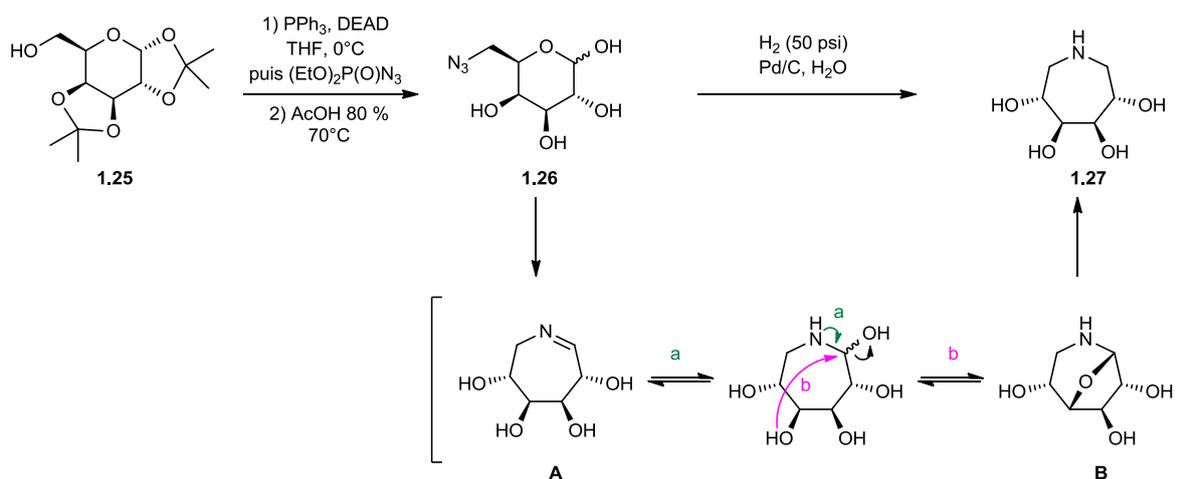


Schéma 10 : hydrogénation catalytique du 6-azido-6-déoxy-D-galactopyranose 1.26

Wong a également utilisé des pyranosides de benzyle, facilement accessibles à partir d'aldopyranosides. Dans le cas de ces composés, l'insertion de la fonction azoture a été précédée d'une étape de tosylation régiosélective.

Ainsi, le pyranoside de benzyle **1.28** a conduit à l'azoture **1.29** correspondant qui, après hydrogénation catalytique, a fourni l'azépane **1.30**. Cette méthode a été utilisée sur le précurseur **1.31** portant une fonction acétamide, pour fournir l'azépane **1.33** via l'azoture **1.32** intermédiaire (Schéma 11).^{40a}

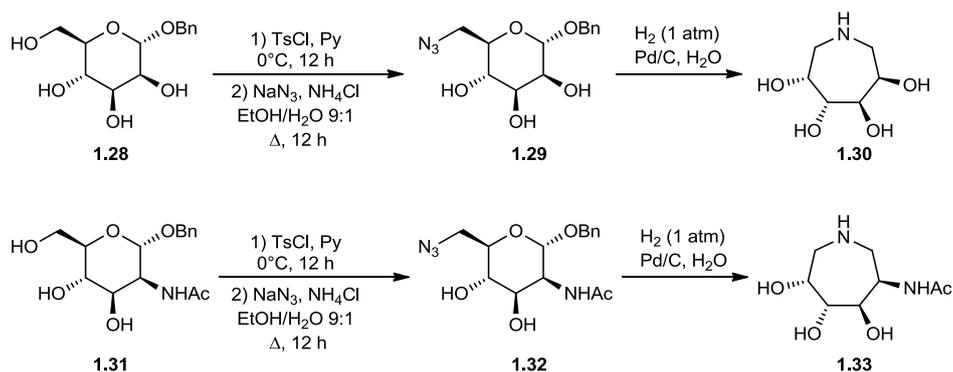


Schéma 11 : synthèses d'azépanes à partir de pyranosides de benzyle

b. Ouverture d'aza-anhydrosucres

Au cours de ses travaux sur le réarrangement 1,4-énamino de glycosylamines, Fuentes⁴² a observé que la *N*-diéthoxycarbonylvinylyl *per-O*-méthyle glucosamine **1.35** se réarrange

quantitativement, *via* un traitement basique, en dérivé 1,6-aza-anhydroglucose protégé **1.36**. Ce nouveau dérivé a été utilisé pour accéder à une série d'azépanes polyhydroxylés.

Après déprotonation de l'amine et déplacement du mésylate, le dérivé 6-*O*-mésyle **1.35**, issue de la *N*-diéthoxycarbonylvinylyl *D*-*gluco*-pyranosylamine **1.34**, a permis d'accéder au composé bicyclique **1.36**. La déprotection de ce dernier, suivie d'un traitement acide, a conduit à l'hémiaminal **1.40**, *via* la formation des deux dérivés 6-amino **1.38** et **1.39**, par attaque nucléophile d'une molécule d'eau sur **1.37**. Enfin, la réduction de l'hémiaminal **1.40**, pour obtenir l'azépane **1.42**, passerait par un intermédiaire imine **1.41** (Schéma 12).

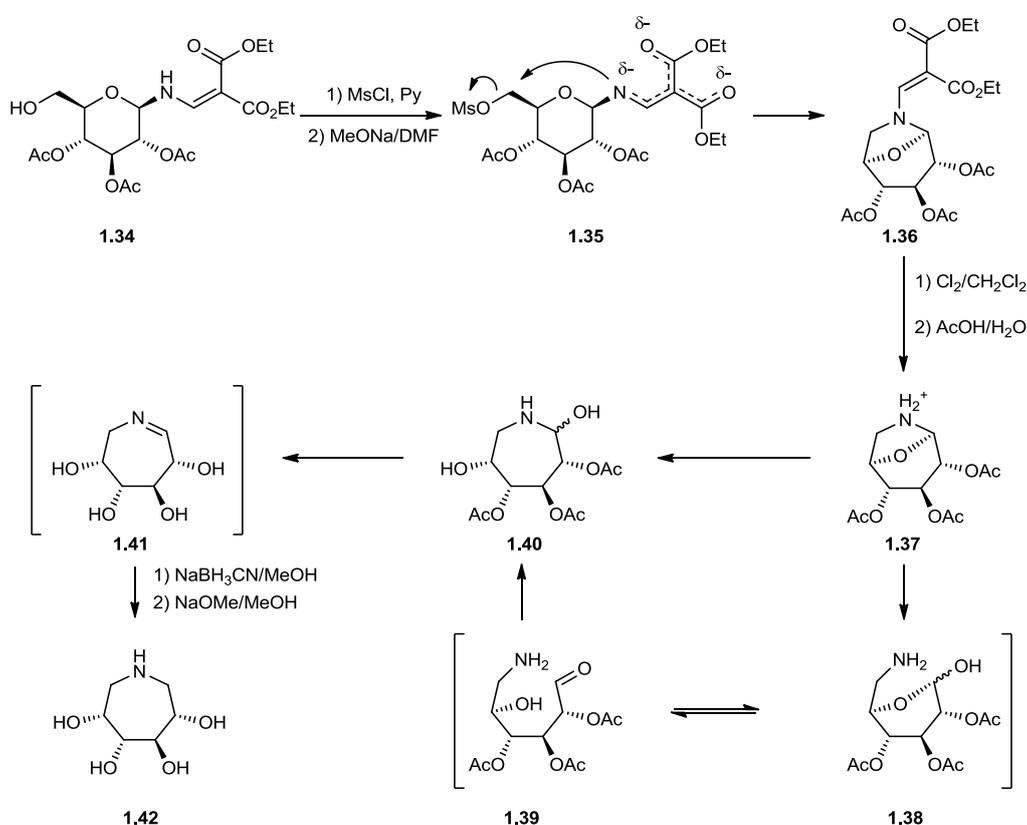


Schéma 12 : synthèse d'un azépane à partir d'un aza-anhydrosucre.

c. Métathèse d'alcènes

La réaction de métathèse d'alcènes trouve de nombreuses applications dans les synthèses d'hétérocycles azotés. Plusieurs azépanes ont été obtenus grâce à cette méthodologie. Par exemple, Lin⁴³ s'est intéressé à cette méthode au cours de ses travaux portant sur un accès rapide aux azépanes polyhydroxylés à partir de la *L*-sérine.

Le dérivé oxazolidinone **1.43**, obtenu après protection de la L-sérine, a été *N*-alkylé à l'aide de bromure de butényle ou d'allyle puis réduit pour fournir respectivement les composés **1.44** et **1.45**. L'oxydation de l'alcool suivie de l'addition d'organométalliques a conduit à la formation des diènes **1.46** et **1.47**. La réaction de métathèse a été appliquée sur chacun d'entre eux pour fournir les didéhydroazépanes **1.48** et **1.49** correspondants (Schéma 13).

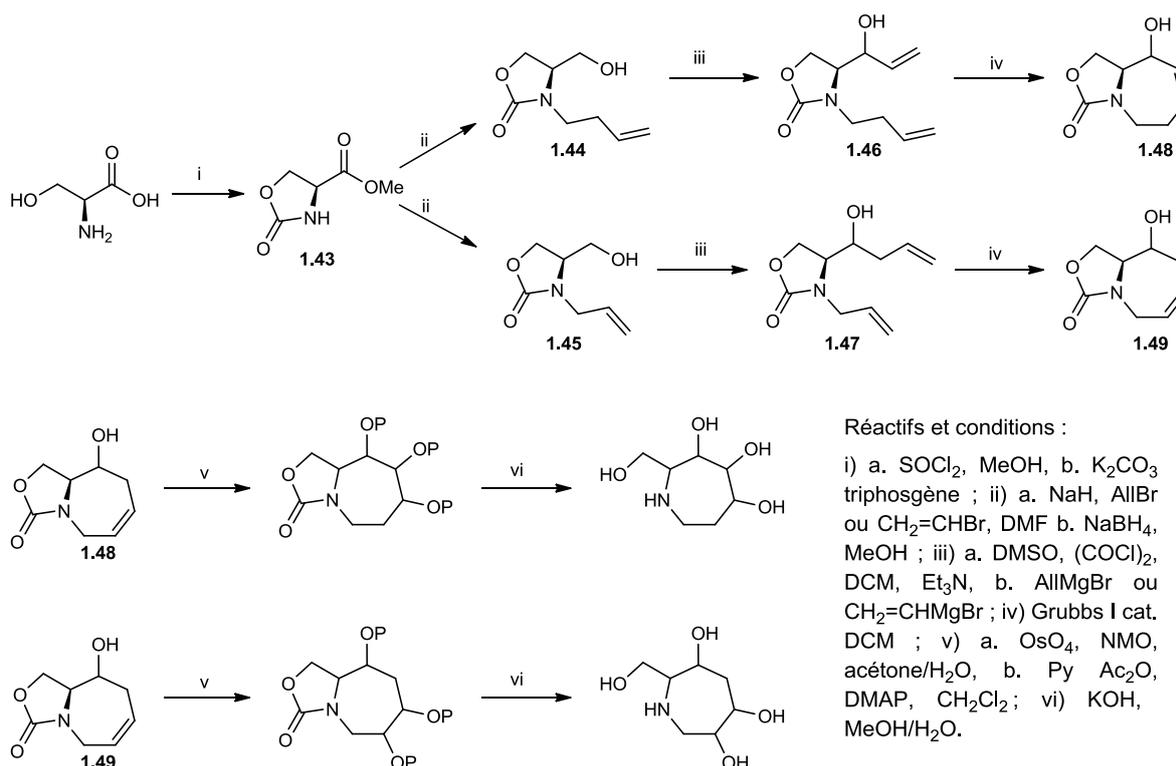


Schéma 13 : synthèse d'azépanes *via* une réaction de métathèse

Le choix de l'agent alkylant (allyle ou vinyloxy) influence la position de la double liaison sur le cycle à sept chaîons ce qui permet d'accéder à différents précurseurs. Les oxazolidines ainsi obtenues ont été fonctionnalisées par dihydroxylation puis protégées pour faciliter la purification. La dernière étape de déprotection a conduit à l'ouverture de l'oxazolidine. Cette méthode a permis d'accéder à une bibliothèque de douze azépanes polyhydroxylés à partir de deux précurseurs, la L-sérine et la D-sérine (Figure 6).

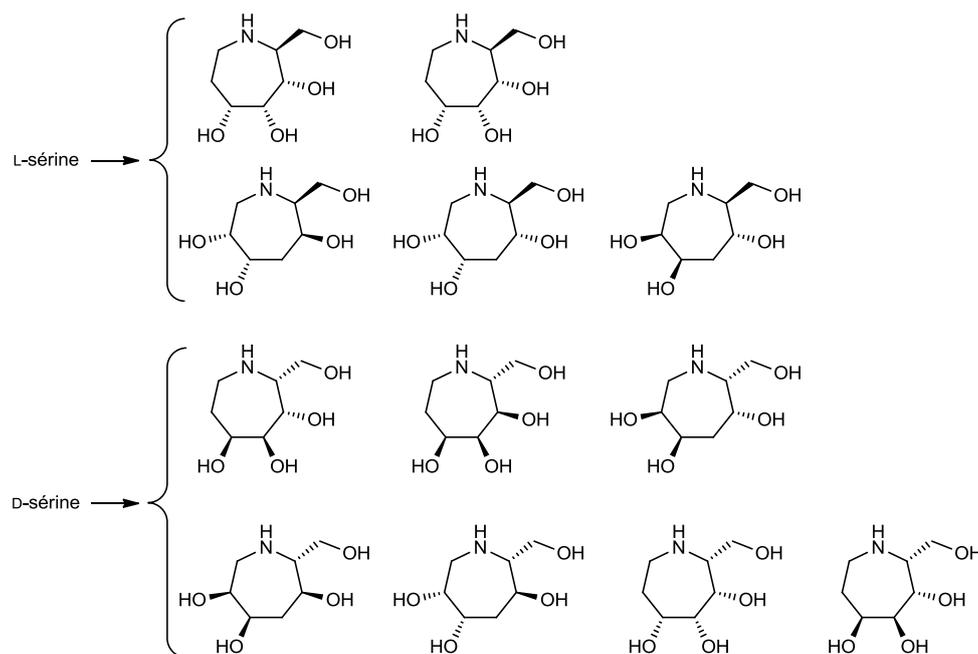


Figure 6 : composés accessibles par métathèse à partir des L- et D-sérines.

3. Les iminosucres C-glycosides

A. Généralités

L'introduction d'un substituant en position pseudoanomérique de l'iminosucre est cruciale pour conserver l'information du substituant anomère présent dans le substrat de l'enzyme. L'introduction d'un substituant oxygéné pour mimer au mieux le substrat de l'enzyme conduit à des structures instables, non viables pour un développement thérapeutique ultérieur. Ce problème d'instabilité implique le développement de nouveaux analogues.

Par analogie avec les C-glycosides, le remplacement de l'atome d'oxygène par un groupement méthylène, pour former une liaison C-C plus stable, est fréquemment utilisé dans la synthèse d'analogues stables de glycoconjugués. La présence d'un substituant carboné en position pseudoanomérique rend les iminosucres C-glycosides plus stables. Ils sont généralement plus puissants et sélectifs vis-à-vis de certaines enzymes que l'iminosucre non substitué correspondant (Figure 7).

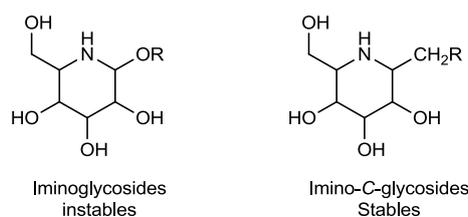


Figure 7 : les iminosucres C-glycosides

Depuis la synthèse du premier iminosucre C-glycoside au début des années 1980⁴⁴ et la découverte de la α -homonojirimycine⁴⁵ de nombreux efforts synthétiques ont été fournis pour développer des synthèses efficaces, et stéréocontrôlées. Ces nouvelles stratégies ont permis l'évaluation biologique d'un grand nombre d'iminosucres C-glycosides.

Cette famille de composés, qui représente maintenant la plus grande famille d'iminosucres, est bien positionnée comme mimes stables de glycoconjugués ou d'oligosaccharides ayant un intérêt biologique et thérapeutique. Leurs activités biologiques se sont montrées intéressantes, notamment comme agent anti VIH ou contre la maladie de Gaucher.⁴⁶

B. Exemples de synthèses

L'obtention d'iminosucres C-glycosides est un challenge synthétique qui présente de nombreux obstacles à franchir comme le contrôle de la stéréochimie de tous les centres stéréogènes. Le challenge réside dans la nécessité de développer des voies de synthèse courtes, efficaces et générales permettant d'accéder à une grande diversité de structures. De nombreuses équipes à travers le monde travaillent sur ce type de dérivés et différentes stratégies de synthèse ont été développées.⁴⁷

La synthèse d'iminosucres C-glycosides repose sur la formation de liaisons importantes : C_1 -N, C_5 -N et C_1 -CH₂R. D'après la littérature, deux stratégies de synthèse peuvent se distinguer. La première repose sur la formation de la structure par cyclisation intramoléculaire, permettant la formation des liaisons C_5 -N et C_1 -N (Schéma 14), la seconde repose sur la formation de la liaison C_1 -CH₂R *via* l'utilisation d'un iminosucre électrophile (Schéma 15). Cette dernière approche a été largement utilisée dans la synthèse de sucres C-glycosides classiques.⁴⁸

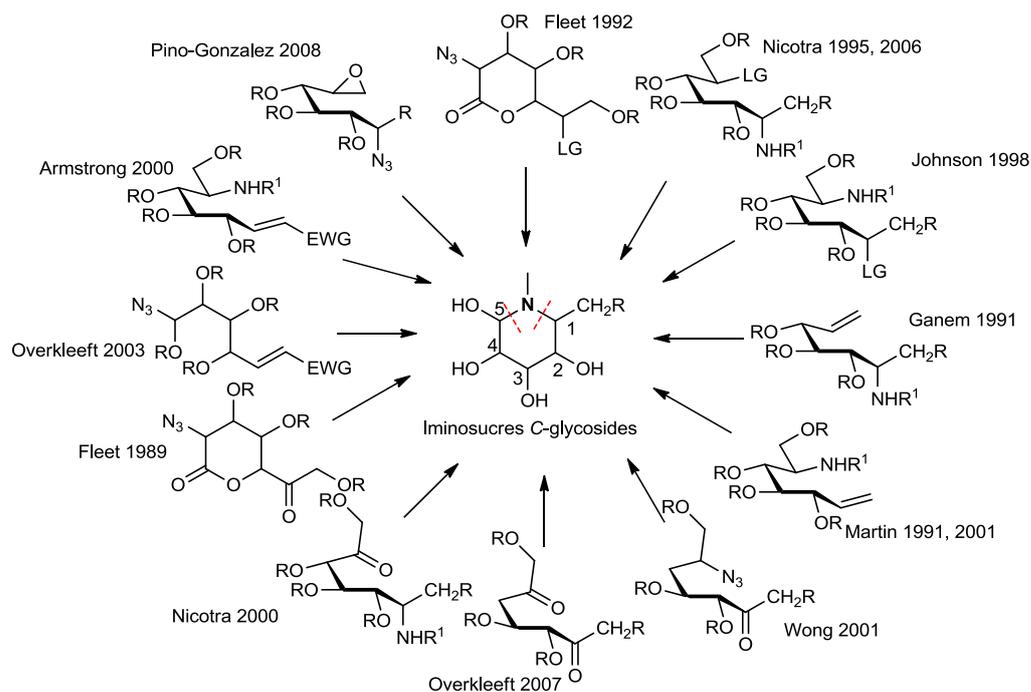


Schéma 14 : synthèse par cyclisation intramoléculaire⁴⁷

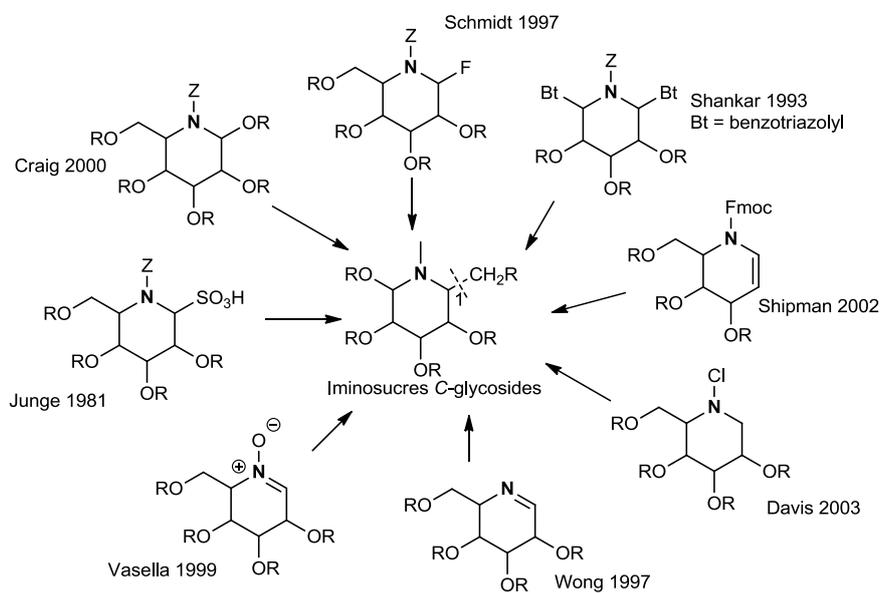


Schéma 15 : synthèse par approche électrophile donneur⁴⁷

a. Cyclisation intramoléculaire

i. Amination réductrice

L'amination réductrice est l'une des réactions les plus populaires pour la synthèse d'iminosucres C-glycosides. En effet, cette chimie permet la formation des liaisons C_1-N et/ou C_5-N et peut générer un ou deux centres stéréogènes. De plus, ce type de réaction est compatible avec un grand nombre de groupements fonctionnels.

La synthèse de la nojirimicine⁴⁹ a été décrite récemment grâce à cette chimie. La première étape consiste en l'addition d'organométalliques sur une imine. Cette étape permet de contrôler la stéréochimie de la réaction et peut être inversée par addition d'un acide de Lewis. Grâce à la diversité d'organométalliques disponibles, cette méthode permet d'introduire un grand nombre de structures en position pseudoanomérique (Schéma 16).

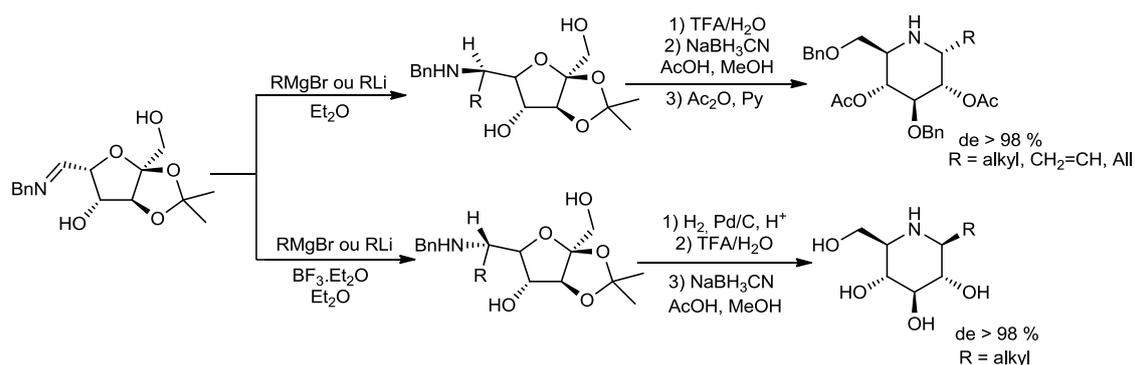


Schéma 16 : synthèse de la nojirimicine

La double amination réductrice est une méthode de choix pour accéder aux iminosucres C-glycosides. Cette méthode permet la formation des liaisons C_1-N et C_5-N stéréosélectivement. De plus, l'introduction d'une amine fonctionnalisée permet d'obtenir une grande diversité d'iminosucres C-glycosides N-fonctionnalisés. Cependant, les exemples décrits dans la littérature montrent principalement la formation de β -iminosucres C-glycosides. Martin et Saavedra⁵⁰ ont décrit la première synthèse d'iminosucres C-glycosides à six chaînons par cette méthode (Schéma 17). L'oxydation du Diol **1.51**, obtenu en quatre étapes à partir de la tétra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone **1.50**, a conduit à la formation du heptodiulose **1.52** qui a été engagé dans l'étape d'amination réductrice, pour former l'iminosucre C-glycoside β **1.53**. La stéréosélectivité 1,5-*cis*- s'explique par l'attaque

préférentielle de l'hydrure en position axiale sur la conformation semi-chaîse de l'iminium intermédiaire.

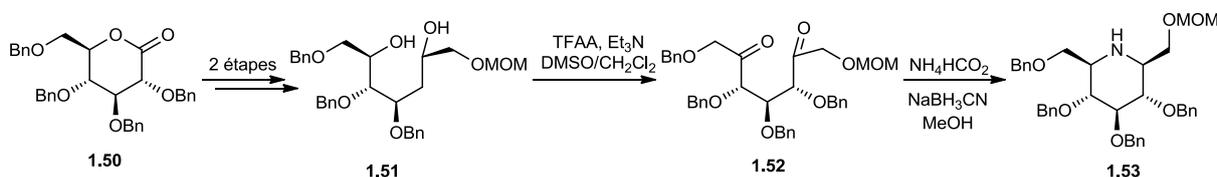


Schéma 17 : double amination réductrice à partir de la tétra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone

ii. Addition intramoléculaire S_N2

La substitution d'un groupe partant, ou l'ouverture d'un époxyde par un groupement amino ou azido, sont aussi des méthodes classiques de synthèse d'iminosucres C-glycosides. Lorsque cette stratégie est appliquée sur un sucre précurseur de série D, pour générer la liaison C₅-N, l'inversion de configuration en C₅, due au départ du groupe partant, conduit à la formation d'iminosucres C-glycosides de série L. Les conditions de Mitsunobu appliquées au dérivé **1.55** issu du tétra-*O*-benzyl-D-glucose **1.54** ont, par exemple, permis à Nicotra⁵¹ d'accéder à l' α -1-phosphométhyl-1-déoxy-L-idonojirimycine **1.58** (Schéma 18). Lorsque le groupement amine est introduit, *via* une première réaction de Mitsunobu, l'inversion de configuration en C₅ conduit à la formation d'un dérivé de type L-ido **1.56**. Une nouvelle réaction de Mitsunobu permet la fermeture du cycle par substitution intramoléculaire du phosphonium intermédiaire **1.57**. L' α -1-phosphométhyl-1-déoxy-L-idonojirimycine **1.58** a ainsi été obtenue en 15 étapes.

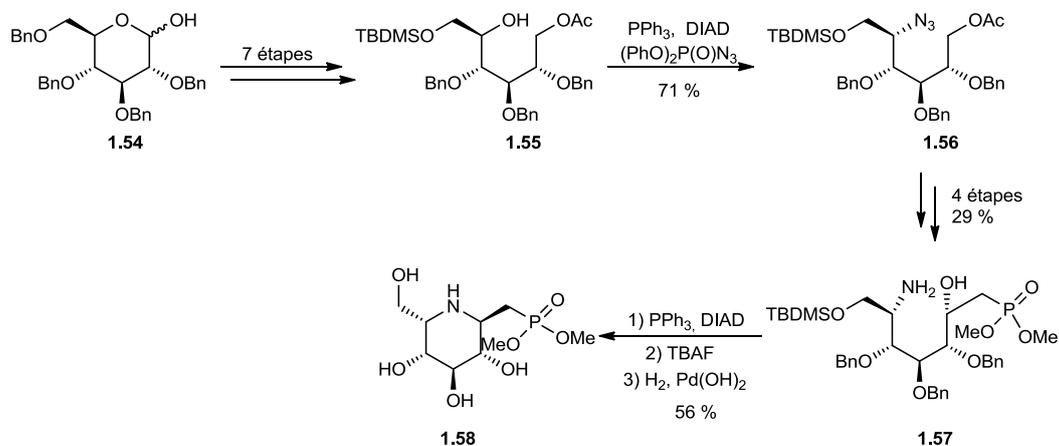


Schéma 18 : formation d'un iminosucrose C-glycoside par substitution intramoléculaire

iii. Réaction d'aza-Wittig

L'utilisation de la réaction d'aza-Wittig intramoléculaire a également permis l'obtention d'iminosucre C-glycosides. Fleet⁵² a utilisé cette approche sur un précurseur portant une fonction cétone et une fonction azoture (Schéma 19). La réaction d'aza-Wittig sur le composé **1.59** est l'étape clé de cette synthèse et fournit l'imine bicyclique **1.60**. Une étape de réduction permet ensuite d'accéder à l'iminosucre C-glycoside majoritaire de type α -D-*manno* **1.61** en raison de l'addition de l'hydrure sur la face la moins encombrée.

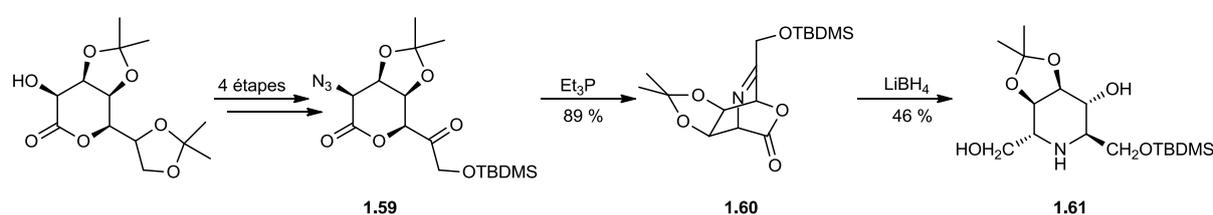


Schéma 19 : synthèse d'un iminosucre C-glycoside par réaction d'aza-Wittig

b. A partir d'iminosucre électrophiles

La connexion entre la position C_1 et un groupement fonctionnel permet d'obtenir des iminosucre C-glycosides. Certaines méthodes décrites dans la littérature seront présentées dans cette partie. Ce type de méthodologie implique généralement une imine, un iminium ou un ion *N*-acyliminium comme intermédiaires de réactions. La conformation H, favorisée pour ce type de systèmes insaturés, les effets stéréoélectroniques et les interactions stériques permettent d'influencer directement la stéréochimie de la position pseudoanomérique de l'iminosucre C-glycoside désiré.

i. Substitutions nucléophiles

Particulièrement utilisée dans la synthèse de sucres C-glycosides classiques, la réaction de substitution nucléophile est applicable à la synthèse d'iminosucre C-glycosides. L'utilisation d'un acide de Lewis permet d'activer le sucre dont le groupe partant se trouve en position anomérique. Par exemple, La réaction de l'imino-glycosyl fluoré **1.62** avec différents alkyltriméthylsilanes conduit aux iminosucre C-glycosides correspondants avec de

bons rendements mais une modeste diastéréosélectivité en faveur de l'épimère α (Schéma 20).⁵³ Les meilleures sélectivités ont été observées pour les groupements allyle et propynylméthylsilane. En raison de l'instabilité des intermédiaires iminosucres activés, peu d'exemples utilisant cette méthodologie sont décrits dans la littérature.

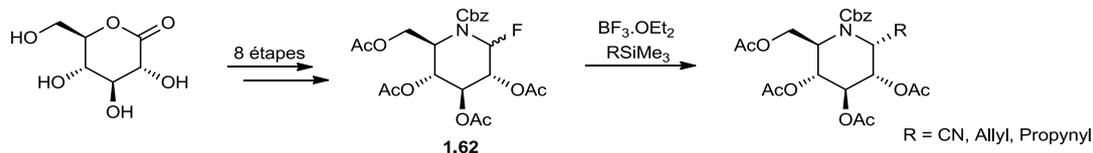


Schéma 20 : fonctionnalisation de la position pseudoanomérique par substitution nucléophile

ii. Addition électrophile sur une liaison C=N

En 2003, Davis⁵⁴ s'est intéressé à la synthèse de l'adénophorine par addition d'organomagnésiens sur une imine cyclique dérivée de la 1-déoxy-L-idonojirimycine **1.63** (Schéma 21). Après traitement avec la *N*-chlorosuccinimide, suivi de l'élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique, l'imine **1.64** obtenue a été fonctionnalisée par addition de bromure d'éthylmagnésien. Cette étape a conduit à la formation du diastéréoisomère **1.65**. La formation de la cétimine **1.66** a permis d'accéder, après réduction et déprotection, à l'adénophorine **1.67**.

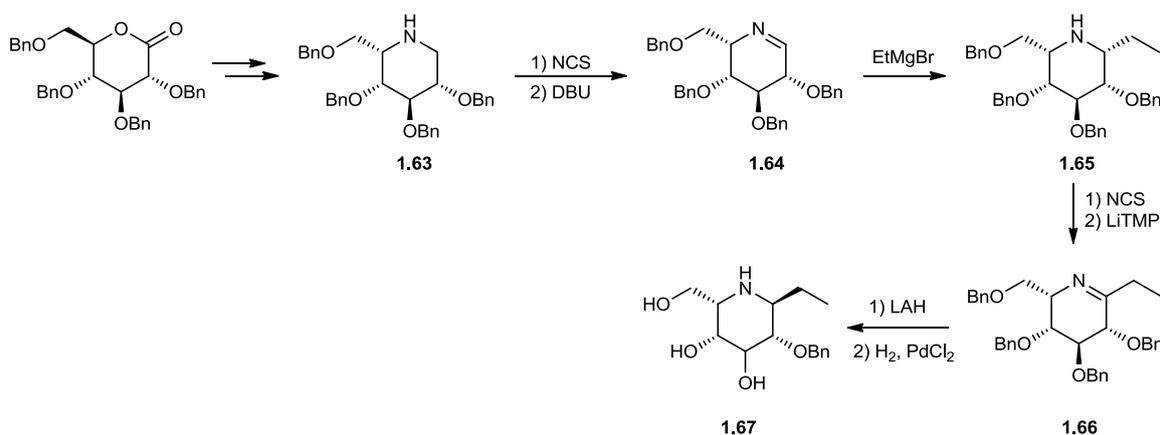


Schéma 21 : synthèse de l'adénophorine par addition d'organomagnésiens sur une imine cyclique

iii. *A partir d'un iminoglucal*

Par analogie avec la chimie classique des glycols, Shipman a montré qu'il était possible de créer une liaison C-C en C₁ d'un imino glycal **1.69**, issu du D-glucal **1.70**, en présence d'un nucléophile et d'un acide de Lewis. La formation de la liaison implique le départ du groupement acétate en C₃ (Schéma 22).⁵⁵

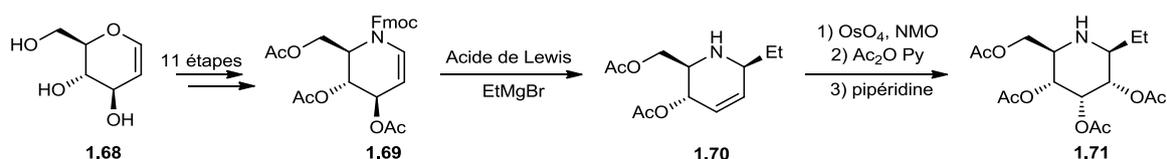


Schéma 22 : synthèse d'un iminosucre C-glycoside à partir du D-glucal

La dihydroxylation spécifique de la double liaison conduit à l'iminosucre C-glycoside de configuration pseudo D-allo **1.70**. Cette réaction favorise la formation de l'anomère β avec de bons rendements mais une modeste diastéréosélectivité. L'addition diastéréosélective sur l'ion *N*-acyliminium n'est pas compatible avec les résultats généralement obtenus avec ce type de nucléophiles. Ce résultat peut s'expliquer par la conformation favorisée par les répulsions stériques entre le groupement 9-méthylfluorényl carbamate et le substituant en C₅ (Figure 8). Le produit majoritaire observé serait issu de l'approche pseudoaxiale du nucléophile sur le conformère **B**.

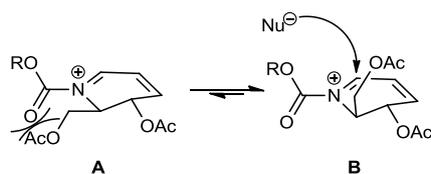


Figure 8 : Conformations possibles de l'ion *N*-acyliminium^{51,52}

Le principal intérêt de la synthèse d'iminosucres réside dans leurs grandes capacités d'inhibition envers les glycosidases, des enzymes impliquées dans de nombreux processus biologiques.

II. Iminosucre comme inhibiteurs de glycosidases

Bien que certaines plantes contenant des iminosucre soient toxiques, comme la *Castanosperum australe* d'où sont issues la Castanospermine et l'Australine, un grand nombre de plantes consommées et utilisées en médecine traditionnelle contiennent des iminosucre.²⁴

Par exemple, la phytothérapie traditionnelle chinoise utilise le mûrier blanc (riche en déoxynojirimycine⁵⁶) pour traiter le diabète de type II.³ En occident, l'huile de Haarlem fut le premier traitement recommandé pour le diabète. Cette huile majoritairement composée d'extraits de mûrier blanc est donc extrêmement riche en iminosucre.

L'extraction de la déoxynojirimycine et la découverte de ses propriétés a conduit au développement d'un de ses dérivés, le miglitol (*N*-hydroxyéthyl-DNJ), utilisé comme antidiabétique. Cette première application pharmaceutique a déclenché une explosion en matière de recherche, avec pour but de découvrir et étendre l'application thérapeutique des iminosucre.

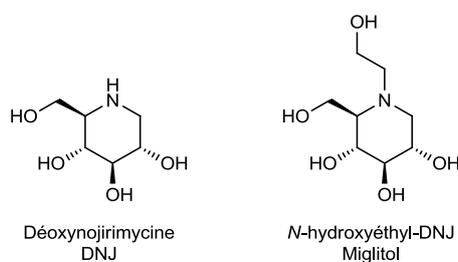


Figure 9 : La déoxynojirimycine et son dérivé le Miglitol

Ces nombreuses propriétés biologiques peuvent s'expliquer par la proximité structurale des iminosucre avec la partie glucide terminale de nombreux substrats d'enzymes, comme les glycosidases et les glycosyltransférases.

1. Les glycosidases

Impliquées dans de nombreuses fonctions vitales de l'organisme les glycolipides et les glycoprotéines sont des éléments constitutifs des membranes cellulaires et jouent un rôle majeur dans les phénomènes de reconnaissance.

Les glycosidases sont des enzymes essentielles au sein de l'organisme vivant. Liées aux différents processus impliquant les sucres, elles sont donc particulièrement abondantes. Elles ont notamment pour but de catalyser la dégradation des polysaccharides, comme l'amidon ou le glycogène, et sont impliquées dans les séquences de glycosylation et déglycosylation. Une inhibition sélective de ces enzymes peut s'avérer être une stratégie thérapeutique pertinente.

A. Mécanisme d'action des glycosidases

a. Mécanisme général

Selon le premier mécanisme proposé par Koshland en 1953,⁵⁷ les glycosidases fonctionnent selon deux voies distinctes, la première conduit à une rétention de configuration de la position anomérique du substrat alors que la seconde conduit à une inversion de configuration. Cette différence est liée à la distance séparant l'acide carboxylique et le carboxylate du site actif de l'enzyme.⁵⁸

iv. Rétention de configuration

La rétention de configuration de la position anomérique du substrat observée pour certaines glycosidases est liée à une double inversion. Dans un premier temps, l'acide carboxylique du site actif protone l'oxygène exocyclique de la position anomérique. L'attaque nucléophile du carboxylate sur cette position entraîne la formation d'un intermédiaire glycosyl-enzyme provoquant le départ de la partie aglycone du substrat.⁵⁹ La participation d'une molécule d'eau, déprotonée par le carboxylate, entraîne la coupure de l'ester glycosyl-enzyme et la formation d'un hémiacétal. Cette dernière étape induit l'installation de l'hydroxyle en position anomérique selon la même configuration que le substrat de départ (Schéma 23).

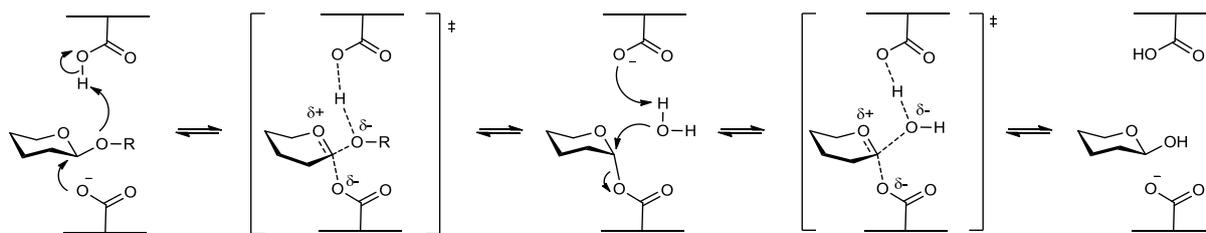


Schéma 23 : mécanisme d'action des glycosidases avec rétention de configuration

Les enzymes qui fonctionnent avec ce mécanisme possèdent un site actif dont la distance entre l'unité acide et l'unité basique est d'environ 5,5 Å.^{58,60}

v. *Inversion de configuration*

Dans le cas du mécanisme conduisant à l'inversion de configuration, la distance entre l'unité acide et l'unité basique du site actif est comprise entre 6 et 12 Å. Cette distance permet au site actif de contenir à la fois la molécule d'eau et l'aglycone sortant.

Comme précédemment, l'acide carboxylique du site actif protone l'oxygène exocyclique en position anomérique. L'attaque nucléophile de la molécule d'eau, activée par le carboxylate, provoque le départ de la partie aglycone, ce qui entraîne l'installation de l'hydroxyle avec une configuration inversée par rapport au substrat de départ (Schéma 24).

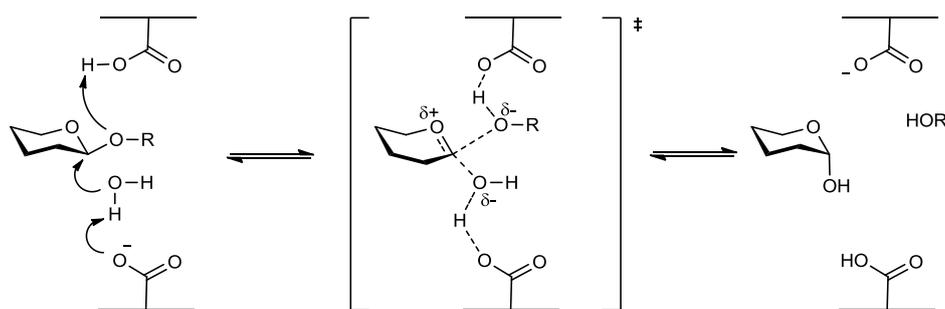


Schéma 24 : mécanisme d'action des glycosidases avec inversion de configuration

b. Alternatives au mécanisme de Koshland

i. *Hydrolyse par protonation de l'oxygène endocyclique*

Une des alternatives proposées au mécanisme de Koshland suggère la protonation de l'oxygène endocyclique à la place de l'oxygène exocyclique de la position anomérique. Ce

mécanisme passe par un état de transition sous forme chaise-ouverte⁶¹ entraînant une rétention de configuration (Schéma 25).

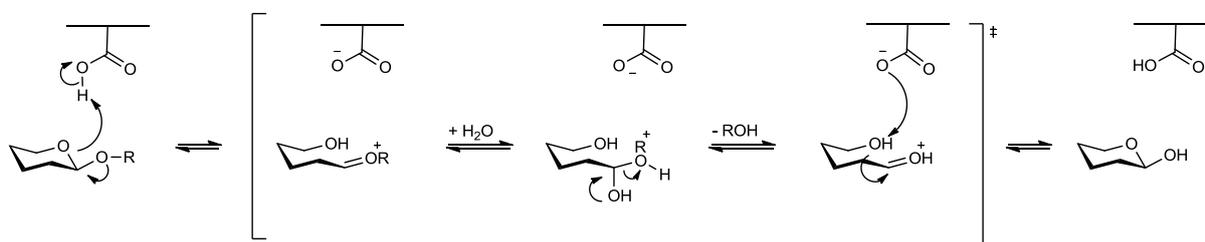


Schéma 25 : mécanisme de l'hydrolyse par protonation de l'oxygène endocyclique

i. Assistance d'un groupement voisin

Cette variante du mécanisme générale s'applique pour l'hydrolyse de substrats contenant un groupement acétamide.

Comme dans le cas du mécanisme proposé par Koshland, l'acide carboxylique du site actif de l'enzyme hydrolyse l'oxygène exocyclique en position anomérique. La participation anchimérique du groupement acétamide conduit à la formation d'un intermédiaire, l' α -oxazoline. Cette participation dirige l'hydrolyse qui s'effectue sélectivement sur la face β .⁶² (Schéma 26).

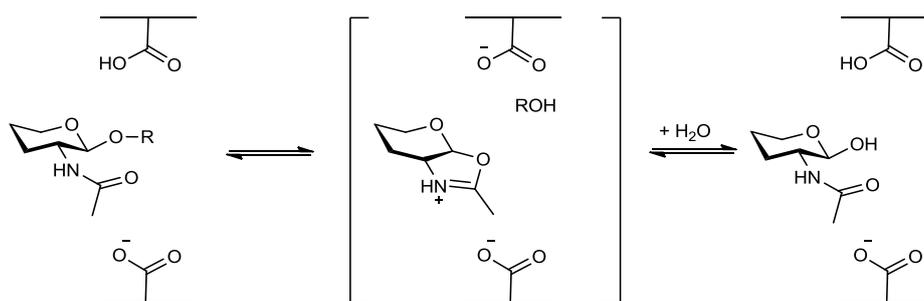


Schéma 26 : hydrolyse par la N-acétylhexosaminidase

B. Inhibiteurs de glycosidases : analogues de l'état de transition

Différentes études ont montrées que l'état de transition du substrat est l'espèce la plus stabilisée lors du processus d'hydrolyse enzymatique.^{19,60b,63} Ainsi, les meilleurs inhibiteurs potentiels des glycosidases sont ceux qui imitent cet état de transition.

Pour une maximisation des interactions, deux critères doivent être pris en compte :

- la structure de l'état de transition du substrat naturel ;
- sa structure électronique.

Il est possible de mimer la structure de l'état de transition en utilisant un noyau polyhydroxylé ayant une disposition identique, ou quasi identique, à celle du substrat naturel. En revanche l'obtention du mime de la structure électronique passe par la formation d'un analogue chargé positivement à pH physiologique. De nombreuses classes d'inhibiteurs de glycosidases sont conçues sur la base des sucres, par exemple, les systèmes carbocycliques dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome de carbone, les thiosucres où l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome de soufre et enfin, les aza- ou iminosucres dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote.^{1,64} Les deux premières classes (systèmes carbocycliques et thiosucres) comptent un grand nombre d'exemples d'inhibition. En ce qui concerne les iminosucres, bien qu'il y ait déjà de nombreux exemples d'inhibition, une recherche intensive est menée.

L'intérêt croissant pour les iminosucres est lié à plusieurs facteurs comprenant leur disponibilité synthétique, les variations structurales possibles et leurs propriétés inhibitrices. Leur variété structurale permet d'accéder aux mimes structuraux de l'état de transition. La variation structurale est le facteur qui influence l'inhibition d'un composé envers une glycosidase spécifique. Par exemple, la déoxynojirimycine (DNJ), puissant inhibiteur d' α -glucosidase, est un mime du D-glucose et la déoxygalactonojirimycine (DGJ), puissant inhibiteur d' α -galactosidase, est un mime de D-galactose (Figure 10).

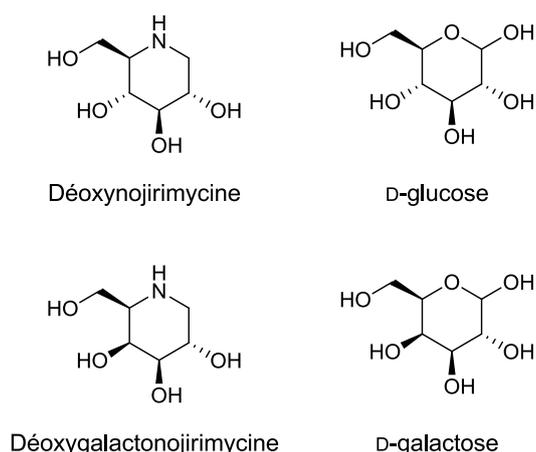


Figure 10 : exemples d'iminosucres comme mimes de sucres

Malgré la ressemblance structurale avec le substrat naturel, ce ne sont pas de bons inhibiteurs de β -glycosidases.⁶⁵ Cette sélectivité peut être influencée par les effets électroniques du mécanisme catalytique des α et β -glycosidases. En effet, l'état de transition du substrat de chacune de ces glycosidases présente des variations de charge sur l'ion oxcarbénium qui le caractérise.⁵⁸

L'ion oxcarbénium possède deux formes limites (Figure 11). La charge positive peut être localisée sur l'oxygène endocyclique (ion oxonium) ou portée par le carbone anomère (carbocation). Seuls les mimes azotés sont capables de mimer cette charge, contrairement aux thio- ou carbasucres.

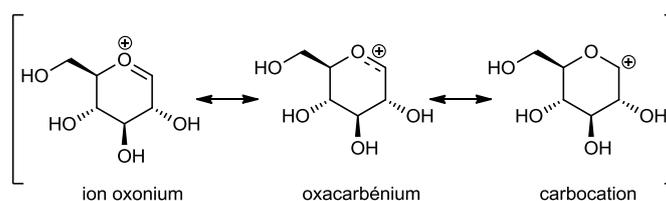


Figure 11 : l'ion oxcarbénium et ses formes limites

Dans le cas des β -glycosidases, les interactions se font entre l'oxygène carboxylique nucléophile et le carbone anomère. Le groupement hydroxyle en position 2 influence la charge positive formée sur le carbone anomère. Alors que dans le cas des α -glycosidases les interactions se font entre le carbone anomère, l'oxygène endocyclique et le site actif de

l'enzyme, favorisant l'apparition d'une charge positive sur l'oxygène endocyclique (Figure 12).^{58,66}

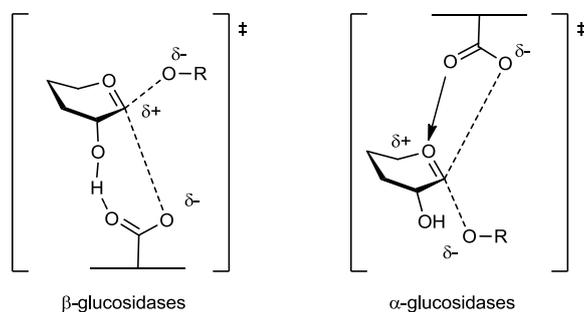


Figure 12 : différence entre les états de transitions des α -glycosidases et des β -glycosidases

Remplacer l'oxygène endocyclique par un atome d'azote qui se protone à pH physiologique, doit permettre d'inhiber les α -glycosidases. La présence de l'ammonium à la place du carbone anomère doit permettre d'inhiber les β -glycosidases (Figure 13).

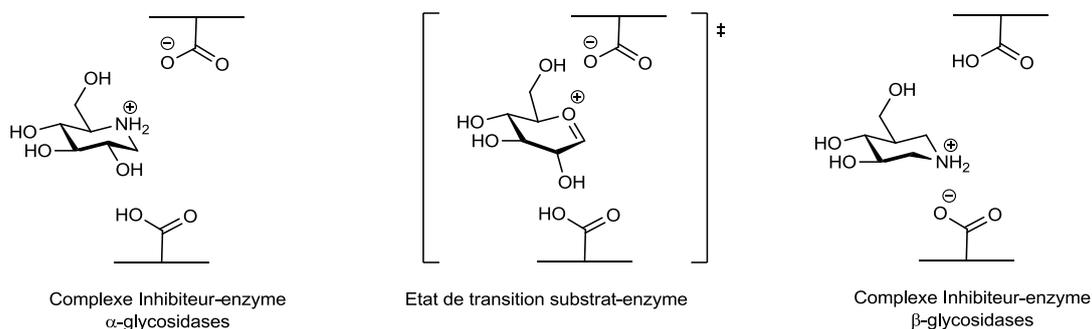


Figure 13 : mimes structurels et électroniques de l'état de transition des glycosidases par les iminosucres

Ainsi, la déoxynojirimycine, dont la position de l'ammonium correspond à celle de la charge positive sur l'oxygène endocyclique, mime l'état de transition des α -glycosidases fonctionnant avec rétention de configuration. L'isofagomine et la Noeuromycine possèdent une sélectivité inverse (Figure 14).

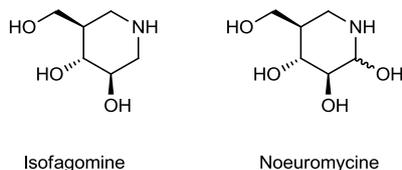


Figure 14 : mimes dont la charge est portée par le carbone anomère

Dans le cas de l'isofagomine et de la Noeuromycine la position de l'ammonium correspond à celle d'une charge positive développée sur le carbone anomère ce qui permet de mimer l'état de transition des β -glucosidases. Les analogues de l'isofagomine et de la Noeuromycine de configuration *D-galacto*⁶⁷ et *L-fuco*⁶⁸ se sont avérés être de puissants inhibiteurs de β -galacto- et β -fucosidases.

2. Applications thérapeutiques liées à l'inhibition des glycosidases

A. Les diabètes

Le diabète est une maladie générée par le dérèglement du métabolisme de la glycémie qui existe sous deux formes. Le diabète de type I, qui est caractérisé par une absence totale de sécrétion d'insuline. La régulation de la glycémie ne peut être effectuée que par apport exogène en insuline. Le diabète de type II, dit "non insulino dépendant", est caractérisé par une perte de sensibilité des tissus à l'insuline entraînant une hyper glycémie. A long terme, la personne atteinte est plus exposée aux attaques cardiaques et à des défaillances rénales et cérébrales.

Le traitement du diabète de type II est la première et principale application des iminosucres. La *N*-hydroxyéthyl-DNJ ou miglitol, un dérivé de la déoxynoajirimycine, a été développée et utilisée comme inhibiteur de glycosidases intestinales. Cette inhibition limite l'absorption du glucose dans l'organisme et permet d'éviter les phases d'hyperglycémie. Le miglitol est aussi un inhibiteur de glyco-génolyse⁶⁹ qui permet la production de glucose *via* la phosphorylation du glycogène. D'autres iminosucres se sont montrés intéressants dans la diminution de la glycémie comme le DAB-1 (Figure 15).

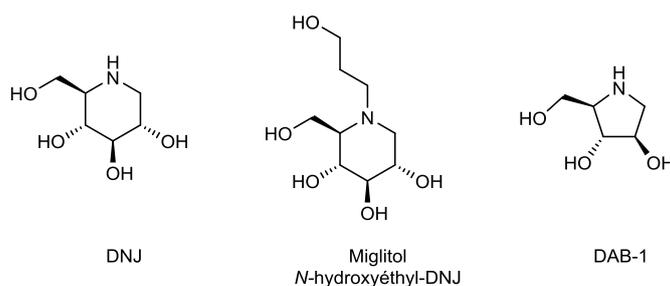


Figure 15

B. Le cancer

La majorité des cancers se développent à partir d'une tumeur primaire et libèrent des métastases qui colonisent les tissus éloignés pour former une tumeur secondaire.⁷⁰ Actuellement la détection et le traitement de ces tumeurs secondaires restent compliqués et seraient la cause de 90 % des décès.⁷¹ Il est donc crucial d'obtenir des outils de prévention permettant de limiter l'invasion par des métastases.

L'invasion des tissus par les métastases implique une série de processus particulièrement complexes. Le premier implique la surexpression de glycoconjugués à la surface des cellules cancéreuses. Cette surexpression cause à la fois le développement incontrôlé de cellules, en raison de la perte de sensibilité au signal permettant de bloquer ce développement, et l'absence de cohésion entre les cellules facilite la formation de métastases.

L'inhibition des α -glucosidases et α -mannosidases, impliquées dans ce processus, permettrait d'éviter la surexpression des glycanes. La déoxynojirimycine et la castanospermine, connues pour leurs capacités inhibitrices envers les α -glucosidases, présentent une faible activité anticancéreuse. La Swainsonine, inhibiteur puissant d' α -mannosidases, a été particulièrement étudiée.⁷² Bien qu'elle n'ait pas montré d'activité anticancéreuse significative, cette molécule réduit les capacités des cellules à produire des métastases (Figure 16).⁷³

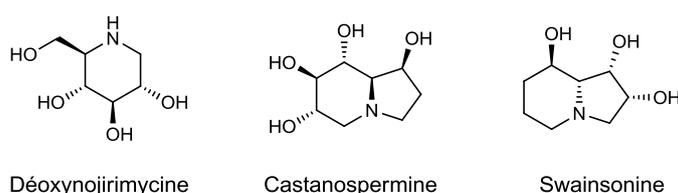


Figure 16

Une fois détachées de la tumeur primaire, les cellules cancéreuses doivent passer de nombreuses barrières comme les membranes basales et la matrice extracellulaire. Ces processus nécessitent l'utilisation de protéinases spécifiques, capables de dégrader la matrice extracellulaire, qui est un polymère d'acide glucuronique et d'unités *N*-acétylglucosamine.⁷⁴ Or, à un stade avancé du développement de la tumeur, les cellules la constituant présentent une grande quantité de β -*N*-acétylglucosaminidases.⁷⁵

L'inhibition de la β -N-acétylglucosaminidase, qui permettrait de limiter le développement de métastases, peut être une approche complémentaire aux méthodes de destruction de la tumeur primaire.

C. Les maladies lysosomales

Les maladies lysosomales se caractérisent par un dysfonctionnement ou une absence d'enzymes impliquées dans le catabolisme des glycoconjugués ce qui entraîne leur rétention dans le réticulum endoplasmique.⁷⁶ Découvertes à la fin du 19^{ème} siècle, il existe cinq formes de maladies lysosomales, les plus connues étant la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Gaucher⁷⁷ qui touche environ 0,1 % de la population.⁷⁸ Ces maladies ont généralement des effets neurologiques entraînant un retard du développement et le degré de symptômes est déterminé par l'activité résiduelle de l'enzyme. Dans les cas les plus graves, les patients ne survivent pas à leur première année alors que chez certains patients aucun symptôme n'est présent pendant l'enfance. La maladie de Gaucher, notamment, est causée par une β -glucosidase défectueuse.⁴⁶ Cette enzyme est l'une des plus importantes dans le mécanisme de dégradation des glycosphingolipides. Ceci a pour effet une accumulation des glycosphingolipides au sein du réticulum endoplasmique alors que ces composés devraient être digérés par les enzymes au sein des lysosomes.

Afin de limiter l'accumulation des glycosphingolipides au sein du réticulum endoplasmique, plusieurs stratégies voient le jour. La première consiste à remplacer l'enzyme défectueuse. Cette méthode, approuvée dans les années 1990, a été largement utilisée, mais a ses limites. L'incapacité des enzymes à passer la barrière hémato-encéphalique ne permet pas de traiter les formes neurologiques.

Une autre thérapie repose sur la réduction de l'inhibition de la biosynthèse des glycosphingolipides. Cette méthode, est notamment employée avec succès pour la maladie de Gaucher. La *N*-butyl-DNJ (Figure 17), commercialisée sous le nom de Zavesca, est un inhibiteur compétitif des glycosylcéramide transférases et permet de diminuer le taux de substrat à un niveau exploitable par les β -glucosidases défectueuses mais engendre de nombreux effets secondaires. Bien que le Zavesca montre une capacité à passer la barrière hémato-encéphalique il n'a pas été utilisé sur les patients atteints des formes les plus sévères.

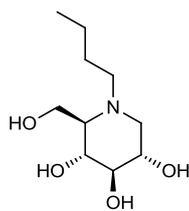
Zavesca
N-BDNJ

Figure 17

Une dernière stratégie, basée elle aussi sur l'utilisation d'iminosucres, repose sur l'utilisation d'un chaperon chimique. Cette méthode repose sur le fait que l'enzyme défectueuse possède une activité résiduelle.⁷⁹ L'objectif, à travers cette méthode est de faciliter le déplacement de l'enzyme mutante hors du réticulum endoplasmique jusqu'aux lysosomes où son activité résiduelle aura un impact sur le substrat accumulé. Ainsi, les iminosucres peuvent être utilisés comme gabarit permettant à l'enzyme de se replier correctement.

Au cours de travaux portant sur l'utilisations de chaperon chimiques, Fan⁸⁰ et Asano⁸¹ ont identifiés les premiers chaperons chimiques spécifiques au site actif dans le cas de la maladie de Fabry, impliquant les α -galactosidases. Puis ils ont été identifiés pour la maladie de Gaucher,⁸² la maladie de Pompe⁸³ ou encore les maladies des Tay-Sachs et de Sandhoff.⁸⁴ Actuellement, l'Amigal® (ou DGJ) est en phase III des tests cliniques pour la maladie de Fabry⁸⁵ et le Plicera® (ou IFG) est en phase II pour la maladie de Gaucher (Figure 18).⁸⁶

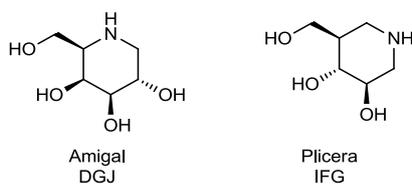
Amigal
DGJPlicera
IFG

Figure 18

Les dérivés C-glycosides ont montré de meilleures capacités d'inhibition. L'avantage de ces dérivés réside dans le fait qu'ils aient nettement moins d'effet sur les α -glucosidases lysosomales intracellulaires, entraînant une diminution des effets secondaires.

III. Objectifs

L'introduction d'un substituant en position pseudoanomérique de l'iminosucre est cruciale pour conserver l'information du substituant anomère présent chez le sucre substrat naturel de l'enzyme. Les iminosucres C-glycosides, qui présentent un substituant carboné en position pseudoanomérique, sont généralement plus puissants et sélectifs que leurs analogues. Cette thèse se divise en trois projets axés sur la synthèse et l'utilisation d'iminosucres C-glycosides.

Dans une première partie nous nous sommes intéressés à la synthèse d'iminosucres C-glycosides en série glucopyranose. Le but de ce travail a été de développer une nouvelle stratégie de synthèse d'iminosucres C-glycosides permettant d'accéder à la fois à la série L et à la série D. Cette stratégie repose sur l'obtention et la fonctionnalisation en α de l'azote d'azépanes polyhydroxylés par addition d'organométalliques. Après action des organomagnésiens, ces azépanes subissent alors une isomérisation de cycle pour donner les pipéridines C-glycosides attendues.

Dans une deuxième partie, cette nouvelle voie de synthèse a été adaptée pour obtenir des iminosucres C-glycosides en série glucosamine afin d'accéder à des mimes de la N-acétyl-D-glucosamine. L'obtention de ces mimes est cruciale, car les glycosidases qui hydrolysent la N-acétylglucosamine présentent un fort potentiel thérapeutique. Nous pensons que la méthodologie développée dans la première partie est compatible avec le groupe acétamide.

Enfin, dans une troisième partie, les iminosucres C-glycosides obtenus en série glucopyranose ont été utilisés pour la synthèse de nouveaux macrocycles tétra-aminés. L'objectif est de concevoir des structures hybrides inédites entre les cyclodextrines et les cyclames basées sur un motif iminosucre. Nous souhaitons à travers ce travail ouvrir le champ d'applications de ces composés, qui sous forme de duplexes, devraient être capables de complexer sélectivement et efficacement diverses entités (métaux, cations, etc.) tout en présentant des solubilités inédites.

Chapitre 1 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides

I. Objectifs

Le but de ce travail a été de développer une nouvelle stratégie de synthèse d'iminosucre C-glycosides permettant d'accéder à la fois aux sucres de la série L et de la série D. Les iminosucre de la série D sont connus pour posséder de bonnes activités inhibitrices sur les glycosidases du fait de leur analogie structurale avec le substrat naturel de l'enzyme. Les iminosucre de la série L démontrent un potentiel croissant comme agent thérapeutique sans pour autant cibler nécessairement les glycosidases.⁸⁷

La nouvelle stratégie d'accès aux iminosucre C-glycosides envisagée repose sur l'alkylation ou l'arylation d'azépanes polyhydroxylés en α de l'azote. L'addition d'organométalliques sur un hémiaminal bicyclique **B** résultant d'une réaction de Staudinger/Aza-Wittig intramoléculaire appliquée à un azidolactol **A** dérivé de sucre est envisagée. Après addition des organomagnésiens, ces azépanes **C** pourraient subir une isomérisation de cycle pour donner les pipéridines correspondantes **D** (Schéma 27).

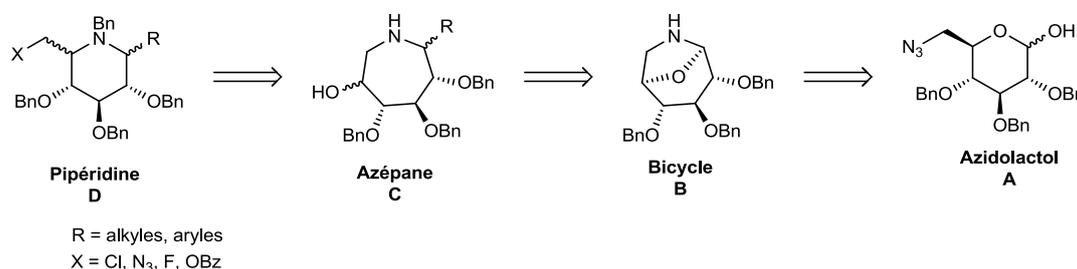


Schéma 27 : rétrosynthèse envisagée pour les iminosucre C-glycosides

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'hémiaminal bicyclique et à son ouverture par addition d'organométalliques pour conduire aux azépanes C-glycosides.

II. Synthèse d'azépanes C-glycosides

1. Synthèse de l'hémiacétal bicyclique

La préparation de l'hémiacétal bicyclique s'appuie sur les travaux effectués par Li⁸⁸ pour la synthèse d'azépanes polyhydroxylés mimés de la Noeuromycine à partir de l' α -D-glucopyranoside de méthyle, en passant par un azidolactol intermédiaire dérivé de sucre.

L'intermédiaire azidolactol est un composé connu et plusieurs fois décrit dans la littérature. Nous avons choisi la synthèse décrite par Kunwar⁸⁹ pour obtenir ce composé. Cette synthèse repose sur l'ouverture régiosélective d'un 4-6-O-benzylidène ponté, issu de l' α -D-glucopyranoside de méthyle, permettant la fonctionnalisation sélective de la position 6.

A. Synthèse de l'azidolactol

a. Protection des hydroxyles

La première étape de synthèse a consisté en la protection des hydroxyles en positions 4 et 6 de l' α -D-glucopyranoside de méthyle par un benzylidène.⁹⁰ L'hydroxyle anomère étant protégé par un groupe méthyle, l'alcool primaire est alors la position la plus réactive permettant ainsi la protection simultanée de l'alcool primaire et de l'alcool en position 4. Cette étape a été conduite pendant 3 h à 85 °C dans l'acétonitrile en présence d'acide camphorsulfonique en quantité catalytique, et de diméthylacétal de benzyle. La structure de l'acétal **1** a été confirmée en RMN ¹H par la présence des signaux des protons aromatiques à 7,50 ppm et par la présence du signal, sous forme d'un singulet, du proton acétalique à 5,50 ppm.

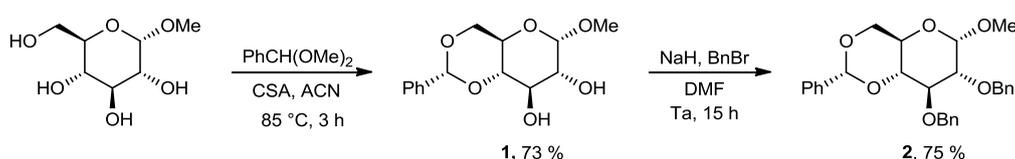


Schéma 28 : Synthèse du 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside de méthyle **2**

La seconde étape a consisté en la protection des hydroxyles en positions 2 et 3 sous forme d'éthers benzyles. Cette benzylation a été conduite pendant 15 h dans le DMF en

présence d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle.⁹¹ Une purification sur gel de silice a donné le composé **2** totalement protégé avec un rendement de 75 % (Schéma 28). La formation des éthers benzyliques a été confirmée en RMN ¹H par la présence des signaux des méthylènes benzyliques entre 4,71 et 4,88 ppm.

b. Ouverture régiosélective du benzylidène

L'étape suivante a consisté en une ouverture régiosélective du benzylidène du composé **2** selon la méthode proposée par Liptak.⁹² Cette réaction a été réalisée pendant 1 h à 45 °C en présence de LiAlH₄ et de AlCl₃ dans un mélange 1:1 d'éther diéthylique et de dichlorométhane anhydres (Schéma 29). Une précipitation dans l'éther de pétrole a permis d'obtenir le composé tribenzylé **3** purifié sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

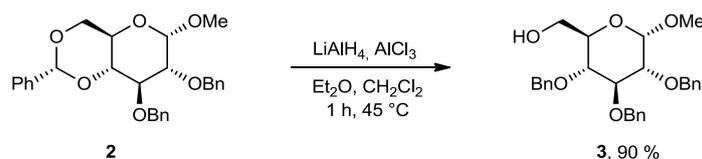


Schéma 29 : synthèse du 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside de méthyle **3**

c. Fonctionnalisation de l'alcool primaire

Cette fonctionnalisation a été réalisée en deux étapes. Dans un premier temps, l'alcool primaire a été activé sous forme de tosylate, puis substitué par un azoture.⁹³ La réaction de tosylation, conduite pendant 15 h à température ambiante dans la pyridine en présence de chlorure de tosyloxy, a fourni le composé **4** après purification sur gel de silice avec un rendement de 89 % (Schéma 30). La structure du composé **4** a été confirmée en RMN ¹H par le signal du CH₃ du groupement tosylate à 2,40 ppm et par le déplacement des protons du CH₂ de la position 6, de 3,80-3,68 ppm à 4,17 ppm.

L'étape de substitution nucléophile du groupement tosylate a ensuite été effectuée dans le DMF pendant 5 h à 80 °C en présence d'azoture de sodium. L'azoture **5** a été obtenu avec un rendement de 88 %. Le déplacement chimique des protons H_{6a} et H_{6b} vers 3,45 ppm et l'absence du signal du CH₃ du tosylate montre qu'il y a bien eu substitution nucléophile. La présence de l'azoture a été confirmée par spectrométrie de masse avec un pic à m/z = 490

$[M+H]^+$ et par spectrométrie IR avec la présence d'une bande caractéristique pour l'azoture à 2100 cm^{-1} .

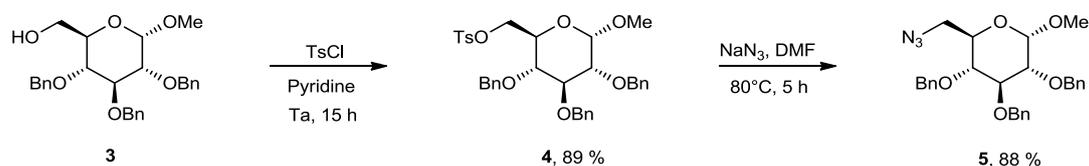


Schéma 30 : synthèse du 6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside de méthyle 5

Une fois la position 6 fonctionnalisée et les hydroxyles protégés sous forme d'éthers benzyliques, la déprotection de la position anomérique a été étudiée.

d. Déprotection de l'alcool en position anomérique

Li a montré que l'hydrolyse du groupe méthoxy anomérique avec l'acide chlorhydrique³⁹ fournit l'azidolactol avec des rendements faibles à moyens. En revanche, après optimisation, une acétylolyse suivie d'une déacétylation⁹⁴ permet d'obtenir l'azidolactol **7** attendu avec de bons rendements. La première étape d'acétylolyse a été effectuée à température ambiante pendant 20 min dans le dichlorométhane en présence d'anhydride acétique et d'acide sulfurique concentré. La présence d'acide sulfurique dans le milieu oblige un suivi rigoureux de la réaction en raison de la sensibilité des éthers benzyliques aux conditions acides. Le composé acétylé **6** brut obtenu a été directement engagé dans l'étape suivante sans purification préalable. L'acétylolyse a été confirmée par RMN ^{13}C par la présence du signal à 169,4 ppm caractéristique d'une liaison $\text{C}=\text{O}$. En RMN ^1H , le signal du CH_3 du groupement méthoxy à 3,40 ppm a été remplacé par le signal du CH_3 de l'acétate vers 2,15 ppm et le déplacement chimique du proton anomérique, à 4,62 ppm pour le composé **5**, est à 6,35 ppm pour le composé **6**.

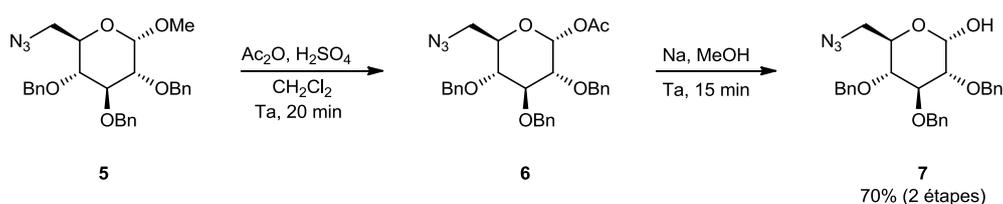


Schéma 31 : synthèse du 6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose 7

L'étape de désacétylation a été effectuée en présence de sodium métallique dans le méthanol, pour former *in situ* MeONa, pendant 15 min à température ambiante (Schéma 31). Après une neutralisation avec la résine acide Amberlist® 15, l'azidolactol **7** a été obtenu avec un rendement de 70 % sur les deux étapes d'acétylse et de désacétylation.

B. Expansion du cycle de l'azidolactol

L'expansion du cycle de l'azidolactol **7** est l'étape clé de cette synthèse d'azépanes C-glycosides. L'hydrogénation pallado-catalysée suivie d'une amination réductrice est une méthode couramment utilisée pour la synthèse d'iminosucres. Les travaux de Paulsen montrent qu'il est possible d'obtenir des 1,6-didéoxy-1,6-iminohexitols à partir de 6-azido-6-déoxyhexoses par hydrogénation catalytique (Schéma 32).³⁸

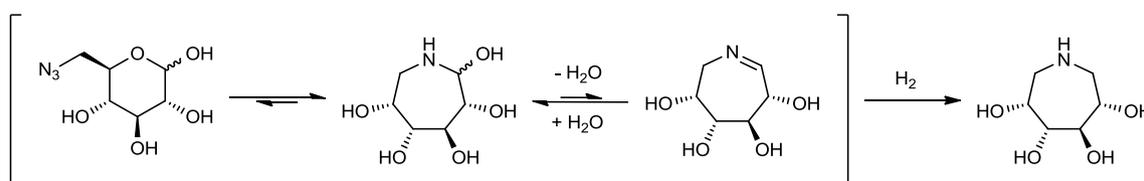


Schéma 32

Les essais d'hydrogénation catalytique effectués par Li³⁹ sur l'azidolactol **7** ont conduit à de faibles rendements, probablement liés à une débenzylation partielle du composé. Une autre méthode, souvent utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés, repose sur la réaction domino de Staudinger/Aza-Wittig.^{26,95} Cette réaction passe par la formation d'un phosphazène, *via* la réaction de Staudinger, qui réagit avec un aldéhyde *via* la réaction d'aza-Wittig (Schéma 33).

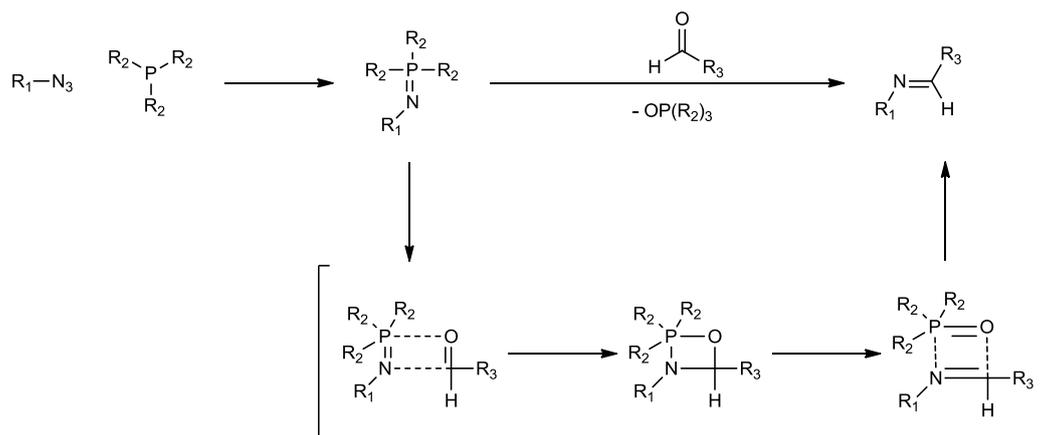


Schéma 33 : mécanisme de la réaction d'aza-Wittig

Cette méthode a été notamment utilisée par le groupe de Xie pour préparer des sucres-aza-couronne (SAC) *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig à partir d'un azido aldéhyde (Schéma 34).⁹⁶

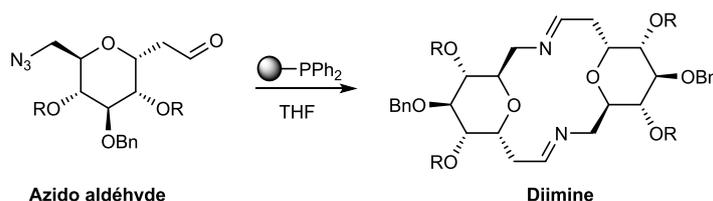


Schéma 34 : réaction de Staudinger/Aza-Wittig utilisée pour fournir des SACs

La formation des SACs passe par une diimine dont la purification sur silice est problématique. L'utilisation de triphénylphosphine supportée permet de s'affranchir de cette purification par simple filtration (Figure 19).

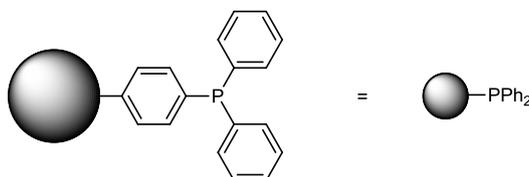


Figure 19 : structure de la triphénylphosphine supportée

Comme mentionné au dessus, l'expansion du cycle de l'azidolactol **7** *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig devrait fournir une imine cyclique à sept chaînons dont la

purification sur gel de silice peut s'avérer délicate. L'utilisation de triphénylphosphine supportée a permis d'éliminer la phosphine oxydée et l'excès de réactif par simple filtration. La réaction a donc été conduite pendant 15 h dans le THF à 40 °C en présence de triphénylphosphine supportée (Schéma 35). La RMN ^{13}C et ^1H suggère une autre structure que celle de l'imine attendue.

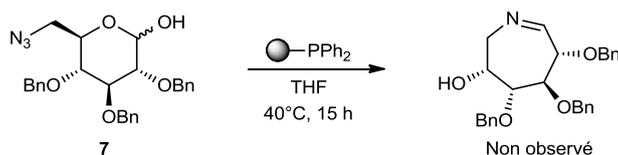


Schéma 35 : réaction de Staudinger/Aza-Wittig appliquée à l'azidolactol 7

Les déplacements chimiques attendus pour la fonction imine cyclique sont à environ 7,5 ppm en RMN ^1H et à 160 ppm en RMN ^{13}C . Cela ne correspond pas aux déplacements chimiques observés qui sont à 5 ppm en RMN ^1H et à 88 ppm en RMN ^{13}C . Ces données suggèrent la présence de l'hémiaminal bicyclique **8** plutôt que celle de l'imine (Figure 20). Cet hémiaminal a été obtenu par le piégeage de l'imine par l'hydroxyle libre en C_3 .

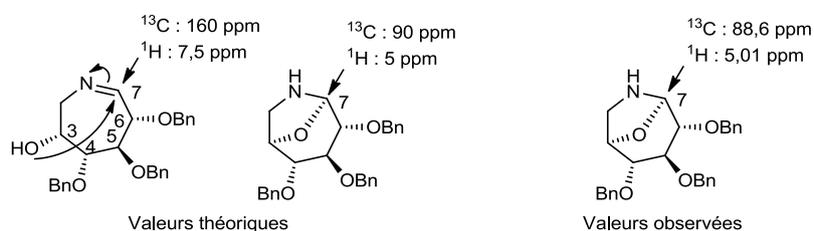


Figure 20 : valeurs des déplacements chimiques théoriques et observées pour le composé **8**

Ce type d'intermédiaire bicyclique a déjà été observé par Wong^{40a} et Fuentes⁹⁷ au cours de plusieurs synthèses d'azépanes polyhydroxylés.

Au cours de l'hydrogénation du 6-azido-6-déoxygalactopyranose **2.1**, Wong a observé par RMN la formation d'un intermédiaire bicyclique **2.4** en équilibre avec l'imine **2.2**, ces deux composés étant issus de la déshydratation intramoléculaire de l'hémiaminal **2.3** (Schéma 36).

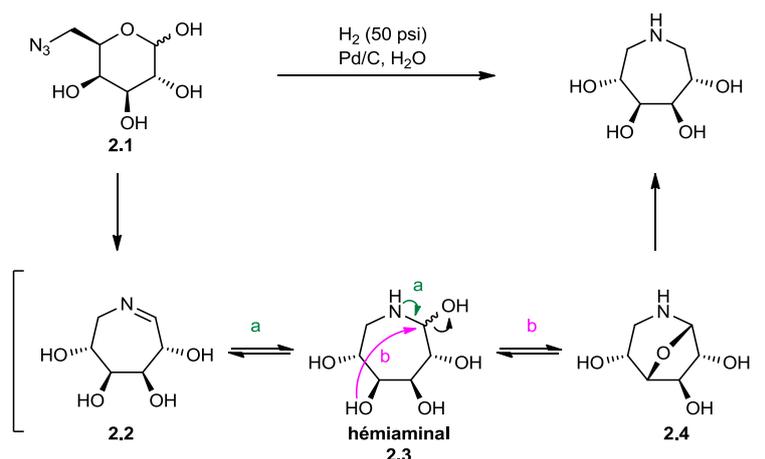


Schéma 36 : hydrogénation du 6-azido-6-déoxygalactopyranose par Wong

Fuentes⁹⁷ a observé et étudié la formation de ce type de composé bicyclique au cours de la synthèse d'azépanes polyhydroxylés issus de sucres de différentes séries (Schéma 37).

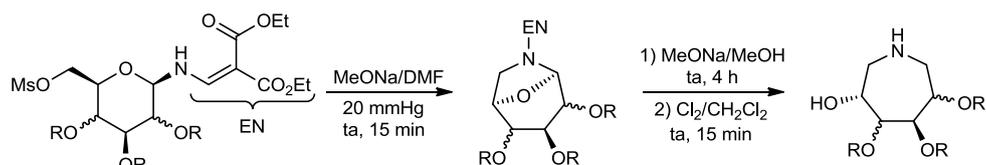


Schéma 37 : synthèse d'azépanes polyhydroxylés par Fuentes

La conformation généralement postulée pour ce type de composés est de type 1C_4 . En série D-gluco, la constante de couplage entre les protons H_5 et H_6 observée par Fuentes ($J \approx 0$ Hz) est caractéristique d'un angle de 90° et la constante de couplage entre les protons H_5 et H_7 ($J \approx 1$ Hz) sont en accord avec la conformation 7C_4 (Figure 21).

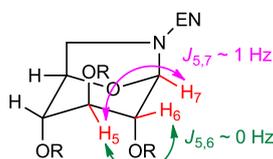


Figure 21 : constantes de couplage observées pour le bicyclic

Afin de valider les résultats obtenus et d'identifier la conformation majoritaire du bicyclic **8**, des études de RMN et de modélisation moléculaire ont été effectuées en collaboration avec le Pr. Jiménez-Barbero en Espagne. La simulation des différentes constantes de

couplage possibles a été effectuée à l'aide du logiciel Maestro⁹⁸ et a permis de déterminer la stéréochimie du carbone 6 et la conformation du composé bicyclique **8**. Les constantes de couplage théoriques ont été déterminées à partir du calcul des angles de torsion en utilisant l'équation de Karplus.⁹⁹ Ces constantes de couplage ont été comparées aux constantes observées en RMN ¹H (Figure 22 et Tableau 1) et ont permis d'identifier la conformation de type chaise ¹C₄ (Figure 23). Ce résultat est en accord avec les observations de Fuentes pour un composé similaire.

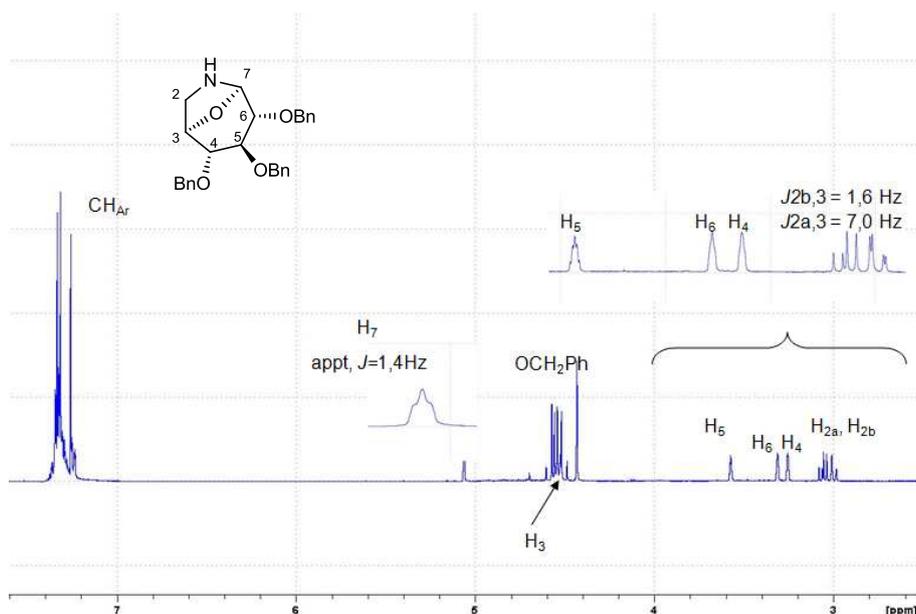
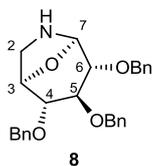

 Figure 22 : RMN ¹H du bicyclic 8

Tableau 1 : constantes de couplage théoriques correspondant aux différentes conformations possibles du bicyclic

<i>J</i>	Chaise (Hz)	Bateau (Hz)	Observés
H ₇ ,H ₆	3,2	6,4	1,4
H ₆ ,H ₅	3,2	2,8	nd
H ₅ ,H ₄	2,5	7,5	nd
H ₄ ,H ₃	2,3	1,1	nd
H ₃ ,H _{2a}	6,9	8,4	7
H ₃ ,H _{2b}	1,0	2,9	1,6



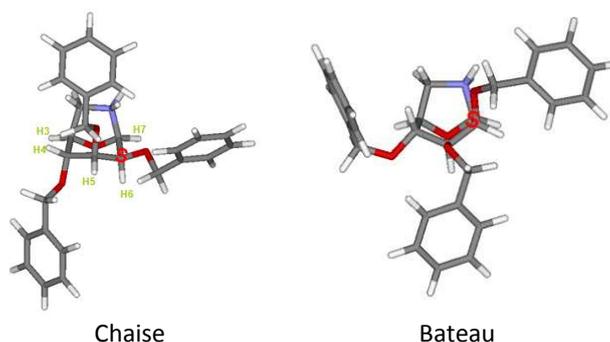


Figure 23 : conformations possibles du bicyclore obtenues par modélisation

2. Fonctionnalisation de l'azépane en α de l'azote

Le bicyclore **8**, qui peut être vu comme une imine masquée, peut être traité avec différents organomagnésiens dans le but d'obtenir différents azépanes tétrahydroxylés substitués en α de l'amine.

La fonctionnalisation d'imines cycliques dérivées de sucres par addition d'espèces organométalliques a été largement étudiée.¹⁰⁰ Davis s'est intéressé à la fonctionnalisation diastéréosélective d'imines cycliques à cinq chaînons dérivées de sucres par addition d'organomagnésiens (Schéma 38).¹⁰¹ Il a montré notamment que le mode d'addition de l'organomagnésien (addition normale ou inverse) influençait l'excès énantiomérique observé, les meilleurs résultats étant obtenus par addition inverse.

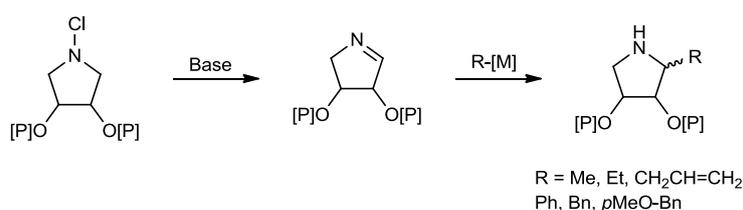


Schéma 38 : stratégie développée par Davis

Plus récemment le groupe de Yu a décrit la synthèse d'azépanes polyhydroxylés fonctionnalisés en α de l'azote par addition d'organométalliques sur des nitrones dérivées d'azépanes (Schéma 39).¹⁰²

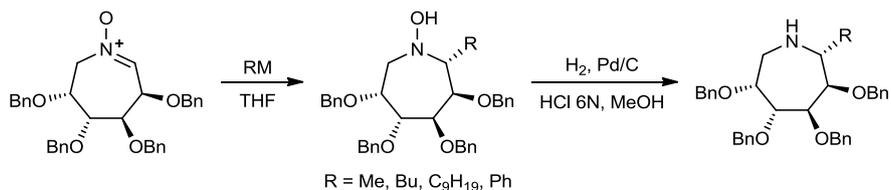


Schéma 39 : stratégie développée par Yu

Cependant, peu de groupes ont décrit l'addition d'organométalliques sur des composés bicycliques portant une fonction hémiaminal. On peut citer le travail de Husson qui s'est intéressé à la synthèse d'azépanes trisubstitués obtenus par l'ouverture stéréosélective d'un aminal bicyclique à l'aide d'organométalliques (Schéma 40).¹⁰³

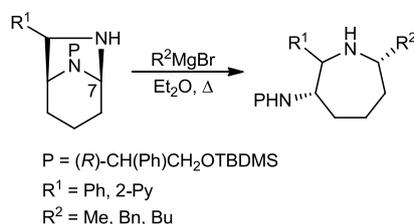
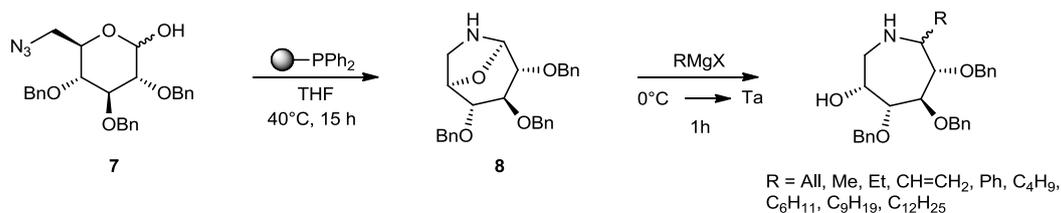


Schéma 40 : stratégie développée par Husson

La stratégie précédente a été appliquée au composé bicyclique **8**. Ce dernier étant polaire et délicat à purifier sur gel de silice, la réaction de fonctionnalisation a donc été effectuée directement sur le composé brut en criblant huit organomagnésiens différents. Les différentes réactions ont été conduites à 0 °C par addition inverse du composé bicyclique **8** brut sur le réactif de Grignard commercial dans son solvant de conservation (éther diéthylique ou tétrahydrofurane). Le milieu réactionnel a ensuite été porté à température ambiante pendant une heure (Schéma 41).


 Schéma 41 : fonctionnalisation en α de l'azote de l'hémiaminal

Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 2. Les rendements indiqués correspondent aux deux étapes enchainées (Staudinger/Aza-Wittig et addition d'organométalliques), après purification. Les ratios *R/S* indiqués ont été établis par RMN appliquée aux bruts réactionnels.

Tableau 2 : résultats d'addition d'organomagnésiens

	R	Rendement	Ratio <i>R/S</i>	$^3J_{6,7}$ (Hz)
9	All	58 %	<5:95	8,5
10	Me	37 %	>95:5	0
11	Et	49 %	>95:5	0
12:13	CH=CH ₂	38 %	67:33	0:8,4
14	Ph	35 %	<5:95	9,5
15	C ₄ H ₉	38 %	>95:5	0
16	C ₆ H ₁₁	35 %	>95:5	0
17	C ₉ H ₁₉	35 %	>95:5	0
18	C ₁₂ H ₂₅	45 %	>95:5	0

L'insertion de longues chaînes alkyles (butyle, hexyle, nonyle et dodécyle) est un point particulier de ces travaux car leur présence en position pseudoanomérique permet de mimer une partie aglycone lipophile, stratégie souvent employée dans le cas des pipéridines pour améliorer la pénétration cellulaire des iminosucres.¹⁰⁴ Les rendements modestes obtenus peuvent s'expliquer par la perte de produit lors de la purification par chromatographie flash. Une protection de l'amine de l'azépane brut pourrait faciliter la purification et améliorer les rendements.

La stéréochimie du carbone C₇ a été déterminée par RMN ¹H. Lorsque la constante de couplage entre H₆ et H₇ est nulle, ces derniers sont de configuration relative *cis*, ce qui conduit à la stéréochimie (*R*) pour le C₇ (Tableau 2). En revanche, lorsque cette constante de couplage est d'environ 9 Hz, les protons H₆ et H₇ sont de configuration relative *trans*, en accord avec une stéréochimie (*S*) du C₇ (Figure 24).

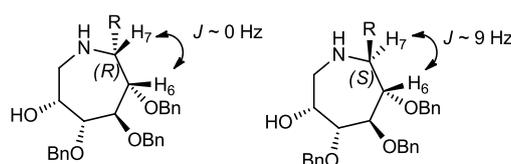


Figure 24 : constantes de couplage confirmant la stéréochimie du C₇

L'insertion du groupement vinylique est le seul cas où la formation des deux diastéréoisomères a été observée (composés **12** et **13**). Les autres organomagnésiens ont conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère, soit de stéréochimie (*R*), comme dans le cas de l'insertion des groupements méthyle, éthyle et des chaînes alkyles plus longues (composés **10**, **11**, **15**, **16**, **17** et **18**), soit de stéréochimie (*S*) comme dans le cas de l'introduction des groupements allyle (composé **9**) et phényle (composé **14**).

Des travaux de Davis,⁵⁴ portant sur la synthèse de l'adénophorine à partir d'une imine issue d'une chloramine (Schéma 42), ont souligné l'influence de la taille du nucléophile sur la stéréosélectivité de l'addition.

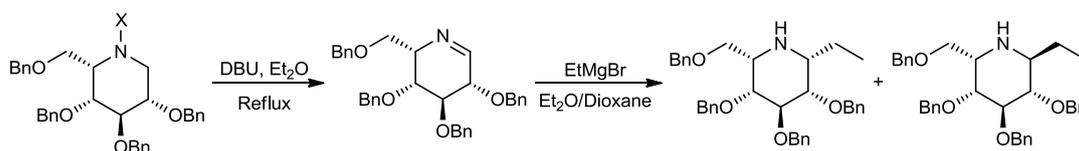


Schéma 42 : synthèse de l'adénophorine

D'après Davis la fonctionnalisation s'effectue selon deux modes d'attaque du nucléophile. Le mode a, influencé par des facteurs stériques, passerait par un état de transition type chaise croisé (1S_3 et 2S_N) et favoriserait une attaque pseudoéquatoriale. Le mode b, influencé par des effets stéréoélectroniques passerait par un état de transition de type chaise et favoriserait une attaque pseudoaxiale (Schéma 43).

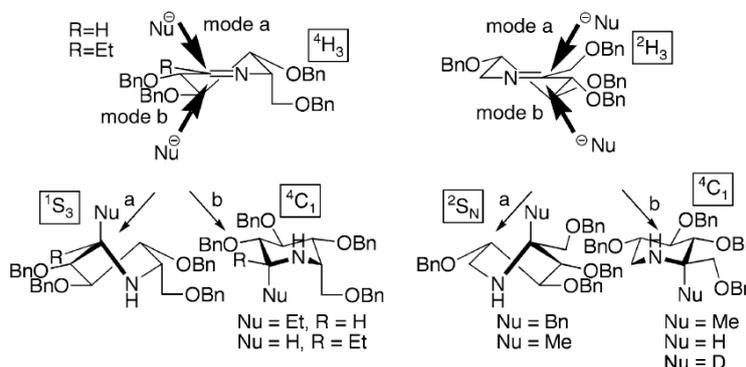


Schéma 43 : compétition entre le mode a et le mode b pour l'attaque d'imines polyhydroxylées par différents nucléophiles⁵⁴

Ainsi, l'addition d'un groupement benzyle s'effectuerait selon le mode a, l'addition d'un groupement méthyle s'effectuerait selon les deux modes (ratio a:b observé de 1:8) alors que l'addition d'un hydrure ou d'un deutérium s'effectuerait uniquement selon le mode b.

Dans notre cas, la taille du nucléophile ne semble pas influencer la stéréochimie. En effet, l'installation des groupements éthyle et méthyle conduisent à la même stéréochimie que les longues chaînes alkyles. Une stéréochimie opposée est obtenue quand le groupement introduit contient une liaison de type π . L'existence d'interactions de types π - π entre ces groupements aryles et les groupements benzyles permet d'expliquer cette différence de stéréochimie (Schéma 44). Quant à l'introduction des groupements alkyles, elle pourrait être influencée par la chélation du métal par l'oxygène en C₃ de l'azépane.

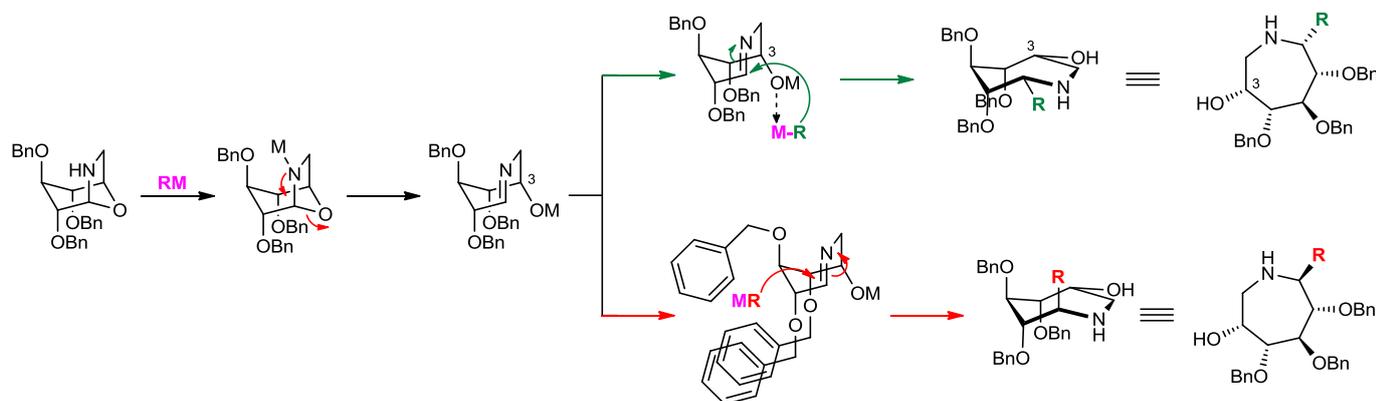


Schéma 44 : mécanisme postulé de fonctionnalisation en α de l'azote

3. Accès aux azépanes C-glycosides de la série D

Les travaux précédents ont permis d'obtenir les iminosucre C-glycosides à sept chaînons de la série L précurseurs des pipéridines de série L. Afin d'obtenir les iminosucre C-glycosides de la série D (Figure 25), au potentiel biologique théoriquement supérieur, il est nécessaire d'inverser l'hydroxyle libre situé en β de l'amine.

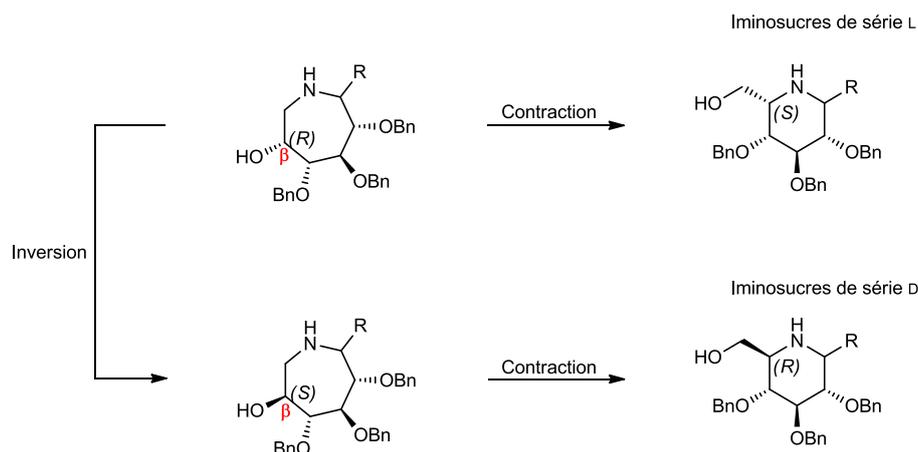
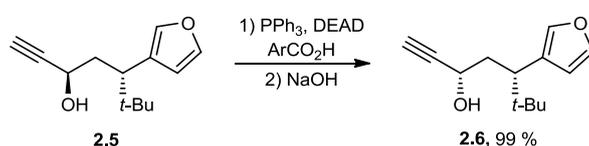


Figure 25 : formation des iminosucres C-glycosides en série L et D

La réaction de Mitsunobu³¹ est une méthode couramment utilisée pour inverser la configuration absolue d'un carbone portant un hydroxyle libre. Ce processus a, par exemple, été utilisé pour la synthèse du (\pm)-ginkgolide B, un inhibiteur de PAF (Platelet Activating Factor) impliqué dans les réactions inflammatoires. L'alcool acétylénique du composé **2.5** de configuration *anti* par rapport au *tert*-butyl a été converti en dérivé **2.6** *syn* via la réaction de Mitsunobu (Schéma 45).¹⁰⁵

Schéma 45 : exemple d'inversion *via* Mitsunobu

Cette méthodologie a été appliquée à notre synthèse. Le composé allylé **9**, étant le plus disponible, a servi de modèle pour l'inversion de l'alcool en C₃. Cette inversion dans les conditions de Mitsunobu n'est possible que si l'amine endocyclique est protégée par un groupement électro-attracteur qui désactive le doublet non liant de l'amine évitant une éventuelle participation anchimérique de l'amine. Le groupe protecteur *tert*-butoxycarbonyl semble être le plus approprié pour cette séquence en raison de son orthogonalité vis-à-vis des éthers benzyliques.

La réaction de protection de l'amine a été conduite dans un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et d'eau en présence de di-*tert*-butyldicarbonate et d'hydrogénocarbonate de

potassium pendant 5 h à température ambiante. L'azépane **19** a été obtenu après les trois étapes (réaction de Staudinger/Aza-Wittig, fonctionnalisation en α de l'azote puis protection de l'amine) avec un rendement de 48 % à partir de l'azidolactol **7** (Schéma 46).

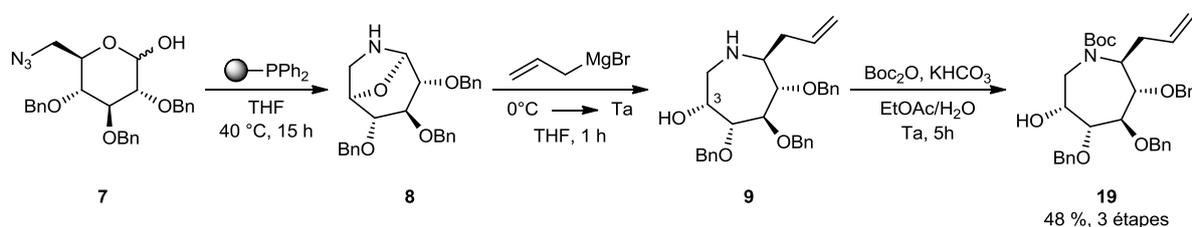
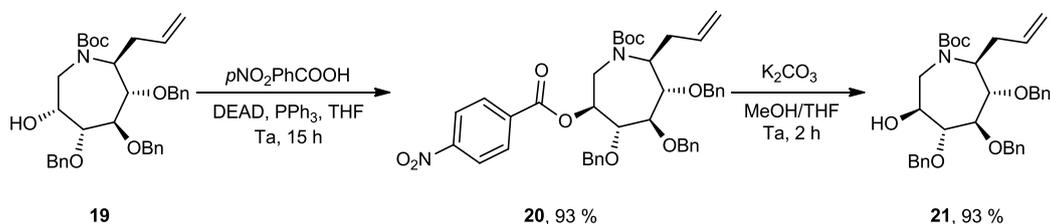


Schéma 46 : protection de l'amine

Une fois l'azépane protégé **19** obtenu, l'inversion de l'hydroxyle en C_3 a été effectuée grâce à une réaction de Mitsunobu³¹ pour fournir l'ester **20**. Cette réaction a été conduite à température ambiante dans le THF en présence de DEAD, de triphénylphosphine et d'acide *para*-nitrobenzoïque. L'ester **20**, obtenu avec un rendement de 93 %, a été déprotégé dans un mélange méthanol/THF en présence de carbonate de potassium pour fournir le (3S)-hydroxy azépane **21** avec un rendement de 93 % (Schéma 47).

Schéma 47 : inversion de l'hydroxyle *via* une réaction de Mitsunobu

Il a été difficile de confirmer l'inversion de la position 3 par RMN à cette étape, en effet, les signaux des rotamères, liés à la présence du *tert*-Butoxycarbonyl, rendent l'exploitation du spectre RMN difficile. Cependant les spectres RMN ^1H des composés **19** et **21** sont distincts et leurs spectres de masse respectifs présentent le même pic à $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ 596$, ce qui va dans le sens d'une inversion. Cette inversion a été confirmée par l'obtention de cristaux du composé **21** dont la structure cristallographique a pu être résolue par RX, en collaboration avec le Dr. Marrot de l'Université de Versailles (Figure 26).

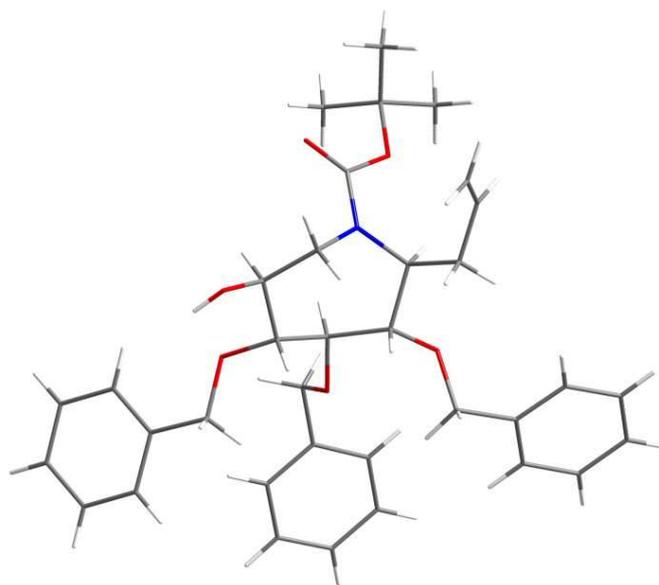
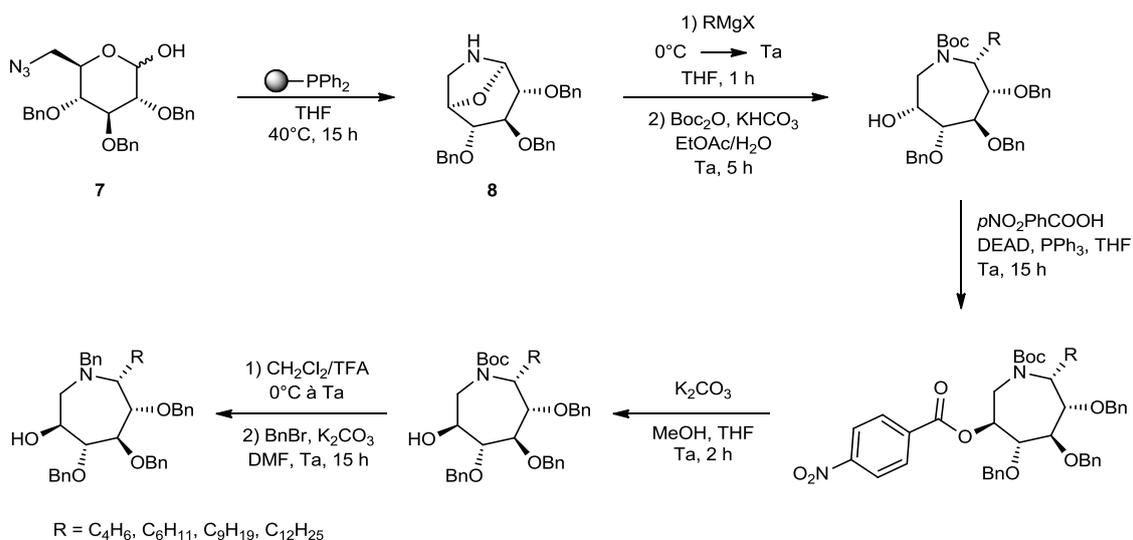


Figure 26 : structure cristallographique de l'azépane 21

La réaction d'inversion de l'hydroxyle en β de l'amine a ensuite été appliquée aux azépanes portant les chaînes alkyles en C_4H_{19} , C_6H_{11} , C_9H_{19} et $C_{12}H_{25}$ (composés **15**, **16**, **17** et **18** respectivement) dans les mêmes conditions et selon la voie de synthèse ci-dessous (Schéma 48). La dernière étape de déprotection de l'amine a été directement suivie d'une étape de protection par un groupement benzyle afin de faciliter la purification et la caractérisation des composés obtenus. Le groupe protecteur *tert*-butoxycarbonyle a été déprotégé dans le dichlorométhane en présence d'acide trifluoroacétique. L'addition de TFA a été effectuée à 0 °C puis le milieu a ensuite été porté à température ambiante pour fournir l'azépane correspondant. Cet azépane a été engagé sans purification dans l'étape de benzylation, conduite pendant 15 h à température ambiante dans le DMF en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium, pour fournir les azépanes benzylés **25**, **29**, **33** et **37**.


Schéma 48 : inversion de l'hydroxyle en β de l'amine dans les cas des azépanes portant des chaînes alkyle

Le rendement obtenu pour chacun des azépanes est indiqué dans le Tableau 3. La constante de couplage entre les protons H_3 et H_4 ($J \approx 8$ Hz) confirme la stéréochimie (*S*) de l'hydroxyle en C₃.

Tableau 3 : résultats de l'inversion de l'hydroxyle en β de l'amine dans le cas des chaînes alkyle

R	Rdt (3 étapes)		Rdt		Rdt		Rdt (2 étapes)		³ J _{3,4} (Hz)
	n°		n°		n°		n°		
C ₄ H ₉	22	40 %	23	91 %	24	89 %	25	66 %	8,2
C ₆ H ₁₁	26	35 %	27	89 %	28	90 %	29	68 %	8,2
C ₉ H ₁₉	30	31 %	31	84 %	32	70 %	33	70 %	nd
C ₁₂ H ₂₅	34	34 %	35	84 %	36	87 %	37	74 %	nd

L'inversion de l'hydroxyle libre en C₃ a permis d'accéder aux iminosucre C-glycosides de série D dont l'évaluation biologique sera possible après déprotection des hydroxyles et de l'amine.

4. Déprotection des azépanes

L'introduction d'un groupement R en α de l'amine de l'azépane tetrahydroxylé devrait modifier sa conformation initiale et améliorer son activité inhibitrice sur les glycosidases du fait d'interactions hydrophobes supplémentaires liées à la présence d'une partie aglycone. Afin de tester leur activité inhibitrice, les éthers benzyles des différents azépanes obtenus ont été clivés.

Les différents groupements benzyle, protégeant les fonctions hydroxyle et parfois l'amine ont été clivés par hydrogénolyse (Schéma 49). La réaction a été effectuée dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon, de palladium black et d'acide chlorhydrique 1 N. L'amine présente pouvant empoisonner le catalyseur, l'addition dans le milieu réactionnel d'une solution d'acide chlorhydrique permet de la protoner sous forme de chlorhydrate et d'obtenir une débenzylation complète. Le temps de réaction nécessaire a varié en fonction des composés. Un suivi rigoureux par spectrométrie de masse ou RMN a donc été nécessaire pour s'assurer de la fin de la réaction.

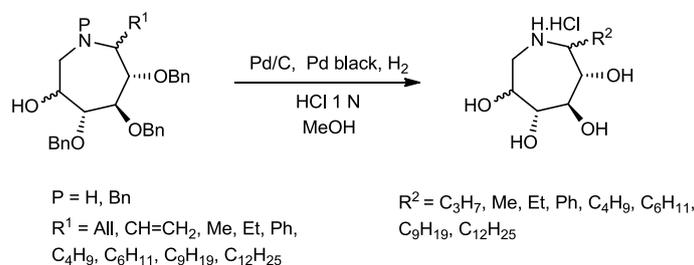


Schéma 49 : méthode générale d'hydrogénation

Dans le cas des alcènes allylique et vinylique, cette déprotection a entraîné une hydrogénation de la double liaison pour fournir, respectivement, les chaînes propyle et éthyle correspondantes. En raison de la faible quantité d'azépane vinylique **13** de stéréochimie (*S*) disponible, ce dernier n'a pu être déprotégé.

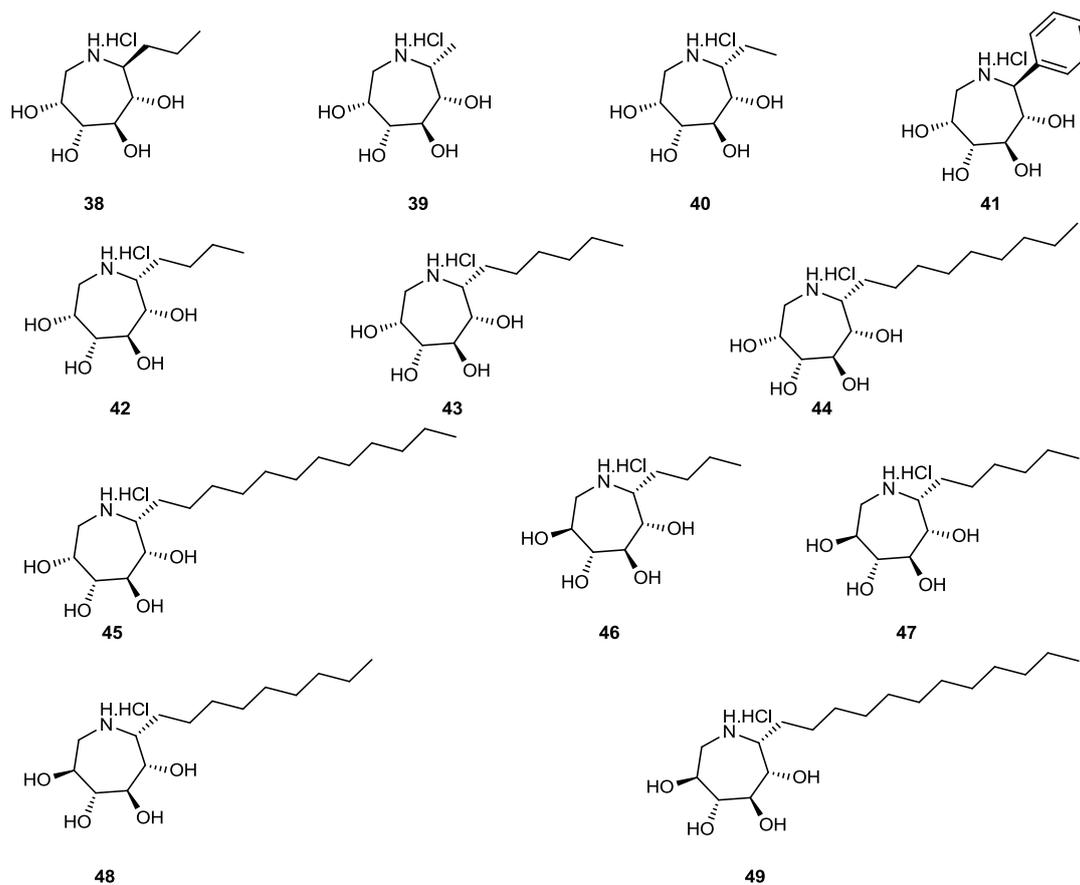


Figure 27 : structure des azépanes C-glycosides obtenus

Parmi tous ces composés, la structure cristallographique du composé **44** a pu être analysée par RX confirmant ainsi sans ambiguïté la stéréochimie de chaque stéréocentre (Figure 28).



Figure 28 : structure cristallographique de l'azépane 44

Cette bibliothèque de douze azépanes C-glycosides a ensuite été soumise à une série de tests biologiques en collaboration avec différents partenaires français et étrangers.

III. Synthèse de pipéridines C-glycosides

1. Isomérisation du cycle

L'objectif principal de ce travail a été notamment de développer une nouvelle stratégie de synthèse d'iminosucres C-glycosides à six chaînons. Cette stratégie de synthèse repose sur l'isomérisation du cycle des azépanes polyhydroxylés fonctionnalisés en α de l'azote obtenus précédemment.

L'isomérisation de cycle de pipéridines ou de pyrrolidines hydroxylées est une méthodologie largement utilisée pour accéder à ces synthons d'intérêt. Le groupe de Cossy¹⁰⁶ s'est notamment intéressé à l'isomérisation du cycle de prolinols pour fournir différents dérivés de la 3-aminopipéridine (Schéma 50).

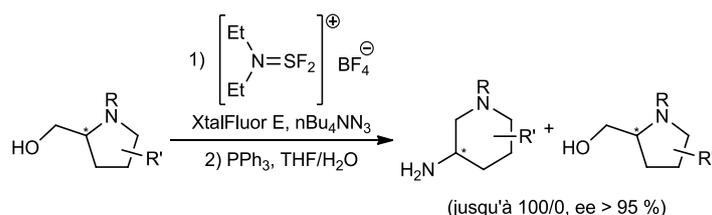


Schéma 50 : formation de dérivés de la 3-aminopipéridine par isomérisation de cycle

Plus récemment, le groupe de Charrette¹⁰⁷ s'est intéressé à la synthèse énantio pure de pipéridines substituées par expansion du cycle d'une pyrrolidine *via* la formation d'un ion aziridinium (Schéma 51).

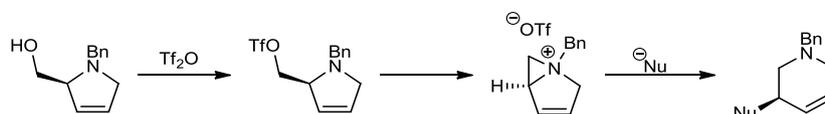


Schéma 51 : préparation de pipéridines substituées par expansion du cycle de pyrrolidines

Le Merrer fut l'un des premiers à s'intéresser à la synthèse de pipéridines polyhydroxylées à partir d'azépanes par cette méthode d'isomérisation de cycles. Selon les conditions utilisées, la pipéridine est obtenue seule ou en mélange avec l'azépane correspondant (Schéma 52).¹⁰⁸

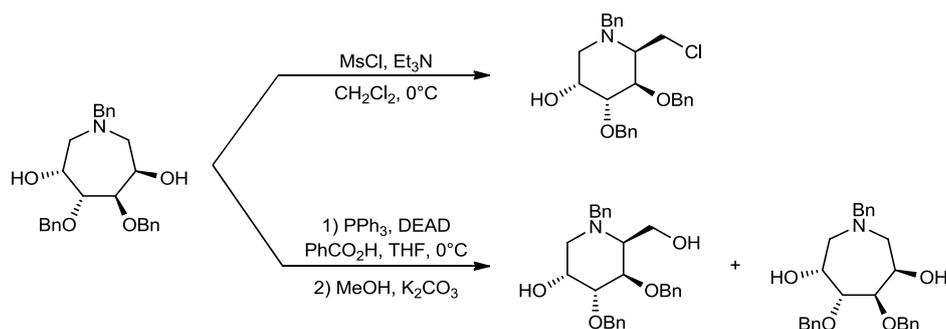


Schéma 52 : isomérisation du cycle d'azépanes polyhydroxylés

Le mécanisme d'isomérisation repose sur l'activation du groupement hydroxyle en β de l'amine. L'attaque du doublet non liant de l'azote, favorisée par la présence d'un groupement électrodonneur entraîne la formation d'un ion aziridinium qui est ouvert par un nucléophile au niveau du méthylène pour fournir la pipéridine attendue (Schéma 53).

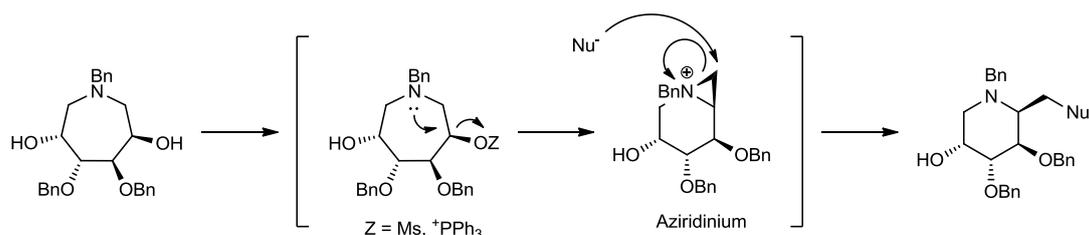


Schéma 53 : Mécanisme de l'isomérisation du cycle

Notre travail, qui s'appuie sur les travaux de Le Merrer, a consisté à effectuer la contraction du cycle sur des azépanes inédits fonctionnalisés en α de l'amine (Schéma 54).

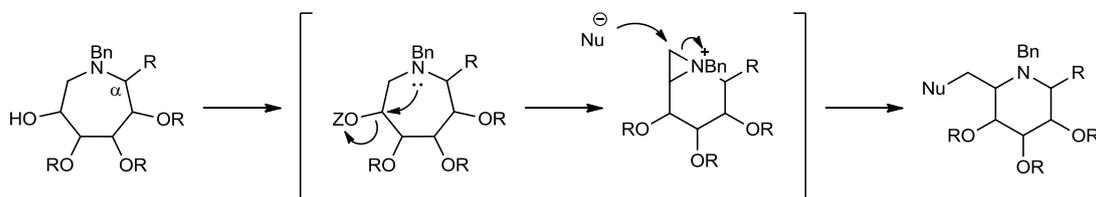


Schéma 54 : isomérisation du cycle d'un azépane fonctionnalisé en α de l'azote

La contraction du cycle implique la participation du doublet libre de l'azote et a nécessité la protection de l'amine avec un groupement électrodonneur. Le groupement benzyle a été choisi car il peut être facilement déprotégé par hydrogénolyse.

La réaction de benzylation a été effectuée sur le composé **9** brut pendant 15 h à température ambiante dans le DMF en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium. Le composé **50** a été obtenu avec un rendement de 53 % sur les trois étapes (Staudinger/Aza-Wittig, fonctionnalisation en α de l'azote et benzylation) à partir de l'azidolactol **7** (Schéma 55).

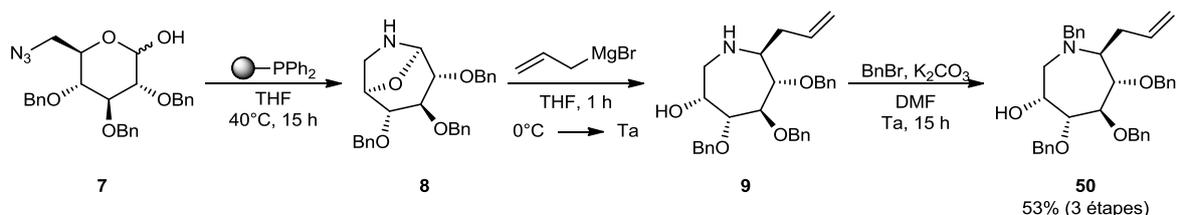


Schéma 55 : préparation de l'azépane *N*-benzylé **50** à partir de l'azidolactol **7**

L'installation du groupement benzyle a été confirmée en RMN ^1H par l'observation des deux doublets des protons du CH_2 du benzyle porté par l'azote vers 3,86 ppm.

Dans le cas de l'azépane **21**, dont l'hydroxyle en β a été inversé par rapport à l'azépane **9**, il est nécessaire de remplacer le groupement *tert*-butoxycarbonyle, désactivant, par le groupement benzyle. Ainsi, l'azépane **21** a été déprotégé, dans le dichlorométhane en présence d'acide trifluoroacétique. L'addition de TFA a été effectuée à 0 °C puis le milieu a ensuite été porté à température ambiante pour fournir l'azépane **51**.

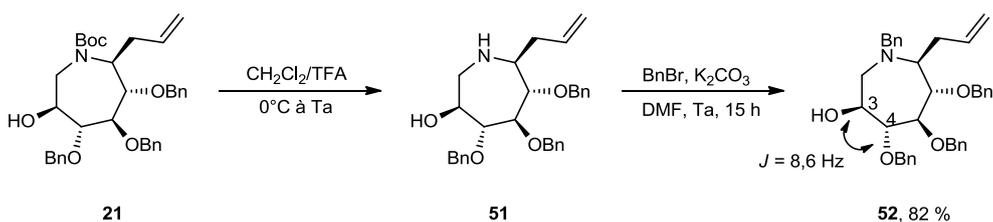


Schéma 56 : déprotection de l'azépane **21** suivie de la *N*-benzylation

L'azépane **51** a été engagé sans purification dans l'étape de benzylation conduite pendant 15 h à température ambiante dans le DMF en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium pour fournir l'azépane **52** désiré avec un rendement de 82 % (Schéma 56). La constante de couplage entre les protons H_3 et H_4 de cet azépane protégé

par un groupement benzyle, qui est de 8,6 Hz, correspond à une configuration relative *trans* ce qui confirme l'inversion de l'hydroxyle en C₃.

Les azépanes ainsi obtenus ont ensuite été engagés dans différentes réactions de contraction du cycle selon différentes conditions permettant d'accéder à des fonctionnalités variées incluant un chlore, un azoture, un fluor ou un ester précurseur de la fonction alcool en C₆ de la pipéridine.

2. Isomérisation par chloration

L'introduction d'un atome de chlore a été réalisée selon la méthode décrite par Le Merrer.¹⁰⁸ Les pipéridines obtenues par cette méthode peuvent être facilement fonctionnalisées par substitution nucléophile de l'atome de chlore.

L'activation sous forme de mésylate de l'hydroxyle en β de l'azote a conduit à la formation de l'ion aziridinium qui a été déplacé par l'ion chlorure libéré dans le milieu, au niveau du méthylène entraînant son ouverture et la formation de la pipéridine chlorée. La réaction, appliquée aux azépanes diastéréoisomères **51** et **52**, a été conduite à 0 °C pendant une heure en présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle (Schéma 57). Les pipéridines correspondantes **53** et **54** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 72 % et de 89 %.

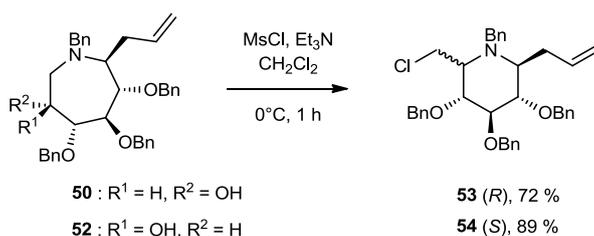


Schéma 57 : contraction du cycle par chloration appliquée aux azépanes **50** et **52**

La structure des deux pipéridines **53** et **54** a été confirmée par RMN ¹H et notamment par le déplacement chimique du méthylène siège de l'attaque nucléophile. Dans le cas de l'azépane **50** le déplacement chimique du CH₂ est de 2,87 ppm alors qu'il est de 3,77 ppm pour la pipéridine **53** (Figure 29).

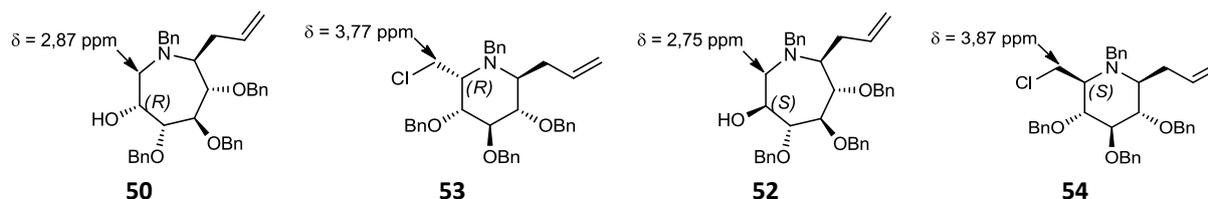


Figure 29 : comparaison des déplacements chimiques entre les azépanes **50** et **52** et les pipéridines **53** et **54**.

On observe la même tendance pour l'azépane **52** et la pipéridine **54**. Le déplacement chimique du CH_2 est de 2,75 ppm pour l'azépane **52** alors qu'il est de 3,87 ppm pour la pipéridine **54**.

3. Isomérisation par azoturation

L'insertion d'une fonction azoture permet d'accéder à un grand nombre de fonctionnalités incluant notamment des triazoles et des amines.²⁶

L'azoturation couplée à l'isomérisation du cycle peut s'effectuer selon deux méthodes. La première utilise les conditions de Mitsunobu³¹ donnant accès en une étape à la pipéridine portant un azoture. La seconde méthode utilise le composé **53** issu de la réaction d'isomérisation par chloration dont l'atome de chlore peut être déplacé par un azoture.

A. Conditions de Mitsunobu

La réaction a été conduite uniquement avec l'azépane **50** à température ambiante pendant 3 h dans le THF en présence de triphénylphosphine, de DEAD et de DPPA comme source d'azoture. La réaction a conduit à la formation de la pipéridine **55** et de l'azépane **56** avec des rendements respectifs de 32 % et 16 % (Schéma 58).

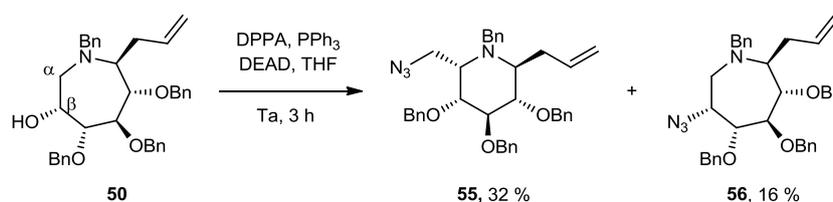


Schéma 58 : contraction du cycle avec insertion d'un azoture

La structure des composés obtenus a été confirmée par RMN ^1H . Le déplacement chimique du CH_2 , siège de l'attaque nucléophile, est de 2,87 ppm pour le composé **50** alors qu'il est de 3,35 ppm pour la pipéridine **55** et de 3,12 et 2,99 ppm pour l'azépane **56** (Figure 30).

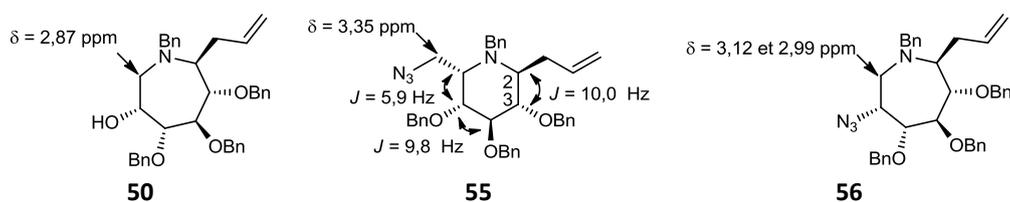


Figure 30 : comparaison des données RMN ^1H entre les composés **50**, **55** et **56**

Les constantes de couplage entre les protons H_2 et H_3 de la pipéridine **55**, de 10,0 Hz et entre les protons H_4 et H_5 , de 9,8 Hz, sont caractéristiques de protons *trans* diaxiaux, ce qui indique que la pipéridine **55** adopte une conformation $^4\text{C}_1$ (Figure 31). La constante de couplage entre les protons H_5 et H_6 , de 5,9 Hz, caractéristique d'une constante de couplage entre un proton axial et un proton équatorial, confirme la stéréochimie attendue en C_6 .

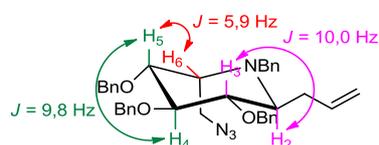


Figure 31 : conformation de la pipéridine **55**

Contrairement à l'isomérisation du cycle utilisant le chlorure de mésyle, cette réaction a conduit à la formation de la pipéridine **55** et l'azépane **56**. Le rendement modeste de 48 % pour les deux composés, s'explique par une purification délicate. Le R_f du DPPA en excès est très proche de celui de la pipéridine **55** et de multiples purifications ont été nécessaires pour isoler le produit, ce qui a entraîné une perte de rendement. Pour contourner ce problème, une autre stratégie qui consiste à substituer l'atome de chlore de la pipéridine **53** a été mise en place.

B. Azoturation par substitution nucléophile sur la pipéridine

Cette autre méthode d'azoturation repose sur le caractère nucléofuge du chlore de la pipéridine **53**. Sa substitution par un azoture devrait permettre d'accéder à la pipéridine **55**. La réaction de substitution a été conduite sur la pipéridine **53** pendant 5 h à 80 °C dans le DMF en présence d'azoture de sodium. La pipéridine **55** et azépane **56** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 65 % et 33 % (Schéma 59).

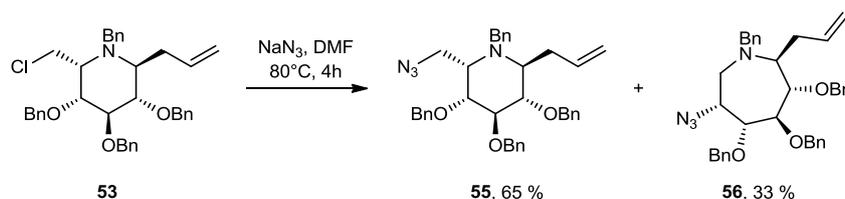


Schéma 59 : insertion de l'azoture par substitution nucléophile

Le rendement global de 47 % sur les deux étapes de contraction par chloration et de substitution reste cependant modeste. La formation de l'azépane **56** montre que le mécanisme de cette réaction passe par la formation de l'aziridinium qui est ouvert par l'azoture présent dans le milieu conduisant à la formation de la pipéridine **55** et de l'azépane **56** (Schéma 60).

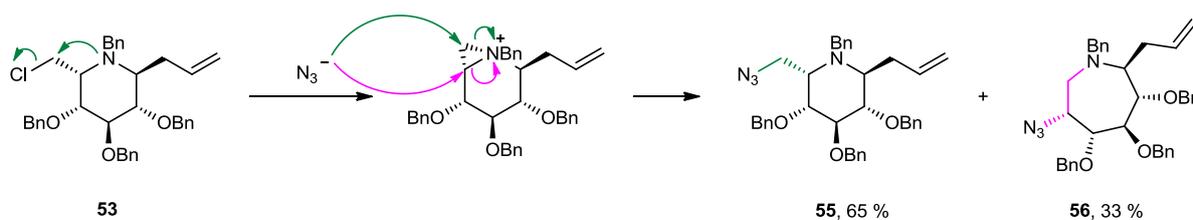


Schéma 60 : mécanisme de substitution nucléophile

Cette réaction de substitution nucléophile a aussi été effectuée dans les mêmes conditions sur la pipéridine chlorée **54** de stéréochimie (*R*) en C_6 et a conduit à la formation de la pipéridine **57** et de l'azépane **58** avec des rendements respectifs de 62 % et de 6 % (Schéma 61).

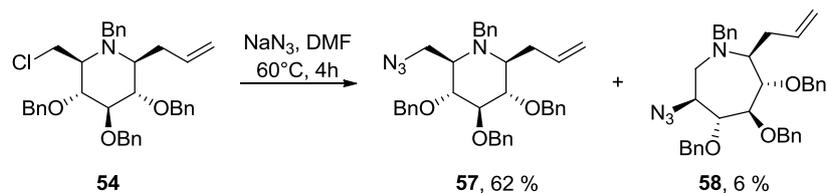


Schéma 61 : substitution nucléophile sur la pipéridine chlorée de stéréochimie (R) en C₆

La structure des composés obtenus a été identifiée par RMN ¹H grâce au déplacement chimique du CH₂, de 2,75 ppm pour l'azépane **52** et de 2,72 ppm pour l'azépane **58** alors qu'il est de 3,38 ppm pour la pipéridine **57** (Figure 32).

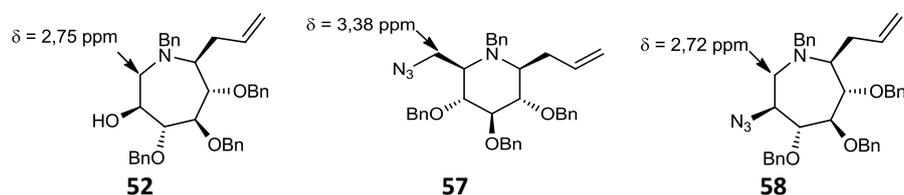
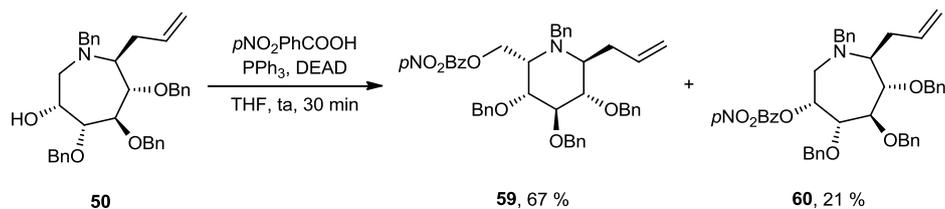


Figure 32 : comparaison des données RMN ¹H entre les composés **52**, **57** et **58**

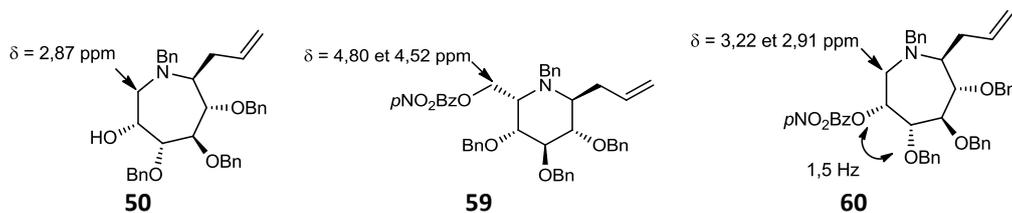
Les rendements observés lors de la substitution de l'atome chlore de la pipéridine **54**, de stéréochimie (R) en C₆, sont en faveur de la pipéridine **57** par rapport à l'azépane **58** (respectivement 62 % et 6%). Cette sélectivité n'est pas aussi marquée lorsque la réaction est effectuée sur la pipéridine **53** de stéréochimie (S) en C₆.

4. Isomérisation par esterification

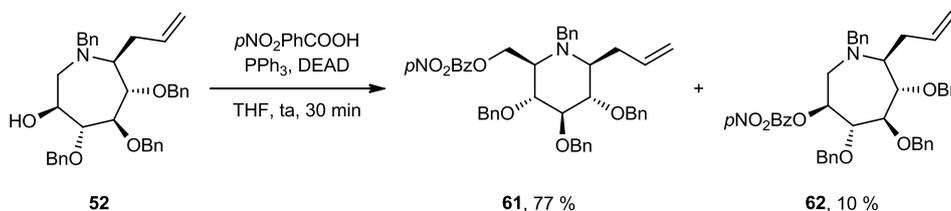
La réaction d'isomérisation du cycle peut être conduite dans les conditions classiques de Mitsunobu³¹ et former l'ester correspondant qui peut fournir facilement la fonction alcool correspondante par saponification. Cette réaction a été conduite sur l'azépane **50** pendant 30 min à température ambiante dans le THF en présence de triphénylphosphine, de DEAD et d'acide *para*-nitrobenzoïque. Cette réaction a conduit à la formation de la pipéridine **59** et de l'azépane **60** avec des rendements respectifs de 67 % de 21 % (Schéma 62).


 Schéma 62 : contraction du cycle *via* la réaction de Mitsunobu

La structure des composés obtenus a été caractérisée par le déplacement chimique, en RMN ^1H , des protons du groupement méthylène, siège de l'attaque du nucléophile. Ces déplacements chimiques sont de 2,87 ppm pour l'azépane **50** et de 3,22 et 2,91 ppm pour l'azépane **60** alors qu'ils sont de 4,80 et 4,52 ppm pour la pipéridine **59** (Figure 33). La constante de couplage, de 1,5 Hz, observée entre les protons H_3 et H_4 de l'azépane **60** est caractéristique d'une configuration relative *cis* confirmant la double inversion liée à la formation de l'ion aziridinium.


 Figure 33 : comparaison des données RMN ^1H entre les composés **50**, **59** et **60**

Cette réaction a aussi été effectuée sur l'azépane **52** de stéréochimie (*S*) en C_3 dans les mêmes conditions. La pipéridine **61** et l'azépane **62** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77 % et 10 % (Schéma 63).


 Schéma 63 : contraction du cycle *via* la réaction de Mitsunobu sur l'azépane de configuration (*S*) en C_3

Comme précédemment, les structures ont été caractérisées par RMN ^1H . Le déplacement chimique des protons du méthylène est de 2,75 ppm pour le composé **52** alors qu'il est de 4,55 et 4,36 ppm pour la pipéridine **61** et de 3,05 et 2,60 ppm pour l'azépane **62** (Figure 34).

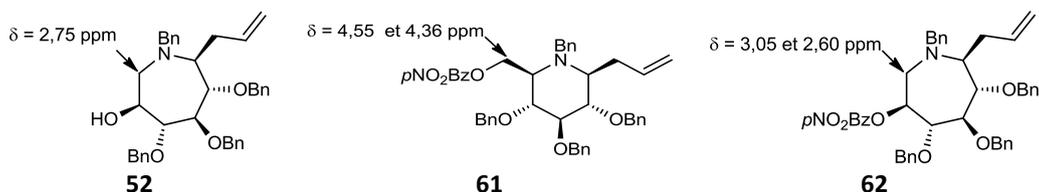


Figure 34 : comparaison des données RMN ^1H

5. Isomérisation par fluoration

L'introduction d'un atome de fluor dans une molécule en modifie ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. Son intérêt réside notamment dans sa grande capacité à mimer diverses fonctions, comme un alcool, et dans son influence sur la lipophilie de la molécule.¹⁰⁹ L'isomérisation du cycle d'un hétérocycle par addition de DAST est une méthode qui a déjà été décrite par le groupe de Cossy¹¹⁰ pour l'obtention d'un mélange de pipéridines et pyrrolidines fluorées (Schéma 64).

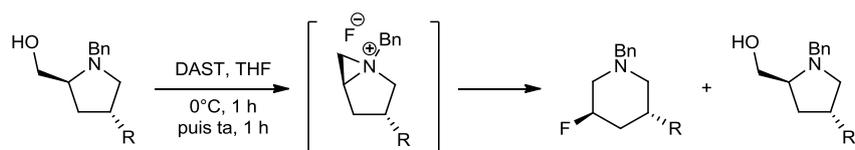


Schéma 64 : obtention de pipéridine et de pyrrolidines par fluoration

Afin d'obtenir une pipéridine fluorée, l'isomérisation du cycle de l'azépane **50** a été conduite pendant 30 min, dans le dichlorométhane à 0 °C et en présence de DAST. La pipéridine **63** et l'azépane **64** fluorés ont été obtenus avec des rendements respectifs de 63 % et de 17 % (Schéma 65).

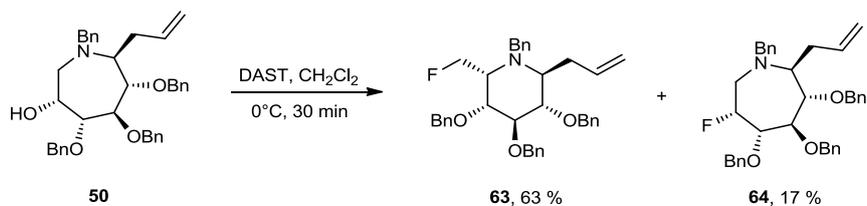
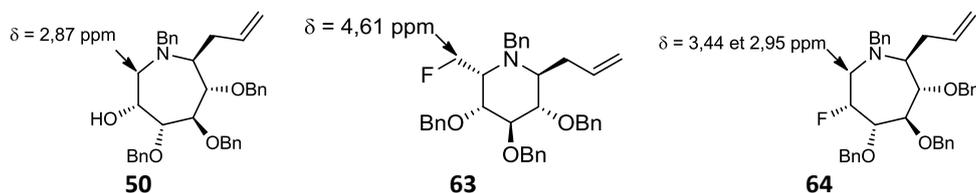


Schéma 65 : contraction du cycle par fluoruration

La comparaison du déplacement chimique, en RMN ^1H , des protons du méthylène impliqué dans l'isomérisation permet de confirmer les structures. Ainsi, le déplacement chimique observé est de 2,87 ppm pour l'azépane précurseur **50** alors qu'il est de 4,61 ppm pour la pipéridine fluorée **63** et de 3,44 et 2,95 ppm pour l'azépane fluoré **64** (Figure 35).


 Figure 35 : comparaison des données RMN ^1H

Dans le cas présent, le DAST active l'alcool et libère un ion fluorure. L'attaque du doublet non liant de l'azote forme l'aziridinium qui est ouvert par l'ion fluorure pour conduire à la formation de la pipéridine et de l'azépane fluorés (Schéma 66).

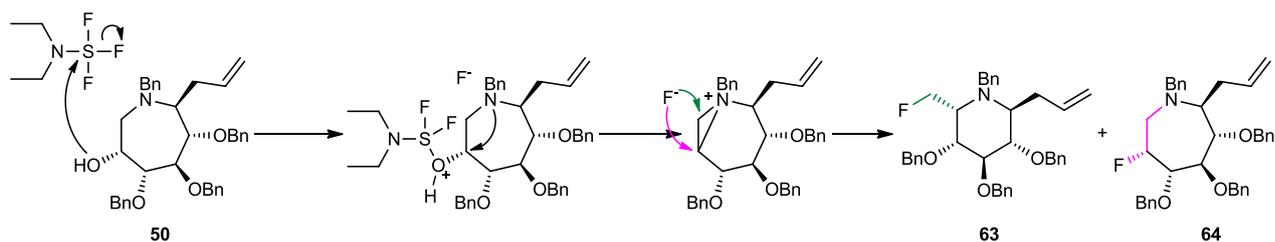


Schéma 66 : mécanisme de la réaction de fluoruration

IV. Résultats d'inhibition

Onze iminosucres C-glycosides à sept chaînons synthétisés au cours de ce travail ont été évalués sur un panel de seize glycosidases en collaboration avec le groupe du Pr A. Kato de l'Université de Toyama au Japon. Aucune inhibition significative n'est observée pour les α - et β -mannosidases, l' α -L-fucosidase, l' α -L-rhamnosidase, l' α,α -tréhalase et les amyloglucosidases.

A. α -glucosidases

Aucune inhibition significative n'a été observée sur les α -glucosidases de riz et d'*Aspergillus niger* et sur la maltase intestinale de rat. Une inhibition modérée dans le haut micromolaire ($115 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 765 \mu\text{M}$) a été mesurée pour les azépanes de stéréochimie L-*ido* **39-41** portant des substituants méthyle, éthyle et phényle (Tableau 4). L'introduction d'une plus longue chaîne alkyle pseudoanomérique apparaît donc néfaste.

B. β -glucosidases

Aucune inhibition significative n'a été observée sur la β -glucosidase d'*Aspergillus niger*. Les azépanes montrent en général une bonne inhibition sur les β -glucosidases d'amande douce et de foie de bœuf. On observe notamment une corrélation entre la puissance d'inhibition et la longueur de chaîne pour la β -glucosidase de foie de bœuf aboutissant à des IC_{50} dans le bas micromolaire pour les azépanes **45** et **49** portant une chaîne dodécyle (Tableau 5 et Tableau 6). Les azépanes ont aussi été testés sur la β -glucosidase acide humaine ou glucocérébrosidase impliquée dans la maladie de Gaucher. La même relation structure-activité est observée ici donnant lieu à une bonne IC_{50} de $2,6 \mu\text{M}$ pour l'iminosucre **49** de stéréochimie D-*gluco* portant une chaîne dodécyle (Tableau 6). Ce résultat est en accord avec la littérature où les iminosucres porteurs de longues chaînes hydrophobes et mimant la partie céramide du substrat de la glucocérébrosidase présentent les meilleurs résultats.¹⁰⁴

C. α -galactosidases

Aucune inhibition significative n'a été observée sur l' α -galactosidase de café vert.

D. β -galactosidases

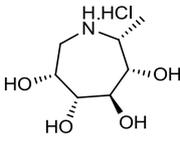
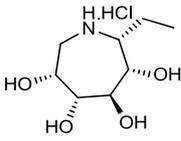
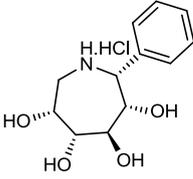
Les azépanes portant des chaînes à 4, 6, 9 et 12 carbones montrent une inhibition de la β -galactosidase de foie de bœuf. La même relation structure-activité que précédemment est enregistrée aboutissant aux dérivés **45** et **49** présentant respectivement des IC_{50} de 4,5 et 4,1 μ M.

E. Les β -glucuronidases

Une légère inhibition (IC_{50} 261 μ M et 405 μ M) est obtenue sur la β -glucuronidase d'*E. coli* pour les azépanes **42** et **48** portant respectivement une chaîne butyle et nonyle.

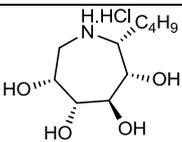
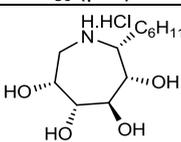
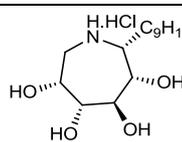
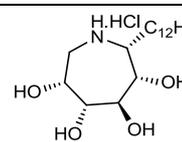
D'une façon générale, la stéréochimie *L-ido* ou *D-gluco* des azépanes ne modifie pas sensiblement le profil d'inhibition de ces composés ; ce résultat peut être attribué à la flexibilité conformationnelle de ces azépanes, les deux motifs *L-ido* et *D-gluco* étant reconnu de façon similaire par les glycosidases grâce à une torsion du cycle de l'azépane permettant d'établir un nombre de liaisons hydrogènes équivalent entre les hydrolyse des deux azépanes et les acides aminés du site actif de l'enzyme. Alors que l'introduction de petits substituants tels que les groupes méthyle, éthyle et phényle (Tableau 4) conduisent à une abolition pratiquement complète de l'inhibition de ces molécules par rapport aux azépanes non fonctionnalisées en α de l'azote,¹¹¹ l'introduction de longues chaînes alkyles permet d'atteindre des inhibitions importantes de l'ordre du micromolaire (Tableaux 5 et 6). On peut penser que le motif azépane tétrahydroxylé est nécessaire pour que l'iminosucre soit reconnu par l'enzyme, les chaînes alkyles établissant des interactions hydrophobes supplémentaires avec la poche de l'enzyme en charge de la reconnaissance de la partie aglycone du substrat.

Tableau 4 : résultats d'inhibition des azépanes L-ido portant les groupes méthyle, éthyle et phényle

Enzyme	IC ₅₀ (μM)		
	 39	 40	 41
α-glucosidase			
Yeast	494	115	765
Rice	NI (0 %)	NI (0 %)	NI (0 %)
Rat intestinal maltase	NI (24,5 %)	NI (10,2 %)	NI (2,0 %)
β-glucosidase			
Almond	NI (0 %)	NI (0 %)	NI (0 %)
Bovine liver	NI (25,4 %)	NI (48,4 %)	NI (45,0 %)
Aspergillus Niger	NI (3,0 %)	NI (0 %)	NI (4,8 %)
α-galactosidase			
Coffee beans	NI (0 %)	NI (25,9 %)	NI (0 %)
Human lysosome	NI (10,5 %)	NI (5,9 %)	NI (4,9 %)
β-galactosidase			
Bovine liver	NI (40,4 %)	NI (42,4 %)	NI (47,1 %)
Rat intestinal lactase	NI (16,9 %)	NI (28,9 %)	NI (31,1 %)
α-mannosidase			
Jack beans	NI (0 %)	NI (0 %)	NI (13,3 %)
β-mannosidase			
Snail	NI (9,4 %)	NI (18,1 %)	NI (0 %)
α-L-fucosidase			
Bovine kidney	NI (8,5 %)	NI (0 %)	NI (0 %)
α-L-rhamnosidase			
Penicillium decumbens	NI(9,0 %)	NI (0 %)	NI(13,6 %)
α,α-trehalase			
Porcine kidney	NI (5,3 %)	NI (0 %)	NI (0 %)
amyloglucosidase			
Aspergillus Niger	NI (9,0 %)	NI (0 %)	NI (0,4 %)

NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 1 mM) ; () : pourcentage d'inhibition pour 1 mM

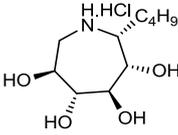
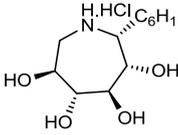
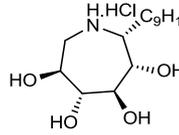
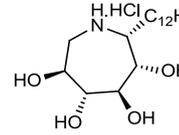
Tableau 5 : résultats d'inhibition des azépanes L-ido portant les chaînes à 4, 6, 9 et 12 carbones

Enzyme	IC ₅₀ (μM)			
	 42	 43	 44	 45
α-glucosidase				
Rice	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (6,6 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
Yeast	NI (21,9 %) ^(a)	NI (3,1 %) ^(a)	NI (15,8 %) ^(a)	NI (9,4 %) ^(b)
Rat intestinal maltase	NI (6,9 %) ^(a)	NI (9,7 %) ^(a)	NI (13,7 %) ^(a)	NI (7,2 %) ^(b)
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (7,1 %) ^(a)	NI (0,2 %) ^(a)	NI (1,9 %) ^(a)	NI (3,1 %) ^(b)
β-glucosidase				
Almond	295	NI (24,4 %) ^(a)	NI (16,0 %) ^(a)	NI (16,5 %) ^(b)
Bovine liver	NI (45,8 %) ^(a)	765	50	14
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (16,6 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (2,5 %) ^(b)
Human lysosome	116	635	34	17
α-galactosidase				
Coffee beans	NI (26,1 %) ^(a)	NI (8,3 %) ^(a)	NI (12,8 %) ^(a)	NI (3,0 %) ^(b)
β-galactosidase				
Bovine liver	396	227	14	4,5
α-mannosidase				
Jack beans	NI (4,8 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
β-mannosidase				
Snail	NI (0 %) ^(a)	NI (1,5 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
α-L-rhamnosidase				
<i>Penicillium decumbens</i>	NI (4,8 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
α-L-fucosidase				
Bovine kidney	NI (45,9 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (18,2 %) ^(a)	NI (12,9 %) ^(b)
β-Glucuronidase				
<i>E. coli</i>	261	NI (8,1 %) ^(a)	NI (39,1 %) ^(a)	NI (8,0 %) ^(b)
Bovine liver	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
α,α-trehalase				
Porcine kidney	NI (2,4 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
amyloglucosidases				
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (4,3 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (5,3 %) ^(a)	NI (12,6 %) ^(b)
<i>Rhizopus sp</i>	NI (2,3 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (3,2 %) ^(b)

(a) NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 1 mM) ; () : pourcentage d'inhibition pour 1 mM

(b) NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 100 μM) ; () : pourcentage d'inhibition pour 100 μM

Tableau 6 : résultats d'inhibition des azépanes D-glucos portant les chaînes à 4, 6, 9 et 12 carbonés

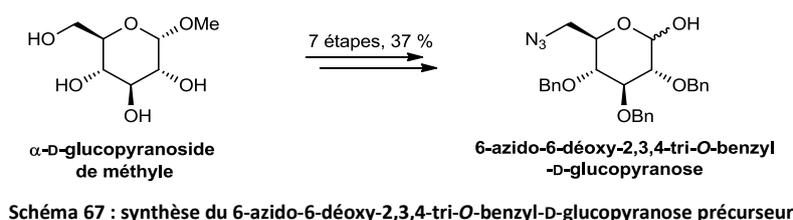
Enzyme	IC ₅₀ (μM)			
	 46	 47	 48	 49
α-glucosidase				
Rice	NI (8,0 %) ^(a)	NI (256 %) ^(a)	NI (44,7 %) ^(a)	NI (27,0 %) ^(b)
Yeast	NI (2,3 %) ^(a)	NI (33,6 %) ^(a)	NI (33,3 %) ^(a)	NI (19,1 %) ^(b)
Rat intestinal maltase	NI (7,3 %) ^(a)	NI (31,2 %) ^(a)	NI (37,5 %) ^(a)	NI (18,0 %) ^(b)
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (0 %) ^(a)	NI (9,6 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (2,4 %) ^(b)
β-glucosidase				
Almond	NI (41,0 %) ^(a)	179	515	NI (27,5 %) ^(b)
Bovine liver	NI (21,6 %) ^(a)	478	33	7,7
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (0 %) ^(a)	NI (13,4 %) ^(a)	NI (12,8 %) ^(a)	NI (3,3 %) ^(b)
Human lysosome	NI (23,3 %) ^(a)	326	13	2,6
α-galactosidase				
Coffee beans	NI (5,5 %) ^(a)	NI (37,7 %) ^(a)	578	NI (14,3 %) ^(b)
β-galactosidase				
Bovine liver	NI (16,3 %) ^(a)	152	13	4,1
α-mannosidase				
Jack beans	NI (2,0 %) ^(a)	NI (7,2 %) ^(a)	NI (6,6 %) ^(a)	NI (7,7 %) ^(b)
β-mannosidase				
Snail	NI (0 %) ^(a)	NI (3,0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
α-L-rhamnosidase				
<i>Penicillium decumbens</i>	NI (0 %) ^(a)	NI (4,5 %) ^(a)	NI (3,2 %) ^(a)	NI (3,0 %) ^(b)
α-L-fucosidase				
Bovine kidney	NI (0,2 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
β-Glucuronidase				
<i>E. coli</i>	NI (5,5 %) ^(a)	NI (42,3 %) ^(a)	405	NI (47,3 %) ^(b)
Bovine liver	NI (0 %) ^(a)	NI (4,9 %) ^(a)	NI (0 %) ^(a)	NI (0 %) ^(b)
α,α-trehalase				
Porcine kidney	NI (10,1 %)	NI (19,5 %) ^(a)	NI (24,2 %) ^(a)	NI (3,3 %) ^(b)
Amyloglucosidase				
<i>Aspergillus Niger</i>	NI (2,8 %)	NI (1,2 %) ^(a)	NI (9,8 %) ^(a)	NI (12,8 %) ^(b)
<i>Rhizopus sp</i>	NI (3,2 %)	NI (3,4 %) ^(a)	NI (2,2 %) ^(a)	NI (3,3 %) ^(b)

(a) NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 1 nm) ; () : pourcentage d'inhibition pour 1 mM

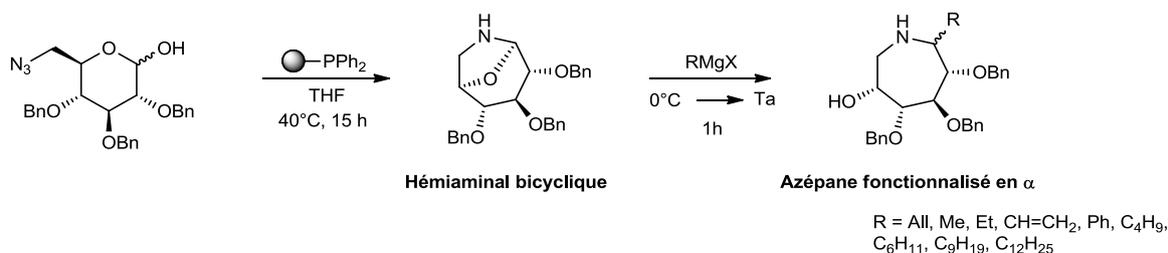
(b) NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 100 μM) ; () : pourcentage d'inhibition pour 100 μM

V. Conclusions

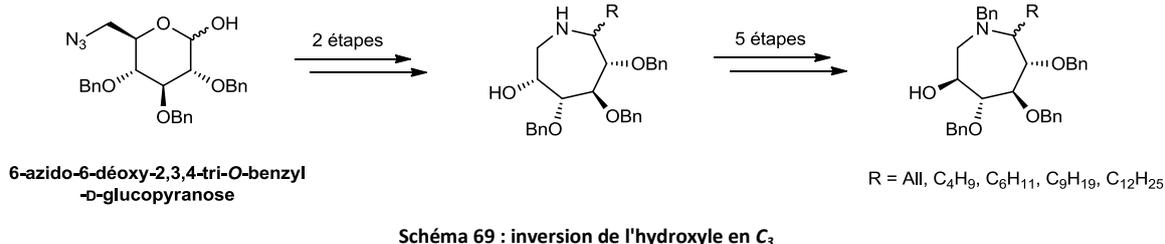
Le but de ce travail a été de développer une nouvelle stratégie de synthèse d'iminosucres C-glycosides permettant d'accéder à la fois aux sucres de la série L et de la série D à partir d'un même précurseur, le 6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose, facilement disponible en sept étapes et avec un rendement global de 37 %, à partir de l' α -D-glucopyranoside de méthyle (Schéma 67).



Cette synthèse est basée sur la formation d'un hémiaminal bicyclique, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, à partir du 6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose. La fonctionnalisation de l'hémiaminal bicyclique par différents organomagnésiens a permis d'obtenir une bibliothèque de nouveaux azépanes polyhydroxylés, précurseurs à sept chaîons d'iminosucres C-glycosides de série L, avec des rendements de 35 à 58 % (Schéma 68).



L'inversion de l'hydroxyle en C₃ de ces azépanes, *via* une réaction de Mitsunobu, a permis d'accéder, en sept étapes à partir du 6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose, aux précurseurs à sept chaîons d'iminosucres C-glycosides de série D avec des rendements de 18 à 34 % (Schéma 69).



Après déprotection, l'activité biologique de ces différents azépanes a été testée sur un panel de glycosidases. L'introduction de longues chaînes alkyles a permis d'atteindre des inhibitions importantes.

L'isomérisation du cycle de ces azépanes, selon différentes méthodes, a permis l'accès aux iminosucres C-glycosides de série L et de série D (Schéma 70).

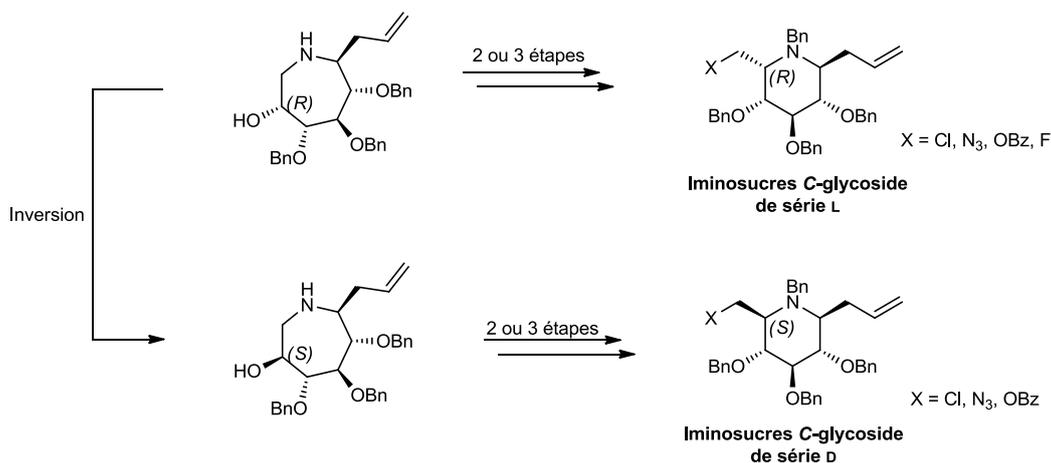


Schéma 70 : synthèses d'iminosucres C-glycosides de série L et D

Cette stratégie de synthèse a permis l'accès à une bibliothèque de nouveaux azépanes et de pipéridines C-glycosides.

Cette approche, qui a permis d'introduire une grande diversité de structures, peut se montrer générale et devrait être applicable à tous types de sucres.

**Chapitre 2 : Synthèse
d'iminosucres C-glycosides
mimes de la *N*-acétyl-D-
glucosamine**

I. Introduction

Les N-acétyl-D-glucosaminidases sont les enzymes qui hydrolysent les résidus N-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) terminaux des N-acétyl-D-glucosaminides. Elles sont impliquées dans un grand nombre de processus biologiques. Inactiver ces enzymes peut conduire à des répercussions et applications multiples, il est donc important d'accéder aux mimes de l'état de transition de ces glycosidases. Dans cette partie les enzymes d'intérêt thérapeutique seront principalement décrites.

1. Mécanisme d'action, rôle biologique et inhibiteurs des β -N-acétyl-hexosaminidases

Les β -N-acétyl-hexosaminidases¹¹² ou 2-acétamido-2-déoxy-D-hexopyranoside acétamido-déoxy-hexohydrolases (EC.3.2.1.52) sont des exoenzymes qui catalysent la coupure des résidus GlcNAc des N-acétyl-hexosaminides. Elles occupent une place privilégiée dans la grande famille des glycosyl hydrolases du fait de leur rôle clé dans un certain nombre de processus chez les organismes vivants. Cependant elles ne sont représentées que dans trois familles, GH3, GH20 et GH84, parmi les 113 familles de glycosidases¹¹³ répertoriées par le système de classification CAZy (Carbohydrate Active Enzymes, <http://www.cazy.org/>). Ces trois familles d'enzymes, bien que ne possédant pas d'homologie de séquence, partagent des caractéristiques communes en terme de structure et de mécanisme catalytique.

A. Mécanisme d'action des β -N-acétyl-hexosaminidases

La famille GH20 utilise une catalyse assistée par le substrat. L'oxygène du groupe acétamido agit comme nucléophile formant ainsi un intermédiaire oxazolinium (Schéma 71B). Ce mécanisme est aussi emprunté par la famille GH84 dont le représentant emblématique est la O-GlcNAcase,¹¹⁴ une enzyme humaine d'intérêt thérapeutique impliquée dans la maladie d'Alzheimer.¹¹⁵ Malgré une similarité de mécanisme catalytique et de structure du site actif,¹¹⁶ les familles GH20 et GH84 diffèrent par leur séquence peptidique. De façon distincte, la famille GH3 ne fait pas appel à un mécanisme impliquant une assistance anchimérique au sein du substrat mais utilise un carboxylate du site actif de

l'enzyme comme nucléophile. Ce mécanisme copie le mécanisme des glycosidases agissant avec rétention de configuration qui réalisent une double inversion du substituant anomérique (Schéma 71A). Comme leur nom l'indique, ces hexosaminidases ne sont pas spécifiques de l'hexose qui est hydrolysé et peuvent hydrolyser indifféremment des configurations *gluco* et *galacto*.

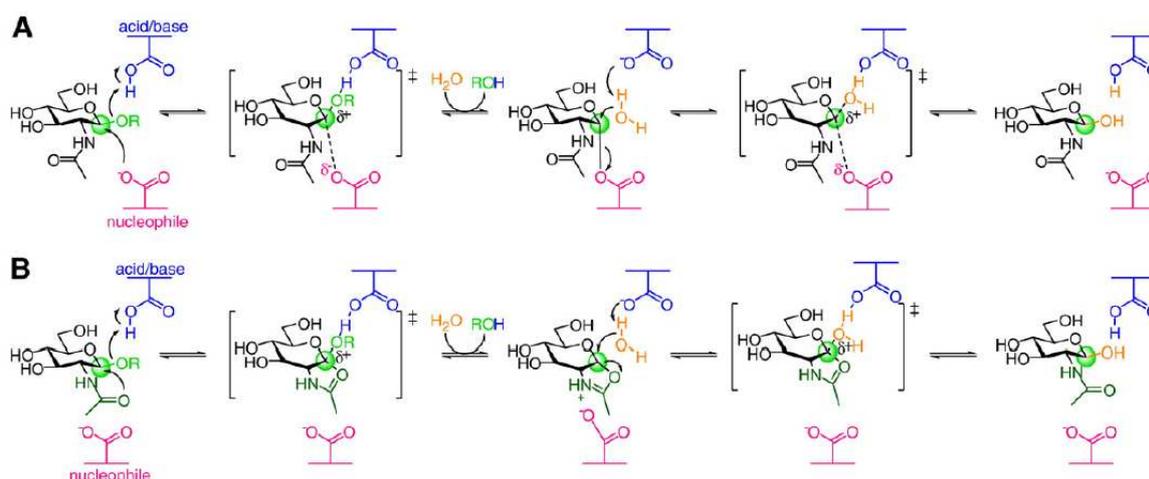


Schéma 71 : Mécanisme catalytique des β -N-acétyl hexosaminidases

A) Double déplacement utilisé par la famille GH3 : un intermédiaire covalent glycosyl-enzyme est formé par l'attaque nucléophile d'un carboxylate du site actif sur la position anomérique du substrat ; la partie aglycone est libérée par catalyse acide d'un acide carboxylique du site actif ; ce résidu participe ensuite à l'activation d'une molécule d'eau qui vient attaquer la position anomérique ; l'intermédiaire glycosyl-enzyme est clivé et une nouvelle liaison glycosidique est formée.

B) Mécanisme avec double inversion utilisé par les familles GH20 et GH84 : le nucléophile n'est pas fourni par l'enzyme mais par le groupe 2-acétamide du substrat.

B. Rôle biologique des β -N-acétyl-hexosaminidases

Les β -N-acétyl-hexosaminidases, distribuées universellement dans la plupart des organismes vivants, sont à l'origine d'un grand nombre de fonctions dépendant de l'organisme et de la localisation au sein de celui-ci ou de la cellule.

Les β -N-acétyl-hexosaminidases bactériennes jouent un rôle physiologique important dans le recyclage de la paroi bactérienne. Ainsi les bactéries Gram contiennent la β -N-acétyl-hexosaminidase NagZ (GH3) qui hydrolyse la liaison glycosidique β -1,4 entre le GlcNAc et l'acide anhydro-N-acétylmuramique dans les produits de dégradation de la paroi bactérienne.¹¹⁷ Le peptide acide 1,6-anhydro-N-acétylmuramique libéré agit comme inducteur de l'AmpC- β -lactamase ce qui déclenche un mécanisme de résistance de la bactérie vis-à-vis d'un grand nombre d'antibiotiques de type β -lactame. L'enzyme NagZ est donc une cible thérapeutique de choix car son inactivation entraîne la non production de la molécule inductrice et rend la bactérie plus sensible aux β -lactames.¹¹⁸ Les β -N-acétyl-hexosaminidases fongiques sont des cibles potentielles pour le développement d'agents antifongiques.¹¹⁹ Les β -N-acétyl-hexosaminidases d'origine végétale ont un rôle physiologique encore flou mais elles seraient notamment impliquées dans la germination des graines.¹²⁰ De nombreuses fonctions ont été associées aux β -N-acétyl-hexosaminidases dans le monde animal. Cela inclue la fertilisation chez les mammifères¹²¹ et les cycles du développement chez les insectes avec le renouvellement de l'exosquelette de chitine.¹²²

L'impact physiologique de ces enzymes a été surtout étudié chez l'homme où un déficit de ces enzymes entraîne des pathologies sévères. Les β -N-acétyl-hexosaminidases nucléocytoplasmiques humaines comprennent la O-GlcNAcase (OGA) qui intervient dans la modification post-traductionnelle d'un nombre croissant de protéines nucléocytoplasmiques au niveau des résidus sérine et thréonine. Il a été montré que cette modification est complémentaire de la phosphorylation, ces deux processus intervenant dans l'expression, la dégradation et le ciblage des protéines.¹²³ Plus récemment, il a été observé que l'hyperphosphorylation de la protéine tau, caractéristique de la maladie d'Alzheimer, était inversement proportionnelle à la O-GlcNAcylation. Ainsi l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de OGA entraîne une augmentation du niveau de O-GlcNAcylation et réduit le degré de phosphorylation, ce qui offre une solution thérapeutique pour freiner le développement de cette maladie.¹²⁴

Les β -N-acétyl-hexosaminidases lysosomales comprennent 3 isoenzymes, HexA, HexB et HexS capables d'hydrolyser indifféremment le GlcNAc et le GalNAc de glycoprotéines et de glycolipides.¹²⁵ Leur dysfonctionnement est à l'origine des maladies neurodégénératives de

Tay-Sachs et de Sandhoff.¹²⁶ Différentes stratégies sont actuellement explorées pour atténuer les symptômes de ces maladies incluant l'utilisation de chaperons pharmacologiques à base d'iminosucres.

Il est à noter que des variations des taux de β -N-acétyl-hexosaminidases ont été aussi enregistrées dans des pathologies humaines variées telles que le cancer¹²⁷ ou l'ostéoarthrose ce qui démontre le potentiel de ces enzymes en tant que marqueur biologique.¹²⁸

C. Inhibiteurs des β -N-acétyl-hexosaminidases

Les inhibiteurs de β -N-acétyl-hexosaminidases ont été beaucoup développés comme outils pour élucider le rôle de ces enzymes dans les processus biologiques et pour générer des candidats "thérapeutiques". Le challenge actuel associé à ces molécules réside dans la conception d'inhibiteurs hautement sélectifs de NagZ, de HexA-HexB ou de OGA. Un manque de sélectivité de ces inhibiteurs est à éviter car il conduit à des phénotypes complexes ce qui limite leur utilité pour l'étude du rôle physiologique de chaque enzyme.¹²⁹ Les meilleurs inhibiteurs d'hexosaminidases sont généralement des analogues du substrat qui ont subi des variations structurales principalement au niveau de l'hétérocycle et du substituant pseudoanomérique.¹³⁰ L'objectif est de mimer au plus près l'état de transition de ces enzymes qui présente un fort caractère oxycarbénium. Les composés les plus prometteurs sont à l'heure actuelle la NAG-thiazoline (2'-méthyle- α -D-glucopyrano-[2,1-d]- Δ 2'-thiazoline) **3.1**, le PUGNAc (O-(2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranosylidene)amino-N-phenylcarbamate) **3.2** et leurs dérivés. La NAG-thiazoline **3.1** conçue par Knapp⁶² est un mime de l'intermédiaire oxazolinium qui inhibe fortement les β -N-acétyl-hexosaminidases de la famille GH20. C'est aussi un excellent inhibiteur d'OGA humaine. Afin d'améliorer sa sélectivité vis-à-vis d'OGA en jouant sur le fait que OGA tolère des groupes acétamide plus volumineux que les autres hexosaminidases,¹³¹ des chaînes aliphatiques ont été introduites sur le cycle thiazoline. La NAG-thiazoline ainsi modifiée **3.3** montre une très grande sélectivité en faveur d'OGA.¹¹⁴ L'inhibiteur le plus sélectif d'OGA à ce jour est le thiamet-G **3.4** qui peut augmenter *in vivo* le niveau de O-GlcNAcylation de façon significative.¹¹⁵ Le PUGNAc¹³² **3.2** qui présente un carbone anomérique hybridé sp² souffre aussi d'un manque

de sélectivité.¹³³ La modification du groupe acétamide a permis d'obtenir des inhibiteurs **3.5** et **3.5** respectivement sélectifs de NagZ et de OGA.^{118a}

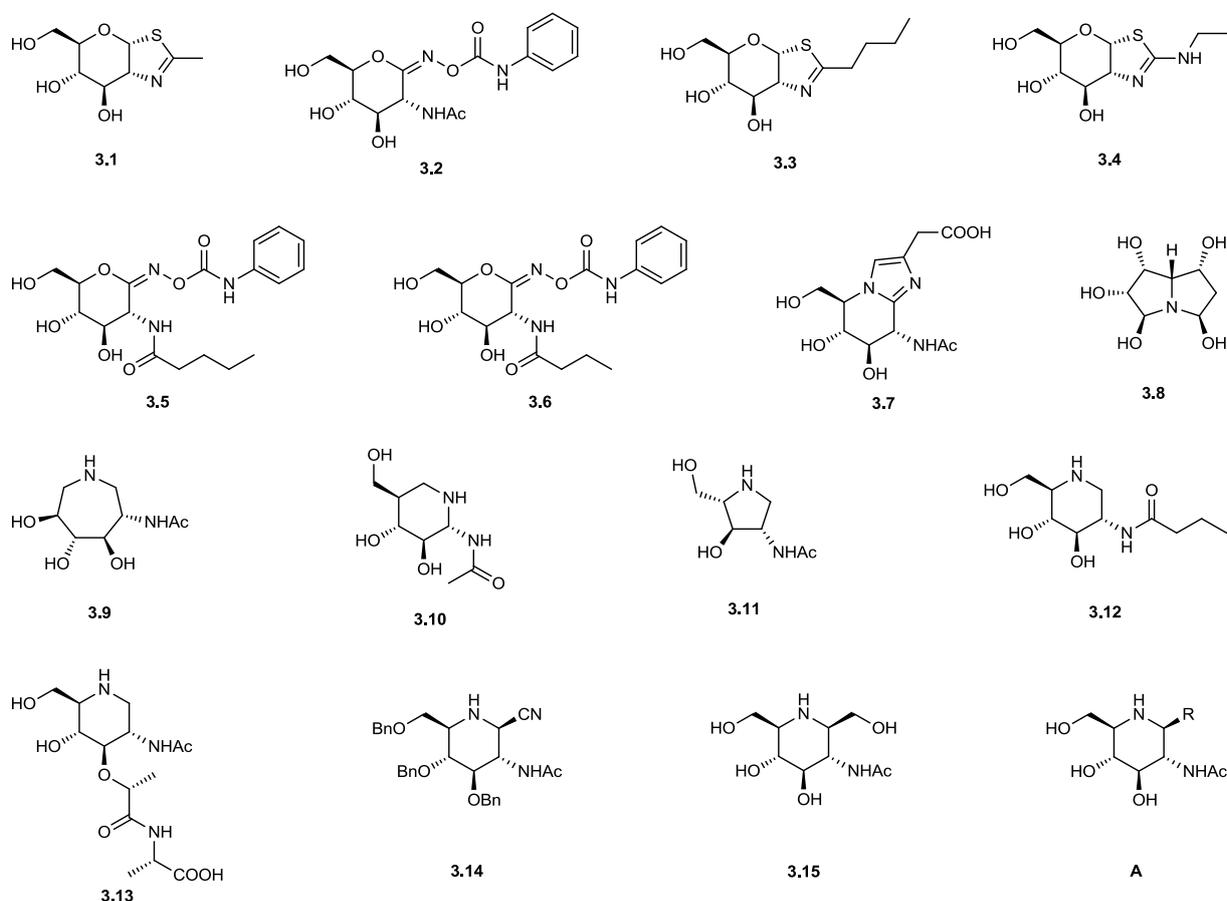


Figure 36 : structure des inhibiteurs 3.1-3.13, des dérivés d'intérêt 3.14-3.15 et de la molécule cible A

Certains iminosucres ont aussi montré un fort potentiel inhibiteur sur ces enzymes. Deux produits naturels, la nagstatine **3.7**¹³⁴ isolée d'une souche de *Streptomyces* et la pochonicine **3.8**¹³⁵ isolée d'une souche fongique de *Pochonia suchlasporia*, sont des inhibiteurs nanomolaires de β -N-acétyl-hexosaminidases. Des modifications structurales de ces deux molécules ont conduit à des dérivés encore plus efficaces.^{129,136} Plusieurs iminosucres synthétiques ont aussi donné de bonnes activités, on peut citer les azépanes polyhydroxylés tels que **3.9**.¹³⁷ Plusieurs dérivés de l'isofagomine dont le composé **3.10**¹³⁸ ont montré une inhibition significative des β -N-acétyl-hexosaminidases de la famille GH20. Des pyrrolidines polyhydroxylées comme le LABNAc **3.11** et ses dérivés N-alkylés ont aussi été étudiés et présentent un fort potentiel comme chaperon pharmacologique pour les maladies de Tay-

Sachs et Sandhoff.¹³⁹ Plusieurs pipéridines polyhydroxylées dont **3.12** et **3.13** ont aussi été décrites respectivement par Stubbs¹⁴⁰ et Mobashery¹⁴¹ dans l'objectif d'inhiber sélectivement l'enzyme NagZ en modifiant le groupe acétamide ou l'un des hydroxyles. A travers ces dernières données, on voit ici tout l'intérêt de trouver une méthodologie permettant d'introduire un substituant pseudoanomérique sur ces pipéridines analogues de GlcNAc pour générer des molécules de type **A**. L'introduction de ce substituant devrait permettre de moduler la sélectivité de cette famille de pipéridines vis-à-vis des β -N-acétyl-hexosaminidases des familles GH3, GH20 et GH84. A notre connaissance, aucun dérivé de ce type n'a été publié jusqu'à présent. On peut néanmoins mentionner les travaux de Vasella qui ont permis d'accéder à un précurseur avancé **3.14**.¹⁴² Une approche par isomérisation de cycle a aussi été développée dans le groupe pour générer un homologue **3.15** de la 2-acétamido-2-déoxy-nojirimycine (AcNJ) (Figure 36).¹⁴³

2. Mécanisme d'action, rôle biologique et inhibiteurs des α -N-acétyl-hexosaminidases

A. Mécanisme d'action des α -N-acétyl-hexosaminidases

Le nombre de α -N-acétyl-hexosaminidases répertorié est beaucoup plus limité. En conséquence, le mécanisme d'action de ces enzymes n'est que partiellement connu. De nombreux éléments indiquent que ce type d'enzyme semble agir avec rétention de la configuration anomérique *via* une double inversion de l'aglycone.

B. Rôle biologique des α -N-acétyl-hexosaminidases

Cette famille d'enzymes joue un rôle physiologique très important. On peut citer la α -N-acétyl-galactosaminidase humaine (α -NAGAL) dont le dysfonctionnement est responsable de la maladie de Schindler-Kanzaki.¹⁴⁴ De plus, une enzyme apparentée est aussi impliquée dans certains cancers *via* la protection du "macrophage activating factor".¹⁴⁵ Une autre enzyme d'intérêt thérapeutique est la α -N-acétyl-glucosaminidase lysosomale humaine (NAGLU) dont le dysfonctionnement est responsable de la mucopolysaccharidose de type IIIB.¹⁴⁶

C. Inhibiteurs des α -N-acétyl-hexosaminidases

Quelques inhibiteurs de ces enzymes ont été décrits tels que la 2-acétamido-1,2-didéoxy-D-galacto-nojirimycine (DGJNAc) **3.16**,¹⁴⁷ la 2-acétamido-1,2-didéoxy-D-nojirimycine (AcDNJ) **3.17** et la 6-acétamido-6-déoxy-castanospermine (6AcCAS) **3.18** (Figure 37).

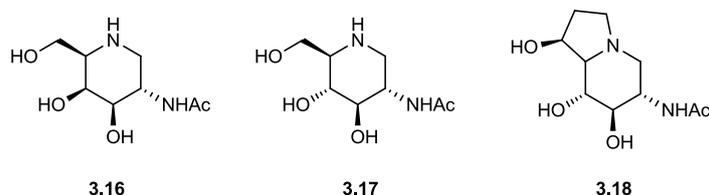


Figure 37 : structure des inhibiteurs de α -N-acétyl-hexosaminidases 3.16-3.18

II. Objectifs

Un des objectifs de ce travail a été de synthétiser des iminosucres C-glycosides inédits, mimes de la N-acétyl-D-glucosamine, en utilisant la méthodologie développée dans la première partie. La stratégie repose sur la contraction du cycle d'azépanes fonctionnalisés en α de l'azote. Ces azépanes proviennent d'un hémiaminal bicyclique formé par une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig à partir d'un azidolactol obtenu par fonctionnalisation de la N-acétyl-D-glucosamine (Schéma 72).

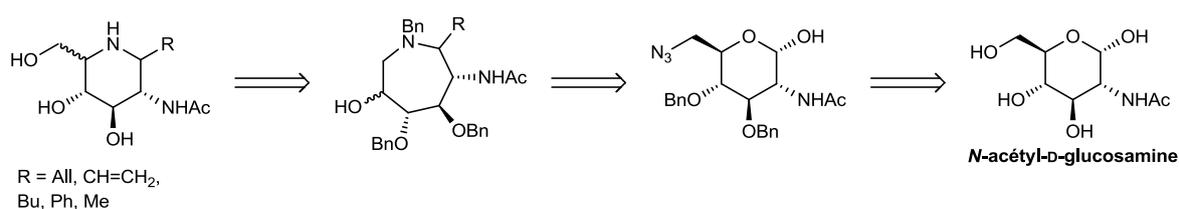


Schéma 72 : analyse rétrosynthétique des iminosucres C-glycosides dérivés de la N-acétyl-D-glucosamine

III. Synthèse d'azépanes C-glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine

1. Synthèse de l'hémiaminal bicyclique

La synthèse du composé bicyclique **73** repose sur la préparation d'un azidolactol issu de la fonctionnalisation des positions 1 et 6 de la N-acétyl-D-glucosamine commerciale.

A. Synthèse de l'azidolactol

Bien que la stratégie de synthèse repose sur les travaux présentés dans le premier chapitre, la séquence choisie pour la préparation de l'azidolactol est différente. En effet, certains groupes protecteurs utilisés ne sont pas compatibles avec la présence de la fonction acétamide. Par exemple, l'ouverture régiosélective d'un acétal 4,6-O-benzylidène, par le groupe de Sofia,⁹³ en présence de LiAlH₄ et d'AlCl₃ a donné le composé **3.19** avec un rendement de 25 % seulement (Schéma 73).

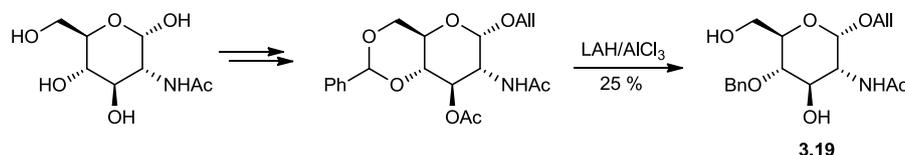


Schéma 73 : ouverture régiosélective d'un acétal 4,6-O-benzylidène en présence de LiAlH₄ et AlCl₃

L'approche utilisée par Wong¹⁴⁸ semble efficace et permet d'accéder facilement au précurseur azidolactol en série GlcNAc (Schéma 74). La préparation de notre azidolactol repose donc sur ses travaux.

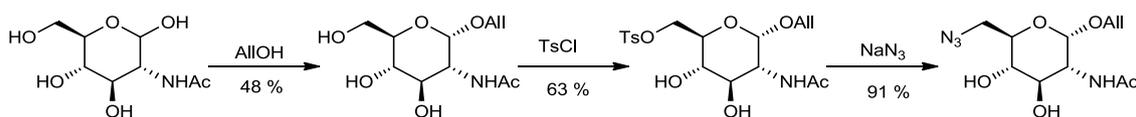
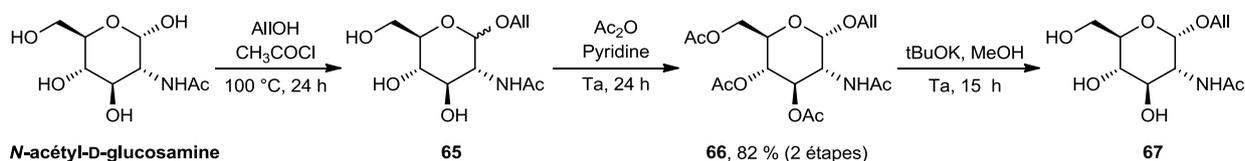


Schéma 74 : synthèse de l'azidolactol par Wong

a. Protection de la position anomérique

La première étape de la synthèse de l'azidolactol a consisté en la protection de la position anomérique sous forme d'éther d'allyle.¹⁴⁹ L'utilisation d'un groupement méthoxy nécessite une déprotection en présence d'acide sulfurique concentré, incompatible avec la fonction acétamide alors que les conditions de déprotection d'un éther d'allyle sont connues pour être douce.

La réaction de protection a été conduite pendant 24 h, à 100 °C, dans l'alcool allylique et en présence de chlorure d'acétyle. Le mélange de composés allylés α et β **65** a été engagé directement dans l'étape suivante. Il a été montré que l'anomère β ne peut pas être tosylé en position 6 et que sa présence nuit à la réactivité de l'anomère α . Il est donc nécessaire de séparer les deux isomères. Afin de faciliter cette séparation, les hydroxyles libres ont été protégés sous forme d'acétates. Cette étape, conduite à température ambiante, pendant 24 h dans la pyridine et en présence d'anhydride acétique, a permis d'isoler l'anomère α **66** avec un rendement de 82 % sur les deux étapes (Schéma 75). La structure du composé **66** a été confirmée en RMN ^1H par les signaux des CH_3 d'acétates vers 2,00 ppm et par la constante de couplage de 3,5 Hz entre les protons H_1 et H_2 , caractéristique de l'anomère α .



L'étape de déprotection des acétates, conduite pendant 15 h à température ambiante dans le méthanol en présence de *tert*-butylate de potassium, a fourni le composé **67** brut qui a été engagé sans purification dans l'étape suivante.

b. Fonctionnalisation de l'alcool primaire

La conversion de l'alcool primaire en azoture permet l'accès au précurseur azidolactol. Cette étape repose sur l'activation de l'alcool par tosylation régiosélective suivie d'une substitution nucléophile.¹⁴⁸ La première étape de tosylation, effectuée sur le composé **67** brut, a été conduite pendant 6 h, à température ambiante, dans la pyridine et en présence

de chlorure de tosylo. Le composé tosylé **68** a été obtenu avec un rendement de 73 % sur les deux étapes de déprotection des hydroxyles et tosylation. L'introduction du groupement tosylo a été caractérisée, en RMN ^1H , par la présence d'un singulet à 2,44 ppm, correspondant à un groupe méthyle, et des signaux de protons aromatiques à 7,80 et 6,30 ppm. La réaction de substitution nucléophile du tosylo a ensuite été effectuée à 80 °C pendant 6 h, dans le DMF, et en présence d'azoture de sodium. Cette étape a conduit au composé **69** avec un rendement de 69 % (Schéma 76).

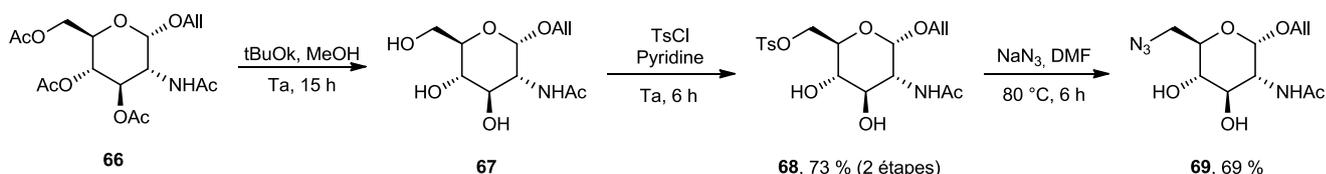


Schéma 76 : synthèse du 2-acétamido-2-déoxy-6-azido- α -D-glucopyranoside d'allyle **69**

L'absence des signaux caractéristiques du groupement tosylo en RMN ^1H et la présence de la bande caractéristique de l'azoture à 2100 cm^{-1} en IR confirment la structure du produit.

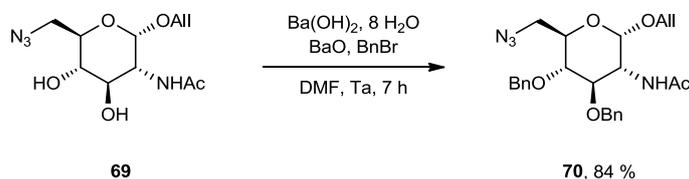
c. Protection des hydroxyles

Le composé **69** obtenu, les hydroxyles en position 4 et 5 peuvent être protégés sous forme d'éthers benzyles. Les conditions habituelles de benzylation (NaH, BnBr et DMF) n'ayant pas fonctionnées, d'autres conditions ont été étudiées (Tableau 7). L'utilisation de THF comme solvant, décrit par Crich¹⁵⁰ au cours de ses travaux de glycosylation de dérivés de la N-glucosamines (entrée 2) ; l'utilisation d'Ag₂O dans le dichlorométhane (entrée 3), comme décrit par Allman¹⁵¹ et les conditions proposées par Eckenberg¹⁵² (entrée 5), en présence de trichloroacétamide de benzyle et de TFMSA, n'ont pas permis d'accéder au composé dibenzylé **70**. Néanmoins, Un dernier essai, reposant sur les travaux de Harisson,¹⁵³ qui consiste à remplacer l'hydrure de sodium par un mélange d'oxyde de barium et d'hydroxyde de barium octahydrate, a permis d'obtenir le composé attendu (entrée 6).

Tableau 7 : essais de benzylation

Entrée	Conditions	Résultat
1	DMF, NaH, BnBr	dégradation
2	THF, NaH, BnBr	dégradation
3	CH ₂ Cl ₂ , BnBr, Ag ₂ O	dégradation
4	CH ₂ Cl ₂ , trichloroacétimide de benzyle, TFMSA	dégradation
5	DMF, BaO, Ba(OH) ₂ , 8 H ₂ O, BnBr	84 %

Ainsi, la réaction de benzylation a été conduite à température ambiante, pendant 7 h, dans le DMF, en présence d'oxyde de barium et d'hydroxyde de barium octahydrate. Le composé dibenzylé **70** a été obtenu avec un rendement de 84 % (Schéma 77).

Schéma 77 : synthèse du 2-acétamido-2-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-6-azido- α -D-glucopyranoside d'allyle **70**

Cette réaction repose sur la préparation *in situ* d'hydroxyde de barium non commercial. Pour cela, 3,56 équivalents d'oxyde de barium et 0,46 équivalents d'hydroxyde de barium octahydrate ont été utilisés pour générer 4 équivalents d'hydroxyde de barium, soit deux équivalents de base par hydroxyle.

La formation des éthers benzyliques a été confirmée en RMN ¹H par l'apparition des signaux caractéristiques de protons aromatiques entre 7,38 et 7,28 ppm, et par les quatre doublets, entre 4,89 et 4,60 ppm, caractéristiques des protons de groupes méthylènes d'éthers benzyliques.

d. Déprotection de l'alcool en position anomérique

La déprotection de la position anomérique permet d'accéder à l'azidolactol précurseur des iminosucres C-glycosides cibles. Cette déprotection a été effectuée en deux étapes *one pot* grâce à un complexe d'iridium.¹⁵⁴

La première étape repose sur l'isomérisation de la fonction allyle en 2-propényle catalysée par le complexe 1,5-cyclooctadiène bis (méthyldiphénylphosphine) iridium (I) hexafluorophosphate **71** (Figure 38).

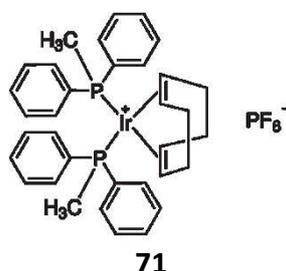


Figure 38 : structure du complexe 1,5-cyclooctadiène bis (méthyldiphénylphosphine) iridium (I) hexafluorophosphate

Le complexe d'iridium **71** a été préalablement réduit en Ir (I), sous atmosphère d'hydrogène, dans le THF fraîchement distillé. L'addition du composé allylé **70** au milieu, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, permet son isomérisation. Après 2 h de réaction, une solution de diiode, dans un mélange eau/THF, a été ajoutée au milieu réactionnel pour fournir l'azidolactol **72** avec un rendement de 99 % (Schéma 78).

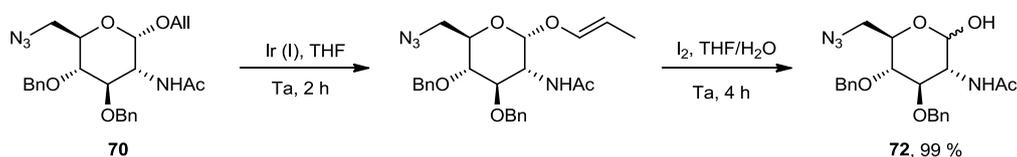


Schéma 78: synthèse du 2-acétamido-6-azido-2,6-didéoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose **72**

L'absence des signaux de protons éthyléniques, en RMN ^1H , confirme la disparition du substituant allylique. L'expansion du cycle pour fournir l'hémiaminal bicyclique est maintenant possible.

B. Expansion du cycle de l'azidolactol

L'expansion du cycle, pour fournir l'hémiaminal bicyclique, a été effectuée suivant les conditions décrites dans le chapitre précédent (p. 43). Cette étape repose sur une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig réalisée en présence de triphénylphosphine supportée.⁹⁶ La réaction a donc été conduite pendant 15 h, à 40 °C dans le THF anhydre. Le bicyclic **73** a été

obtenu avec un rendement de 52 % après chromatographie (Schéma 79), rendement modeste qui peut s'expliquer par l'instabilité du composé sur la silice.

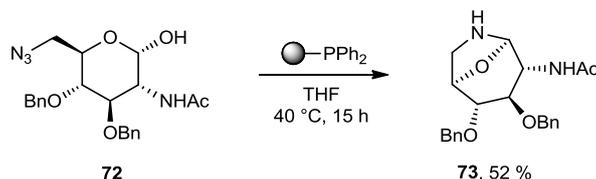


Schéma 79 : expansion du cycle de l'azidolactol

La structure du composé **73** a été confirmée par RMN et par comparaison avec les spectres RMN de l'hémiaminal **8**. En RMN ^{13}C , le déplacement chimique du C_7 est de 88,6 ppm pour le composé **73** et il est aussi de 88,6 ppm pour le composé **8**. De même le déplacement chimique du C_3 est de 74,1 ppm pour le composé **73** et de 73,9 ppm pour le composé **8**. En RMN ^1H , le déplacement chimique du H_7 est de 4,95 ppm pour le composé **73** et il est de 5,01 ppm pour le composé **8**. Le déplacement chimique du H_3 est de 4,49 ppm pour le composé **73** et de 4,50 ppm pour le composé **8** (Figure 39). Toutes ces données confirment sans ambiguïté la structure bicyclique de l'azépane **73**.

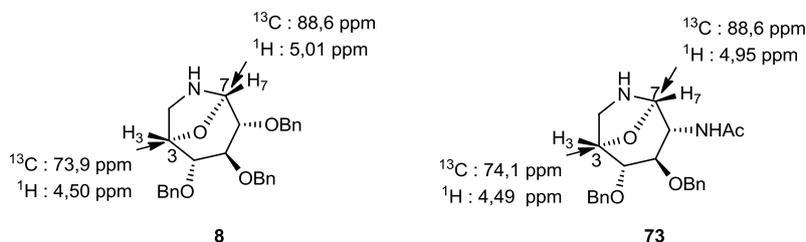


Figure 39 : comparaison des déplacements chimiques des composés **8** et **73**

2. Fonctionnalisation de l'azépane en α de l'azote

L'introduction de substituant, en α de l'azote, sur l'azépane bicyclique **73** a été effectuée selon les conditions décrites dans le chapitre précédent (p. 48).

En raison du rendement modeste obtenu pour le composé **73** après purification, un premier essai a été effectué sur le composé bicyclique brut, en présence de bromure d'allyle magnésium. L'addition du bicycle **73** brut, en solution dans le THF, sur le magnésien a été

effectuée à 0 °C puis le milieu a été porté à température ambiante pendant environ 2 h. L'amine libre de l'azépane formé a été ensuite protégée à l'aide d'un groupement benzyle, pendant 15 h, à température ambiante, dans le DMF et en présence de carbonate de potassium et de bromure de benzyle. Cette protection permet d'éviter la dégradation du composé sur la silice, lors de la purification, et s'avère nécessaire pour l'étape suivante d'isomérisation de cycle. L'azépane **74** a été obtenu avec un rendement de 33 % sur les trois étapes (Staudinger/Aza-Wittig, fonctionnalisation et protection) (Schéma 80).

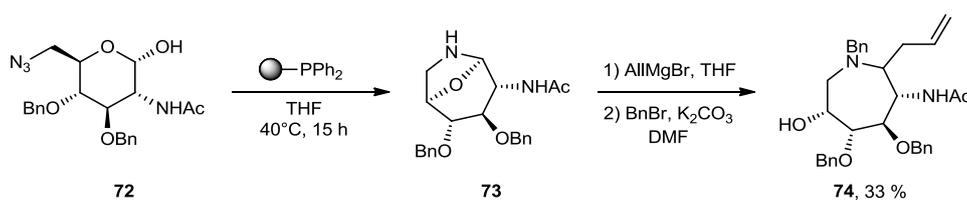
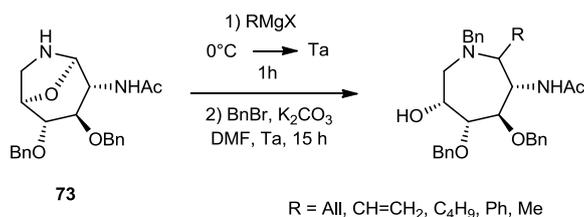


Schéma 80 : fonctionnalisation de l'hémiaminal **73**

Le rendement décevant de cette séquence semble indiquer que la purification de l'hémiaminal **73** n'a pas d'influence sur le rendement observé lors de l'étape de Staudinger/Aza-Wittig. Cette observation a été confirmée par les rendements obtenus lors de la fonctionnalisation de l'hémiaminal bicyclique. La fonctionnalisation en α de l'azote a donc été effectuée, par addition inverse, avec l'hémiaminal bicyclique **73**, après purification, en utilisant cinq organomagnésiens différents.

L'addition du bicyclic **73**, en solution dans le THF, a été effectuée à 0 °C puis le milieu a été porté à température ambiante pendant environ deux heures. L'amine libre des azépanes ainsi formés a été protégée à l'aide d'un groupement benzyle. La réaction de benzylation a été effectuée pendant 15 h, à température ambiante, dans le DMF en présence de carbonate de potassium et de bromure de benzyle. Les azépanes **74**, **75**, **76**, **77** et **78** ont été obtenus avec des rendements allant de 58 % à 81 % (Schéma 81).



R	Eq. RMgX	N°	Rdt
All	5	74	81 %
CH=CH ₂	5	75	63 %
Bu	10	76	61 %
Ph	10	77	68 %
Me	10	78	58 %

Schéma 81 : insertion d'organomagnésiens et protection de l'amine

La structure des différents composés a été confirmée par RMN. Dans le cas du composé **74**, les signaux caractéristiques de la fonction allyle (un proton à 5,84 ppm correspondant au proton -CH=, deux protons à 5,04 ppm correspondant aux protons =CH₂ et deux protons à 2,43 correspondant aux protons -CH₂-) et le blindage du proton *H*₇ (2,91 ppm) en RMN ¹H montrent l'insertion du groupement allyle en α de l'amine et l'ouverture du bicyclic. Le composé **75** a été caractérisé, en RMN ¹H, par la présence des signaux du vinyle, situés à 6,07 ppm pour le -CH= et à 5,31 ppm pour le =CH₂. L'insertion du groupement butyle, pour fournir le composé **76**, a été indiquée par la présence des signaux des CH₂ du butyle, entre 1,41 ppm et 1,28 ppm, et du signal du CH₃ à 0,84 ppm. Le composé **77** a été caractérisé par les deux doublets, à 7,48 ppm et 7,05 ppm, du groupement phényle. Enfin la formation du composé **78** par introduction d'un groupement méthyle a été caractérisée en RMN du proton par la présence du signal du méthyle à 1,18 ppm. La protection de l'amine libre de chacun de ces composés a été confirmée en RMN du proton par la présence du signal caractéristique du CH₂ benzylique porté par un azote entre 3,50 ppm et 3,70 ppm.

A ce stade, la complexité des spectres RMN de chacun de ces composés **74**, **75**, **76**, **77** et **78** ne permet pas de déterminer de façon certaine la stéréochimie du carbone C₇. Cette incertitude sera levée lors de la contraction du cycle.

3. Accès aux azépanes C-glycosides de la série D

Les travaux précédents ont permis d'obtenir les précurseurs à sept chaînons d'iminosucres C-glycosides de la série L. Afin d'obtenir les iminosucres C-glycosides de la série D mimes de la N-acétyl-D-glucosamine, il est nécessaire d'inverser l'hydroxyle libre en β de l'amine des azépanes. Cette inversion a été réalisée *via* la réaction de Mitsunobu,³¹ comme décrit dans le chapitre précédent (p. 52).

Le composé allylé **74**, qui a été obtenu avec le meilleur rendement, a servi de modèle pour cette étude. L'inversion de l'alcool en C₆, dans les conditions de Mitsunobu, n'est possible que si l'amine endocyclique est protégée par un groupement électro-attracteur afin d'éviter l'assistance anchimérique. C'est le groupement *tert*-Butoxycarbonyle qui a été choisi en raison de son orthogonalité vis-à-vis des éthers benzyliques. La réaction a été conduite à partir du bicyclic **73** purifié qui a été additionné, en solution dans le THF, sur le bromure d'allyle magnésium, à 0 °C, puis le milieu a été porté à température ambiante pendant environ 2 h. La réaction de protection de l'amine a été conduite dans un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et d'eau, en présence de di-*tert*-butyldicarbonate et d'hydrogénocarbonate de potassium pendant 5 h, à température ambiante. L'azépane **79** a été obtenu, avec un rendement de 69 % après les deux étapes de fonctionnalisation en α de l'azote et de protection de l'amine (Schéma 82).

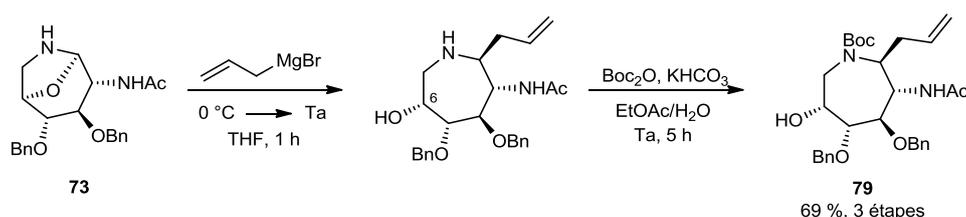


Schéma 82 : protection de l'amine avec un groupement *tert*-Butoxycarbonyle

La présence du groupement *tert*-butoxycarbonyle rend difficile l'exploitation du spectre RMN ¹H en raison de l'existence de rotamères. L'inversion de l'hydroxyle en C₆ a été étudiée pour fournir l'ester correspondant brut qui sera hydrolysé. L'estérification a été conduite à température ambiante, dans le THF, en présence de DEAD, de triphénylphosphine et d'acide *para*-nitrobenzoïque. La formation de l'ester a été confirmée par spectrométrie de masse

($m/z = [M+Na]^+ 696$). Le composé obtenu a été saponifié, dans un mélange méthanol/THF, en présence de carbonate de potassium. Malgré la complexité des spectres RMN 1H , il a été aisé de constater que l'inversion n'a pas eu lieu, le composé obtenu montrant le même spectre RMN 1H que l'azépane de départ **79** (Schéma 47).

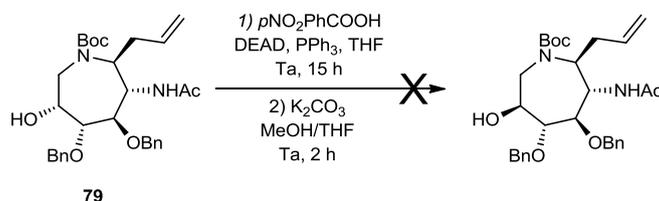


Schéma 83 : inversion de l'hydroxyle *via* une réaction de Mitsunobu.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. L'hydroxyle est trop peu nucléophile et il a juste été estérifié puis saponifié pour le restaurer tel quel. Cet hydroxyle a pu subir une double inversion conduisant, au final, à une rétention de configuration de cet alcool. Cela implique alors une assistance anchimérique par le groupement acétamide ou par le groupement *tert*-Butoxycarbonyle. Ce type de participation du groupement protecteur *tert*-Butoxycarbonyle a déjà été observé au cours de synthèses régiosélectives. Lee¹⁵⁵ a décrit ce phénomène dans le cadre de ses travaux sur l'inversion régiosélective de groupements hydroxyle de *D-ribo*-phytosphingosine activés sous forme de sulfate cyclique (Schéma 84).

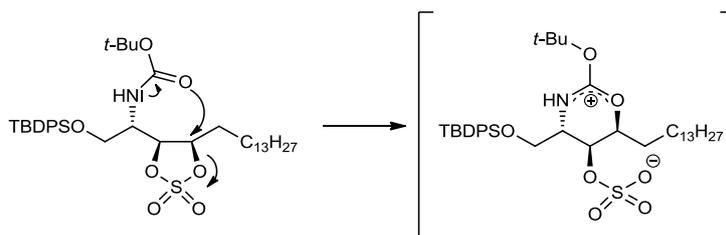
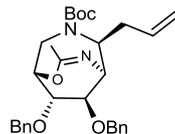


Schéma 84 : participation du groupement *tert*-butoxycarbonyle

Le proton du groupement acétamide semblant intact lors de la formation de l'ester, on peut envisager une participation anchimérique du groupement *tert*-Butoxycarbonyle selon le même mécanisme que celui observé par Lee (Schéma 85).

Participation anchimérique du groupement acétamide :



Participation anchimérique du groupement *tert*-Butoxycarbonyl :

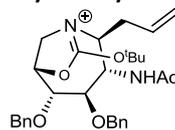


Schéma 85 : assistances anchimériques envisagées

Les conditions de Mitsunobu, ne permettant pas d'inverser l'hydroxyle en C₆, une autre approche a été explorée qui a consisté à oxyder¹⁵⁶ l'hydroxyle en C₆ puis à réduire la cétone obtenue en espérant obtenir majoritairement la bonne stéréochimie pour l'alcool. La présence d'un groupement protecteur électro-attracteur sur l'amine n'étant plus nécessaire ici, la séquence a été conduite avec l'azépane benzylé **74**.

L'étape d'oxydation a été effectuée pendant 1 h, de -10 °C à température ambiante, dans le dichlorométhane, en présence de PDCP, de DMSO et de triéthylamine, pour fournir la cétone **80** qui a été engagée, sans purification, dans l'étape suivante (Schéma 86). Sa structure a été confirmée en RMN ¹³C par la présence du signal à 208,2 ppm, caractéristique d'une cétone. La réduction a donc été conduite pendant 6 h, à température ambiante, dans le méthanol et en présence de NaBH₄. Cette séquence a conduit à la formation de l'azépane **81**, de stéréochimie (S) en C₆, avec un rendement de 12 % et l'azépane **74** de départ, de stéréochimie (R), avec un rendement de 40 % sur les deux étapes d'oxydation et de réduction (Schéma 86).

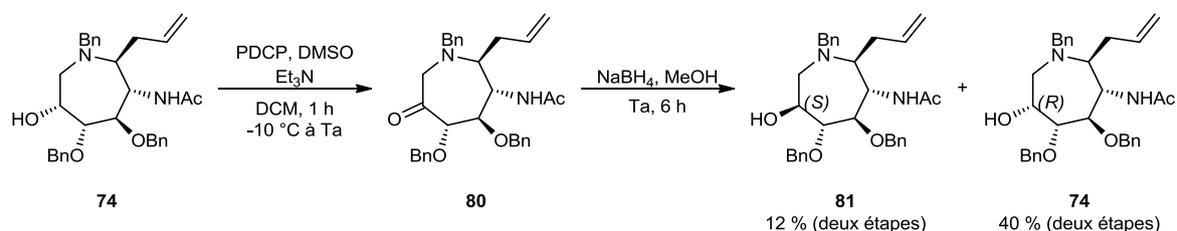


Schéma 86 : stratégie d'oxydation puis de réduction de l'hydroxyle en C₆

La valeur de la constante de couplage entre les protons H₅ et H₆ de l'azépane **81** ne peut pas être déterminée à cette étape. Cependant, la différence entre les spectres RMN ¹H des

azépanes **81** et **74** suggère l'inversion de l'alcool. Cette incertitude sera levée lors de la contraction du cycle, qui a été effectuée malgré le très faible rendement en azépane de stéréochimie (S) en C₃.

IV. Synthèse de pipéridines C-Glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine

1. Isomérisation du cycle

L'isomérisation du cycle devrait permettre de fournir les pipéridines C-glycosides en série glucosamine. Afin d'accéder aux mimes à six chaînons de la N-acétyl-D-glucosamine, plusieurs méthodes d'isomérisation de cycle ont été explorées. La formation des pipéridines passe par un ion aziridinium dont l'ammonium est déplacé par l'attaque d'un nucléophile (Schéma 87) comme décrit dans le chapitre précédent (p. 59).

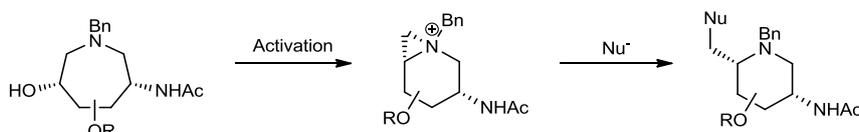
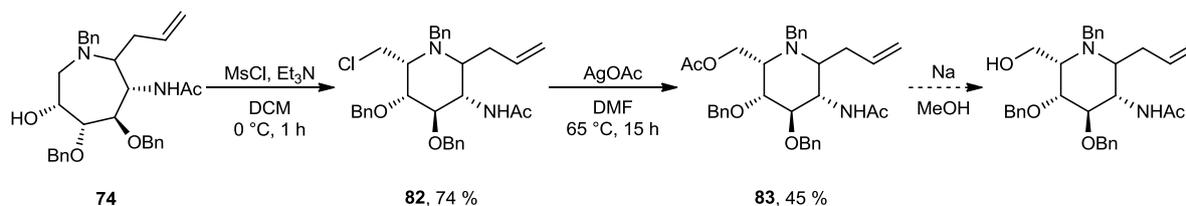


Schéma 87 : méthode générale de contraction du cycle

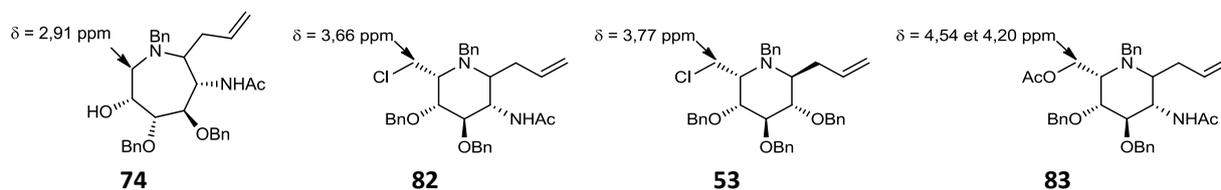
A. Isomérisation par chloration

La première méthode explorée a consisté à former la pipéridine chlorée, à partir de l'azépane **74** correspondant, selon la méthode de Le Merrer.¹⁰⁸ L'azépane **74**, portant un groupe allyle en α de l'azote, a servi de modèle pour cette étude.

La réaction d'isomérisation du cycle de l'azépane **74** a été conduite pendant 1 h à 0 °C, dans le dichlorométhane, en présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle. La pipéridine **82** a été obtenue avec un rendement de 74 % (Schéma 88). L'étape suivante a consisté à déplacer l'atome de chlore par un groupement acétate. La réaction a été conduite pendant 15 h, à 65 °C, dans le DMF en présence d'acétate d'argent. La pipéridine acétylée **83** a été obtenue avec un rendement de 45 %.



La première étape d'isomérisation a été confirmée par RMN du proton et par comparaison des déplacements chimiques du méthylène siège de l'attaque nucléophile. Ce déplacement chimique est de 2,91 ppm pour l'azépane précurseur **74** alors qu'il est de 3,66 ppm pour la pipéridine chlorée **82** correspondante. Ce dernier est comparable à celui de la pipéridine chlorée **53** obtenue précédemment, de 3,77 ppm (Figure 40). Enfin la présence du chlore est confirmée par spectrométrie de masse ($m/z = [M+H]^+$ 533). La structure de la pipéridine **83**, issue de la substitution de l'atome de chlore par un acétate, est confirmée en RMN 1H par l'apparition d'un nouveau singulet, aux alentours de 1,90 ppm, caractéristique d'un méthyle de groupement acétate, et par le déplacement chimique du CH_2 du méthylène à 4,54 et 4,20 ppm. La stéréochimie du carbone C_2 portant la fonction allyle, n'a pas pu être confirmée à ce stade.



En raison du faible rendement de l'étape de substitution de l'atome du chlore, la saponification de l'acétate, qui devrait conduire à la formation de l'iminosucre C-glycoside à six chaînons attendu, n'a pas été réalisée. D'autres méthodes d'isomérisation du cycle ont été privilégiées.

B. Isomérisation par esterification

a. Conditions de Mitsunobu

La réaction d'isomérisation du cycle peut être conduite dans les conditions classiques de Mitsunobu³¹ et former l'ester correspondant qui peut fournir facilement la fonction alcool correspondante par saponification. Cette méthode a déjà été explorée dans le premier chapitre.

La réaction d'isomérisation a été conduite à température ambiante pendant 15 h en présence de triphénylphosphine, de DEAD et d'acide *para*-nitrobenzoïque. La réaction de saponification a été conduite pendant 3 h à température ambiante dans un mélange méthanol/THF en présence de carbonate de potassium (Schéma 89).

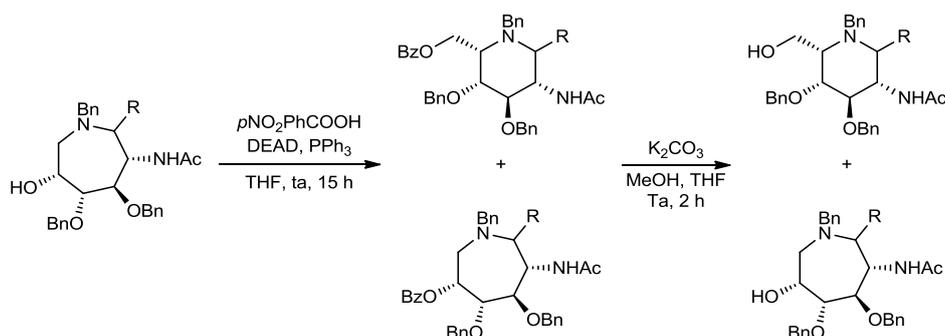


Schéma 89 : contraction du cycle dans les conditions de réaction de Mitsunobu

Cette méthode a permis d'obtenir les pipéridines attendues mais aussi les azépanes de départ. Les rendements, consignés dans le Tableau 8, ont été déterminés sur les deux étapes de réaction (Mitsunobu et hydrolyse de l'ester).

Tableau 8 : résultats de la contraction de cycle

R	N°	Rdt	$\delta^1\text{H CH}_2$ (ppm)	N°	Rdt	$\delta^1\text{H CH}_2$ (ppm)
All	84	30 %	3,75	74	9 %	2,91
CH=CH ₂	85	38 %	3,85	75	6 %	2,92
Bu	86	49 %	3,74	76	9 %	2,92
Ph	87	44 %	nd	77	17 %	3,14 et 3,00
Me	88	27 %	3,75	78	10 %	2,86

Les purifications successives nécessaires, pour éliminer l'excès de réactif et les composés secondaires, dont les polarités sont proches des pipéridines et azépanes formés, ont entraîné une perte de rendement. L'utilisation de triphénylphosphine supportée pourrait résoudre ces problèmes de purification. L'estérification a donc été conduite sur l'azépane **77**, dans le THF distillé, à température ambiante puis à 60 °C, en présence de DEAD et de triphénylphosphine supportée (Schéma 90). Mais, la réactivité plus faible de la forme supportée par rapport à la forme libre de la triphénylphosphine, n'a pas permis d'accéder à l'ester.

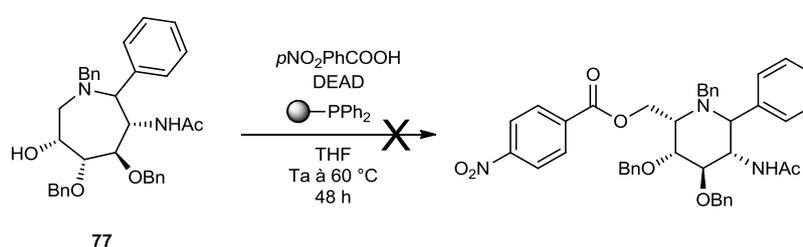


Schéma 90 : réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine supportée

La structure des pipéridines obtenues est confirmée par le déplacement chimique des protons du groupement méthylène impliqué dans l'attaque du nucléophile. Dans le cas des azépanes, ces protons sont observés aux alentours de 2,90 ppm alors qu'ils se trouvent aux alentours de 3,80 ppm pour les pipéridines (Tableau 8).

b. Conditions développées par Cossy

Les difficultés de purification ayant conduit à une chute des rendements, une autre méthode a été explorée pour obtenir les pipéridines désirées avec de meilleurs rendements. Cette autre méthode s'appuie sur les travaux effectués par le groupe de Cossy portant sur la synthèse énantiosélective de β -amino alcools à partir d' α -amino acides.¹⁵⁷

Cette méthode repose sur l'activation de l'hydroxyle libre en β d'une amine par l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) ce qui entraîne la formation d'un ion aziridinium par attaque du doublet non liant de l'amine, activée par un groupement électrodonneur.

Le déplacement de l'ion aziridinium a été induit par l'anion trifluoroacétate, l'ester ainsi obtenu est saponifié par addition d'une solution de soude à 10 % (Schéma 91). D'après les

travaux de Cossy, les composés **3.22** et **3.23** sont en équilibre. Le composé **3.25**, obtenu exclusivement après hydrolyse, est issu de l'ester **3.24**, produit thermodynamique.

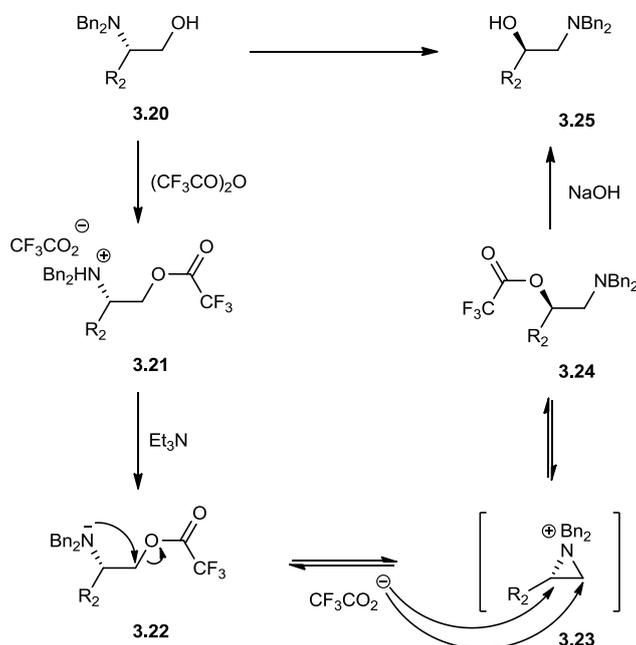
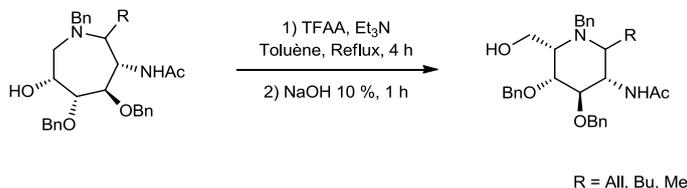


Schéma 91 : mécanisme proposé pour le réarrangement d'α-amino acides

A la lumière de ces travaux, nous pensons que les pipéridines, produits thermodynamiques, peuvent être favorisées dans ces conditions. La réaction a donc été conduite sur les azépanes **74**, **76** et **78**, dans le toluène à reflux, en présence de triéthylamine et d'anhydride trifluoroacétique. Après 4 h de réaction, une solution de soude à 10 % a été ajoutée.



R	N°	Rdt
All	84	56 %
Bu	86	60 %
Me	88	75 %

Schéma 92 : contraction du cycle en présence de TFAA

Cette méthode a permis d'obtenir exclusivement les pipéridines correspondantes et d'améliorer significativement les rendements compris entre 56 % et 75 % (Schéma 92).

Cette méthode d'isomérisation de cycle a été appliquée à l'azépane **81** issu de l'inversion de l'hydroxyle en C₆ (Schéma 93). La pipéridine de série D a ainsi été obtenue avec un rendement de 57 %.

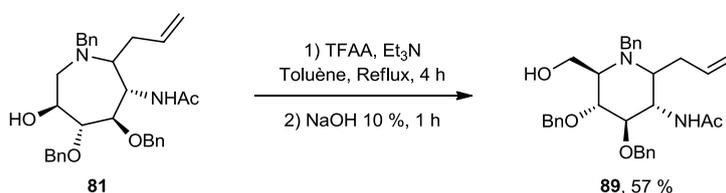


Schéma 93 : isomérisation du cycle de l'azépane **89**

La structure de la pipéridine **89** a été confirmée en RMN ¹H par le déplacement chimique du méthylène de 3,91 et 3,78 ppm alors qu'il est de 3,03 et 2,80 ppm dans le cas de l'azépane **81** (Figure 41).

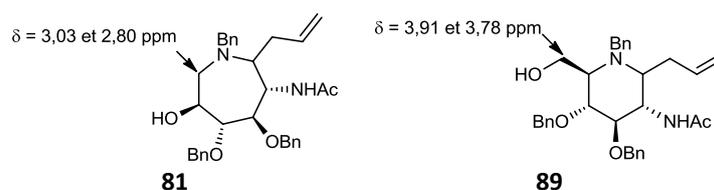


Figure 41 : comparaison des déplacements chimiques des composés **81** et **89**

La stéréochimie en C₂ des pipéridines **84** à **88** et la stéréochimie en C₆ de la pipéridine **89** sont encore difficiles à déterminer à ce stade. La déprotection des groupements benzyle permettra de simplifier considérablement les spectres, ce qui devrait permettre de confirmer les stéréochimies des différents centres stéréogènes.

2. Déprotection des pipéridines

Afin de tester l'activité biologique des pipéridines **84** - **89**, les différents groupements benzyle ont été clivés par hydrogénolyse selon la méthode présentée dans le paragraphe II.4, p. 57, du chapitre précédent (Schéma 94). Une purification des pipéridines sur une résine Amberlite 200®, résine acide échangeuse d'ions,¹⁵⁸ a permis d'accéder à l'amine sous forme neutre.

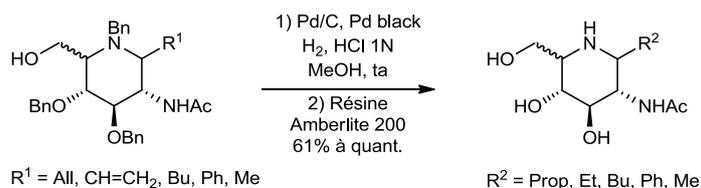


Schéma 94 : méthode générale de déprotection des pipéridines

La débenzylation et la purification des iminosucres sur résine ont permis de simplifier les spectres RMN ¹H correspondants. Il a été alors possible de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie du carbone C₂, portant les différents substituants (Figure 42), à l'aide des constantes de couplage. A l'exception du composé **93**, portant un groupement phényle, les constantes de couplage, entre les protons H₂ et H₃, sont toutes comprises entre 9 et 10 Hz. Ces grandes valeurs indiquent que les protons H₂ et H₃ sont de configuration relative *trans*. La stéréochimie du carbone C₆ de la pipéridine **95** a pu également être déterminée par RMN ¹H. La constante de couplage entre les protons H₅ et H₆, de 9,8 Hz, correspond à une configuration relative *trans* et confirme que cet iminosucre C-glycoside est bien de la série D.

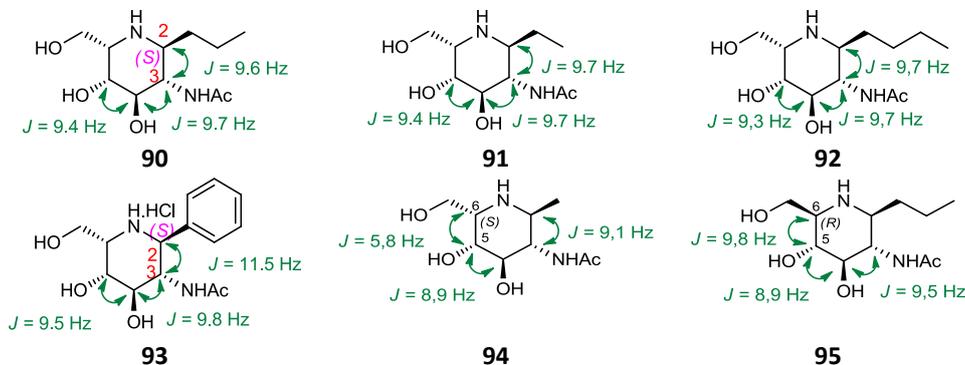
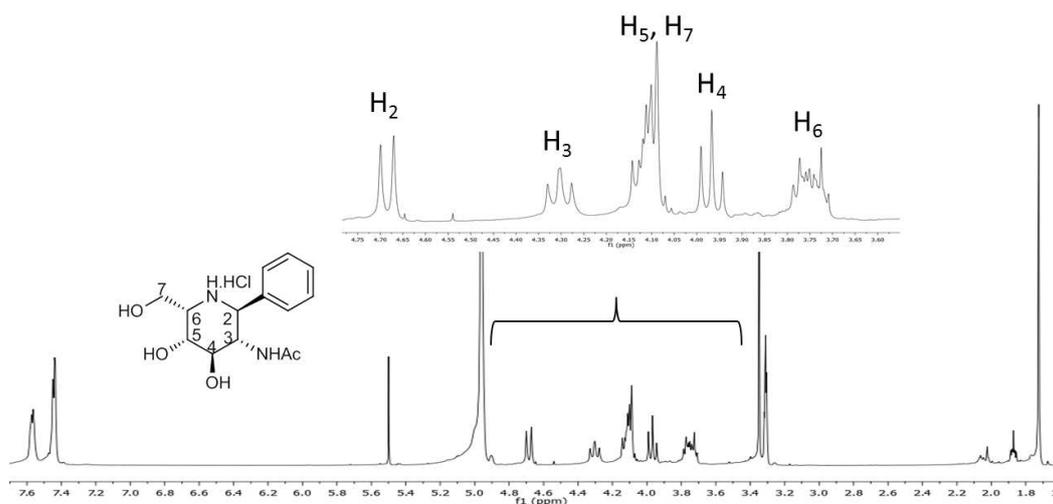


Figure 42 : pipéridines obtenues après déprotection

Dans le cas de la pipéridine **93** portant le groupement phényle, il a été difficile de déterminer les constantes de couplage lorsqu'elle est sous forme neutre. Les signaux des différents protons sont concentrés dans une zone comprise entre 3,97 et 3,83 ppm, ce qui limite l'observation des constantes de couplage (Figure 43). En revanche, la RMN ¹H de cette pipéridine **93** sous forme chlorhydrate, a permis d'observer les différentes constantes de couplage. La constante de couplage entre les protons H₂ et H₃ est de 11,5 Hz, ce qui correspond également à une configuration relative *trans*.

RMN avant purification sur résine :



RMN après purification sur résine :

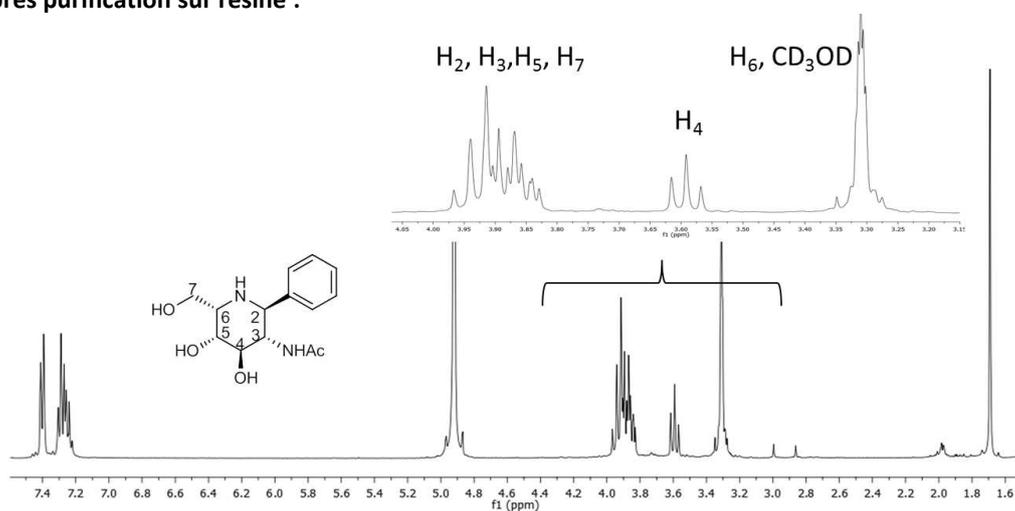


Figure 43 : analyses RMN de la pipéridine 93 avant et après purification sur résine

Les grandes constantes de couplage observées en RMN ^1H ($J \approx 9$ Hz) sont caractéristiques de protons en position *trans* diaxiale. Les pipéridines **90** - **95** semblent donc toutes adopter une conformation de type $^4\text{C}_1$ (Figure 44).

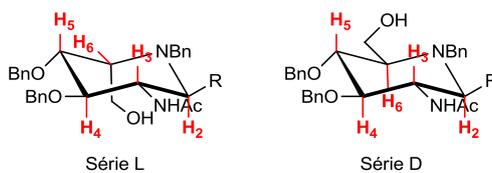


Figure 44 : conformation majoritaire des pipéridines obtenues

La stéréochimie observée pour le carbone C₂ est exclusivement (S) contrairement aux composés décrits dans le chapitre précédent. (Schéma 95).

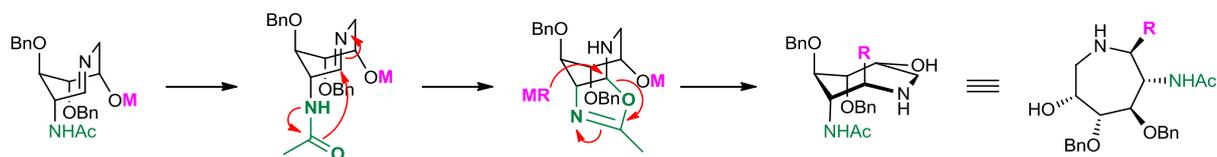


Schéma 95 : mécanisme postulé d'insertion des groupements aryles et alkyles

Six nouvelles pipéridines, mimes de la N-acétyl-D-glucosamine, ont été obtenues par cette voie de synthèse. Ces pipéridines ont été soumises à une série de tests biologiques en collaboration avec différents partenaires.

V. Modification des groupes protecteurs

Afin de valider la stratégie de synthèse et de vérifier si celle-ci est compatible avec d'autres groupements protecteurs, les hydroxyles ont été protégés par des groupements *tert*-butyldiméthylsilyle. L'intérêt de ce type de groupement protecteur est son orthogonalité avec l'éther d'allyle. Comme précédemment, la synthèse de l'azidolactol permet l'accès au composé bicyclique qui sera fonctionnalisé en α de l'amine (Schéma 96).

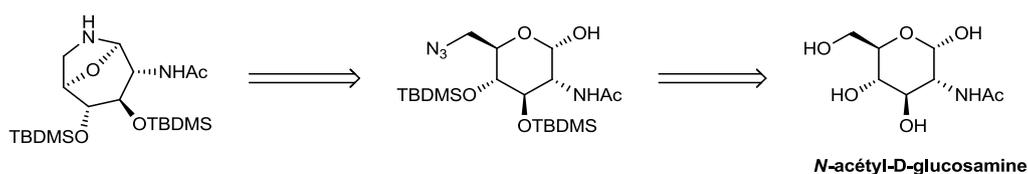


Schéma 96 : rétrosynthèse

1. Synthèse de l'azidolactol

A. Protection des hydroxyles

La protection des hydroxyles a été effectuée sur le composé **69**, portant un azoture en C₆ et dont la position anomérique a été protégée sous forme d'éther allylique. La réaction de protection a été conduite à 0 °C, pendant 6 h, dans le dichlorométhane distillé, en présence

de pyridine et de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le composé **96** a été obtenu avec un rendement de 80 % (Schéma 97).

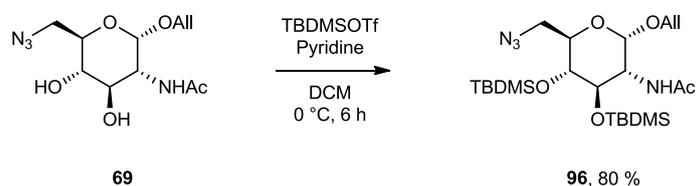


Schéma 97 : protection des hydroxyles

La présence des groupements protecteurs silylés a été confirmée en RMN ^1H par la présence des signaux des CH_3 portés par l'atome de silicium, à 0,18 ppm et 0,05 ppm, et par la présence du signal des CH_3 du *tert*-butyle, à 0,88 ppm.

B. Déprotection de la position anomérique

L'étape de déprotection de la position anomérique a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (p. 89), à l'aide d'un complexe d'iridium.

La réaction a été conduite pendant 2 h, à température ambiante dans le THF distillé, en présence du complexe d'iridium, préalablement réduit sous atmosphère d'hydrogène. L'addition de diiode, en solution dans un mélange THF/eau, a conduit à l'azidolactol **97** avec un rendement 94 % (Schéma 98).

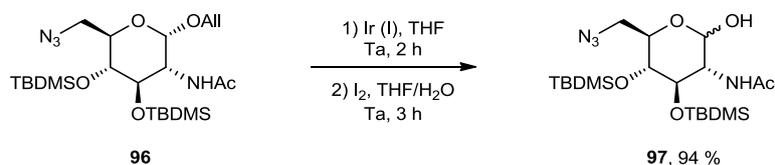


Schéma 98 : déprotection de la position anomérique

L'absence des signaux de protons éthyléniques, en RMN ^1H , confirme la disparition du substituant allylique en position anomérique. L'étape suivante consiste en l'expansion du cycle de cet azidolactol **97** pour fournir l'hémiaminal bicyclique **98**.

2. Expansion du cycle de l'azidolactol

La formation de l'hémiaminal bicyclique **98** a été effectuée, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-wittig, comme décrit précédemment (p. 43). La réaction, conduite pendant 15 h à 40 °C dans le THF et en présence de triphénylphosphine supportée a fourni le composé **98** avec un rendement de 86 %, après purification sur silice (Schéma 99).

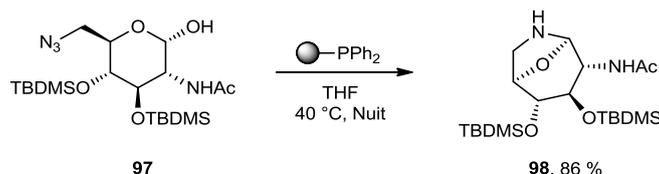


Schéma 99 : expansion du cycle de l'azépane

La structure du composé **98** a été confirmée par comparaison des spectres RMN avec ceux des composés bicycliques **8** et **73** déjà obtenus (Figure 45). En RMN ^{13}C , le déplacement chimique du C_7 est de 88,8 ppm pour le composé **98**, de 88,6 ppm pour le composé **73** et de 88,6 ppm pour le composé **8**. En RMN ^1H , le déplacement chimique du H_7 est de 4,84 ppm pour le composé **98**, de 4,95 ppm pour le composé **73** et de 5,01 ppm pour le composé **8**. Toutes ces données confirment sans ambiguïté la structure bicyclique de l'azépane **98**.

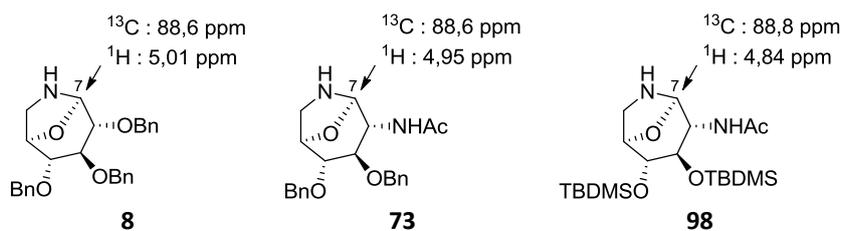


Figure 45 : comparaison des déplacements chimiques des composés **8**, **73** et **98**

Les rendements observés à cette étape sont bien meilleurs que dans le cas du dérivé di-*O*-benzyle. La modification des groupements protecteurs semblent avoir un impact sur la stabilité de l'hémiaminal bicyclique.

3. Fonctionnalisation de l'hémiaminal en α de l'azote

La fonctionnalisation de l'hémiaminal bicyclique **98** en α de l'azote a été réalisée par addition de différents organomagnésiens, selon les conditions déjà décrites (p. 48 et p. 91). L'hémiaminal bicyclique **98** a été additionné sur l'organomagnésien à 0 °C, puis le milieu a été porté à température ambiante pendant 3 h. Les azépanes obtenus ont été protégés, sans purification, par un groupement benzyle. La réaction de benzylation a été conduite pendant 15 h à température ambiante, dans le DMF, en présence de carbonate de potassium et de bromure de benzyle (Schéma 100).

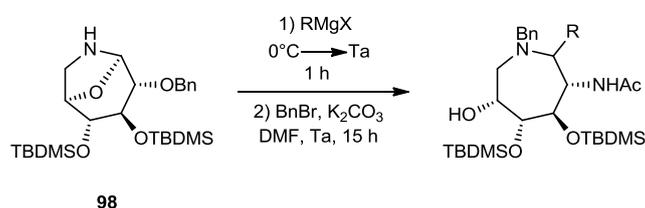


Schéma 100 : fonctionnalisation du bicyclique **98**

La fonctionnalisation en α de l'azote de ce nouvel hémiaminal n'a pas été effective pour tous les organomagnésiens utilisés. L'insertion du groupement allyle a conduit à la formation des deux diastéréoisomères, dont la stéréochimie du carbone C₇ n'a pas pu être attribuée, et au dérivé benzylé **101** (Tableau 9 et Figure 46). La structure des azépanes **99** et **100** est confirmée en RMN ¹H par la présence des signaux des protons allyliques caractéristiques. Les tentatives de fonctionnalisation avec les autres organométalliques (vinyle, butyle et méthyle) n'ont pas conduit aux azépanes fonctionnalisés attendus, seul le dérivé bicyclique benzylé **101** a été observé. Sa structure peut être confirmée en RMN par comparaison avec les RMN de l'hémiaminal **98**. (Figure 46)

Tableau 9 : résultats de fonctionnalisation

R	Stéréochimie	Rdt composé fonctionnalisé	Rdt bicyclique benzylé 101
All	R et S	99 22 % 100 61 %	3 %
CH=CH ₂			13 %
Bu			64 %
Me			50 %

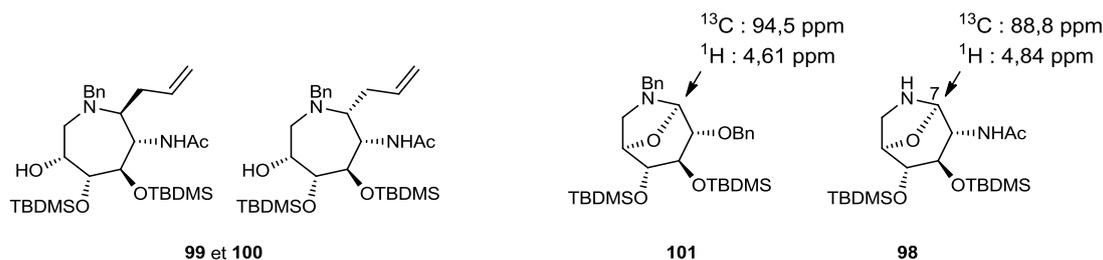


Figure 46 : composés obtenus aux cours de la fonctionnalisation de l'hémiaminal bicyclique et caractérisation de l'hémiaminal benzylé

Les difficultés de fonctionnalisation de l'hémiaminal **98** peuvent s'expliquer par un encombrement stérique trop important induit par les groupes protecteurs *tert*-butyldiméthylsilyle.

4. Isomérisation du cycle

Malgré les difficultés de fonctionnalisation rencontrées, l'isomérisation du cycle de l'azépane **100**, étant le plus disponible, a été évaluée selon deux méthodes déjà décrites. La première repose sur l'activation de l'hydroxyle en C_6 par un mésylate et la seconde repose sur les conditions de Mitsunobu.

L'azépane **100** a donc été traité pendant 1 h, à 0 °C, dans le dichlorométhane, en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine. Mais la réaction n'a pas conduit à la formation de la pipéridine chlorée.

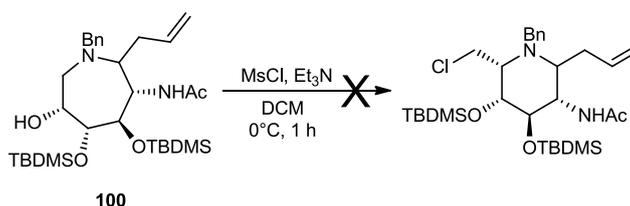


Schéma 101 : contraction du cycle par chloration

De la même manière, l'azépane **100** a été traité pendant 15 h, à température ambiante, dans le THF, en présence de triphénylphosphine, de DEAD et d'acide *para*-nitrobenzoïque mais la pipéridine estérifiée n'a pas été obtenue.

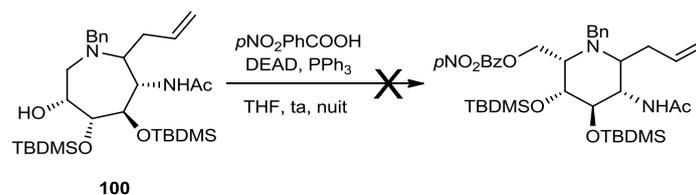


Schéma 102 : contraction du cycle par estérification.

L'encombrement stérique, lié à la présence des groupements protecteurs *tert*-butyldiméthylsilyle, semble empêcher l'activation de l'hydroxyle en C₆ de l'azépane précurseur. Faute de temps, des études supplémentaires n'ont pas été mises en place.

VI. Résultats d'inhibition

Les six iminosucre C-glycosides à six chaînons **90** - **95** synthétisés au cours de ce travail ont été évalués sur un panel de dix glycosidases en collaboration avec le groupe du Pr A. Kato de l'Université de Toyama au Japon (Tableau 10). Les glycosidases ciblées ici sont des enzymes susceptibles de reconnaître la GlcNAc et des molécules apparentées. Aucune inhibition significative n'est observée pour la β -N-acétyl-D-glucosaminidase d'*Aspergillus oryzae*, l' α -N-acétyl-D-galactosaminidase de foie de poulet, la β -N-acétyl-D-galactosaminidase d'*Aspergillus oryzae* et les β -glucuronidases de foie de bœuf et d'*E. coli*.

D'une façon générale les pouvoirs inhibiteurs obtenus pour ces composés sont décevants par rapport à la 2-acétamido-1,2-didéoxy-nojirimycine **3.17** qui est un inhibiteur nanomolaire d'un grand nombre de N-acétyl-D-glycosaminidases.¹⁴⁷ On notera néanmoins plusieurs observations intéressantes. Les iminosucre **90** - **95** n'inhibent pas les enzymes d'anomérisation α ce qui démontre que l'introduction d'un substituant pseudoanomérique de stéréochimie β sur la 2-acétamido-1,2-didéoxy-nojirimycine permet d'apporter une "sélectivité anomérique" par rapport à l'iminosucre non fonctionnalisé en C₁. De plus la configuration des hydroxyles de la pipéridine est aussi importante puisque que nos dérivés qui miment une configuration D-*gluco* (**95**) ou L-*ido* (**90** - **94**) n'inhibent pas significativement les N-acétyl-D-galactosaminidases. Cela indique aussi que la stéréochimie du groupe CH₂OH en position 5 n'est pas primordiale, les composés **90** et **95** épimères en C₅ inhibant de façon similaire les β -N-acétyl-D-glucosaminidases. Le fait que les meilleurs inhibiteurs

d'hexosaminidases étudiés ici présentent seulement une IC₅₀ dans le micromolaire suggère qu'un ajustement fin de la nature du groupement pseudoanomérique doit être réalisé pour accéder à des composés beaucoup plus puissants tout en gardant la sélectivité anomérique.

Tableau 10 : Concentration des pipéridines donnant 50 % d'inhibition sur les différentes glycosidases

Enzyme	IC ₅₀ (μM)					
	90	91	92	93	94	95
β-N-acétylglucosaminidase						
<i>Aspergillus oryzae</i>	NI (5,6 %)	NI (0 %)	NI (8,2 %)	NI (13,9 %)	NI (24,9 %)	NI (5,7 %)
Bovine kidney	641	609	748	NI (42,6 %)	216	247
HL60	58	336	621	NI (44,5 %)	92	195
Human placenta	484	516	413	NI (41,1 %)	261	241
Jack Beans	104	199	372	NI (39,6 %)	79	81
α-N-acétylgalactosaminidase						
Chicken liver	NI (7,6 %)	NI (7,9 %)	NI (7,6 %)	NI (32,0 %)	NI (0 %)	NI (12,9 %)
β-N-Acétylgalactosaminidase						
<i>Aspergillus oryzae</i>	NI (10,0 %)	NI (5,5 %)	NI (9,3 %)	NI (18,8 %)	NI (31,2 %)	NI (10,1 %)
HL60	720	NI (43,5 %)	NI (45,5 %)	NI (17,4 %)	272	NI (46,8 %)
β-glucuronidase						
Bovine liver	NI (2,6 %)	NI (15,4 %)	NI (3,9 %)	NI (6,8 %)	NI (2,1 %)	NI (1,6 %)
<i>E. coli</i>	NI (8,6 %)	NI (9,6 %)	NI (37,2 %)	NI (4,2 %)	NI (6,2 %)	NI (3,7 %)

NI : pas d'inhibition (< 50 % d'inhibition pour 1 mM) ; () : pourcentage d'inhibition pour 1 mM

VII. Conclusions

L'objectif de ce projet a été de synthétiser des iminosucres C-glycosides inédits, mimes de la N-acétyl-D-glucosamine, en utilisant la méthodologie développée dans la première partie. Cette synthèse a permis d'accéder aux sucres de la série L et de la série D à partir d'un même précurseur, le 2-acétamido-6-azido-2,6-didéoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose, disponible en huit étapes avec un rendement global de 40 %, à partir de la N-acétyl-D-glucosamine (Schéma 103).

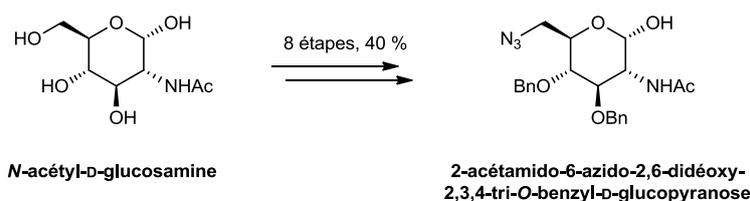


Schéma 103 : synthèse du 2-acétamido-6-azido-2,6-didéoxy-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose

Comme précédemment, cette synthèse repose sur la formation d'un hémiaminal bicyclique, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, à partir de l'azidolactol. La fonctionnalisation de cet hémiaminal bicyclique par différents organomagnésiens a permis d'obtenir une bibliothèque de nouveaux azépanes polyhydroxylés en série glucosamine avec des rendements de 58 % à 81 % (Schéma 104).

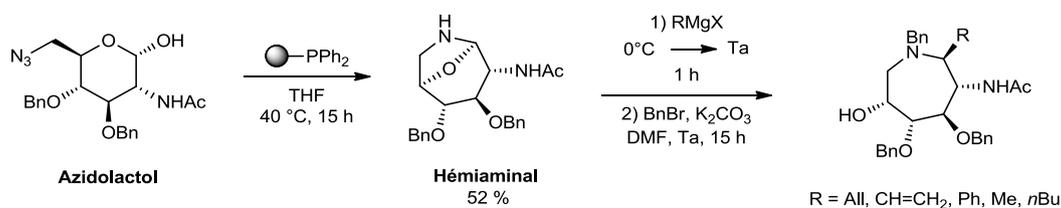


Schéma 104 : synthèse de l'hémiaminal suivie de sa fonctionnalisation

Ces derniers sont les précurseurs, à sept chaînons, des iminosucres C-glycosides de série L, mimes de la N-acétyl-D-glucosamine. Afin d'obtenir les iminosucres C-glycosides de la série D, il est nécessaire d'inverser l'hydroxyle libre en C₃. La réaction de Mitsunobu n'ayant pas permis cette inversion, l'hydroxyle a été oxydé puis réduit pour fournir l'azépane précurseur d'iminosucre C-glycoside de série D (Schéma 105).

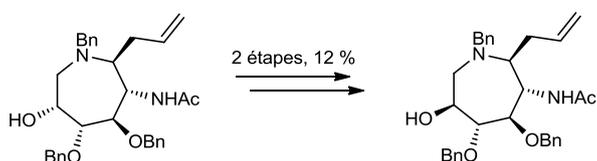


Schéma 105 : inversion du groupement hydroxyle en C₃.

Afin d'accéder aux pipéridines C-glycosides différentes conditions ont été essayées. Les conditions de Mitsunobu ont permis d'accéder aux iminosucres C-glycosides de série L avec des rendements modestes de 27 % à 49 % (Schéma 106).

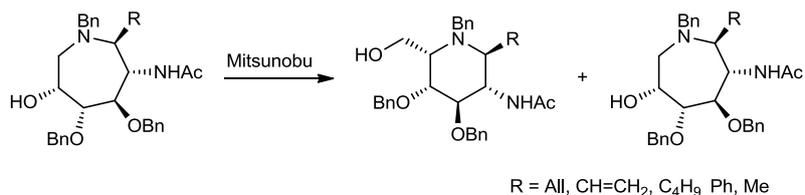


Schéma 106 : isomérisation du cycle dans les conditions de Mitsunobu

Ces rendements s'expliquent par la formation de l'azépane précurseur et par les difficultés de purifications rencontrées. Ces deux problèmes ont été contournés en utilisant une méthode développée par Cossy¹⁵⁷ permettant d'obtenir exclusivement la pipéridine souhaitée avec des rendements de 56 à 75 % (Schéma 107).

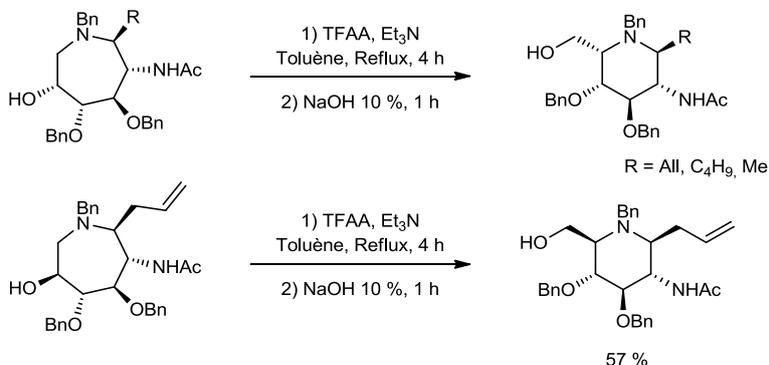
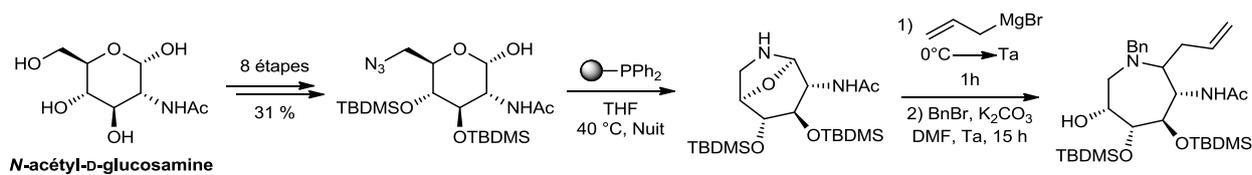


Schéma 107 : isomérisation selon la méthode développée par Cossy.

Cette dernière méthode a été utilisée pour accéder à l'iminosucre C-glycoside allylé de série D avec un rendement de 57 %. Les différentes pipéridines ainsi obtenues ont été déprotégées puis testées biologiquement sur un panel de glycosidases.

Afin de valider la stratégie de synthèse et de vérifier si celle-ci est compatible avec d'autres groupements protecteurs, les hydroxyles du précurseur azidolactol ont été protégés par des groupements *tert*-butyldiméthylsilyle. Ce nouveau précurseur a été obtenu en huit étapes avec un rendement de 31 % à partir de la N-acétyl-D-glucosamine. La réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig a permis d'obtenir l'hémiaminal bicyclique avec un rendement de 86 %. En revanche ce composé n'a pu être fonctionnalisé qu'avec un groupement allyle (Schéma 108).



Les tentatives d'isomérisation de cycle de ce nouvel azépane ayant été non concluantes, ce dernier a été déprotégé et testé biologiquement. Les problèmes rencontrés lors de cette dernière séquence peuvent s'expliquer par un encombrement stérique plus important des groupements *tert*-butyldiméthylsilyle par rapport aux groupements benzyle.

Les iminosucres C-glycosides de la série D présentent théoriquement un meilleur potentiel inhibiteur vis à vis des hexosaminidases qui hydrolysent la N-acétyl-D-glucosamine du fait d'une stéréochimie totalement identique aux centres stéréogènes du substrat de l'enzyme. Il est donc important d'améliorer et de comprendre les problèmes rencontrés au cours de la séquence permettant d'accéder à l'inversion de l'alcool en C₃ de l'azépane.

Chapitre 3 : Synthèse de duplexes d'iminosucres

I. Introduction

La chimie supramoléculaire est un domaine émergent qui trouve des applications notamment dans les domaines de l'environnement et des matériaux. Elle est définie par la formation d'entités complexes qui résulte de l'association d'au moins deux espèces chimiques *via* des liaisons intermoléculaires reposant sur des phénomènes de reconnaissance moléculaire et d'auto-assemblage. Cette discipline est née il y a une cinquantaine d'années et son développement s'est accru suite à l'obtention du prix Nobel en 1987 par Pedersen, Cram et Lehn. Son accroissement est également lié à l'évolution des techniques d'analyses physico-chimiques qui permettent d'appréhender de manière de plus en plus précise les interactions entre molécules.

Cette chimie se divise en trois catégories qui sont la reconnaissance moléculaire, la topologie et l'architecture moléculaire et l'assemblage moléculaire. La reconnaissance moléculaire peut être considérée comme l'aspect le plus fondamental de la chimie supramoléculaire et concerne généralement des petits systèmes supramoléculaires et englobe les interactions entre quelques molécules.

Ces petits systèmes supramoléculaires peuvent être utilisés comme récepteurs dans des études d'interactions hôtes/invités et incluent par exemple les éthers couronnes,¹⁵⁹ les cyclames,¹⁶⁰ les calix[4]arènes¹⁶¹ ou encore les cyclodextrines (Figure 47).

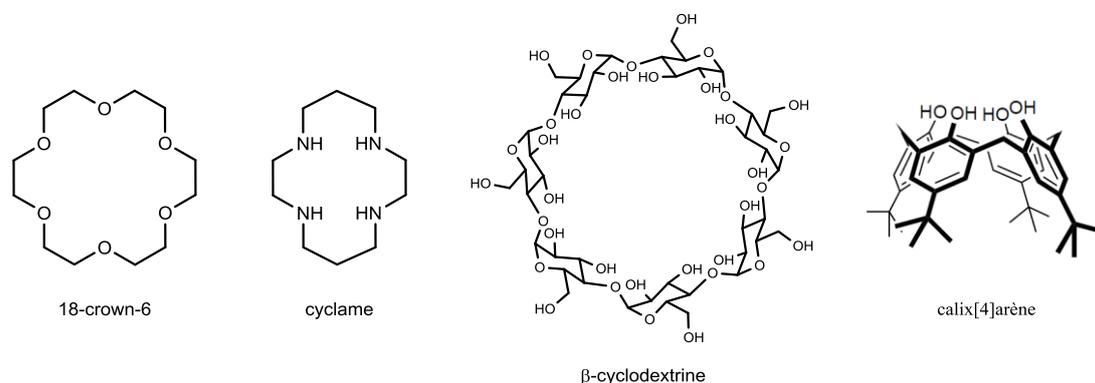


Figure 47 : exemples de récepteurs supramoléculaires

Les cyclodextrines sont des macromolécules cycliques constituées d'unités glucopyranose liées par des liaisons glycosidiques α -(1-4). Elles ont la capacité d'encapsuler diverses molécules organiques grâce à leur cavité hydrophobe alors qu'elles présentent une surface externe hydrophile ce qui les rend solubles en milieu biologique.

Les cyclames ou aza-couronnes sont des molécules cycliques plus simples et polyaminées principalement utilisées pour leur capacité à complexer les métaux.

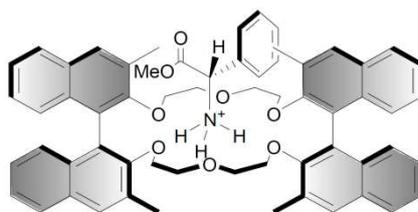
Tous ces systèmes ne seront pas décrits en détails dans ce manuscrit, l'accent sera mis sur les éthers couronnes et cyclames, notamment ceux incorporant des motifs sucres, qui sont les structures s'approchant le plus de celles que nous souhaitons développer.

1. Les éthers couronnes incorporant des sucres

A. Introduction

Les polyéthers cycliques de type éthers couronnes ont été les premiers récepteurs moléculaires artificiels synthétisés.¹⁵⁹ Les travaux initialement développés par Pedersen¹⁶² ont abouti à une multitude d'éthers couronnes, d'aza-couronnes ou de thia-couronnes qui complexent préférentiellement les alcalins.¹⁶³ Les ligands macrocycliques polyazotés complexent plus efficacement les ions de métaux de transition, l'un des premier ligand utilisé à cet effet étant le cyclame.¹⁶⁴ Les capacités complexantes ont pu être améliorées en remplaçant les structures bidimensionnelles décrites précédemment par des édifices tridimensionnels, comme ceux conçus par Lehn avec les cryptants.¹⁶⁵ Gokel apporta également une modification aux éthers couronnes en greffant un ou plusieurs bras sur la structure macrocyclique donnant naissance à la famille des "éthers lariats".¹⁶⁶ Ces modifications structurales ont permis d'accroître l'affinité des récepteurs et de moduler leur architecture et fonctionnalisation.

Par le biais de ces modifications, de nombreuses applications impliquant les éthers couronnes ont été développées : la reconnaissance chirale par exemple. C'est le cas avec le récepteur de Cram qui utilise des binaphtols (Figure 48) comme source de chiralité.¹⁶⁷

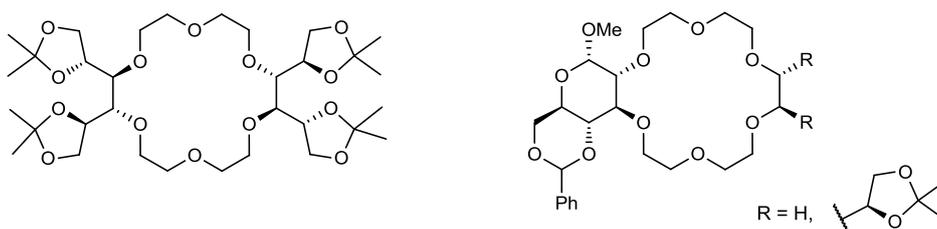
Figure 48 : éther couronne incorporant des noyaux binaphthol¹⁶⁷

Dans l'optique de réaliser des éthers couronnes chiraux, Stoddart incorpora une ou plusieurs unités sucres dans ces structures.¹⁶⁷ Suite à ces premiers travaux, de nombreuses équipes ont décrit de nouvelles structures pour ces récepteurs hybrides éthers couronnes-sucres.

B. Ethers couronnes-sucres

Les sucres sont communément utilisés comme source de chiralité, de plus la diversité de stéréochimies aisément accessibles fait d'eux un pool chiral extrêmement riche. C'est donc naturellement que de nombreuses synthèses de macrocycles énantiomériquement purs ont été réalisées à l'aide de sucres.

En 1975, Stoddart et coll. ont publié la première synthèse d'un éther couronne incorporant deux unités sucres (Figure 49).¹⁶⁸ Ils ont ensuite décrit un grand nombre de composés du même type.¹⁶⁹

Figure 49 : éthers couronnes incorporant des noyaux sucres décrits par Stoddart¹⁶⁹

Une revue récente de Jarosz et Listkowsky¹⁷⁰ décrit les travaux sur les structures hybrides éthers couronnes-sucres réalisés durant les trente dernières années. Une large gamme de macrocycles chiraux a pu être obtenue à partir de monosaccharides variés. Ces récepteurs diffèrent notamment par le nombre d'unités glucidiques, la taille du macrocycle

et les positions d'accrochage sur le noyau sucre. La majorité des exemples décrits impliquent des unités pyranose dans les séries D-glucose, D-mannose et D-galactose. Les positions des sucres engagées dans des liaisons avec le macrocycle sont les suivantes : C₁-C₃, C₁-C₄, C₃-C₄, C₁-C₂ ou C₁-C₆ (Figure 50).

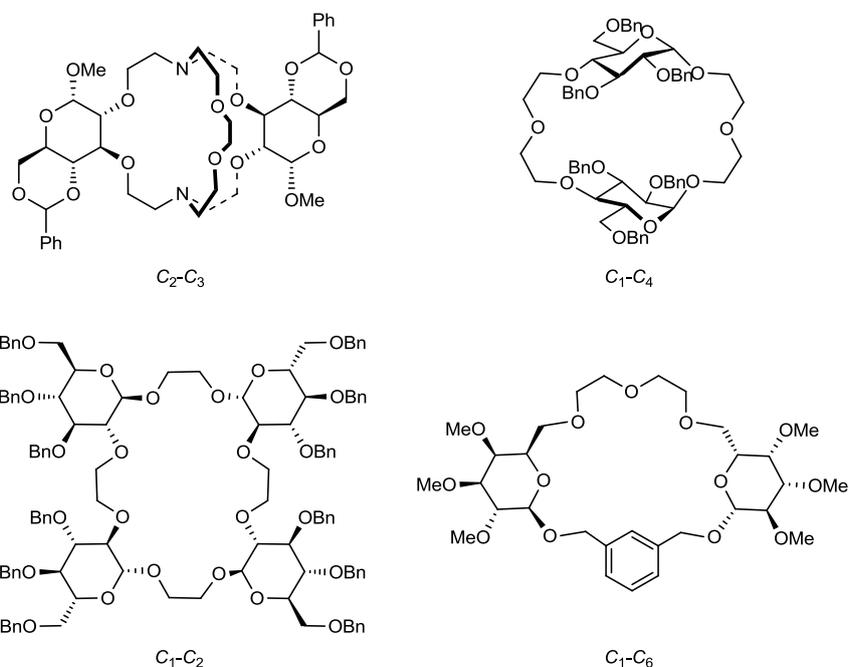
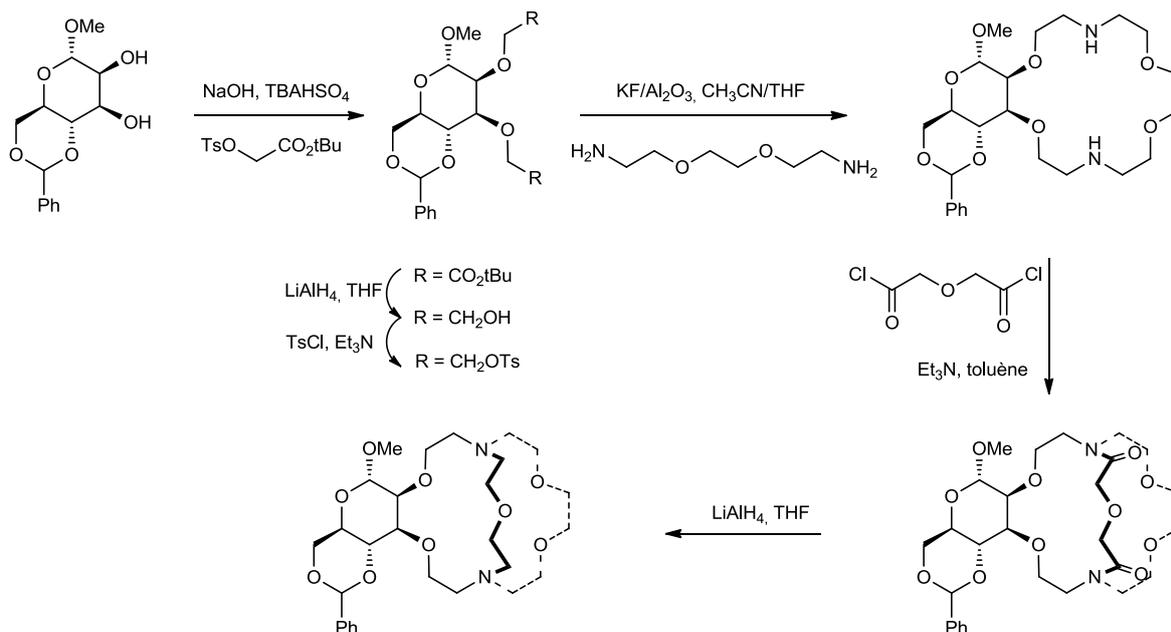


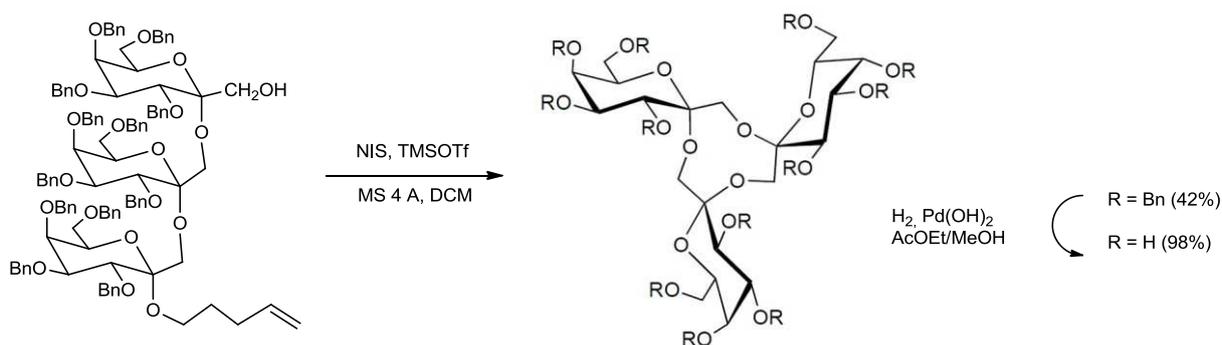
Figure 50 : éthers couronnes incorporant des noyaux sucres

Ces récepteurs glycosidiques ont été utilisés comme agents complexants : ils ont notamment montré une bonne capacité de reconnaissance énantiosélective d'ammoniums chiraux,^{169a,171} et d'acides aminés.¹⁷² Ils ont également été utilisés comme catalyseurs chiraux, avec des applications dans des réactions de Michael asymétriques, Darzens, etc.¹⁷³

La synthèse de ces macrocycles incorporant des sucres est assez classique et similaire à celle des éthers couronnes classiques. Un exemple est décrit ci-dessous (Schéma 109) et reprend une voie de synthèse typique qui comprend des substitutions nucléophiles sur les entités sucres pour former l'éther couronne-sucre, puis un couplage peptidique et enfin une étape de réduction pour atteindre une structure chirale de type cryptant.¹⁷⁴



D'autres synthèses ont été réalisées récemment à partir d'oligomères linéaires qui par le biais d'une glycosylation intramoléculaire ont permis l'accès à un éther couronne portant trois unités galactopyranose (Schéma 110).¹⁷⁵ Cet arrangement spirannique de sucres liés à un éther couronne génère une cavité avec des propriétés particulières pour l'encapsulation de métaux alcalins (Li, Na, K, Ca, Mg).



L'un des développements les plus récents dans le domaine de la chimie des macrocycles a été de mettre au point des systèmes capables de complexer au moins deux cations métalliques. Les bis- ou polyéthers couronnes par exemple ont montré des propriétés plus intéressantes que les monomères correspondants.¹⁷⁶ Dans cette optique, une nouvelle

famille d'éthers couronnes nommée CyPLOS (*Cyclic Phosphate Linked OligoSaccharides*, Figure 51) a vu le jour.¹⁷⁷

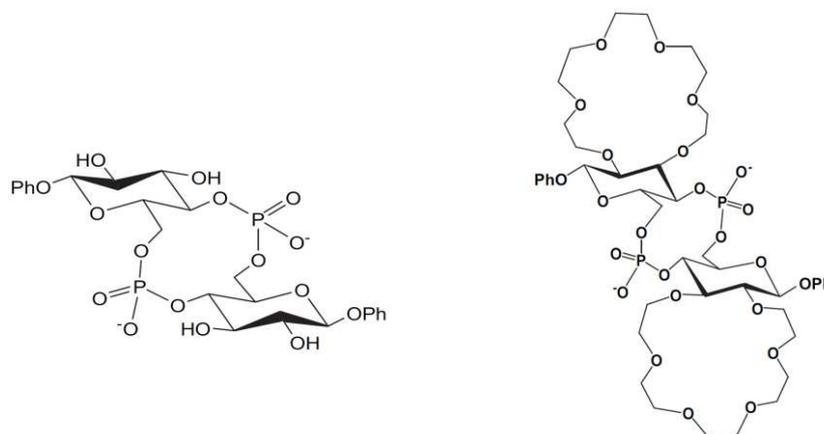


Figure 51 : exemples de CyPLOS^{130,131}

Le macrocycle possédant deux éthers couronnes montre une structure sous forme d'arche formant ainsi une poche capable d'accepter des cations. Ceci est parfaitement démontré par superposition des structures obtenues par calculs avec (en jaune) et sans (violet) cation sodium (boules jaunes, Figure 52).

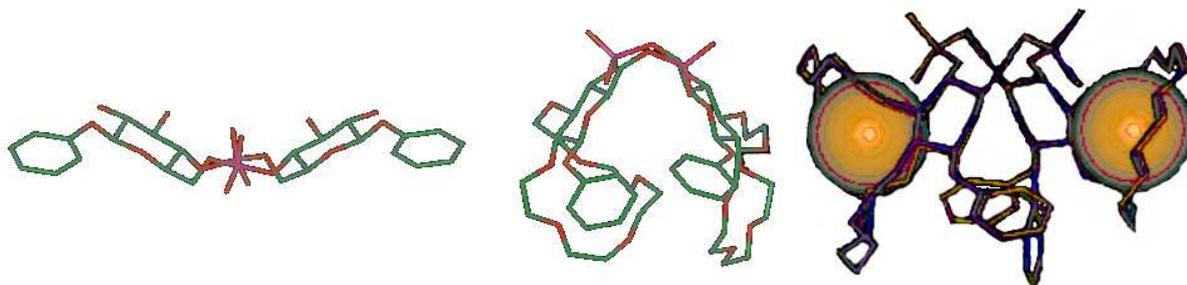


Figure 52 : Modèles de CyPLOS^{130,131}

Outre les macrocycles de type éthers couronnes, brièvement mentionnés ci-dessus, d'autres macrocycles, azotés quant à eux, ont été largement étudiés, les cyclames, cyclènes et dérivés.

2. Cyclames et hybrides sucres-aza-couronnes

Depuis les travaux pionniers de Bosnich^{164a} sur les tétraazamacrocycles, en particulier sur la caractérisation des complexes $[\text{Ni}(\text{cyclam})]^{2+}$, l'étude des propriétés des complexes de polyamines cycliques avec les métaux de transition s'est considérablement développée. Plusieurs caractéristiques physicochimiques contribuent au succès de ces ligands en terme de complexation, par exemple :

- L'adéquation entre les exigences électroniques des métaux et le caractère donneur des hétéroatomes du macrocycle ;
- La stabilité thermodynamique des complexes macrocycliques ;
- La stabilité cinétique des complexes macrocycliques vis-à-vis de la démétallation.

Une revue récente par Barefield reprend l'historique du développement de la chimie de coordination des cyclames *N*-alkylés (Figure 53) depuis leur mise en évidence en 1973 avec le tétraméthylcyclame.¹⁷⁸

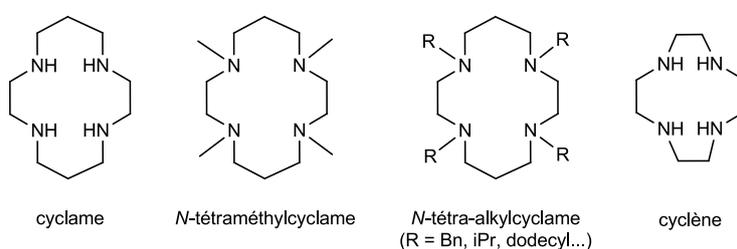


Figure 53 : cyclame, cyclen et dérivés

Dans l'objectif d'obtenir des sélectivités de complexation accrues vis-à-vis de cations variés, de nombreuses modifications ont été apportées aux cyclames ou cyclènes.¹⁷⁹ Quelques exemples récents vont être décrits ci-dessous, de façon non exhaustive, allant de cyclames ou cyclènes possédant des modifications simples à ceux incorporant des motifs sucres.

De nombreux tétraazamacrocycles possédant des bras de type acide acétique (Figure 54) ont été synthétisés et utilisés pour la complexation du cuivre (Cu(II)).¹⁸⁰ Ces composés sont

utilisés comme radiopharmaceutiques par complexation de radioisotopes (^{64}Cu par exemple).

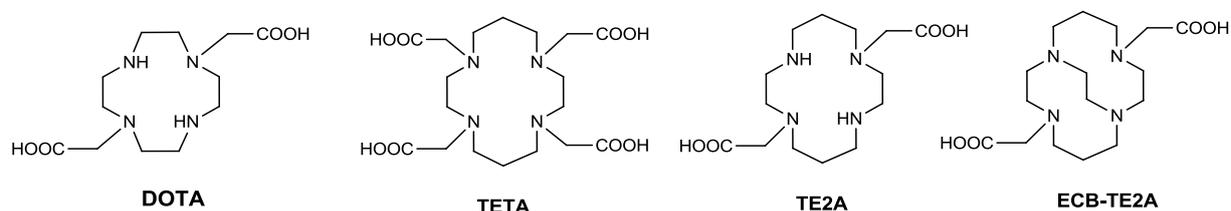


Figure 54 : tétraazamacrocycles chélatants du cuivre

L'exploitation de l'effet de luminescence des ions lanthanide pour la détection de cations a été largement documentée dans une revue récente de Bunzli et Piguet.¹⁸¹ A titre d'exemple, un cyclène portant un motif phénanthroline a été synthétisé et pensé pour former un complexe avec l'Europium Eu(III) (Figure 55). Ce complexe agit comme détecteur spécifique du cuivre Cu(II) comparé aux ions Co(II), Fe(II) et Fe(III). Cette capacité a été mise en évidence par l'observation du quenching de luminescence de l'Europium.¹⁸²

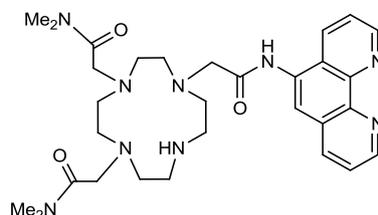


Figure 55 : cyclène-phénanthroline

Bien que les cyclènes aient été principalement modifiés sur les positions amine pour former des complexes métalliques pour de la détection ou de l'induction chirale,¹⁸³ des exemples de fonctionnalisation sur une position carbonée ont été décrits. Des polyamines cycliques portant un motif BODIPY ont ainsi été synthétisées, et leur capacité à complexer des métaux a été étudiée par fluorimétrie, montrant pour l'un d'entre eux une sélectivité pour les ions Cu(II).¹⁸⁴

L'utilisation de groupements pyrényle a également été mise à profit pour générer de nouveaux fluoroionophores. Ainsi le greffage de deux unités pyrénylacétamide sur un

diméthylcyclame (Figure 56) a permis d'obtenir des macrocycles complexants sélectifs du mercure.¹⁸⁵

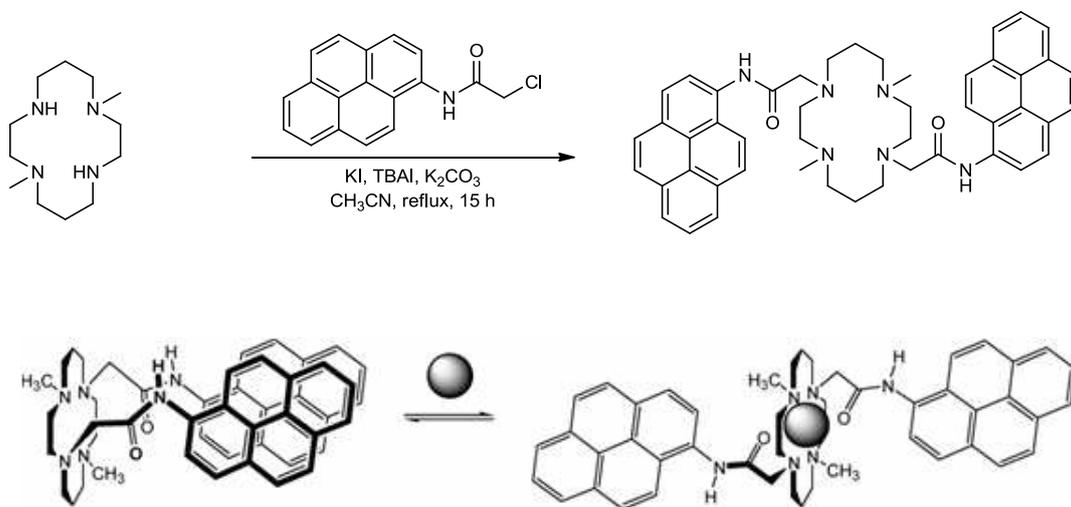


Figure 56 : exemple de chélatants du mercure

Comme dans le cas des éthers couronne, l'incorporation de blocs chiraux dans les macrocycles polyaminés a été étudiée. Par exemple les macrocycles chiraux dérivant de (1S, 2S)-1,2-diaminocyclohexane et diformylpyridine ou autres dialdéhydes aromatiques (Figure 57) sont des hôtes intéressants puisqu'ils peuvent lier à la fois des métaux et des molécules organiques.¹⁸⁶

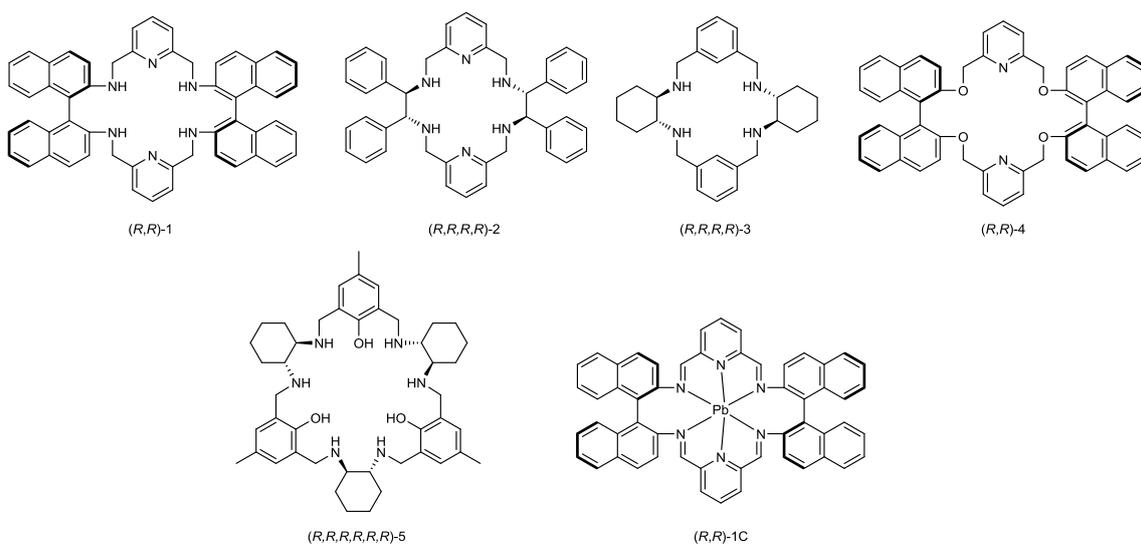


Figure 57 : aza-macrocycles chiraux

L'incorporation d'unités sucre dans les aza-macrocycles est une autre façon d'obtenir des espèces chirales.

Des surfactants macrocycliques amphiphiles à base de sucres ont été synthétisés (Schéma 111) et ont montré des propriétés d'auto-agrégation et aussi de complexation intéressantes.¹⁸⁷



Schéma 111 : synthèse d'aza-macrocycles-sucres¹⁸⁷

La synthèse de telles entités est réalisée en une seule étape avec l'utilisation d'alkylglucosylacrylamides sur lesquels sont greffés des macrocycles de tailles et natures variables (Schéma 112).

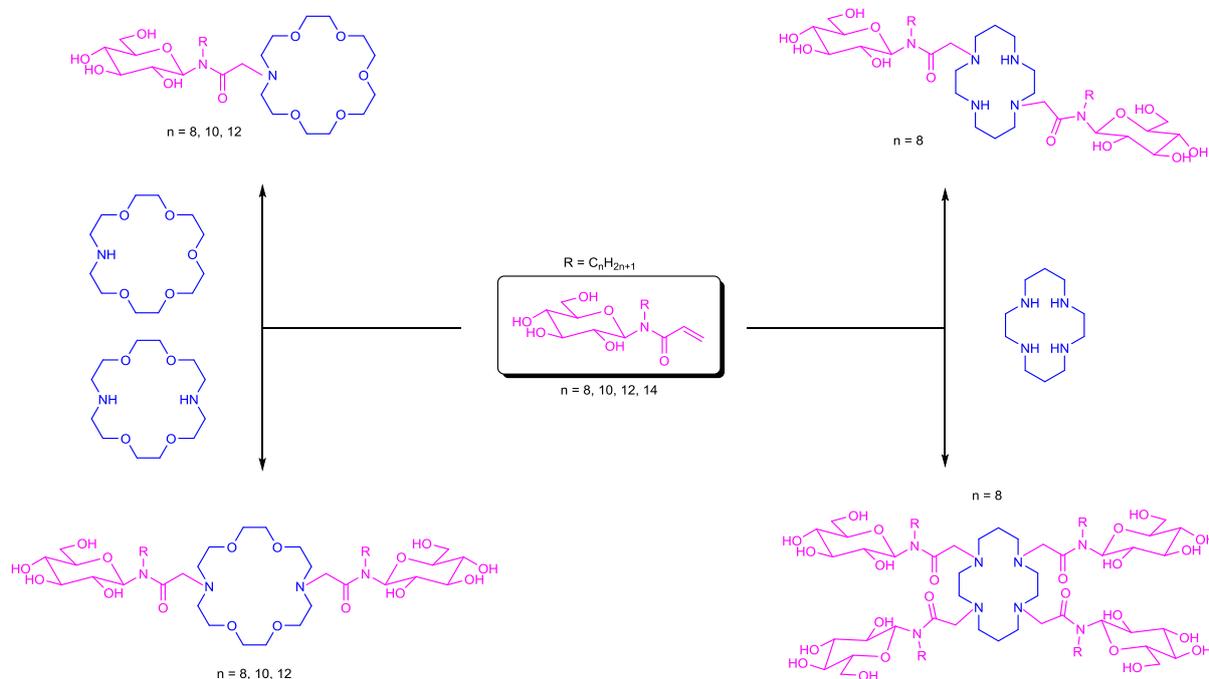
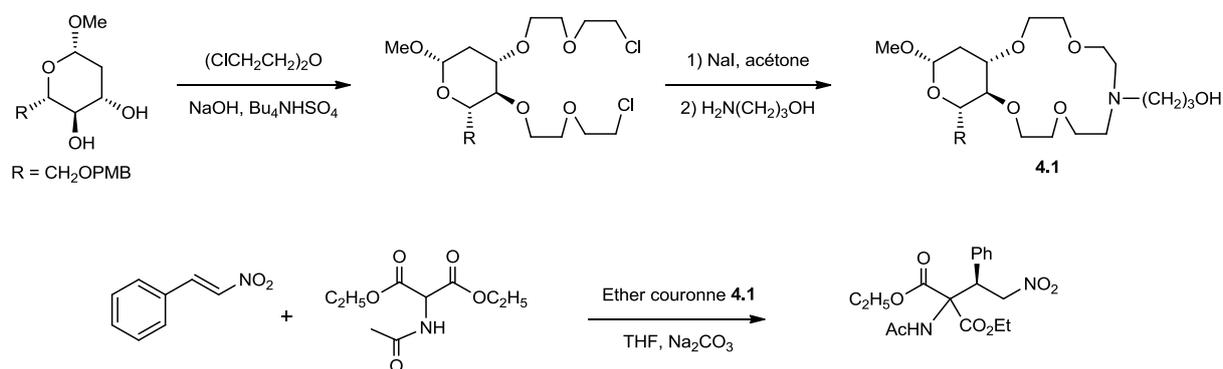


Schéma 112 : synthèse d'aza-macrocycles-sucres¹⁸⁷

Certains aza-macrocycles-sucres ont également été utilisés comme catalyseurs chiraux, avec une application lors d'additions de Michael asymétriques. L'un des derniers exemples rapporté dans la littérature sur ce sujet correspond à l'utilisation d'éthers aza-couronnes incorporant une unité ribo- ou altro-hexopyranoside (Schéma 113).¹⁸⁷ Une induction énantiosélective de 80 % a été observée pour l'un des macrocycles lors de son utilisation comme catalyseur dans l'addition de Michael de diéthylacétamidomalonate sur le trans- β -nitrostyrène.

Schéma 113 : éthers aza-couronne sucre¹⁸⁷

Enfin une famille de macrocycles azotés incorporant des motifs sucre a vu le jour ces dernières années : les Sucres Aza-Couronnes (SACs). Ils ont été synthétisés pour la première fois par Xie *et al.*¹⁸⁸ par cyclisation d'oligomères linéaires. Contrairement aux travaux réalisés sur les éthers couronnes hybrides de sucres, la synthèse de ces macrocycliques n'a pas mis en jeu de motifs éthylèneglycol. La stratégie employée repose sur l'utilisation de glycoamino-acides comme éléments de construction du macrocycle ; le schéma rétrosynthétique employé pour l'accès aux SACs est présenté ci-dessous (Schéma 114). Plusieurs oligomères ont ainsi été synthétisés à partir d'homooligo-C-glycoamino-acides, eux-mêmes obtenus via un précurseur commun de type azido-C-allylglucoside.

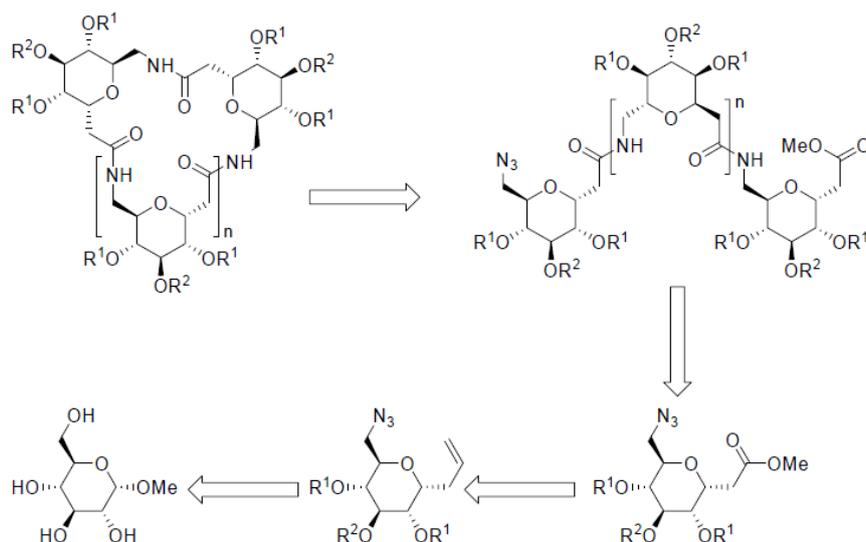


Schéma 114 : Rétrosynthèse des macrocycles SACs

Cette voie de synthèse ne permet cependant pas l'accès aux oligomères cycliques "larges" (pentamères, hexamères).

Ces mêmes auteurs ont alors développé une méthodologie de cyclodimérisation permettant un accès rapide aux macrocycles comportant des fonctions amine.⁹⁶ La cyclodimérisation est réalisée à partir d'allyle azido-C-glycosides *via* une réaction domino Staudinger/Aza-Wittig (Schéma 115).

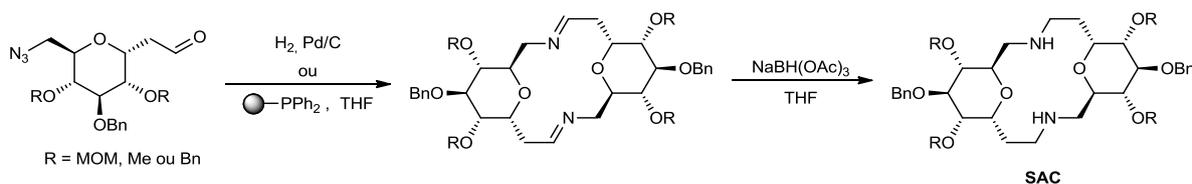
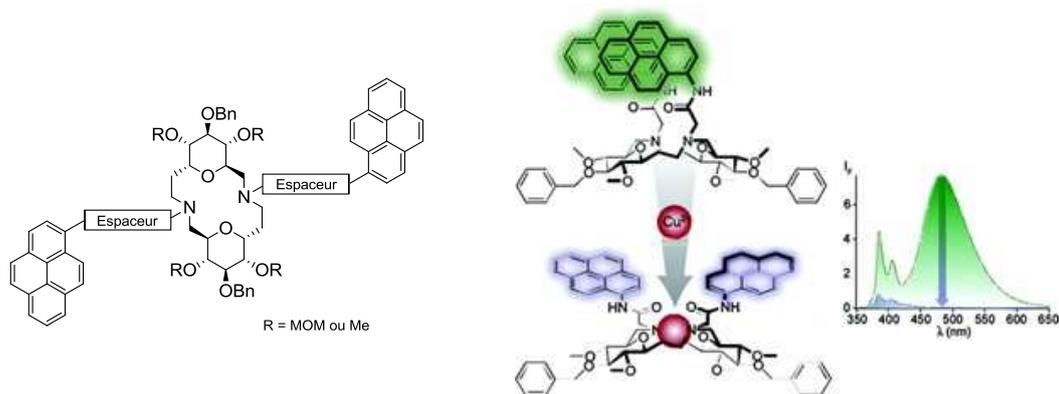


Schéma 115 : synthèse de SACs par cyclodimérisation

Des motifs pyrène ont été incorporés sur les amines de ces sucres aza-couronnes afin de réaliser des études photophysiques de complexation d'entités métalliques.¹⁸⁹ Grâce à cette combinaison sucres aza-couronne et pyrène les auteurs ont pu obtenir des fluoroionophores sélectifs du Cu^{2+} (Figure 58).

Figure 58 : SACs fluorescents¹⁸⁹

Dernièrement, le groupe de Wu a réalisé la synthèse de furanoses aza-couronnes.¹⁹⁰ Dans un premier temps, ils ont décrit la synthèse de SAC furanosidiques et dans un second temps, un noyau fluorescent anthracényle a été incorporé à ces SACs (Schéma 116). Une sélectivité vis-à-vis du cuivre (Cu^{2+}) a été mise en évidence par des études de fluorescence.

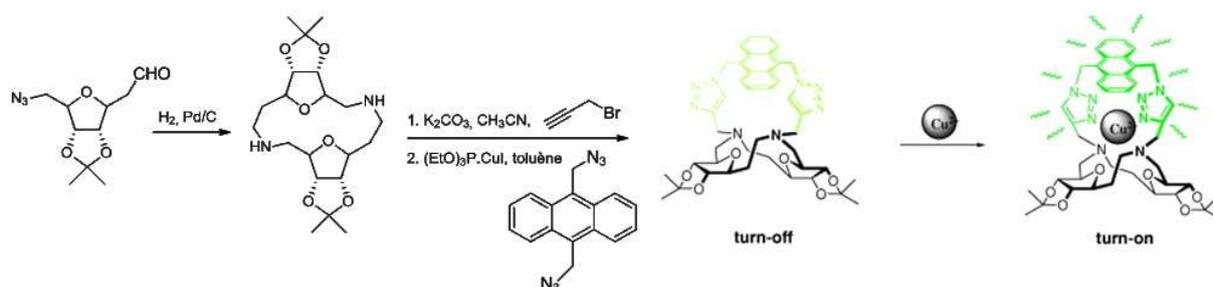


Schéma 116 : synthèse de SAC furanosidiques

3. Objectifs

L'un des objectifs de cette thèse est de concevoir des structures hybrides inédites entre les cyclodextrines et les cyclames basées sur un motif iminosucre et d'ainsi ouvrir le champ d'applications des iminosucre jusqu'alors synthétisés pour leurs applications biologiques. Sous formes de duplexes (Figure 59), ces iminosucre aza-couronnes devraient être capables de complexer sélectivement et efficacement diverses entités (métaux, cations, etc.) tout en présentant des solubilités inédites.

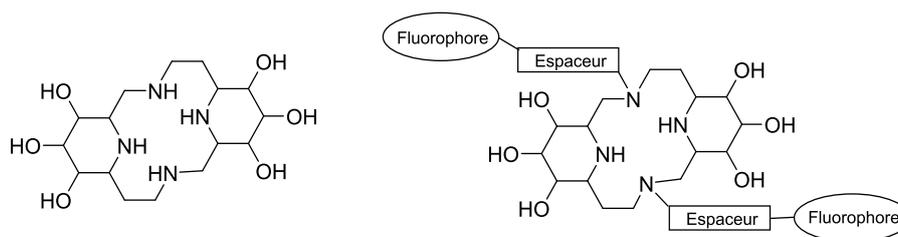


Figure 59 : duplexes d'iminosucre ou iminosucre aza-couronne (ISAC)

Les études de la capacité de complexation d'entités métalliques par ces ISACs ont été réalisées en collaboration. Elles ont été menées en utilisant deux techniques physicochimiques différentes et complémentaires : la RMN et la fluorimétrie. La première nécessite de synthétiser des ISAC libres de tous groupements protecteurs, la seconde nécessite l'insertion de fluorophores sur l'ISAC protégé.

II. Synthèse d'Iminosucre-Aza-Couronne (ISACs)

1. Obtention de l'ISAC par cyclodimérisation

Un des objectifs de ce travail de thèse a été de concevoir des structures hybrides inédites, situées entre les cyclodextrines et les cyclames, basées sur un motif iminosucre. Cela permet d'ouvrir le champ d'application de ces iminosucre, qui sous formes de duplexes, devraient être capables de complexer sélectivement et efficacement diverses entités (métaux, cations, etc.), tout en présentant des solubilités inédites. Le travail de synthèse s'appuie notamment sur les travaux réalisés dans l'équipe du professeur J. Xie, portant sur la synthèse et les propriétés de chélation d'homooligo-C-glycoaminoacides cycliques et de sucres aza-couronnes,⁹⁶ le processus de macrocyclisation reposant sur une réaction de type Staudinger/Aza-Wittig.

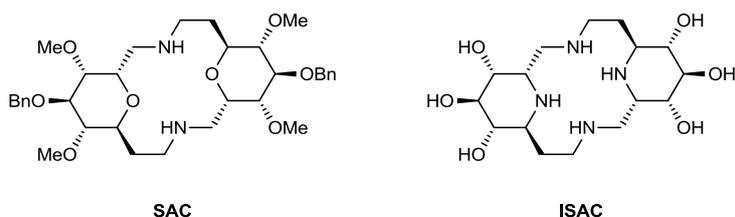


Figure 60 : Sucres-Aza-Couronnes et Iminosucre-Aza-couronnes

Cette méthodologie a été appliquée aux iminosucre pour générer des iminosucre-aza-couronnes inédits (ISAC). La présence de quatre atomes d'azote dans les ISACs, par rapport aux SACs, devrait conférer à ces macrocycles des propriétés de complexation inédites. Ces ISACs devrait être obtenus, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, à partir de l'azido-aldéhyde **102**, issu de l'azido-iminosucre C-glycoside **55**, déjà décrit dans le premier chapitre (p. 63, Schéma 117).

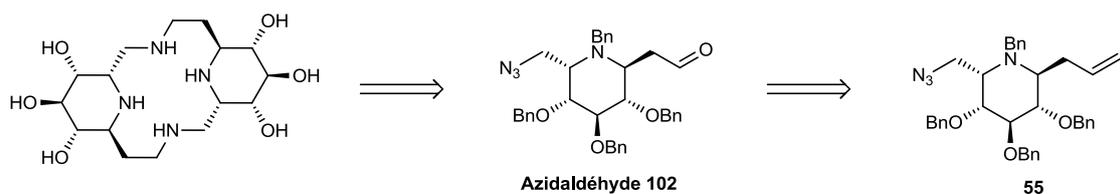


Schéma 117 : Rétrosynthèse pour la formation des ISACs

A. Préparation de l'azidoaldéhyde

La préparation de l'azidoaldéhyde a été effectuée selon les conditions étudiées par Ménand. D'après ses travaux, l'ozonolyse du composé allylé **4.1** conduit à un mélange complexe. Ceci serait lié à une oxydation partielle des éthers benzyliques, alors que la réaction de Lemieux et Johnson, utilisant un mélange $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$, fournit l'azidoaldéhyde **4.2**, avec un rendement moyen, sous forme d'un mélange α/β (Schéma 118), l'épimérisation pouvant être causée par la suroxydation du diol intermédiaire.¹⁹¹

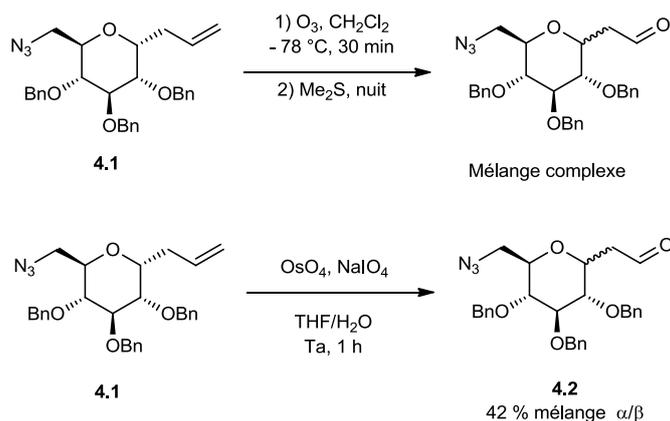


Schéma 118 : tentatives d'ozonolyse et d'oxydation effectuées par Ménand

Bien que le phénomène d'épimérisation soit intéressant, la suroxydation du diol intermédiaire peut être évitée par utilisation d'une base faible, telle que la 2,6-lutidine.¹⁹² Après optimisation de ces conditions, Ménand a obtenu l'azidoaldéhyde **4.2** avec un bon rendement (Schéma 119).

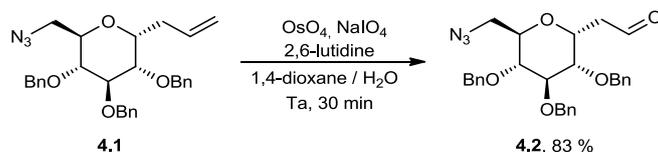


Schéma 119 : conditions d'oxydation sans épimérisation

L'étape de coupure oxydante effectuée sur la pipéridine **55**, pour fournir le précurseur de l'ISAC **104**, s'appuie sur ces résultats. La réaction a été conduite pendant 3 h, à température ambiante, dans un mélange 1,4-dioxane/eau, en présence de 2,6-lutidine, de tétraoxyde d'osmium et de périodate de sodium. L'azidoaldéhyde **102** a été obtenu avec un rendement de 66 % (Schéma 120).

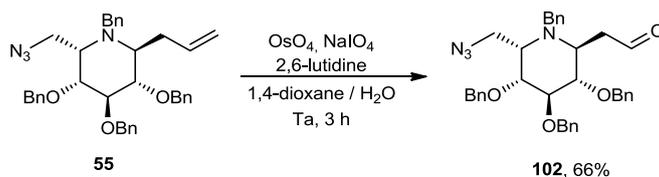


Schéma 120 : préparation de l'azidoaldéhyde

La formation de l'aldéhyde a été confirmée par RMN ^1H avec la disparition des signaux spécifiques de l'allyle et l'apparition du proton de l'aldéhyde à 9,70 ppm en RMN ^1H et du carbonyle à 201,2 ppm RMN ^{13}C .

B. Cyclodimérisation

L'étape de cyclodimérisation, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, appliquée à l'azidoaldéhyde **104**, devrait permettre d'accéder aux ISACs cibles. Cette étape consiste à générer une diimine qui après réduction, devrait fournir la diamine correspondante. Ménand a utilisé cette méthode pour préparer les sucres-aza-couronne. La purification sur silice, de la diimine **4.3** intermédiaire, entraîne la dégradation du composé. L'utilisation de triphénylphosphine supportée a permis de s'affranchir de la purification (Schéma 121).

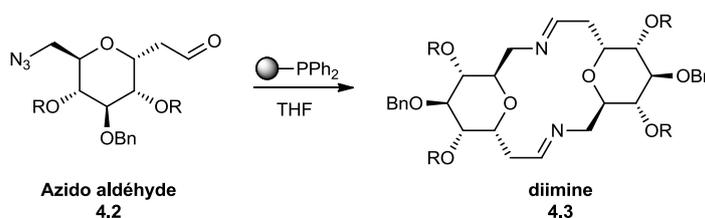


Schéma 121 : formation de la diimine de SAC à partir de l'azidoaldéhyde

Dans la littérature, un suivi RMN de la formation de cette diimine a permis de postuler le mécanisme de cyclodimérisation. Les auteurs ont ainsi pu montrer que la formation de la diimine s'effectue en deux temps. Une étape d'Aza-Wittig intermoléculaire permettrait de former le dimère, puis une étape d'Aza-Wittig intramoléculaire permettrait de fermer le cycle (Schéma 122).

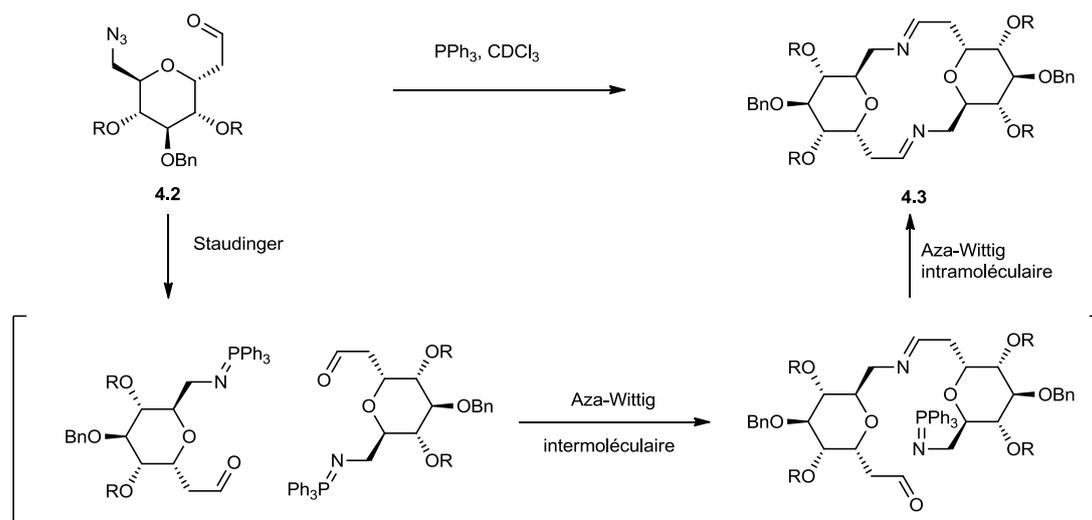


Schéma 122 : mécanisme proposé de cyclodimérisation

La macrocyclisation de l'azido aldéhyde **102** pour fournir la diimine **103** a été effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus. La réaction a donc été conduite à température ambiante, pendant 15 h, dans le THF distillé et en présence de triphénylphosphine supportée.

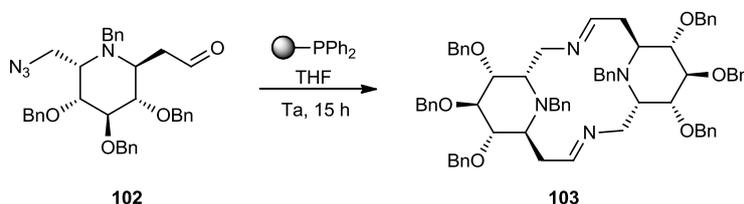


Schéma 123 : réaction de cyclodimérisation

L'absence en RMN ^1H du signal du proton de l'aldéhyde et la présence du pic de l'ion moléculaire ($m/z = [M+H]^+$ 1094) en spectrométrie de masse semble confirmer la formation de la diimine **103**. Néanmoins, malgré l'utilisation de triphénylphosphine supportée, sa caractérisation n'est pas possible sans purification qui dégraderait le composé. L'étape suivante de réduction a donc été effectuée sur la diimine **103** brute.

C. Réduction

De nombreux essais de réduction de la diimine, pour fournir le SAC correspondant, ont été effectués par Ménand. Les premiers essais d'hydrogénation catalytique, en présence

d'oxyde de platine¹⁹³ ou de nickel de Raney,¹⁹⁴ n'ont pas été concluants. En revanche, l'utilisation d'hydrures de bore ou d'aluminium a donné de meilleurs résultats. Ménand a donc utilisé le triacétoxyborohydrure de sodium comme réducteur pour fournir le sucre-azacouronne (Schéma 124).

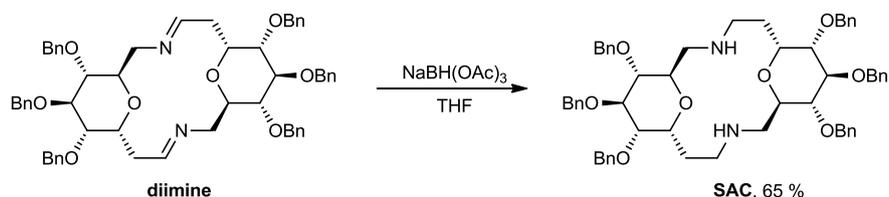


Schéma 124 : Réduction de la diimine

La réduction de notre diimine **103** a été effectuée dans les mêmes conditions. La réaction a été conduite pendant 15 h, à température ambiante, dans le THF et en présence de triacétoxyborohydrure de sodium. La diamine **104** a été obtenue avec un rendement de 15 % sur les deux étapes de cyclodimérisation et de réduction (Schéma 125). Ce faible rendement peut s'expliquer par :

- la formation de plusieurs sous produits, n'ayant pas pu être caractérisés mais observés en CCM lors de l'étape de cyclodimérisation ;
- la sensibilité de la diamine **104** à l'acidité de la silice, malgré une purification effectuée en présence d'ammoniaque, ce qui a conduit à une perte de produit.

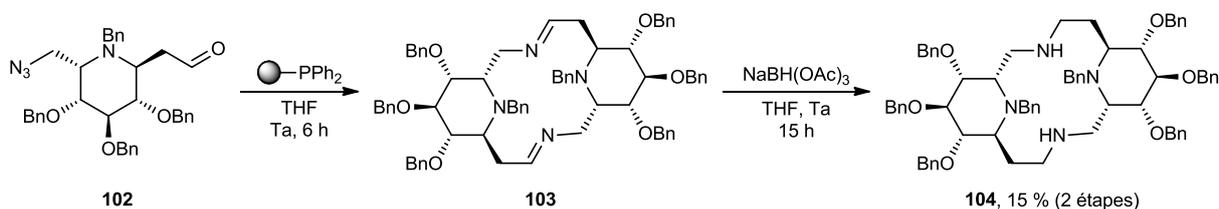


Schéma 125 : préparation de l'ISAC 104

La RMN ¹H de l'ISAC **104** se caractérise par la présence de deux jeux de signaux distincts, malgré la symétrie C2 de la molécule (Figure 61). Chacun de ces jeux de signaux, correspond à une partie du duplexe. Ils se caractérisent notamment par la présence des signaux des trois

CH_2 formant le macrocycle. L'absence des signaux caractéristiques d'aldéhyde montre qu'il y a bien eu cyclisation et l'absence de signaux caractéristiques d'imine confirment la réduction. La spectrométrie de masse montre un pic d'ion moléculaire ($m/z = [M+H]^+ 1098$) qui confirme qu'il y a bien eu macrocyclisation par dimérisation.

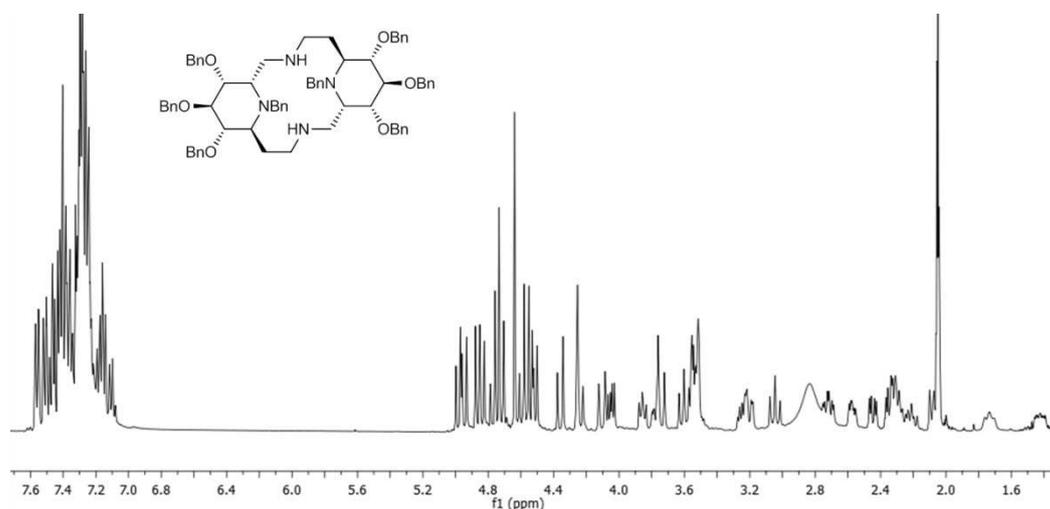


Figure 61 : RMN de l'ISAC 104

L'ISAC **104** maintenant obtenu, plusieurs méthodes sont disponibles pour tester sa capacité de complexation vis-à-vis des métaux. Il est possible d'effectuer des études photophysiques, pour cela l'ISAC doit être fonctionnalisé avec des fluorophores. Une étude de complexation par RMN est également possible afin de comprendre le comportement du macrocycle en présence d'espèces pouvant être complexées, pour cela les groupements benzyle doivent être clivés.

D. Déprotection du duplexe

L'un des objectifs étant d'étudier, par RMN, la capacité de complexation de métaux par l'ISAC, le composé a donc du être déprotégé.

Les différents groupements benzyle, protégeant les fonctions hydroxyle et parfois amine, ont été clivés par hydrogénolyse. La réaction a été effectuée pendant 48 h, à température ambiante, sous atmosphère d'hydrogène, dans un mélange méthanol/acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon, de palladium black et d'acide chlorhydrique 1 N. Un suivi rigoureux par spectrométrie de masse et RMN a été nécessaire pour s'assurer

de la fin de la réaction. Le composé obtenu, sous forme chlorhydrate, a été purifié sur résine Amberlite 200®, échangeuse d'ion acide,¹⁵⁸ afin d'obtenir les amines sous forme neutre.

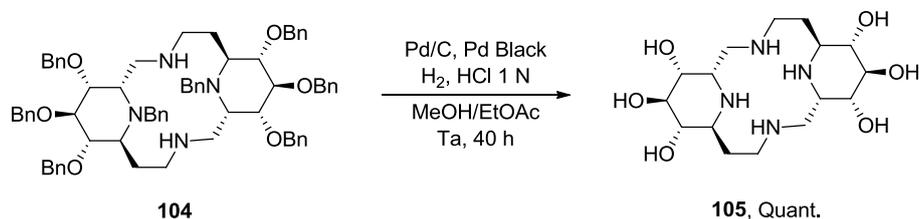


Schéma 126 : Déprotection des groupements benzyles

La déprotection des hydroxyles et des amines conduit à une simplification du spectre RMN ¹H de l'ISAC **105** ce qui confirme l'existence d'une symétrie C2 pour ce composé (Figure 62).

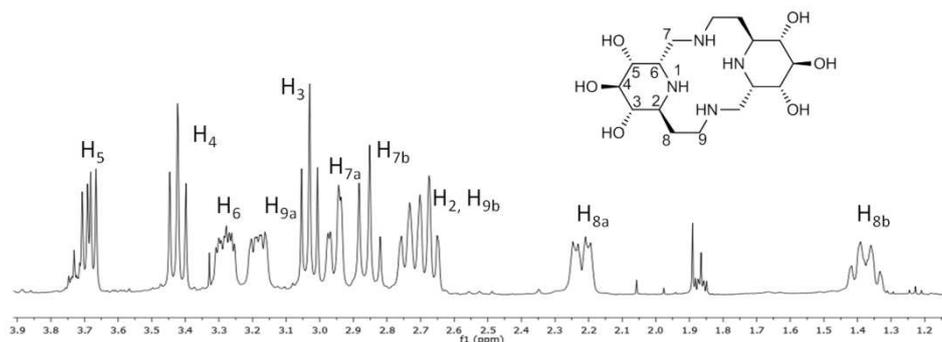


Figure 62 : RMN de l'ISAC 105 issu de la déprotection

L'ISAC **105** ayant été obtenu, un suivi de complexation de cations pourra être effectué par RMN. Toutefois, un autre type d'étude photophysique a été envisagé et nécessite la fonctionnalisation des amines libres par un groupement pyrène. Pour cela, les groupes protecteurs portés par les alcools et les amines sont conservés.

E. Insertion de noyaux pyrène

Afin d'effectuer une étude photophysique, il a été nécessaire de fonctionnaliser l'ISAC **104** par des groupements fluorophores. La méthode qui a été utilisée s'appuie sur les travaux de Ménand, au cours desquels il a utilisé des noyaux pyrène pour former les excimères désirés.¹⁸⁹

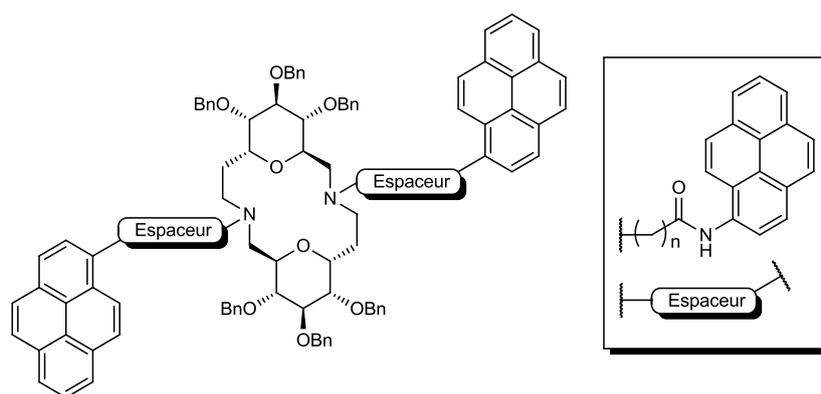
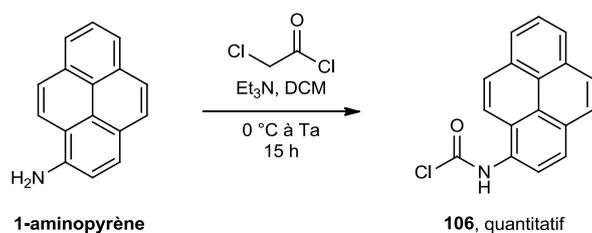


Figure 63: structure générale des SACs fluorescents

Pour cela deux types d'espacesurs ont été utilisés : l'urée ($n = 0$) et l'acétamide ($n = 1$) (Figure 63). Toutefois, l'espaceur formé par l'urée a rendu le composé relativement fragile en solution, il a donc été écarté au profit de l'acétamide.

Au regard de ces travaux, le 2-chloro-*N*-(pyrène-1-yl)acétamide a été préparé selon la méthode décrite par Chang.¹⁹⁵ La réaction a été conduite, à partir du chlorure de 2-chloroéthanoyle et du 1-aminopyrène, pendant 15 h, de 0 °C à température ambiante, dans le dichlorométhane et en présence de triéthylamine pour fournir le 2-chloro-*N*-(pyrène-1-yl)acétamide **106** avec un rendement quantitatif (Schéma 127).

Schéma 127 : préparation du 2-chloro-*N*-(pyrène-1-yl)acétamide

La réaction de *N*-alkylation de l'ISAC **104**, avec le dérivé pyrénique **106**, a été effectuée selon les conditions décrites par Lhommet.¹⁹⁶ La réaction a été conduite pendant 15 h, à 80 °C dans l'acétonitrile, en présence de TBAI, d'iodure de potassium et de carbonate de potassium. L'ISAC *N*-alkylé **107** a été obtenu avec un rendement de 70 % après précipitation dans l'acétone (Schéma 128).

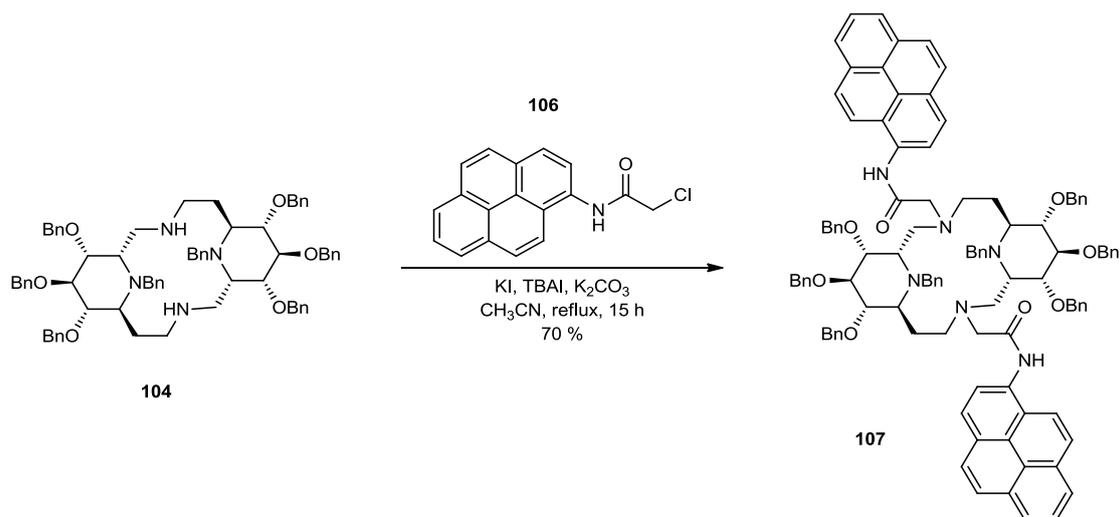


Schéma 128 : N-alkylation de l'ISAC 104

Le spectre RMN ^1H du composé **107** est complexe, mais l'observation en RMN ^{13}C de deux signaux, à 171,3 et 170,3 ppm caractéristiques des amides, donnent une première information sur sa structure. La structure de l'ISAC **107** a pu être confirmée par RX (Figure 64). Des études de complexation de métaux ont pu être réalisées sur ce premier ISAC par fluorimétrie.

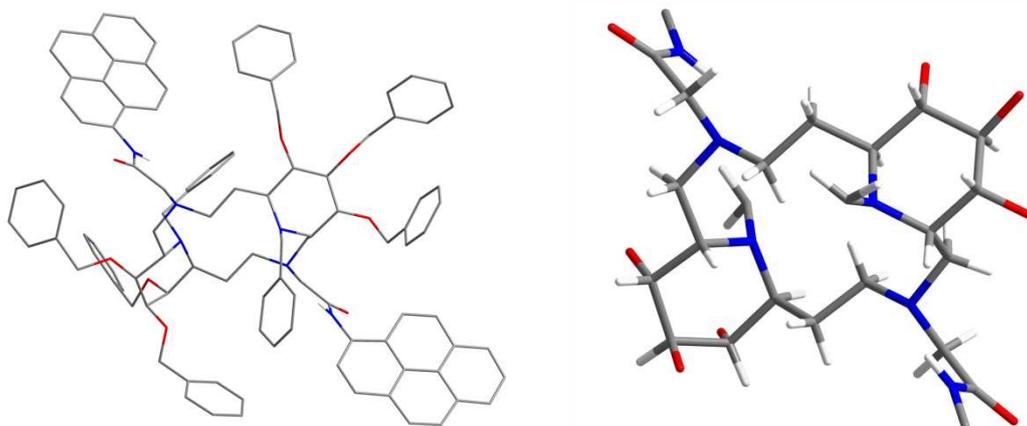


Figure 64 : structure cristallographique de l'ISAC 107, avec représentation des noyaux aromatiques (gauche) et sans représentation des noyaux aromatiques (droite)

2. Obtention du duplexe par couplages itératifs

Le faible rendement obtenu pour la formation du duplexe nous a poussé à envisager une autre stratégie de synthèse, basée sur le couplage d'un dérivé azido aldéhyde avec un dérivé amino allyle, *via* une réaction d'amination réductrice. Le dimère obtenu pourra être fermé grâce à une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig pour fournir l'ISAC correspondant (Schéma 129).

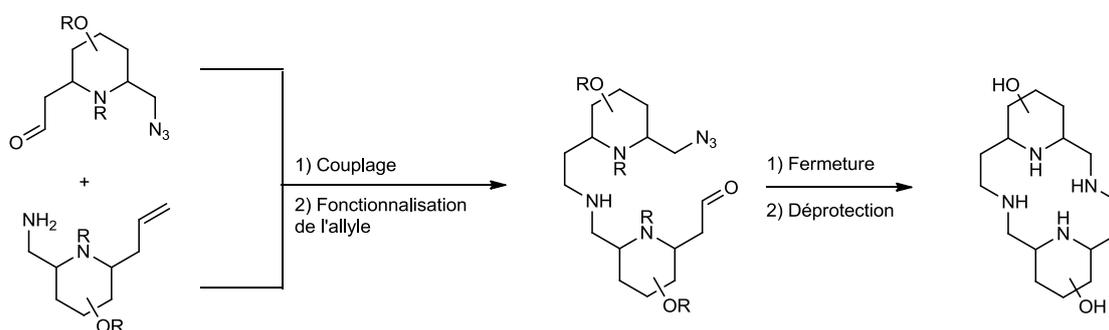


Schéma 129 : synthèse de l'ISAC par couplage itératif

A. Préparation du dérivé aminoallyle

L'obtention du dérivé aminoallyle nécessite la réduction de la fonction azoture de l'azido allyle **55** précurseur. Il existe de nombreuses méthodes de réduction d'azoture pour fournir une amine. La plus utilisée consiste en une hydrogénation catalytique¹⁹⁷ incompatible avec le groupement allyle. La réaction de Staudinger, en présence de triphénylphosphine et d'eau, est une alternative intéressante (Schéma 130).¹⁹⁸

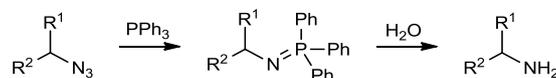


Schéma 130 : réduction d'azoture dans les conditions de Staudinger

La réaction de réduction a donc été effectuée pendant 4 h à 45 °C dans un mélange THF/ammoniaque aqueux en présence de triphénylphosphine supportée. Le dérivé aminoallyle **108** a été obtenu avec un rendement de 71 % (Schéma 131).

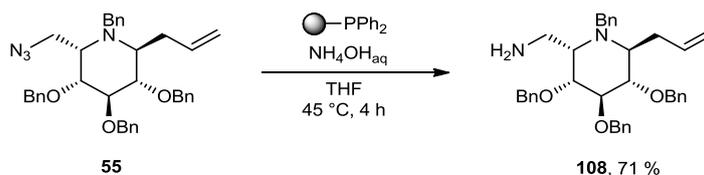


Schéma 131 : réduction de l'azoture

La réduction de l'azoture en amine a été confirmée en RMN ^1H par le déplacement chimique des protons du CH_2 en C_6 . Dans le cas de l'azoture **55**, ces protons sont observés à 3,35 ppm, alors que dans le cas de l'amine **108**, ces mêmes protons sont observés à 2,81 ppm (Figure 65). Une fois le composé amino allyle **108** obtenu, il est possible de procéder à la formation du dimère par amination réductrice.

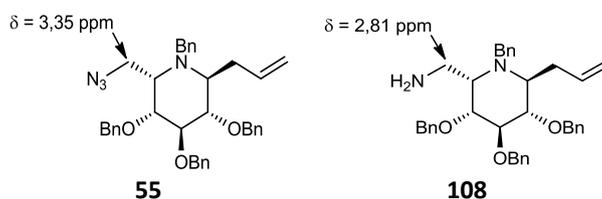


Figure 65 : comparaison des déplacements chimiques entre les composés 55 et 108.

B. Dimérisation

L'objectif de cette étape est de générer un dimère d'iminosucre, à partir de l'azido aldéhyde **102** et de l'amine allyle **108**, *via* une réaction d'amination réductrice. Il existe de nombreuses méthodes d'amination réductrice, dont l'hydrogénation catalytique,¹⁹⁹ et l'utilisation du cyanoborohydrure de sodium.²⁰⁰ La méthode utilisée ici repose sur les travaux d'Abdel-Magid,²⁰¹ qui a effectué l'étude de différentes réactions d'amination réductrice en utilisant le triacétoxyborohydrure de sodium comme réducteur. La réaction de dimérisation a donc été conduite pendant 4 h à température ambiante, dans le THF et en présence de triacétoxyborohydrure de sodium. Le dimère **109** a été obtenu avec un rendement de 80 % (Schéma 132).

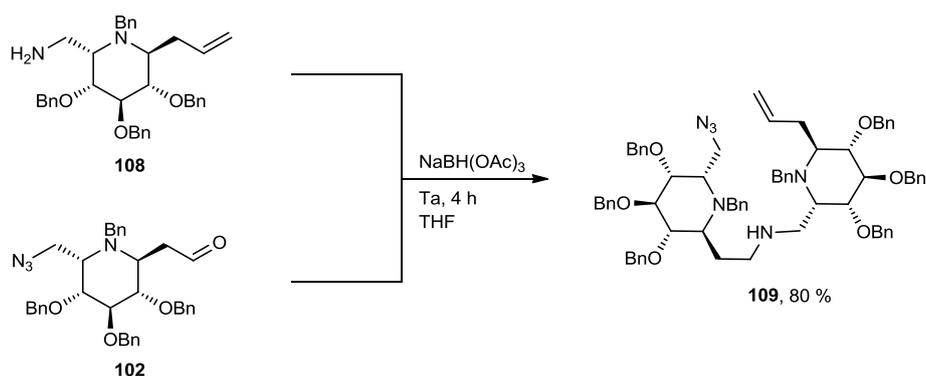


Schéma 132 : dimérisation des iminosucres 102 et 108

L'absence du signal de l'aldéhyde en RMN ¹H et ¹³C, et la présence d'un pic à m/z = [M+H]⁺ 1137 en spectrométrie de masse, ont confirmé la formation du dimère **109**.

C. Coupure oxydante

Cette nouvelle voie de synthèse repose sur la cyclisation du dimère d'iminosucres **109**, *via* une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig. Pour cela il est nécessaire d'effectuer, au préalable, une coupure oxydante de l'allyle. Les premiers essais effectués, en présence de tétraoxyde d'osmium, sur le dimère **109**, n'ont pas permis d'isoler l'aldéhyde désiré. Ceci est probablement lié à une oxydation de l'amine libre sous forme de *N*-oxyde (Schéma 133).

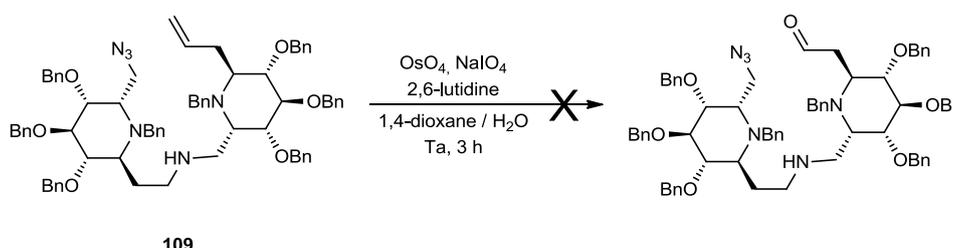


Schéma 133 : essai de coupure oxydante

Une protection de l'amine libre est donc nécessaire. Cependant, il doit être possible de la déprotéger soit de manière sélective, afin de la fonctionnaliser ultérieurement, soit de manière simultanée aux groupements benzyliques déjà présents. Le groupement protecteur benzyloxycarbonyle répond à ces deux critères.²⁰² La réaction de protection a été conduite, sur le dimère **109** brut, pendant 15 h, à température ambiante, dans un mélange acétate d'éthyle/eau, en présence d'hydrogénocarbonate de potassium et de chloroformiate de

benzyle. Le dimère protégé **110** a été obtenu avec un rendement de 83 %, sur les deux étapes de dimérisation et de protection (Schéma 134).

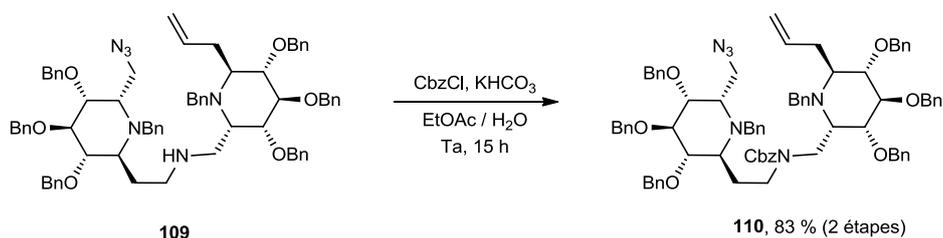


Schéma 134 : protection de l'amine

La caractérisation du composé **110** s'est avérée délicate, en raison de la présence de rotamères, liée à l'introduction du groupement benzyloxycarbonyle. Mais la présence des pics à $m/z = [M+H]^+$ 1272 et $[M+Na]^+$ 1294, en spectrométrie de masse, permet de confirmer la formation du dimère protégé **110**.

L'amine du dimère étant protégée, la coupure oxydante de la fonction allyle a été à nouveau étudiée. La réaction, conduite pendant 5 h, à température ambiante, dans un mélange 1,4-dioxane/eau et en présence de 2,6-lutidine, de tétraoxyde d'osmium et de periodate de sodium, a fourni le dimère "azido aldéhyde" **111** avec un rendement 60 % (Schéma 135).

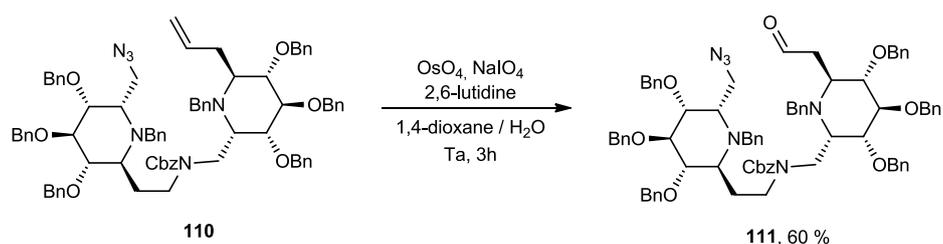


Schéma 135 : coupure oxydante de l'allyle

L'existence de rotamères, liée à la présence du groupement benzyloxycarbonyle, rend l'exploitation du spectre RMN 1H délicate. Cependant, la présence du signal à 201,7 ppm en RMN ^{13}C et la présence du pic de l'ion moléculaire à $m/z = [M+H]^+$ 1274 en spectrométrie de masse, permettent de confirmer la formation de l'aldéhyde **111**.

D. Cyclisation du dimère

La cyclisation du dimère a ensuite été effectuée par une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, comme décrite précédemment. La réaction de fermeture a été conduite pendant 24 h à 45 °C, dans le THF anhydre et en présence de triphénylphosphine supportée. L'imine, dont la formation a été confirmée par spectrométrie de masse ($m/z = [M+H]^+ 1230$), a été engagée sans purification dans l'étape suivante de réduction. Cette nouvelle étape a été conduite pendant 6 h, à température ambiante, dans le THF anhydre en présence de triacétoxyborohydrure de sodium (Schéma 136). La réduction a été confirmée par la présence du pic ion moléculaire $m/z = [M+H]^+ 1232$ en spectrométrie de masse.

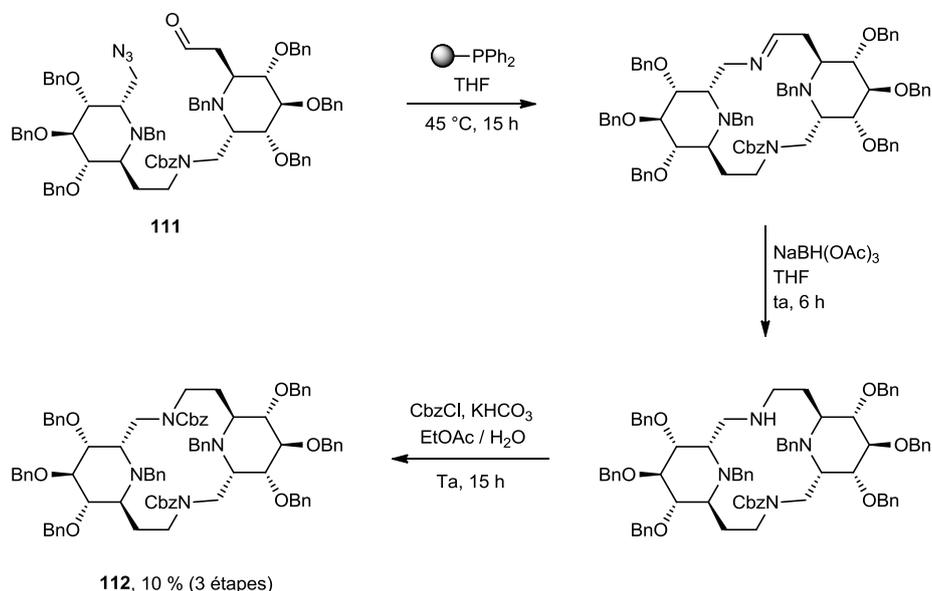


Schéma 136 : préparation de l'ISAC à partir du dimère azidoaldéhyde 112

Afin de faciliter la purification du composé obtenu, l'amine libre issue de la réduction de l'imine a été protégée avec un groupement benzyloxycarbonyle. La réaction a été conduite pendant 15 h, à température ambiante dans un mélange acétate d'éthyle/eau, en présence d'hydrogénocarbonate de potassium et de chloroformiate de benzyle (Schéma 136). Le duplexe protégé **112** a été obtenu avec un rendement de 10 % sur les trois étapes (fermeture, réduction et protection). Les rotamères liés à la présence des groupements benzyloxycarbonyle rendent la caractérisation par RMN délicate. En revanche, le composé **112** obtenu a été observé par spectrométrie de masse ($m/z = [M+H]^+ 1366$).

Cette nouvelle voie de synthèse a permis d'obtenir l'ISAC **112** possédant des amines protégées avec un rendement global de 2 % à partir de l'azido allyle **55**. La voie de synthèse précédente a permis d'accéder à l'ISAC **104** possédant des amines libres avec un rendement global de 9 % à partir de l'azido allyle **55**.

III. Complexation

1. Etudes RMN

Une étude de complexation de cations, par RMN, a pu être effectuée avec l'ISAC déprotégé **105** en collaboration avec le Pr. Jiménez-Barbero en Espagne.

A. Etudes de l'ISAC libre

Avant d'étudier les capacités de complexation du macrocycle **105** par RMN, une optimisation des conditions RMN à utiliser a pu être réalisée. Les premiers spectres RMN ^1H ont été enregistrés dans le D_2O , à différents pH tamponnés (11, 7,4, et 5,6), pour déterminer les meilleures conditions d'observation. Les conditions optimales (pH = 11, tampon $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$) ont été conservées pour la suite des expériences.

Les analyses TOCSY, NOESY et les grandes constantes de couplage observées pour les protons H_2 et H_3 ($J_{2,3} = 9,7$ Hz, $J_{3,4} = 9,6$ Hz et $J_{4,5} = 10,0$ Hz), caractéristiques de protons *trans* diaxiaux, montrent que l'ISAC reste fixé dans la conformation $^4\text{C}_1$ (Figure 66).

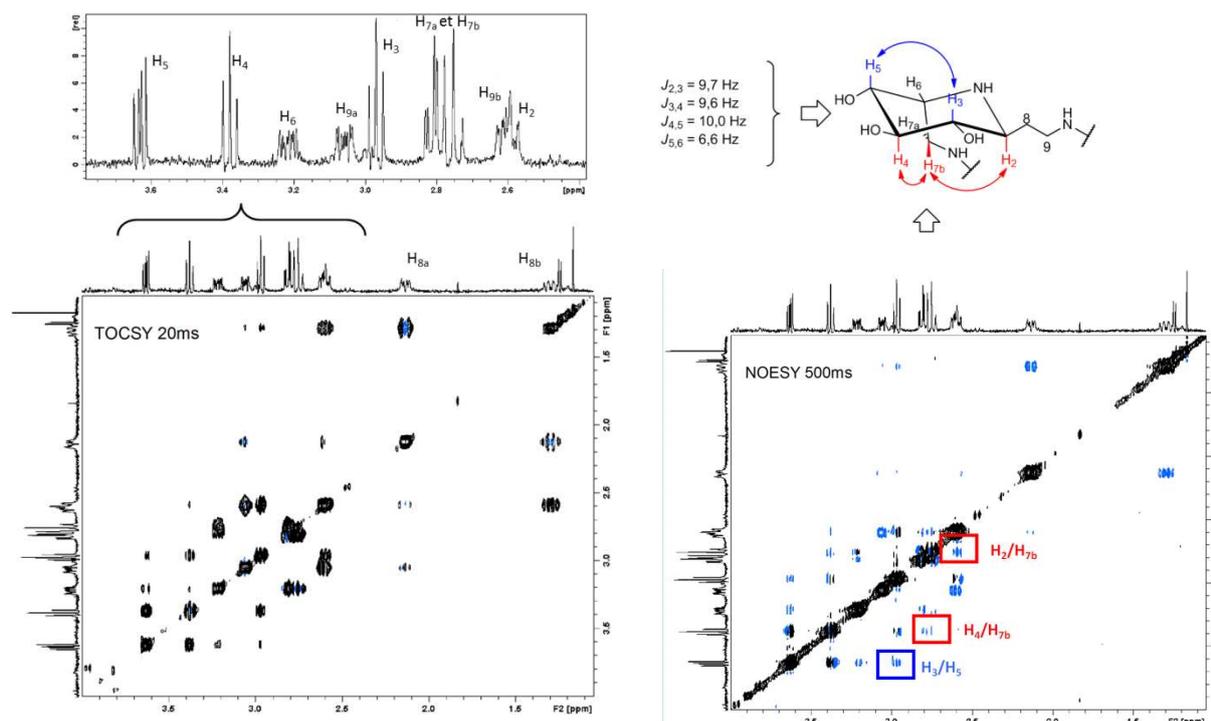
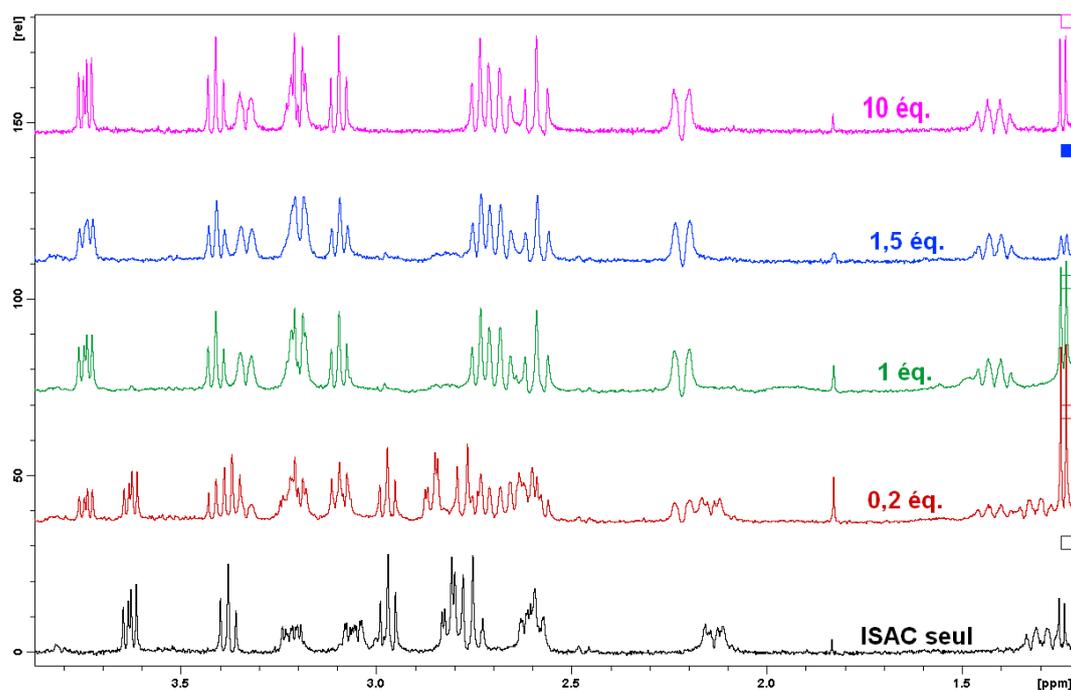


Figure 66 : expériences TOCSY et NOESY sur l'ISAC 105

B. Etudes de complexation

L'étude de complexation d'un seul cation a été effectuée par RMN en raison de la faible quantité d'ISAC **105** disponible. L'absence de ferromagnétisme du Zinc permet d'utiliser le cation Zn^{2+} pour cette expérience. Différentes expériences RMN où le nombre d'équivalents de $ZnSO_4$ a été modulé ont été effectuées. La première expérience a été conduite avec moins d'un équivalent de métal (0,2 éq.). L'apparition de nouveaux signaux, qui coexistent avec les signaux de l'ISAC **105** libre en RMN 1H , montre que les échanges entre le ligand ISAC **105** et le métal sont lents, ce qui implique que les liaisons créées entre les deux entités sont fortes (Figure 67).

Figure 67 : analyse RMN ^1H de complexation

Lorsque l'ISAC **105** est mis en présence d'un équivalent de métal un seul jeu de signaux est observé. Le spectre RMN reste inchangé lorsque l'ISAC **105** est mis en présence de 1, 1,5 ou 10 équivalents de métal, ce qui suggère la formation d'un complexe stœchiométrique 1:1. Cette observation est confirmée par l'absence de variation du coefficient de diffusion ($\log D = -9,31$) des expériences DOSY, effectuées dans les mêmes conditions (Figure 68).

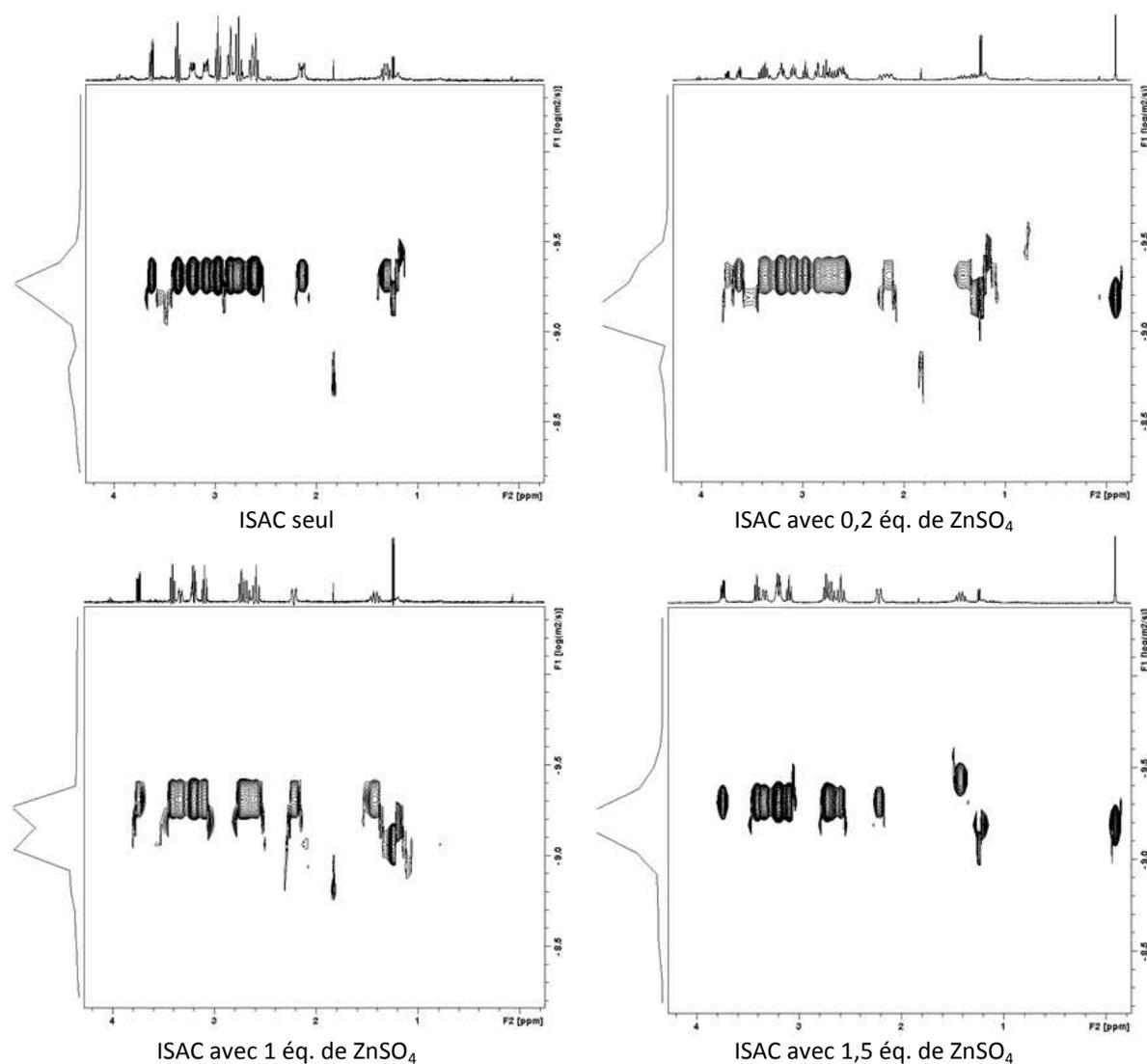
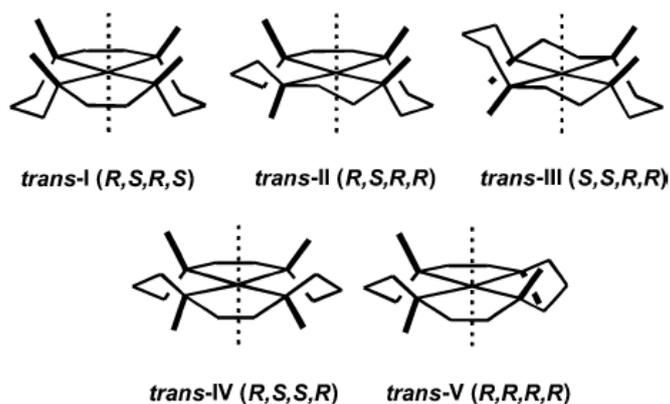


Figure 68 : spectres DOESY de l'ISAC 105 en présence de $ZnSO_4$

De plus, les constantes de couplage observées pour l'ISAC **105**, grâce aux expériences NOESY et TOCSY, sont par ailleurs très faiblement modifiées en présence du métal. Cela semble indiquer qu'il y a peu d'impact de la chélation du métal sur la conformation de la pipéridine qui reste inchangée lorsque la pipéridine est dans sa forme liée, ou dans sa forme libre. Ces observations suggèrent que le ligand ISAC semble déjà préorganisé pour lier le métal.

Les cyclames, liés à un métal, peuvent adopter plusieurs conformations différentes en fonction de l'alignement spatial des protons des quatre amines (Figure 69).²⁰³

Figure 69 : configurations possibles des cyclames liés²⁰³

La contrainte conformationnelle apportée par les deux pipéridines sur la structure du cyclame de l'ISAC **105**, restreint les conformations possibles. En raison de leur conformation identique, les protons portés par les amines des deux pipéridines pointent dans la même direction. La symétrie C₂ de la molécule, confirmée par la simplification du spectre RMN, indique que les deux autres amines, liant les deux pipéridines, adoptent elles aussi une orientation identique. Ces observations éliminent donc les conformations *trans-II*, *trans-III* et *trans-IV*. L'ISAC **105** peut donc théoriquement adopter les conformations *trans-I* ou *trans-V* lorsqu'il est lié à un métal.

2. Etudes photophysiques

A. Principe

L'insertion de groupements pyrène sur les amines libres de l'ISAC **104** a permis d'obtenir un nouveau récepteur moléculaire fluorescent **107**.

Les récepteurs moléculaires fluorescents répondent à une grande demande en chimie analytique, de part le grand nombre d'analytes pouvant être détectés incluant les cations (H⁺, Li⁺, Mg²⁺, Pb²⁺ etc...), les anions (citrate, carboxylates etc...), ainsi que certaines molécules. Le succès de ces détecteurs fluorescents est lié à leur sensibilité, leur sélectivité et leur temps de réponse.

Trois classes de détecteurs moléculaires fluorescents peuvent être distinguées (Figure 70).²⁰⁴ Les fluorophores qui subissent une extinction par collision avec un analyte ; les fluorophores pouvant lier un analyte de manière réversible et les fluorophores liés, *via* un espaceur ou non, à un récepteur moléculaire pouvant lier de manière réversible un analyte formant un fluoroionophore.

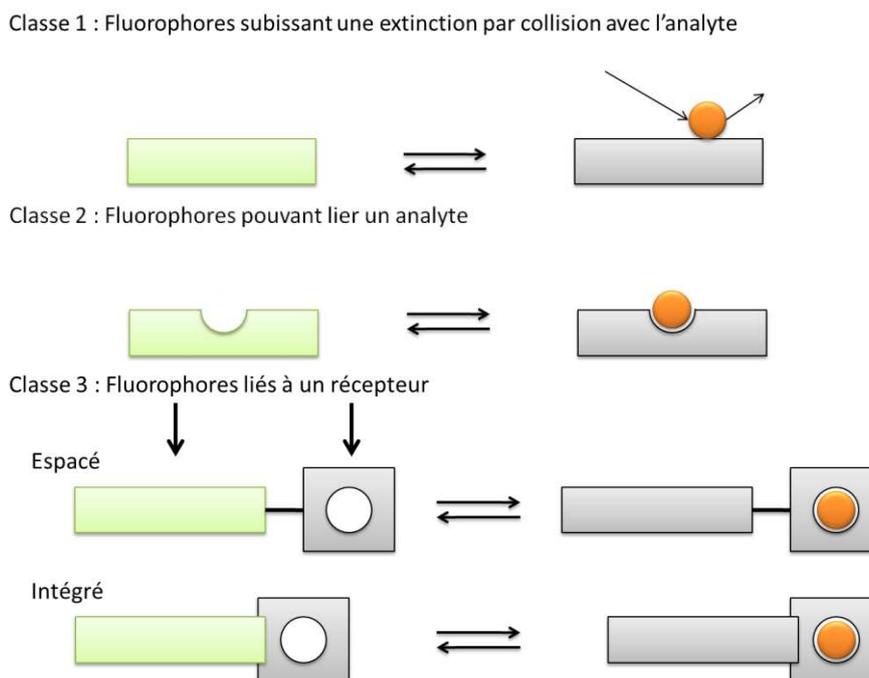


Figure 70 : trois classes de récepteurs moléculaires

Cette dernière classe relève à la fois de la chimie supramoléculaire et de la photophysique. Les fluoroionophores, caractéristiques de cette dernière classe, sont constitués d'une partie ionophore, nécessaire à la reconnaissance, et d'une partie fluorophore, nécessaire au signal (Figure 71).

La partie ionophore, qui relève de la chimie supramoléculaire, est formée par le récepteur moléculaire. Cette partie doit répondre aux critères de reconnaissance, en termes de sélectivité et d'affinité, grâce à sa structure, sa forme et sa taille. Ces critères sont dépendants des caractéristiques de l'ion hôte, comme son diamètre et sa charge. Cependant, la partie ionophore est aussi influencée par les contraintes externes telles que le solvant, la température et la concentration de l'ion ciblé.

La partie fluorophore permet le déclenchement du signal suite à la complexation. Les modifications des propriétés photophysiques, entraînant l'extinction ou la formation d'excimères ou d'exciplexes, sont provoquées par la complexation. Cette complexation induit différentes interactions, comme le transfert de charges, d'énergie ou d'électrons.

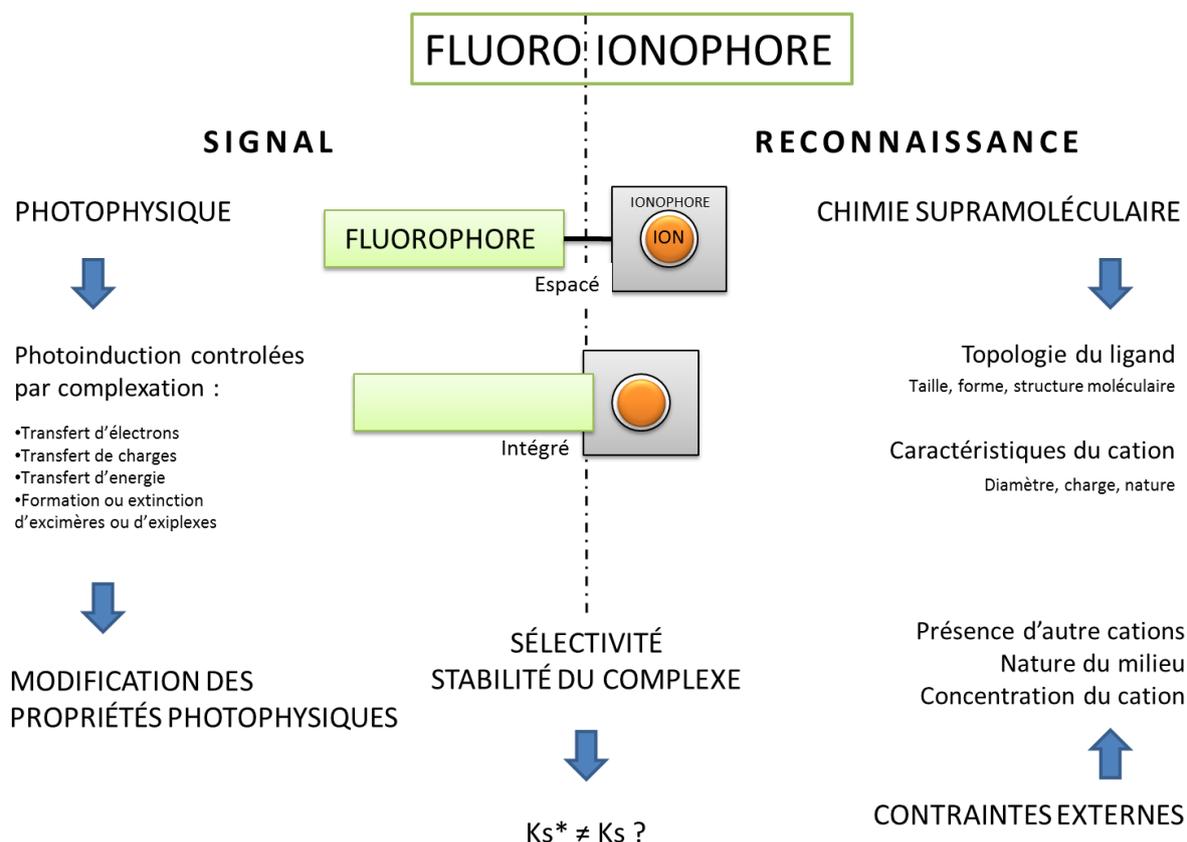


Figure 71 : aspects des fluoroionophores

Les fluoroionophores à base de noyaux pyrènes et possédant un site allostérique, ont été largement étudiés grâce aux émissions distinctes de leurs bandes monomère et excimère. La bande excimère résulte de la collision entre une molécule à l'état excitée et une molécule à l'état fondamental, l'effet bathochrome, par rapport à la bande monomère, permet la distinction nécessaire aux analyses (Figure 72).²⁰⁵

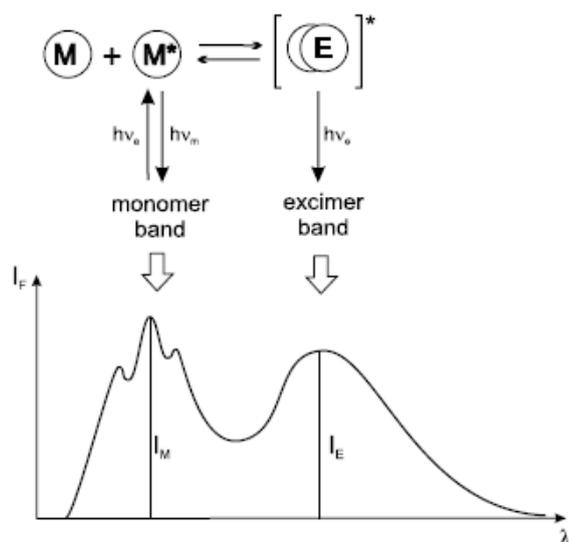


Figure 72 : représentation des bandes monomère et excimère

A titre d'exemple, Chang s'est intéressé à l'étude photophysique de cyclames, fonctionnalisés par des noyaux pyrène, comme détecteurs sélectifs du mercure (II) (Figure 73).¹⁸⁵

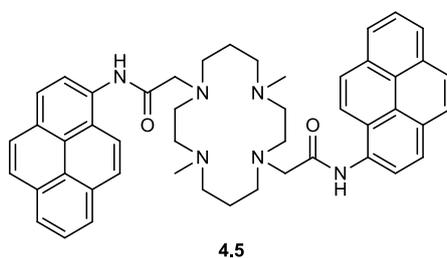
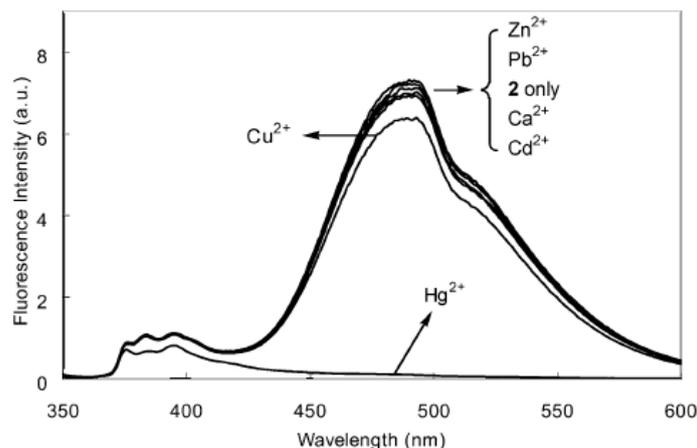


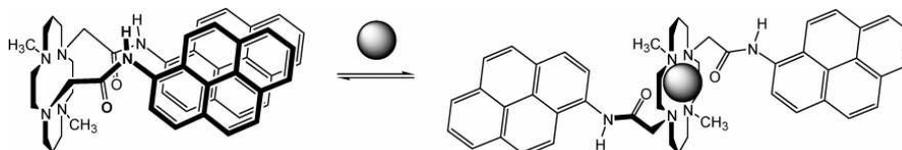
Figure 73 : cyclame fonctionnalisé par les noyaux pyrènes

Après la mise au point des conditions optimales d'analyse, les spectres d'émission ont été effectués dans un mélange dioxane/eau (1:9) à pH = 4,8, avec une longueur d'onde d'excitation de 340 nm, en présence de Zn (II), de Pb (II), de Ca (II), de Cd (II), de Cu (II) et de Hg (II) à concentrations égales ([M] = 0,1 mM, Figure 74).

Figure 74 : étude de complexation de métaux par fluorescence¹⁸⁵

Lorsque le cyclame est mis en présence de Zn (II), Pb (II), Ca (II) et Cd (II), il n'y a pas de modification d'intensité de fluorescence de la bande excimère par rapport au cyclame seul. La présence de cuivre (II) entraîne une légère perte de fluorescence. En revanche, lorsque le cyclame est mis en présence de mercure (II), la bande excimère est pratiquement éteinte, ce qui illustre la sélectivité du cyclame **4.5** pour le mercure par rapport aux autres métaux (Figure 74).

Dans sa forme libre, les noyaux pyrène du fluoroionophore sont proches l'un de l'autre. Lorsqu'un ion est chélaté par la partie ionophore, la distance entre les fluorophores est modifiée entraînant une extinction de la bande excimère. L'existence d'interactions entre les carbonyles des amides, liant les noyaux pyrène, avec le cation hôte, force l'éloignement des fluorophores et donc l'extinction de la bande excimère (Schéma 137).

Schéma 137 : complexation du métal par le cyclame fonctionnalisé¹⁸⁵

B. Résultats

Une étude par fluorimétrie de l'ISAC **107** a été effectuée en collaboration avec le Pr Xie de l'ENS de Cachan.

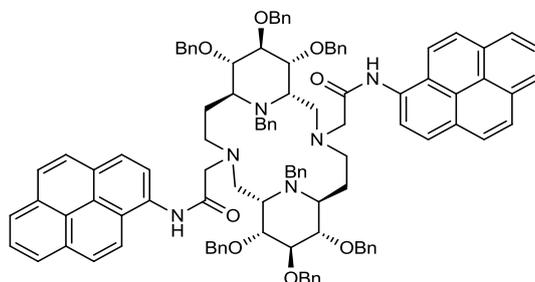


Figure 75 : ISAC **107** fluorescent

Dans un premier temps, les conditions d'observation optimales des bandes monomère et excimère ont été mises au point. Les études ont été effectuées avec une concentration d'ISAC de 5 μM et une longueur d'onde d'excitation de 341 nm.

Afin d'effectuer les études de complexation par fluorimétrie dans les meilleures conditions, une étude de solvatochromisme a été effectuée. Cette étude permet de déterminer l'influence de différents solvants sur l'intensité de fluorescence de l'ISAC **107**. Le mélange méthanol/eau (1:1) permet une meilleure observation de la bande excimère. La bande monomère est observée dans le méthanol, le dichlorométhane et l'acétonitrile (Figure 76).

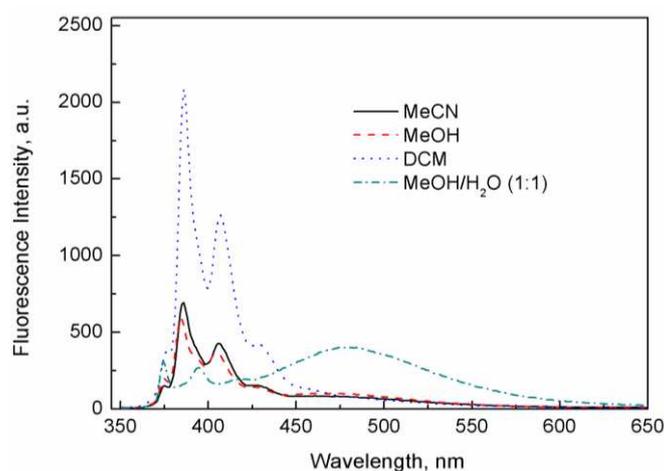


Figure 76 : influence du solvant sur la fluorescence

Suite à cette étude de solvatochromisme, les études de complexation ont été effectuées dans l'acétonitrile et dans un mélange 1:1 de méthanol et d'eau.

La première étude dans l'acétonitrile met en avant la bande monomère. Cette étude a été effectuée en présence de cuivre (II), d'argent (I), de mercure (II), de zinc (II) et de cadmium (II) à des concentrations de 0,2 mM (Figure 77).

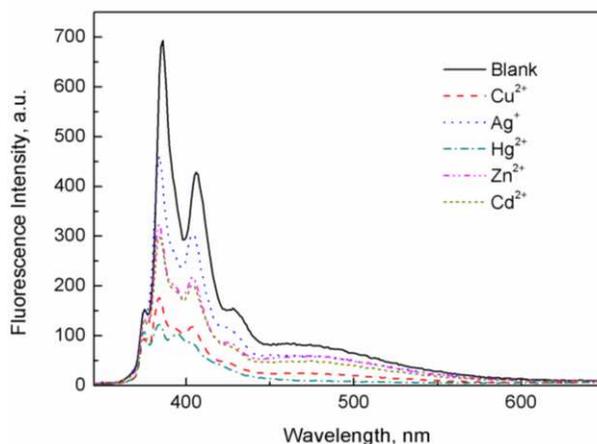


Figure 77 : études de complexation dans l'acétonitrile

L'intensité de fluorescence est influencée par la présence des différents cations. La présence du cuivre (II) et du mercure (II) réduit nettement cette intensité, ce qui suggère que l'ISAC **107** chélate sélectivement les cations Cu²⁺ et Hg²⁺.

La deuxième étude a été effectuée dans le mélange méthanol/eau (1:1) permettant d'observer la bande excimère. L'ISAC a été mis en présence des cations Ag⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, à une concentration de 0,2 mM, et en présence de Hg²⁺, avec une concentration de 40 µM (Figure 78).

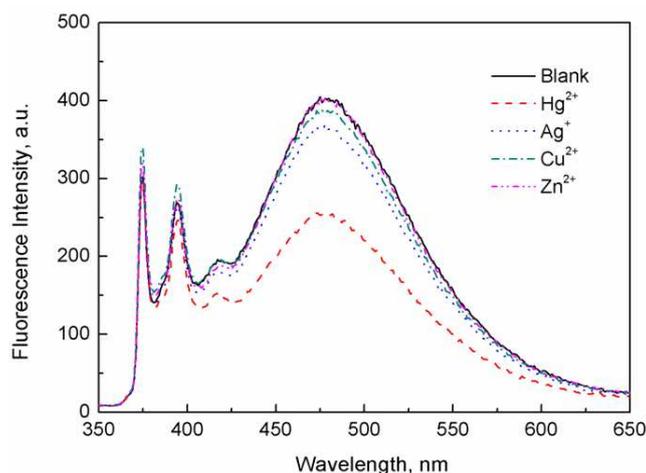


Figure 78 : études de complexation dans un mélange méthanol/eau 1:1

La nette diminution d'intensité de la bande excimère pour le mercure, malgré une concentration cinq fois plus faible, montre une sélectivité certaine de l'ISAC **107** pour ce cation par rapport aux autres métaux.

IV. Conclusion

Ces travaux ont permis de concevoir des structures hybrides inédites : les iminosucre-aza-couronnes. Ces nouvelles structures permettent d'ouvrir le champ d'applications des iminosucre jusqu'à présent cantonnées à leurs propriétés thérapeutiques potentielles.

Deux voies de synthèse ont été explorées pour accéder à ces édifices. La première repose sur les travaux réalisés dans l'équipe du professeur J. Xie et portant sur la synthèse d'homooligo-*C*-glycoaminoacides cycliques et de sucres-aza-couronnes (SAC). Le processus de macrocyclisation repose ici sur une réaction de type Staudinger/Aza-Wittig et a permis d'obtenir l'ISAC, possédant deux amines libres, avec un rendement global de 9 % à partir du précurseur azido allyle (Schéma 138).

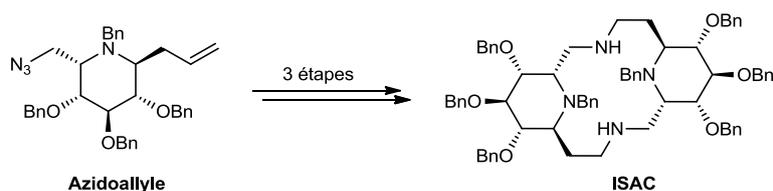
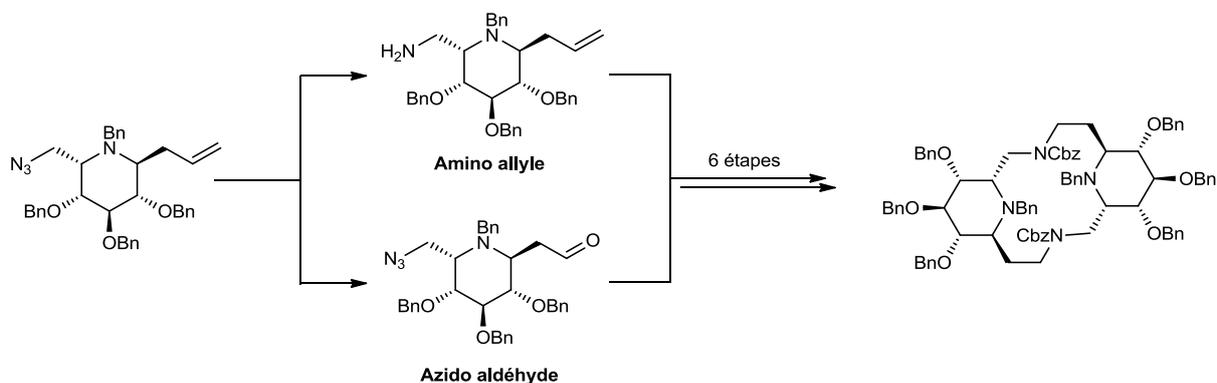


Schéma 138 : synthèse de l'ISAC à partir du précurseur azidoallyle

La deuxième stratégie repose sur le couplage itératif d'un azido aldéhyde et d'un amino allyle. Le dimère ainsi formé a été cyclisé *via* une réaction Staudinger/Aza-Wittig et a permis d'obtenir l'ISAC, possédant ses quatre amines protégées, avec un rendement global de 2 % (Schéma 139).



Les deux voies de synthèse mises en place ont permis d'accéder aux iminosucre-aza-couronnes cibles. Cependant elles doivent être améliorées.

Malgré les faibles quantités d'ISAC obtenues, les capacités de complexation de ces nouveaux édifices ont pu être évaluées selon deux méthodes nécessitant de disposer de deux types d'ISAC. La première étude de complexation par RMN a nécessité une déprotection complète de l'ISAC. La seconde méthode d'analyse photophysique a nécessité la formation d'un nouvel ISAC, de type fluoroionophore, grâce à l'introduction de deux groupements pyrène.

Les résultats préliminaires montrent que l'ISAC semble préorganisé pour chélater des dications et qu'une sélectivité pour l'ion Hg^{2+} est observée. Ces travaux sont actuellement poursuivis pour mieux comprendre le comportement de ces nouveaux ligands.

Conclusion Générale

Les iminosucre présentent un potentiel thérapeutique important, notamment en raison de leurs activités inhibitrices sur les glycosidases. Ces enzymes sont impliquées dans un grand nombre de pathologies comme le cancer, le diabète ou certaines maladies rares. L'analogie des iminosucre avec leur état de transition en font une cible synthétique intéressante. L'introduction d'un substituant, en position pseudoanomérique de l'iminosucre, est cruciale pour conserver l'information du substituant anomère, présent chez le sucre substrat de l'enzyme. Malheureusement l'introduction d'un substituant oxygéné, pour mimer au mieux le substrat de l'enzyme, conduit à des structures instables et non viables pour un développement thérapeutique ultérieur. Ce problème d'instabilité implique le développement de nouveaux analogues, les iminosucre C-glycosides qui présentent un substituant carboné en position pseudoanomérique et sont stables chimiquement. Ils sont généralement plus puissants et sélectifs que leurs homologues oxygénés. Le travail effectué au cours de cette thèse se divise en trois parties toutes axées sur la synthèse et l'utilisation d'iminosucre C-glycosides.

L'obtention d'iminosucre C-glycosides est un challenge synthétique qui présente de nombreux obstacles à franchir. Le but de cette première partie a été de développer une nouvelle stratégie de synthèse permettant d'accéder à la fois aux iminosucre C-glycosides de la série L et de la série D. Les iminosucre de la série D sont connus pour posséder de bonnes activités inhibitrices sur les glycosidases alors que les iminosucre de la série L démontrent un potentiel croissant comme agent thérapeutique, sans pour autant cibler les glycosidases. Notre nouvelle stratégie d'accès aux iminosucre C-glycosides, repose sur la fonctionnalisation, en α de l'azote, d'azépanes polyhydroxylés. Ces azépanes polyhydroxylés sont obtenus par ouverture régiosélective par addition d'organométalliques sur un hémiaminal bicyclique résultant d'une réaction de Staudinger/Aza-Wittig intramoléculaire appliquée à un azidolactol dérivé de sucre. Les capacités inhibitrices de cette nouvelle bibliothèque d'azépanes ont été testées sur différentes glycosidases. Afin d'accéder aux iminosucre C-glycosides, de série L et D, ces nouveaux azépanes subissent une isomérisation de cycle permettant d'introduire une grande diversité de structures en C₆ (Schéma 140). Cette nouvelle voie de synthèse, qui a permis d'obtenir une bibliothèque de nouveaux iminosucre C-glycoside, peut se montrer généralisable à tous types de sucres.

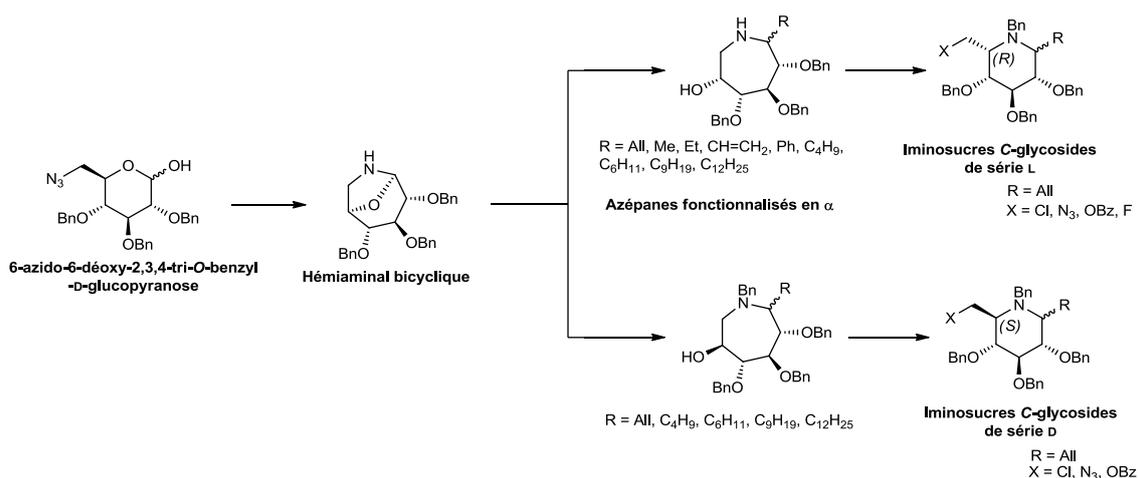


Schéma 140

les glycosidases, qui hydrolysent la *N*-acétylglucosamine, présentent un fort potentiel thérapeutique allant de la maladie d'Alzheimer aux maladies nosocomiales. En raison de la présence de la fonction acétamide toutes les voies de synthèse, élaborées à ce jour, n'ont pas permis l'accès aux mimes de la *N*-acétylglucosamine. L'objectif de cette deuxième partie a été de synthétiser des iminosucres C-glycosides inédits, mimes de la *N*-acétyl-D-glucosamine, en utilisant la méthodologie développée dans la première partie. Ces travaux ont permis d'accéder aux azépanes précurseurs à sept chaînons d'iminosucres C-glycosides de série L. Les iminosucres C-glycosides de la série D présentent théoriquement un meilleur potentiel inhibiteur. Il est donc important d'accéder à ces composés en inversant l'alcool en position β de l'azépane. Bien que l'inversion ait été réalisée, la séquence reste à optimiser. Les différents azépanes, ainsi obtenus, ont permis d'accéder aux pipéridines correspondantes, *via* l'isomérisation du cycle (Schéma 141). Les capacités inhibitrices de ces nouveaux L- et D-iminosucres C-glycosides ont pu être évaluées sur un panel de glycosidases.

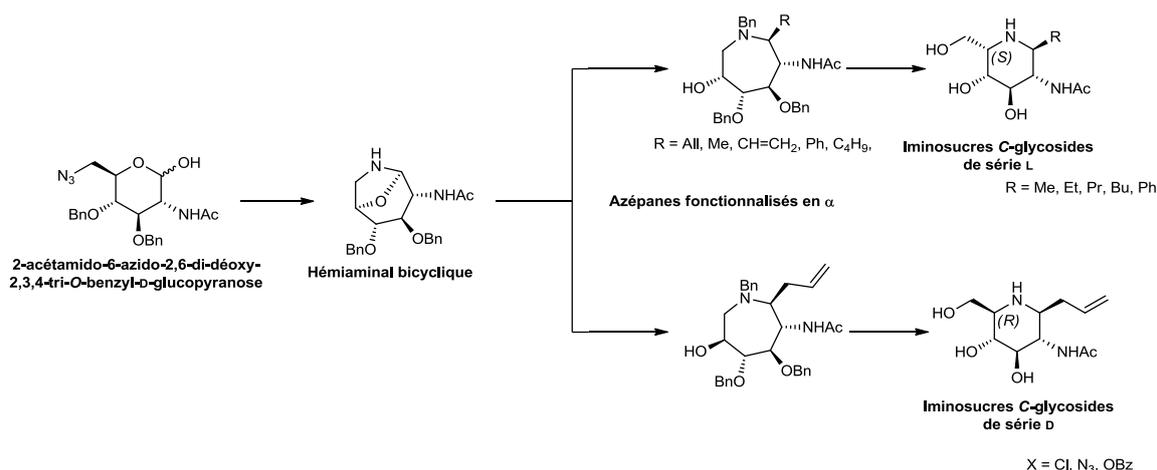
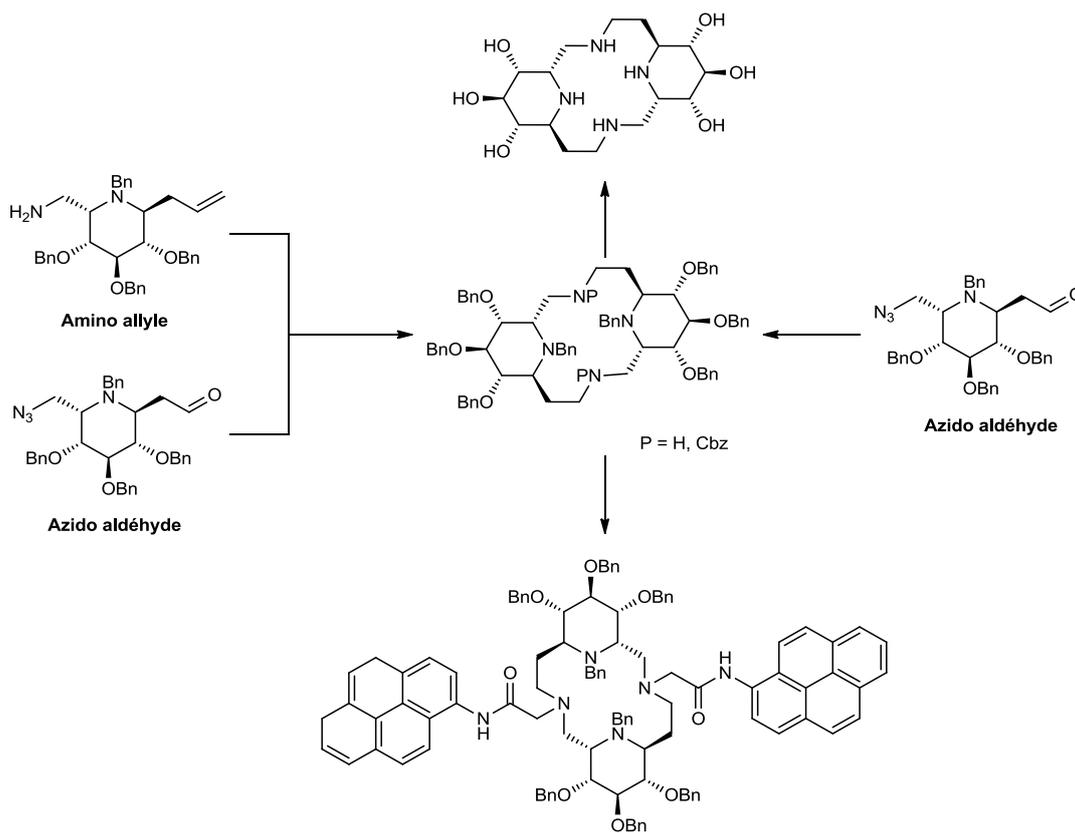


Schéma 141

Le but de la dernière partie a été de concevoir de nouveaux macrocycles tétra-aminés basés sur un motif iminosucre. Pour cela, Les iminosucres C-glycosidés obtenus en série glucose ont été utilisés. Ce projet ouvre la voie à de nouvelles applications, dans le domaine de la catalyse et de la reconnaissance moléculaire, pour les iminosucres, qui n'ont jusqu'alors été utilisés que dans des applications biologiques. Afin d'accéder à ces nouvelles structures, deux voies de synthèse ont été explorées. La première, qui s'appuie sur les travaux réalisés par l'équipe du Pr Xie, sur la synthèse et les propriétés de chélation de sucre-aza-couronnes (SAC), repose sur une réaction de type Staudinger/Aza-Wittig permettant la macrocyclisation. Bien que l'iminosucre-aza-couronne soit accessible par cette méthode, les faibles rendements de macrocyclisation ont nécessité la mise en place d'une autre stratégie de synthèse. Cette nouvelle stratégie repose sur le couplage itératif d'un azidoaldéhyde et d'un aminoallyle. Le dimère, ainsi formé, a été fermé, *via* une réaction Staudinger/Aza-Wittig, et a permis d'obtenir l'ISAC attendu sans, pour autant, améliorer les rendements (Schéma 142).



Malgré les difficultés d'accès au macrocycle, des tests préliminaires de complexation ont pu être effectuées. Les tests de complexation du Zn (II), suivis par RMN, ont montré que la complexation du métal par le macrocycle est forte et que le complexe macrocycle-métal est stœchiométrique. L'insertion de fluorophores, de type pyrène, sur les ISACs, a permis d'effectuer des tests de complexation suivis par fluorimétrie. Ces tests ont montré une bonne affinité de l'ISAC pour le mercure par rapport à d'autres cations tels que l'argent, le cuivre ou le zinc. L'inversion de l'alcool présent sur l'azépane précurseur et l'introduction d'un aldéhyde plus court devrait permettre d'accéder à d'autres structures d'ISAC et d'étudier l'influence de ces paramètres sur la complexation.

Partie expérimentale

V. Matériel et méthode

A. Produits chimiques et solvants

Les réactifs et les solvants proviennent de différents fournisseurs, tels que Sigma-Aldrich, Flucka, Alfa aesar et Acros oragnics, et sont utilisés sans purification particulière.

Les solvants anhydres sont achetés chez Sigma-aldrich et Fluka sous septum et utilisés tels quels.

Certains solvants sont distillés, le tétrahydrofurane et l'éther sont distillés sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote et le dichlorométhane est distillé sur P₂O₅ sous atmosphère d'azote.

B. Purification et suivi de réaction

L'avancement des réactions et la pureté des produits sont contrôlés par chromatographie sur couche mince. Les plaques utilisées sont de type Macherey-Nagel (ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄).

La visualisation est effectuée par lumière UV (254 nm) et par révélateurs chimiques (solutions d'acide phosphomolybdique et d'acide sulfurique dans l'éthanol) suivi d'un chauffage par décapeur thermique.

Les produits sont purifiés par chromatographie flash sur colonne de silice (Macherey-Nagel 60, 14-40 µm) ou sur résine Amberlite 200[®]. La purification sur résine est effectuée selon la méthodologie suivante : la résine est lavée avec une solution de HCl 1 N puis lavée avec H₂O jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. Le produit est déposé en solution dans H₂O. La colonne est éluée avec H₂O. Le produit est décroché avec une solution de NH₄OH 2 M.

C. Analyse des composés

Les expériences RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F sont enregistrées, avec un appareil BRUKER 400 ADVANCE III plus, à respectivement 400 MHz, 100 MHz et 376 MHz. Les déplacements chimiques sont calibrés à l'aide du pic résiduel du solvant deutéré de référence (CDCl₃,

CD₃OCD₃ ou CD₃OD) et/ou de TMS comme référence interne. L'attribution est effectuée à l'aide d'expériences 1D (DEPT 135) et 2D (COSY et HSQC).

Les analyses spectrométriques basse résolutions sont réalisées sur un appareil de type LC-MS, Waters quadripôles 3100 avec une source combinée ESI et ESCI. Les composés, à une concentration de 10 mg.L⁻¹, sont solubilisés dans les solvants de qualité HPLC (MeOH et ACN) ou dans l'eau extra pure.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés par le Centre Régional de Mesure Physiques de l'Ouest (CRMPO), de l'université de Rennes I, sur un spectromètre de masse haute résolution MICROMASS ZABSPEC-TOF et VARIAN MAT311.

Les points de fusions (PF) sont déterminés avec un appareil BÜCHI Melting Point B-545.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ sont déterminés, après calcul, avec le polarimètre SHMIDT Polartronic HH8 à 20 °C. Le calcul nécessaire est le suivant : $[\alpha]_D = ([\alpha]_{D_{lue}} \times 100) / (c \times l)$ avec l la longueur de la cuve en décimètre (1 dm) et c la concentration de la solution en g.mL⁻¹.

VI. Procédures générales

Procédure A

Réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig : A une solution d'azidolactol dans le THF (0,08 M) est additionné PPh₃ supportée (3,2 mmol.g⁻¹ ; 1,5 éq.). Après 15 h à 40 °C, le milieu est filtré sur Célite® puis concentré sous atmosphère réduite.

Procédure B

Séquence "réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig puis fonctionnalisation en α de l'azote" : A une solution d'azidolactol dans le THF (0,08 M) est additionné PPh₃ supportée (3,2 mmol.g⁻¹ ; 1,5 éq.). Après 15 h à 40 °C, le milieu est filtré sur Célite® puis concentré sous atmosphère réduite. Le milieu repris dans le THF (0,15 M) est additionné goutte à goutte et à 0 °C à une solution d'organomagnésien (3 à 10 éq.). Après agitation sous azote à température ambiante, le milieu est versé sur NH₄Cl_{sat.} puis extrait deux fois avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite.

Procédure C

Séquence "réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, fonctionnalisation en α de l'azote puis protection par un groupement *tert*-butoxycarbonyle" : A une solution d'azidolactol dans le THF (0,08 M) est additionné PPh_3 supportée (3,2 mmol.g⁻¹ ; 1,5 éq.). Après 15 h à 40 °C, le milieu est filtré sur Célite® puis concentré sous atmosphère réduite. Le milieu repris dans le THF (0,15 M) est additionné goutte à goutte et à 0 °C à une solution d'organomagnésien (3 à 10 éq.). Après agitation sous azote à température ambiante, le milieu est versé sur $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. puis extrait deux fois avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans un mélange EtOAc/ H_2O (1:1 ; 0,05 M) puis sont ajoutés KHCO_3 (10 éq.) et Boc_2O (3 éq.). Après une nuit d'agitation à température ambiante, les phases sont séparées. Le milieu est extrait avec EtOAc, séché sur MgSO_4 , filtré puis concentré sous atmosphère réduite.

Procédure D

Réaction de Mitsunobu conduisant à la formation d'un ester : A une solution d'azépane dans le THF distillé (0,1 M) sont ajoutés PPh_3 (2 éq.) ; DEAD à 40 % dans le toluène (2 éq.) et $p\text{NO}_2\text{PhCOOH}$ (1,5 éq.). Après agitation à température ambiante le mélange est concentré sous atmosphère réduite.

Procédure E

Hydrolyse de l'ester : A une solution d'ester dans un mélange MeOH/THF (95:5 ; 0,03 M) est ajouté le K_2CO_3 (10 éq.). Après agitation à température ambiante, le milieu est concentré sous atmosphère réduite puis repris dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La phase organique est lavée avec H_2O . La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous atmosphère réduite.

Procédure F

Protection de l'amine par un groupement benzyle : A une solution de composé aminé dans le DMF (0,1 M) sont ajoutés le K_2CO_3 (3 éq.) puis BnBr (1,5 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec H_2O puis extrait avec Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite.

Procédure G

Hydrolyse des groupements benzyle : A une solution de composé benzylé dans le MeOH (0,03 M) est additionné Pd/C à 10 % en masse (50 % en masse), le palladium black (50 % en masse) et HCl 1 N (1 éq.). Le milieu est dégazé à l'azote puis à l'hydrogène. Après une nuit à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène, le milieu est filtré sur Célite[®] puis concentré sous atmosphère réduite.

Procédure H

Séquence "réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig, fonctionnalisation en α de l'azote puis protection par un groupement benzyle" : A une solution d'azidolactol dans le THF (0,08 M) est additionné PPh₃ supportée (3,2 mmol.g⁻¹ ; 1,5 éq.). Après 15 h à 40 °C, le milieu est filtré sur Célite[®] puis concentré sous atmosphère réduite. Le milieu repris dans le THF (0,15 M) est additionné goutte à goutte et à 0 °C à une solution d'organomagnésien (3 à 10 éq.). Après agitation sous azote à température ambiante, le milieu est versé sur NH₄Cl_{sat.} puis extrait deux fois avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans le DMF (0,1 M) puis sont ajoutés K₂CO₃ (3 éq.) et BnBr (1,5 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec H₂O puis extrait avec Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite.

Procédure I

Hydrolyse du groupement *tert*-butoxycarbone : A une solution d'amine protégée dans le CH₂Cl₂ (0,04 M) à 0 °C, est ajouté le TFA (10 % v/v). Après agitation à température ambiante, une solution de NaHCO_{3sat.} est ajoutée, puis le milieu est extrait avec CH₂Cl₂, séché sur MgSO₄, filtré puis concentré sous atmosphère réduite.

Procédure J

Hydrolyse du groupement *tert*-butoxycarbone suivie d'une benzylation : A une solution d'amine protégée dans le CH₂Cl₂ (0,04 M) à 0 °C, est ajouté le TFA (10 % v/v). Après agitation à température ambiante, une solution de NaHCO_{3sat.} est ajoutée, puis le milieu est extrait avec CH₂Cl₂, séché sur MgSO₄, filtré puis concentré sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans le DMF (0,1 M) sont ajoutés le K₂CO₃ (3 éq.) puis BnBr (1,5 éq.). Après

15 h d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec H₂O puis extrait avec Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite.

Procédure K

Isomérisation du cycle conduisant à l'insertion d'un atome de chlore : A une solution d'azépane dans CH₂Cl₂ (0,07 M) distillé, à 0 °C, sont ajoutés Et₃N (2 éq.) et MsCl (1,5 éq.). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu est concentré sous atmosphère réduite.

Procédure L

Réaction de Mistunobu conduisant à l'insertion d'un azoture : A une solution d'azépane dans le THF distillé (0,1 M), sont ajoutés PPh₃ (2 éq.), DEAD à 40 % dans le toluène (2 éq.) et DPPA (2 éq.). Après agitation à température ambiante le mélange est concentré sous atmosphère réduite.

Procédure M

Déprotection d'un éther d'allyle : Une solution du complexe 1,5-cyclooctadiène bis (méthylidiphénylphosphine) iridium (I) hexafluorophosphate (0,02 éq.) dans le THF fraîchement distillé (0,2 M) est dégazée sous argon puis sous hydrogène jusqu'à décoloration du milieu. La solution est à nouveau dégazée sous argon. Une solution du composé allylé dans le THF fraîchement distillé (0,2 M) est additionné goutte à goutte au milieu. Après 1 h d'agitation à température ambiante sous argon une solution de I₂ (2 éq.) dans un mélange THF/H₂O (4:1 ; 0,14 M) est additionné goutte à goutte. Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution de NaHSO₃ à 10 % est additionnée, puis le milieu est concentré sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans un mélange CH₂Cl₂/H₂O. La phase organique est lavée avec H₂O puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous atmosphère réduite.

Procédure N

Réaction de Mistunobu conduisant à la formation de l'alcool : A une solution d'azépane dans le THF distillé (0,1 M) sont ajoutés PPh₃ (2 éq.), DEAD à 40 % dans le toluène (2 éq.) et *p*NO₂PhCOOH (1,5 éq.). Après agitation à température ambiante le mélange est concentré sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans un mélange MeOH/THF (95:5 ; 0,03 M)

puis est ajouté le K_2CO_3 (10 éq.). Après agitation à température ambiante, le milieu est concentré sous atmosphère réduite puis repris dans un mélange CH_2Cl_2/H_2O . La phase organique est lavée avec H_2O . La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous atmosphère réduite.

Procédure O

Isomérisation du cycle en présence de TFAA : A une solution d'azépane dans le toluène anhydre (0,1 M) à 0 °C, sont ajoutés Et_3N (2 éq.) puis TFAA (1,5 éq.). Le milieu est maintenu à reflux du toluène pendant 4 h. Après retour à température ambiante, une solution de NaOH à 10 % est ajoutée. Après 1 h d'agitation à température ambiante le milieu est lavé avec H_2O extrait avec EtOAc, séché sur $MgSO_4$, filtré puis concentré sous atmosphère réduite.

Procédure P

Addition d'organomagnésien suivi de la protection de l'amine par un groupement benzyle : Le composé, solubilisé dans THF (0,15 M) est additionné goutte à goutte et à 0 °C à une solution d'organomagnésien (3 à 10 éq.). Après agitation sous azote à température ambiante, le milieu est versé sur $NH_4Cl_{sat.}$ puis extrait deux fois avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans le DMF (0,1 M) puis sont ajoutés K_2CO_3 (3 éq.) et BnBr (1,5 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec H_2O puis extrait avec Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite.

Procédure Q

Protection d'une amine par un groupement benzyloxycarbonyle : A une solution de composé aminé dans un mélange EtOAc/ H_2O (1:1 ; 0,05 M) sont ajoutés le $KHCO_3$ (10 éq.) puis le CbzCl (3 éq.). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec H_2O , extrait avec EtOAc, séché sur $MgSO_4$, filtré puis concentré sous atmosphère réduite.

VII. Produits synthétisés

Les différentes molécules obtenues au cours de ce travail sont caractérisées suivant la numérotation suivante :

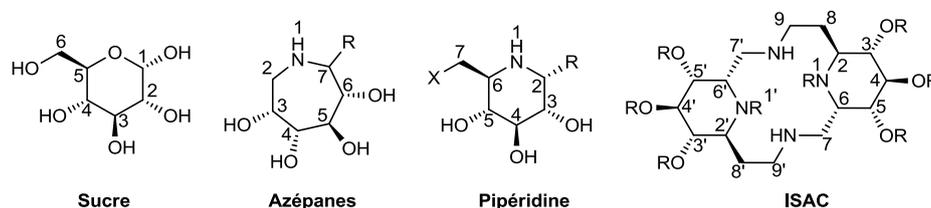
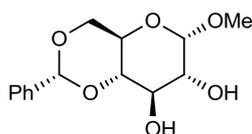


Figure 79 : numérotation des produits obtenus

1. Chapitre 1 : Synthèse d'iminosucres *C-glycosides*

4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside de méthyle **1**²⁰⁶



1

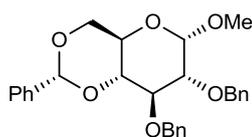
Formule brute : $C_{14}H_{18}O_6$

A une solution d' α -D-glucopyranoside de méthyle (20,0 g ; 103 mmol) dans MeCN anhydre (100 mL) sont ajoutés le CSA (3,1 g ; 13,4 mmol ; 0,13 éq.) et le 1,1-diméthoxy-2-phényléthane (31 mL ; 206 mmol ; 2 éq.). Après 3 h d'agitation à 85 °C, Et_3N (6 mL) est ajoutée et le mélange est agité pendant 30 min. Le milieu est concentré sous atmosphère réduite puis repris dans 100 mL de CH_2Cl_2 et 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite quatre fois avec 50 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec 100 mL $NaCl_{sat.}$, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous atmosphère réduite. Le composé **1** est obtenu après précipitation dans un mélange Et_2O/EP sous forme d'un solide blanc (21,3 g ; 73 %).

$R_f = 0,4$ (EtOAc/MeOH : 9:1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : $\delta = 7,38-7,26$ (m, 2H, CH_{Ar}) ; 7,35 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 5,50 (s, 1H, H_7) ; 4,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, H_1) ; 4,30 (dd, $J = 9,9, 4,2$ Hz, 1H, H_6) ; 3,90 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_3) ; 3,84-3,79 (m, 1H, H_5) ; 3,75 (dd, $J = 3,9, 9,9$ Hz, 1H, H_6) ; 3,65 (dd, 1H, H_2) ; 3,50 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H, H_4) ; 3,48 (s, 3H, CH_{3OMe}).

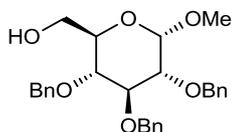
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : $\delta = 137,2$ (Cq_{Ar}) ; 129,9, 129,4, 129,1, 128,5, 126,4 (CH_{Ar}) ; 102,1 (C_7) ; 99,9 (C_1) ; 81,0 (C_4) ; 73,1 (C_2) ; 72,0 (C_3) ; 69,1 (C_6) ; 62,5 (C_5) ; 55,7 (CH_{3OMe}).

2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucoopyranoside de méthyle **2**²⁰⁷**2**Formule brute : C₂₈H₃₀O₆

A une solution de **1** (21,3 g ; 75,4 mmol) dans le DMF (100 mL) est ajouté par portions NaH à 60 % (7,5 g ; 188 mmol ; 2,5 éq.). Après 10 min d'agitation, le milieu est réfrigéré à 0 °C puis BnBr est ajouté (23 mL ; 188 mmol ; 2,5 éq.). Après 15 h d'agitation sous atmosphère d'azote, le milieu est réfrigéré à 0 °C et le MeOH (50 mL) est ajouté. Après quelques minutes d'agitation, Le milieu est concentré sous atmosphère réduite puis sont ajoutés 150 mL de CH₂Cl₂ et 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite quatre fois avec 50 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec 100 mL de NaCl_{sat.} puis séchée sur MgSO₄. Le composé **2** est obtenu après précipitation dans un mélange Et₂O/EP sous forme d'un solide blanc (26,2 g ; 75 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,37-7,21 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,55 (s, 1H, H₇) ; 4,88 (ABq, J = 11,3 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,86 (d, J = 12,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,70 (d, J = 12,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H₁) ; 4,27 (dd, J = 4,7, 10,1 Hz, 1H, H_{6b}) ; 4,05 (t, J = 9,2 Hz, 1H, H₃) ; 3,82 (dd, J = 9,3, 4,7 Hz, 1H, H₅) ; 3,71 (dd, J = 10,3, 10,1 Hz, 1H, H_{6b}) ; 3,60 (t, J = 9,3 Hz, 1H, H₄) ; 3,56 (dd, J = 3,7, 9,2 Hz, 1H, H₂) ; 3,40 (s, 3H, CH_{3OMe}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,8, 138,3, 137,5 (Cq_{Ar}) ; 129,1, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7, 126,2 (CH_{Ar}) ; 101,4 (C₇) ; 99,4 (C₁) ; 82,3 (C₄) ; 79,3 (C₂) ; 78,7 (C₃) ; 75,5, 73,9 (OCH₂Ph) ; 69,2 (C₆) ; 62,5 (C₅) ; 55,5 (CH_{3OMe}).

2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucoopyranoside de méthyle **3**⁹²**3**Formule brute : C₂₈H₃₂O₆

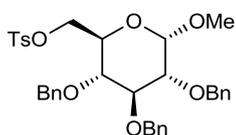
A une solution de **2** (13,3 g ; 28,7 mmol) dans un mélange CH₂Cl₂/Et₂O (1:1 ; 200 mL, solvants distillés) et réfrigéré à 0 °C, LiAlH₄ (5,0 g ; 0,13 mol ; 4,7 éq.) est ajouté par portions. Le milieu est chauffé à 40 °C et une solution de AlCl₃ (15,0 g ; 0,11 mol ; 4 éq.) dans Et₂O (50 mL) est additionnée goutte à goutte. Après 4 h d'agitation à 40 °C le milieu est réfrigéré à 0 °C et EtOAc est ajouté par portions (100 mL) puis l'eau est ajoutée doucement jusqu'à prise en masse de la suspension. Le mélange est filtré et Le filtrat est lavé deux fois avec 100 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite avec 100 mL d'EtOAc. Les phases organiques réunies

sont lavées avec 50 mL de NaCl_{sat.}, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **3** est obtenu après précipitation dans l'EP sous forme d'un solide blanc (12,0 g ; 90 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,40-7,20 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,00 (d, J = 11 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,90 (d, J = 11 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,85 (d, J = 11 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,81 (d, J = 12 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,68 (d, J = 12 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,66 (d, J = 11 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H₁) ; 4,01 (t, J = 9,5 Hz, 1H, H₃) ; 3,80-3,68 (m, 2H, H₆) ; 3,66-3,62 (m, 1H, H₅) ; 3,55-3,52 (m, 1H, H₄) ; 3,52-3,48 (m, 1H, H₂) ; 3,38 (s, 3H, CH_{3OMe}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,6, 138,0, 137,9 (Cq_{Ar}) ; 128,3, 128,2, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,5 (CH_{Ar}) ; 98,0 (C₁) ; 81,8 (C₃) ; 79,8 (C₂) ; 77,2 (C₄) ; 75,6, 74,9, 73,3 (OCH₂Ph) ; 70,6 (C₅) ; 61,6 (C₆) ; 55,0 (CH_{3OMe}).

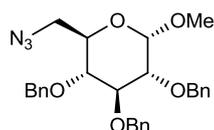
2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-tosyl- α -D-glucopyranoside de méthyle **4**⁹³

**4**Formule brute : C₃₅H₃₈O₈S

A une solution de **3** (12,5 g ; 26,8 mmol) dans la pyridine (100 mL) réfrigérée à 0 °C, TsCl (14,8 g ; 77,8 mmol ; 2,9 éq.) est additionné par portions. Après 15 h sous agitation à température ambiante 100 mL d'eau et 100 mL d'EtOAc sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 50 mL d'EtOAc, les phases organiques réunies sont lavées deux fois avec HCl 1 N (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le produit **4** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2) sous forme d'une huile incolore (14,2 g ; 85 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,35-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,26-7,13 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 4,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,77 (d, J = 12,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,63 (d, J = 12,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H₁) ; 4,43 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,22-4,15 (m, 2H, H₆) ; 3,95 (t, J = 9,2 Hz, H₃) ; 3,77-3,73 (m, 1H, H₅) ; 3,49-3,41 (m, 2H, H₂, H₄) ; 3,31 (s, 3H, CH_{3OMe}) ; 2,40 (s, 3H, CH_{3Ts}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 144,9, 138,6, 138,0, 137,8, 132,9 (Cq_{Ar}) ; 129,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,7 (CH_{Ar}) ; 98,1 (C₁) ; 81,9 (C₃) ; 79,8 (C₂) ; 77,0 (C₄) ; 75,8, 75,0, 73,5 (OCH₂Ph) ; 68,7 (C₆) ; 68,6 (C₅) ; 55,4 (CH_{3OMe}) ; 21,7 (CH_{3Ts}).

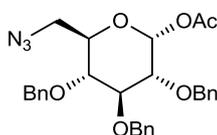
6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside de méthyle **5**⁹³

5
Formule brute : $C_{28}H_{31}N_3O_5$

A une solution de **4** (69,9 g ; 113 mmol) dans le DMF (400 mL) est ajouté NaN_3 (11 g ; 170 mmol ; 1,5 éq.). Après 4 h sous agitation à 90 °C, 500 mL d'EtOAc et 500 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 300 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont lavées avec 200 mL de $NaCl_{sat.}$, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **5** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile orangée (92,5 g ; 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,30-7,25 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,77-4,64 (m, 2H, OCH_2Ph) ; 4,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_1) ; 4,58 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,90 (t, J = 9,2 Hz, H_3) ; 3,80-3,75 (m, 1H, H_5) ; 3,54 (dd, J = 3,5, 9,7 Hz, 1H, H_2) ; 3,47-3,41 (m, 2H, H_{6a} , H_4) ; 3,40 (s, 3H, CH_{3OMe}) ; 3,30 (dd, J = 5,8, 12 Hz, 1H, H_{6b}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,7, 138,1, 138,0 (C_{qAr}) ; 128,58, 128,52, 128,2, 128,05, 128,02, 127,8 (CH_{Ar}) ; 98,1 (C_1) ; 81,9 (C_3) ; 80,0 (C_2) ; 77,5 (C_4) ; 75,8, 75,2, 73,5 (OCH_2Ph) ; 70,0 (C_5) ; 55,4 (CH_{3OMe}) ; 51,4 (C_6).

6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside d'acétate **6**⁹⁴

6
Formule brute : $C_{29}H_{31}N_3O_6$

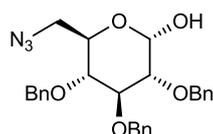
A une solution de **5** (19,5 g ; 39,8 mmol) dans le CH_2Cl_2 (200 mL), réfrigérée à 0 °C, sont ajoutés Ac_2O (27 mL ; 279 mmol ; 7 éq.) et $H_2SO_{4conc.}$ (1 mL ; 19,9 mmol ; 0,5 éq.). Après consommation totale du composé **5** des morceaux de glace puis 150 mL de $NaHCO_{3sat.}$ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 50 mL d'EtOAc. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL de $NaCl_{sat.}$, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite pour donner le composé **6** sous forme d'une huile orangée (22,2 g ; quant.). Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,35-7,25 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,35 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H_1) ; 4,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,65 (d, J = 11 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,62 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,95 (t, J = 9,3 Hz, 1H, H_3) ; 3,92-3,87 (m,

1H, H_5) ; 3,69 (dd, $J = 3,6, 9,6$ Hz, 1H, H_4) ; 3,62-3,52 (m, 2H, H_2, H_{6a}) ; 3,37 (dd, $J = 8,0, 16,0$ Hz, 1H, H_{6b}) ; 2,15 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 169,4$ (CO) ; 138,5, 137,8, 137,6 (C_{qAr}) ; 128,7, 128,6, 128,5, 122,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8 (CH_{Ar}) ; 89,7 (C_1) ; 81,5 (C_3) ; 79,0 (C_2) ; 77,5 (C_4) ; 75,8, 75,5, 73,4 (OCH_2Ph) ; 72,4 (C_5) ; 51,0 (C_6) ; 21,2 (CH_{3Ac}).

6-azido-6-désoxy-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose **7**⁹⁴



7
Formule brute : C₂₇H₂₉N₃O₅

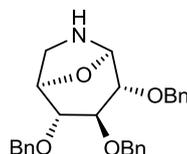
A une solution du composé **6** (22,2 g) dans le MeOH anhydre (170 mL) est ajouté un grain de sodium métallique. Après 30 min sous agitation à température ambiante, la résine Amberlist 15[®] est ajoutée puis le milieu est maintenu sous agitation jusqu'à pH = 7. Le milieu est filtré, concentré sous atmosphère réduite, repris dans l'Et₂O, filtré à nouveau puis Le filtrat est concentré sous atmosphère réduite. Le composé **7** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1 à 8:2) sous forme d'un solide blanc (13,1 g ; 70 %).

$R_f = 0,46$ (EP/EtOAc : 8:2)

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7,32$ -7,24 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,21 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H_1) ; 4,95 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,84 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,74 (ABq, $J = 11,8$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,60 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,07-4,03 (m, 1H, H_5) ; 3,97 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H_3) ; 3,57 (dd, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 1H, H_2) ; 3,51 (m, 2H, H_4, H_{6a}) ; 3,34 (m, 1H, H_{6b}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 138,0, 137,8, 137,8$ (C_{qAr}) ; 128,7, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,1 (CH_{Ar}) ; 91,27 (C_1) ; 81,6 (C_3) ; 80,2 (C_2) ; 78,2 (C_4) ; 75,8, 75,3, 73,5 (OCH_2Ph) ; 70,2 (C_5) ; 51,4 (C_6).

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-8-oxa-1-aza-bicyclo[3.2.1]octane **8**⁹⁶



8
Formule brute : C₂₇H₂₉NO₄

L'azidolactol **7** (4,0 g ; 8,4 mmol) est traité selon la Procédure A. Le composé **8** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc : 100 %) sous forme d'une huile incolore (2,2 g ; 62 %).

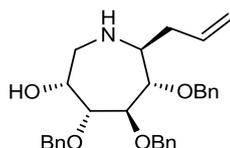
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 7,35-7,23 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,06 (s, 1H, H_7) ; 4,57-4,43 (m, 5H, OCH_2Ph , H_3) ; 4,43 (sl, 2H, OCH_2Ph) ; 3,57 (sl, 1H, H_5) ; 3,31 (sl, 1H, H_6) ; 3,25 (sl, 1H, H_4) ; 3,08-2,98 (m, 2H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 138,3, 138,2, 138,0 (C_{qAr}) ; 128,6, 128,5, 128,5, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8 (CH_{Ar}) ; 88,7 (C_7) ; 77,7 (C_6) ; 77,3 (C_4) ; 75,9 (C_5) ; 73,9 (C_3) ; 72,1, 71,5, 71,0 (OCH_2Ph) ; 45,9 (C_2).

$[\alpha]_D = +32,5$ (c 0,4 ; CH_2Cl_2)

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 432,2175 ; trouvée : 432,2182.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépan-3-ol **9**¹⁰³



9

Formule brute : $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_4$

L'azidolactol **7** (3,7 g ; 7,9 mmol) est traité avec AlMgCl (2 M dans THF ; 78,9 mmol) selon la Procédure B. Le composé **9** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 80:20 à 90:10) sous forme d'une huile jaune (2,3 g ; 58 % ; 2 étapes).

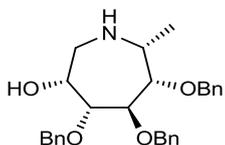
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 7,31-7,23 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,81-5,70 (m, 1H, H_9) ; 5,08-5,04 (m, 2H, H_{10}) ; 4,72 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,64 (ABq, $J = 11,9$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,55 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,45 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,37 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,04-4,03 (m, 1H, H_3) ; 3,99 (dd, $J = 2,8, 7,0$ Hz, 1H, H_5) ; 3,88 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H, H_4) ; 3,30 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H, H_6) ; 3,10 (dd, $J = 5,0, 13,2$ Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,93 (td, $J = 8,5, 3,6$ Hz, 1H, H_7) ; 2,72 (dd, $J = 9,1, 13,2$ Hz, 1H, H_{2b}) ; 2,557-2,51 (m, 1H, H_{8a}) ; 2,09-1,92 (m, 1H, H_{8b}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 138,3, 138,2, 137,9 (C_{qAr}) ; 135,7 (C_9) ; 128,6-127,7 (CH_{Ar}) ; 117,8 (C_{10}) ; 85,4 (C_6) ; 82,3 (C_4) ; 78,5 (C_5) ; 73,1, 72,9, 72,8 (OCH_2Ph) ; 69,9 (C_3) ; 60,4 (C_7) ; 50,7 (C_2) ; 37,7 (C_8).

$[\alpha]_D = -15$ (c 1,2, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 474,2644 ; trouvée : 474,2636.

(3R,4R,5R,6S,7R)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-méthylazépan-3-ol **10**¹⁰³



10

Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$

L'azidolactol **7** (200 mg ; 0,42 mmol) est traité avec MeMgBr (3 M dans Et_2O ; 4,2 mmol) selon la Procédure B. Le composé **10** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/MeOH : 95:5 à 80:20) sous forme d'une huile incolore (70 mg ; 37 % ; 2 étapes).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 7,34-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,72 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,69 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,63 (ABq, $J = 11,5$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,59 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,37 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H,

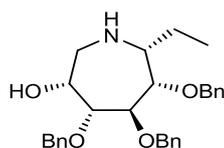
OCH_2Ph) ; 3,97 (dl, $J = 4,3$ Hz, 1H, H_3) ; 3,93 (dd, $J = 6,3, 2,2$ Hz, 1H, H_5) ; 3,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, H_4) ; 3,39 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H_6) ; 3,09 (dd, $J = 14,7, 4,3$ Hz, 1H, H_2) ; 2,96 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, H_7) ; 2,74 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H, H_2) ; 1,06 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 100 MHz): $\delta = 138,4, 138,1, 136,5$ (C_{qAr}) ; 128,9, 128,7, 128,6, 128,6, 128,5, 128,1, 128,0, 127,8 (CH_{Ar}) ; 87,1 (C_4) ; 82,2 (C_5) ; 81,4 (C_6) 73,3, 72,3 (OCH_2Ph) ; 71,7 (C_3) ; 51,9 (C_2, C_7) ; 22,6 (CH_3).

$[\alpha]_D = -6,2$ (c 0,6, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour : $C_{28}H_{34}NO_4$: 448,2488 ; trouvée : 448,2466.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-éthylazépan-3-ol **11**¹⁰³



11

Formule brute : $C_{29}H_{35}NO_4$

L'azidolactol **7** (200 mg ; 0,42 mmol) est traité avec EtMgBr (1 M dans THF ; 4,2 mmol) selon la Procédure B. Le composé **11** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/MeOH : 90:10) sous forme d'une huile jaune pâle (95 mg ; 49 % ; 2 étapes).

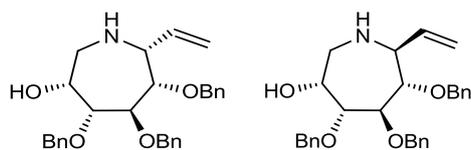
RMN 1H (CDCl $_3$, 400 MHz): $\delta = 7,41-7,26$ (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,67 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,66 (ABq, $J = 11,7$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,63 (ABq, $J = 11,5$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,36 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,97 (dl, $J = 3,8$ Hz, 1H, H_3) ; 3,94 (dd, $J = 6,2, 2,1$ Hz, 1H, H_5) ; 3,68 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H, H_4) ; 3,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_6) ; 3,13 (dd, $J = 14,7, 4,6$ Hz, 1H, H_2) ; 2,74 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H, H_2) ; 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H_7) ; 1,47-1,42 (m, 1H, CH_{2Et}) ; 1,31-1,23 (m, 1H, CH_{2Et}) ; 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_{3Et}).

RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 100 MHz): $\delta = 138,4, 138,1, 136,6$ (C_{qAr}) ; 128,7, 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7 (CH_{Ar}) ; 87,3 (C_4) ; 82,1 (C_5) ; 79,0 (C_6) 73,3, 72,8, 72,3 (OCH_2Ph) ; 72,0 (C_3) ; 58,2 (C_7) ; 52,3 (C_2) ; 28,9 (CH_{2Et}) ; 11,3 (CH_{3Et}).

$[\alpha]_D = -2,1$ (c 1,2, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{29}H_{36}NO_4$: 462,2644 ; trouvée : 462,2647.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-vinylazépan-3-ol **12** et (3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-vinylazépan-3-ol **13**¹⁰³



12

13

Formule brute : $C_{29}H_{33}NO_4$

L'azidolactol **7** (200 mg ; 0,42 mmol) est traité avec $CH_2CHMgBr$ (1 M dans THF ; 4,2 mmol) selon la Procédure B. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 80:20 à 90:10)

permet d'obtenir le composé **12** sous forme d'une huile incolore (49 mg ; 25 % ; 2 étapes) et le composé **13** sous forme d'une huile incolore (24 mg ; 12 % ; 2 étapes).

Composé 12 :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36-7,28 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,80-5,72 (m, 1H, CH_{Vinyl}) ; 5,23 (dt, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 5,07 (dt, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 4,72 (d, J = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,64 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,62 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61 (d, J = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,54 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,11-3,97 (m, 1H, H₃) ; 3,93 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H, H₄) ; 3,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H₆) ; 3,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H₇) ; 3,18 (dd, J = 4,5, 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,78 (d, J = 14,8 Hz, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 140,1 (CH_{Vinyl}) ; 138,2, 137,9, 136,4 (Cq_{Ar}) ; 128,6, 128,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,0, 128,9, 128,9, 127,6 (CH_{Ar}) ; 114,8 (CH_{2Vinyl}) ; 86,9 (C₄) ; 82,5 (C₅) ; 80,5 (C₆) ; 73,2, 73,1, 72,2 (OCH₂Ph) ; 71,7 (C₃) ; 58,3 (C₇) ; 51,6 (C₂).

[α]_D = + 13,6 (c 1,2, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₂₉H₃₄NO₄ : 460,2488 ; Trouvée : 460,2477.

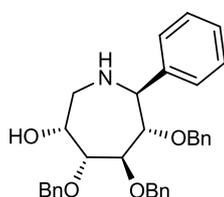
Composé 13 :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36-7,25 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,95 (ddd, J = 17,3, 10,7, 4,4 Hz, 1H, CH_{Vinyl}) ; 5,31 (dt, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 5,16 (dt, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 4,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,63 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 4,58 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,50 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,24-4,11 (m, 1H, H₃) ; 3,99 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H, H₅) ; 3,82 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,55 (m, 1H, H₇) ; 3,39 (dd, J = 8,4, 3,5 Hz, 1H, H₆) ; 3,12 (dd, J = 13,7, 4,5 Hz, 1H, H₂) ; 2,82 (dd, J = 13,7, 8,4 Hz, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,3, 138,2, 138,2, 138,0 (Cq_{Ar}, CH_{Vinyl}) ; 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 127,9, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,0 (CH_{Ar}) ; 116,0 (CH_{2Vinyl}) ; 84,8 (C₆) ; 82,8 (C₄) ; 79,8 (C₅) ; 73,4, 73,2, 73,1 (OCH₂Ph) ; 70,2 (C₃) ; 62,9 (C₇) ; 49,6 (C₂).

[α]_D = - 11,7 (c 0,4, CH₂Cl₂).

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-phénylazépan-3-ol **14**¹⁰³



14

Formule brute : C₃₃H₃₅NO₄

L'azidolactol **7** (200 mg ; 0,42 mmol) est traité avec PhMgBr (2,8 M dans THF ; 4,2 mmol) selon la Procédure B. Le composé **14** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/EP : 60:40 à 90:10) sous forme d'une huile incolore (75 mg ; 35 % ; 2 étapes).

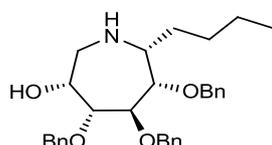
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 7,45-7,17 (m, 18H, CH_{Ar}) ; 6,87-6,85 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 4,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,66 (ABq, J = 11,8 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,48 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,25 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,23-4,18 (m, 1H, H_3) ; 4,10 (dd, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H, H_5) ; 4,00 (dd, J = 2,7, 7,3 Hz, 1H, H_4) ; 3,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H_7) ; 3,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,66 (dd, J = 9,5, 3,6 Hz, 1H, H_6) ; 3,30 (dd, J = 13,0, 3,2 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,88 (dd, J = 13,0, 9,8 Hz, 1H, H_{2b}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 144,3, 138,2, 138,2, 138,1 (C_{qAr}) ; 128,5, 128,4, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,5, 127,4, 127,3 (CH_{Ar}) ; 87,9 (C_6) ; 81,2 (C_4) ; 78,8 (C_5) ; 73,3, 73,2 (OCH_2Ph) ; 69,6 (C_3) ; 67,6 (C_7) ; 52,3 (C_2).

$[\alpha]_D = -11$ (c 0,5, MeOH)

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 510,2644 ; Trouvée : 510,2619

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-butylazépan-3-ol **15**¹⁰³



15

Formule brute : $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_4$

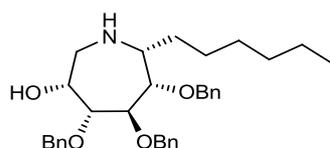
L'azidolactol **7** (147 mg ; 0,31 mmol) est traité avec *n*-BuMgCl (2 M dans Et_2O ; 3,1 mmol) selon la Procédure B. Le composé **15** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/EP : 80:20) sous forme d'une huile jaune clair (58 mg ; 38 % ; 2 étapes).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 7,40-7,27 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,76-4,69 (m, 3H, OCH_2Ph) ; 4,64-4,61 (m, 2H, OCH_2Ph) ; 4,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,99-3,96 (m, 1H, H_3) ; 3,98 (dd, J = 2,0, 6,2 Hz, 1H, H_5) ; 3,70 (dd, J = 1,5, 6,4 Hz, 1H, H_4) ; 3,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_6) ; 3,14 (dd, J = 4,5, 14,8 Hz, 1H, H_2) ; 2,76 (d, J = 14,8 Hz, 1H, H_2) ; 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 1H, H_7) ; 1,42-1,09 (m, 6H, $3\text{CH}_{2n\text{Bu}}$) ; 0,85 (t, J = 8,0 Hz, 3H, $\text{CH}_{3n\text{Bu}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 138,0, 137,8, 136,5 (C_{qAr}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7 (CH_{Ar}) ; 87,3 (C_4) ; 82,2 (C_5) ; 79,0 (C_6) ; 73,1, 72,7, 72,6 (OCH_2Ph) ; 71,98 (C_3) ; 56,3 (C_7) ; 52,3 (C_2) ; 35,6, 28,8, 22,5 ($3\text{CH}_{2n\text{Bu}}$) ; 14,0 ($\text{CH}_{3n\text{Bu}}$).

$[\alpha]_D = -16$ (c 1,1, CH_3OH).

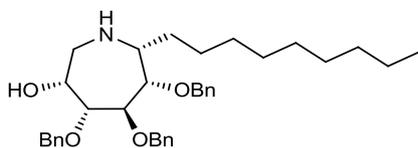
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: 490,2957 ; Trouvée : 490,2944

(3R,4R,5R,6S,7R)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-hexylazépan-3-ol **16**¹⁰³**16**Formule brute : C₃₃H₄₃NO₄

L'azidolactol **7** (257 mg ; 0,54 mmol) est traité avec C₆H₁₃MgCl (2 M dans THF ; 5,4 mmol) selon la Procédure B. Le composé **16** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/EP : 1:1) sous forme d'une huile jaune claire (99 mg ; 35 % ; 2 étapes).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,35-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,74-4,67 (m, 3H, OCH₂Ph) ; 4,62-4,58 (m, 2H, OCH₂Ph) ; 4,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,13-4,11 (m, 1H, H₃) ; 3,94 (dd, J = 6,3, 2,0 Hz, 1H, H₅) ; 3,69 (dd, J = 6,3, 1,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H₆) ; 3,12 (dd, J = 14,8, 4,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,72 (d, J = 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,65 (t, J = 6,7 Hz, 1H, H₇) ; 1,40-1,10 (m, 10H, 5CH₂Hex) ; 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH₃Hex).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,1, 138,0, 136,5 (Cq_{Ar}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,4, 127,7 (CH_{Ar}) ; 87,4 (C₄) ; 82,2 (C₅) ; 79,1 (C₆) ; 73,2, 72,7, 72,2 (OCH₂Ph) ; 72,0 (C₃) ; 56,4 (C₇) ; 52,3 (C₂) ; 36,3, 31,8, 29,3, 26,7, 22,6 (5CH₂Hex) ; 14,1 (CH₃Hex).

[α]_D = - 21 (c 2,0, CH₃OH)**HRMS (ESI) m/z** : [M+H]⁺ calculée pour C₃₃H₄₄NO₄ : 518,3270 ; trouvée : 518,3280.*(3R,4R,5R,6S,7R)*-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-nonylazépan-3-ol **17**¹⁰³**17**Formule brute : C₃₆H₄₉NO₄

L'azidolactol **7** (114 mg ; 0,24 mmol) est traité avec C₉H₁₉MgBr (1 M dans Et₂O ; 2,4 mmol) selon la Procédure B. Le composé **17** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/EP : 1:1) sous forme d'une huile incolore (47 mg ; 35 % ; 2 étapes).

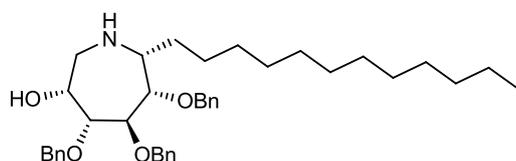
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,39-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,68 (d, J = 11,1 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,67 (ABq, J = 11,6 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 3,97-3,93 (m, 1H, H₃) ; 3,94 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,69 (dd, J = 6,2, 1,2 Hz, 1H, H₄) ; 3,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H₆) ; 3,11 (dd, J = 4,8, 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,74 (d, J = 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,65 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H₇) ; 1,28-1,20 (m, 16H, 8CH₂Nonyl) ; 0,85 (t, J = 13,9 Hz, 3H, CH₃Nonyl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,5, 138,1, 136,6 (Cq_{Ar}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7 (CH_{Ar}) ; 87,3 (C₄) ; 82,2 (C₅) ; 79,1 (C₆) ; 73,3, 72,8, 72,4 (OCH₂Ph) ; 72,0 (C₃) ; 56,5 (C₇) ; 52,3 (C₂) ; 36,0, 32,0, 29,7, 29,7, 29,6, 29,5, 26,8, 22,8 (8CH₂Nonyl) ; 14,2 (CH₃Nonyl).

[α]_D = - 5 (c 0,9, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₃₆H₅₀NO₄ : 560,3739 ; trouvée : 560,3585.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-dodécylazépan-3-ol **18**¹⁰³

**18**Formule brute : C₃₉H₅₅NO₄

L'azidolactol **7** (105 mg ; 0,22 mmol) est traité avec C₁₂H₂₅MgBr (1 M dans Et₂O ; 2,2 mmol) selon la Procédure B. Le composé **18** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/EP : 1:1) sous forme d'une huile incolore (59 mg ; 45 % ; 2 étapes).

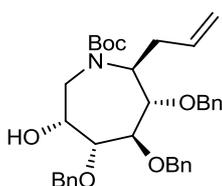
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,35-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,68 (d, J = 11,4 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,66 (ABq, J = 11,6 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 3,96-3,93 (m, 1H, H₃) ; 3,94 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H, H₅) ; 3,68 (dd, J = 6,2, 1,2 Hz, 1H, H₄) ; 3,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H₆) ; 3,12 (dd, J = 4,7, 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,73 (d, J = 14,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,67 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H₇) ; 1,30-1,16 (m, 22H, 11CH₂Dodécyl) ; 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 3H, CH₃Dodécyl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,4, 138,2, 136,6 (Cq_{Ar}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7 (CH_{Ar}) ; 87,3 (C₄) ; 82,2 (C₅) ; 79,0 (C₆) ; 73,3, 72,2, 72,4 (OCH₂Ph) ; 71,9 (C₃) ; 56,5 (C₇) ; 52,3 (C₂) ; 35,9, 32,0, 29,7, 29,7, 29,6, 29,6, 29,5, 26,8, 22,8 (11CH₂Dodécyl) ; 14,3 (CH₃Dodécyl).

[α]_D = - 24 (c 1,2, MeOH)

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₉H₅₆NO₄ : 602,4209 ; trouvée : 602,4207.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-tert-Butyl-7-allyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **19**

**19**Formule brute : C₃₅H₄₃NO₆

L'azidolactol **7** (4,0 g ; 8,4 mmol) est traité avec AlIMgCl (1,7 M dans THF ; 84 mmol) selon la Procédure C. Le composé **19** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (2,3 g ; 48 % ; 3 étapes)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,23-7,16 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,74-5,60 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,02-4,92 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 4,68-4,34 (m, 6,5H, OCH₂Ph, 0,5H) ; 4,07-3,52 (m, 6,5H) ; 2,77 et 2,42 (2m, CH_{2AlI}) ; 1,33 et 1,29 (2s, 9H).

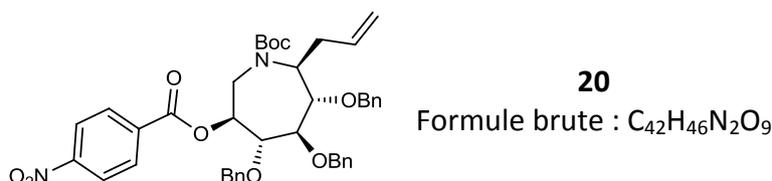
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = (présence de rotamères) 156,3, 156,1 (CO) ; 138,9, 138,2, 138,1, 137,9, 137,8 (Cq_{Ar}) ; 135,6, 135,1 (CH_{AlI}) ; 128,5, 128,4, 128,4, 128,2, 128,2, 128,2, 128,2, 128,0, 127,9, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8,

127,0 (CH_{Ar}) ; 117,1, 116,6, 114,5, 84,9, 81,3, 80,3, 80,0, 79,5, 73,1, 72,9, 72,8, 72,4, 67,9, 65,3, 62,9, 35,2, 34,1, 33,8, 32,7, 28,5, 28,4 (C)

$[\alpha]_D = -24,1$ (c 1,5, CH_2Cl_2)

HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calculée pour $C_{35}H_{43}NO_6Na$: 596,2988 ; trouvée : 596,2991.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*tert*-Butyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-7-allyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azepane-1-carboxylate **20**



L'azépane **19** (436 mg ; 0,76 mmol) est traité selon la Procédure D. Le composé **20** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'un solide blanc (514 mg ; 93 %).

PF = 115 °C

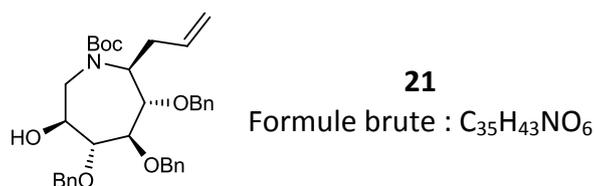
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 8,15-8,13 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 8,00-7,95 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 7,35-7,09 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,83-5,70 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,39-5,30 (m, 1H, H_3) ; 5,11-4,57 (m, 8H, CH_{2AlI} , OCH_2Ph) ; 4,30 (td, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 0,5H, H_2) ; 4,04 (td, $J = 8,9, 3,6$ Hz, 0,5H, H_2) ; 3,95-3,71 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_7) ; 3,47 et 3,44 (2t, $J = 8,9$ Hz, 1H, H_3) ; 2,96-2,86 (m, 1H, H_7) ; 2,61-2,55 (m, 1H, CH_{2AlI}) ; 2,30-2,20 (m, 1H, CH_{2AlI}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ = 163,2, 163,1 (CO) ; 154,8, 154,7 (CO) ; 150,42, 150,39, 138,3, 138,26, 138,19, 138,0, 138,9, 135,4, 135,3 (C_{qAr}) ; 134,6, 134,4 (CH_{AlI}) ; 130,7, 128,5, 128,3, 128,3, 128,2, 128,2, 128,1, 128,1, 127,0, 127,9, 127,7, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 123,4, 123,3 (CH_{Ar}) ; 117,7, 117,2 (CH_{2AlI}) ; 84,8, 84,5, 83,4, 83,2 (C_4 , C_5) ; 81,6, 81,5 (C_3) ; 76,2, 75,9, 75,6, 75,2 (OCH_2Ph) ; 73,9, 73,6 (C_6) ; 57,9, 56,8 (C_2) ; 42,1, 41,6 (C_7) ; 36,2, 36,1 (CH_{2AlI}) ; 28,3, 28,3 (CH_{3tBu})

$[\alpha]_D = +53$ (c 1, $CHCl_3$)

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{42}H_{47}N_2O_9$: 723,3282 ; trouvée : 723,3288.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*tert*-Butyl-7-allyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **21**



L'azépane **20** (535 mg ; 0,74 mmol) est traité selon la Procédure E. Le composé **21** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'un solide blanc (397 mg ; 93 %).

PF = 127-129 °C

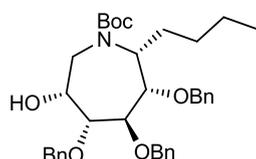
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,29-7,16 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,68-5,64 (m, 1H, CH_{All}) ; 4,97-4,44 (m, 8H, CH_{2All}, OCH₂Ph) ; 4,19-4,15 (m, 0,5H) ; 3,96 (td, J = 9,3, 6,0, 5H, H₂) ; 3,69-3,51 (m, 3H) ; 3,37-3,27 (m, 2H) ; 2,76-2,72 (m, 1H) ; 2,52-2,48 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,52-2,48 (m, 1H, CH_{2All}) ; 1,35 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 155,1 (CO) ; 138,8, 138,6, 138,55, 138,48, 138,44, 138,0 (Cq_{Ar}) ; 134,9, 134,7 (CH_{All}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7 (CH_{Ar}) ; 117,7, 117,2 (CH_{2All}) ; 87,7 (CH) ; 83,1 (CH) ; 82,9 (CH) ; 81,9 (CH) ; 81,8 (CH) ; 80,5 (C) ; 80,1 (C) ; 76,0 (CH₂) ; 75,8, 75,5, 74,9 (OCH₂Ph) ; 71,6, 71,1 (C₆) ; 58,2, 57,2 (C₂) ; 36,3, 36,0 (CH_{2All}) ; 28,5, 28,4 (CH₃).

[α]_D = + 30 (c 0,9, CHCl₃)

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₃₅H₄₄NO₆ : 564.3114 ; trouvée : 564.3116.

(3R,4R,5R,6S,7S)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-butyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate
22



22

Formule brute : C₃₆H₄₇NO₆

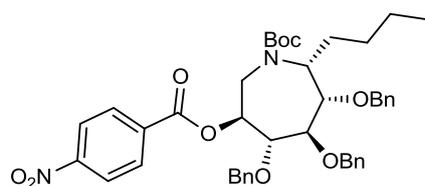
L'azidolactol **7** (1,0 g ; 2,1 mmol) est traité avec *n*-BuMgCl (2 M dans Et₂O ; 21 mmol) selon la Procédure C. Le composé **22** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 90:10) sous forme d'une huile incolore (498 mg ; 40 % ; 3 étapes).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,34-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,72-4,49 (m, 6H, OCH₂Ph) ; 4,44 (m, 1H, H₂) ; 4,30 (m, 1H, H₂) ; 4,19-3,84 (m, 3H, H₆, H₇, H₄) ; 3,72-3,68 (m, 1H, H₅) ; 3,57 (dd, J = 6,1, 4,1 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,53 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 0,5H, H_{3'}) ; 3,11 (m, 1H, H₇) ; 2,82 (m, 0,5H, H_{OH}) ; 2,60 (dl, J = 7,1 Hz, H_{OH}) ; 1,88-1,50 (m, 2H, CH_{2nBu}) ; 1,42 et 1,41 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,35-1,14 (m, 4H, CH_{2nBu}) ; 0,86 (m, 3H, CH_{3nBu}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 155,5, 155,1 (CO) ; 138,4, 138,3, 138,1, 138,0, 137,8, 137,4 (Cq_{Ar}) ; 128,5-127,7 (CH_{Ar}) ; 83,3, 83,2 (C₅) ; 82,9, 82,5 (C₃) ; 81,4, 80,7 (C₄) ; 80,1, 79,9 (CH_{2Boc}) ; 73,8, 73,6, 73,5, 73,3, 72,9, 72,7 (OCH₂Ph) ; 69,4, 69,0 (C₆) ; 54,7, 53,8 (C₂) ; 43,7, 43,2 (C₇) ; 28,4, 28,3 (CH_{3tBu}, CH₂) ; 26,4, 26,2, 22,5, 22,4 (CH₂) ; 14,0 (CH_{3nBu}).

[α]_D = - 9 (c 0,5, CHCl₃)

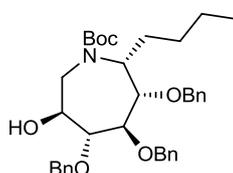
HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₃₆H₄₇NO₆ : 590,3482 ; trouvée : 590,3480.

(3R,4R,5R,6S,7S)-tert-butyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-butylazépane-1-carboxylate **23****23**Formule brute : C₄₃H₅₀N₂O₉

L'azépane **22** (492 mg ; 0,83 mmol) est traité selon la Procédure D. Le composé **23** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile incolore (561 mg ; 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 8,18-8,04 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 7,36-7,19 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,40 et 5,30 (2m, 1H, H₆, H_{6'}) ; 4,69-4,55 (m, 6,5H, OCH₂Ph, H₂) ; 4,46-4,40 (m, 0,5H, H₂) ; 4,32 (dd, J = 15,3, 4,0 Hz, 0,5H, H₇) ; 4,17 (dd, J = 15,8, 3,9 Hz, 0,5H, H₇) ; 4,02 (dd, J = 7,0, 3,3 Hz, 0,5H, H₅) ; 3,94-3,88 (m, 1,5H, H₅, H₄, H_{4'}) ; 3,80 (dd, J = 6,8, 3,5 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,77 (dd, J = 6,8, 3,7 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,60 (dd, J = 15,8, 2,6 Hz, 0,5H, H₇) ; 3,53 (dd, J = 15,3, 3,0 Hz, 0,5H, H₇) ; 1,93-1,60 (m, 2H, CH₂) ; 1,41-1,21 (m, 13H, CH_{3tBu}, CH₂) ; 0,88 et 0,87 (2t, 3H, J = 7,0 Hz, CH_{3nBu}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 163,9, 163,6 (CO) ; 155,9, 155,6 (CO) ; 150,5, 150,3, 138,31, 138,27, 138,0, 137,9, 137,6, 135,5, 135,4 (Cq_{Ar}) ; 130,9, 130,8 (CH_{Ar}) ; 128,4-127,6 (CH_{Ar}) ; 123,5, 123,3 (CH_{Ar}) ; 83,3, 83,2, 81,8, 81,6, 80,1, 80,0 79,9 (CH_{2Boc}, C₃, C₄, C₅) ; 73,5, 73,4, 73,3, 73,2 (OCH₂Ph) ; 73,2, 73,0 (C) ; 72,9, 72,5 (OCH₂Ph) ; 54,7, 53,4 (C₂) ; 40,1, 39,6 (C₇) 28,4, 28,3, 28,3, 28,2 (CH_{3tBu}, CH₂) ; 25,7, 25,1 (CH₂) ; 22,5, 22,3 (CH₂) ; 14,0 (CH_{3nBu}).

[α]_D = + 64 (c 0,9, CHCl₃)**HRMS (ESI) m/z** : [M+H]⁺ calculée pour C₄₃H₅₁N₂O₉ : 739,3595 ; trouvée : 739,3594.*(3R,4R,5R,6S,7S)*-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-butyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **25****24**Formule brute : C₃₆H₄₇NO₆

L'azépane **23** (236 mg ; 0,32 mmol) est traité selon la Procédure E. Le composé **24** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (169 mg ; 89 %).

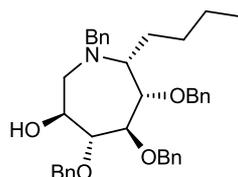
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,32-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,77-4,26 (m, 7H, OCH₂Ph, H₂) ; 4,04-3,54 (m, 6H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇) ; 2,75 (sl, 1H, H_{OH}) ; 1,67-1,59 (m, 2H, CH₂) ; 1,47, 1,45 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,32-1,14 (m, 4H, CH₂) ; 0,86 (m, 3H, CH_{3nBu}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 157,3, 155,6$ (CO) ; 138,5, 138,3, 138,2, 138,1 (C_{qAr}) ; 128,4–127,6 (CH_{Ar}) ; 84,4, 83,8, 82,9, 82,8, 81,1, 80,6 (C_3, C_4, C_5) ; 80,2, 80,0 (C_{qBoc}) ; 74,4, 74,0, 73,8, 73,5, 73,2, 73,0 (OCH_2Ph) ; 71,5, 70,6 (C_6) ; 54,9, 53,8 (C_2) ; 44,1, 43,3 (C_7) ; 28,53, 28,45, 28,39, 28,35 (CH_{3tBu}, CH_2) ; 26,7, 22,5, 22,3 (CH_2) ; 14,0 (CH_{3nBu}).

$[\alpha]_D = -13$ (c 0,9, CHCl_3)

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_6$: 590,3482 ; trouvée : 590,3480.

(3R,4R,5R,6S,7S)-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-butylazépane-3-ol **25**



25

Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_4$

L'azépane **24** (169 mg ; 0,28 mmol) est traité selon la Procédure J. Le composé **25** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (110 mg ; 66 %).

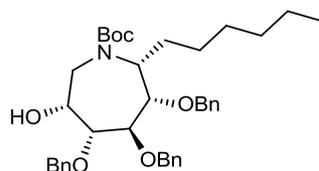
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 7,32\text{-}7,23$ (m, 20H, CH_{Ar}) ; 4,88 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,67 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,55 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,44 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,99 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,92 (td, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1H, H_3) ; 3,80-3,63 (m, 4H, H_4, H_5, H_6, NCH_2Ph) ; 3,20 (dd, $J = 13,7, 3,7$ Hz, 1H, H_2) ; 2,96 (m, 2H, H_7, H_{OH}) ; 2,60 (dd, $J = 13,7, 8,3$ Hz, 1H, H_2) ; 1,70-1,28 (m, 6H, CH_2) ; 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 140,4, 138,7, 138,6, 138,2$ (C_{qAr}) ; 128,6-126,9 (CH_{Ar}) ; 85,1, 84,8, 84,4 (C_4, C_5, C_6) ; 74,5, 74,4, 73,7 (OCH_2Ph) ; 68,7 (C_3) ; 60,6 (C_7) ; 57,5 (NCH_2Ph) ; 52,7 (C_2) ; 30,4, 27,8, 22,9 (CH_2) ; 14,1 (CH_3).

$[\alpha]_D = +49$ (c 1,7, CHCl_3)

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{NO}_4$: 580,3427 ; trouvée : 580,3421.

(3R,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-hexyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **26**



26

Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{NO}_6$

L'azidolactol **7** (1,0 g ; 2,1 mmol) est traité avec $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{MgCl}$ (2 M dans THF ; 4,2 mmol) selon la Procédure C. Le composé **26** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 90:10) sous forme d'une huile incolore (457 mg ; 35 % ; 3 étapes).

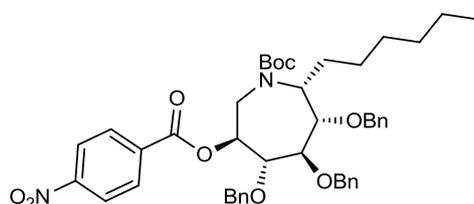
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,32-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,72-4,49 (m, 6H, OCH_2Ph) ; 4,44 et 4,30 (2m, 1H, H_2) ; 4,19-3,84 (m, 3H, H_6 , H_7 , H_4) ; 3,73-3,70 (m, 1H, H_5) ; 3,58 (dd, J = 6,1, 4,1 Hz, 0,5H, H_3) ; 3,53 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 0,5H, H_3') ; 3,12 (m, 1H, H_7) ; 2,90 (m, 0,5H, H_{OH}) ; 2,66 (dl, J = 7,1 Hz, $H_{OH'}$) ; 1,90-1,49 (m, 2H, CH_2) ; 1,42 et 1,41 (2s, 9H, $\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 1,28-1,24 (m, 8H, CH_2) ; 0,89-0,84 (m, 3H, $\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 155,6, 155,2 (CO) ; 138,4, 138,3, 138,1, 138,0, 137,9, 137,6 (C_{qAr}) ; 128,5–127,7 (CH_{Ar}) ; 83,3, 83,2 (C_5) ; 83,1, 82,7 (C_3) ; 81,5, 80,8 (C_4) ; 80,1, 79,9 ($\text{C}_{q\text{Boc}}$) ; 73,8, 73,6, 73,5, 73,3, 72,9, 72,8 (CH_2Ph) ; 69,5, 69,1 (C_6) ; 54,7, 53,8 (C_2) ; 43,7, 43,1 (C_7) ; 31,8 (CH_2) ; 29,2, 29,0 (CH_2) ; 28,4 ($\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 26,5, 26,4, 26,1, 26,1, 22,7, 22,6 (CH_2) ; 14,1 ($\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

$[\alpha]_D$ = - 9 (c 0,8, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{NO}_6$: 618,3795 ; trouvée : 618,3789.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-*tert*-butyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-hexylazépane-1-carboxylate **27**



27

Formule brute : $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_9$

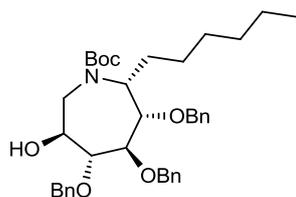
L'azépane **26** (420 mg ; 0,68 mmol) est traité selon la Procédure D. Le composé **27** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile incolore (467 mg ; 89 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 8,17-8,03 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 7,38-7,20 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,40 et 5,30 (2m, 1H, H_6 , H_6') ; 4,73-4,41 (m, 6,5H, OCH_2Ph , H_2) ; 4,46-4,41 (m, 0,5H, H_2') ; 4,33 (dd, J = 15,3, 4,0 Hz, 0,5H, H_7) ; 4,19 (dd, J = 15,7, 3,9 Hz, 0,5H, H_7') ; 4,03 (dd, J = 6,9, 3,2 Hz, 0,5H, H_5) ; 3,95-3,89 (m, 1,5H, H_5' , H_4 , H_4') ; 3,80 (dd, J = 6,9, 3,4 Hz, 0,5H, H_3) ; 3,78 (dd, J = 6,9, 3,6 Hz, 0,5H, H_3') ; 3,59 (dd, J = 15,7, 2,4 Hz, 0,5H, H_7) ; 3,54 (dd, J = 15,3, 2,9 Hz, 0,5H, H_7') ; 1,93-1,63 (m, 2H, CH_2) ; 1,41-1,26 (m, 17H, $\text{CH}_{3\text{tBu}}$, CH_2) ; 0,88 et 0,87 (2t, 3H, J = 7,0 Hz, $\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 163,8, 163,6 (CO) ; 155,8, 155,5 (CO) ; 150,4, 150,3, 138,3, 138,2, 138,0, 137,9, 137,7, 135,8, 135,4 (C_{qAr}) ; 130,8, 130,7 (CH_{Ar}) ; 128,4-127,6 (CH_{Ar}) ; 123,5, 123,2 (CH_{Ar}) ; 83,3 (C_4) ; 81,9, 81,6 (C_3) ; 80,1, 80,0 (C_5) ; 79,9, 79,8 (C_{Boc}) ; 73,4, 73,3, 73,2, 73,1 (OCH_2Ph) ; 73,2, 73,0 (C_6) ; 72,9, 72,4 (OCH_2Ph) ; 54,5, 53,4 (C_2) ; 40,1, 39,5 (C_7) ; 31,7, 29,0, 28,8 (CH_2) ; 28,3, 28,2 ($\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 26,2, 26,1, 25,9, 25,4, 22,7, 22,6 (CH_2) ; 14,0 ($\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

$[\alpha]_D$ = + 63 (c 1, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_9$: 767,3908 ; trouvée : 767,3902.

(3S,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-hexyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate
28**28**Formule brute : $C_{38}H_{51}NO_6$

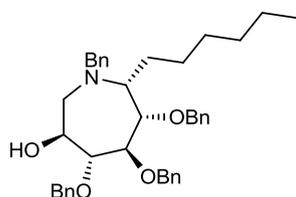
L'azépane **27** (446 mg ; 0,58 mmol) est traité selon la Procédure E. Le composé **28** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (323 mg ; 90 %).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,32-7,26 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,77-4,26 (m, 7H, OCH_2Ph , H_2) ; 4,04-3,54 (m, 6H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7) ; 2,75 (sl, 1H, H_{OH}) ; 1,67-1,59 (m, 2H, CH_2) ; 1,47, 1,45 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,32-1,14 (m, 4H, CH_2) ; 0,86 (m, 3H, CH_{3Hex}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 157,3, 155,6 (CO) ; 138,5, 138,3, 138,2, 138,1 (C_{qAr}) ; 128,4-127,6 (CH_{Ar}) ; 84,4, 83,8, 82,9, 82,8, 81,1, 80,6 (C_3 , C_4 , C_5) ; 80,2, 80,0 (C_{Boc}) ; 74,4, 74,0, 73,8, 73,5, 73,2, 73,0 (OCH_2Ph) ; 71,5, 70,6 (C_6) ; 54,9, 53,8 (C_2) ; 44,1, 43,3 (C_7) ; 28,5, 28,4, 28,4, 28,3 (CH_{3tBu} , CH_2) ; 26,7, 22,5, 22,3 (CH_2) ; 14,0 (CH_{3Hex}).

$[\alpha]_D$ = - 12 (c 1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour $C_{38}H_{52}NO_6$: 618,3795 ; trouvé : 618,3789.

(3S,4R,5R,6S,7R)-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-hexylazépane-3-ol **29****29**Formule brute : $C_{40}H_{49}NO_4$

L'azépane **28** (309 mg ; 0,50 mmol) est traité selon la Procédure J. Le composé **29** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (208 mg ; 68 %).

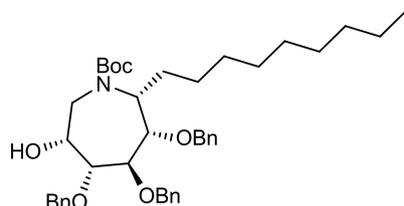
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,31-7,23 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 4,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,67 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,55 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,44 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,99 (d, J = 14,1 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,92 (td, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H, H_3) ; 3,80-3,73 (m, 2H, H_5 , NCH_2Ph) ; 3,69 (dd, J = 8,2, 3,36 Hz, 1H, H_6) ; 3,65 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H, H_4) ; 3,19 (dd, J = 13,8, 3,8 Hz, 1H, H_2) ; 2,96 (m, 1H, H_7) ; 2,60 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 1H, H_2) ; 1,71-1,26 (m, 10H, CH_2) ; 0,88 (t, J = 7,0, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 140,4, 138,9, 138,7, 138,3 (C_{qAr}) ; 128,6-127,0 (CH_{Ar}) ; 85,0, 84,8, 84,7 (C_4 , C_5 , C_6) ; 74,7, 74,6, 73,9 (OCH_2Ph) ; 68,8 (C_3) ; 60,7 (C_7) ; 57,7 (NCH_2Ph) ; 52,9 (C_2) ; 31,9, 29,6, 28,2, 28,1, 22,7 (CH_2) ; 14,2 (CH_3).

$[\alpha]_D = + 51$ (c 1,1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour C₄₀H₅₀NO₄ : 608,3740 ; trouvée : 608,3735.

(3R,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-nonyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate
30

**30**Formule brute : C₄₁H₅₇NO₆

L'azidolactol **7** (1,0 g ; 2,1 mmol) est traité avec C₉H₁₉MgBr (1 M dans Et₂O ; 21,0 mmol) selon la Procédure C. Le composé **30** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 90:10) sous forme d'une huile incolore (429 mg ; 31 % ; 3 étapes).

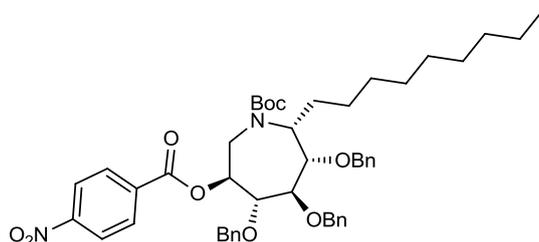
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,33-7,27 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,67-4,49 (m, 6H, OCH₂Ph) ; 4,45 et 4,30 (2m, 1H, H₂) ; 4,19-3,84 (m, 3H, H₆, H₇, H₄) ; 3,71 (m, 1H, H₅) ; 3,58 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,53 (dd, J = 5,9, 4,0 Hz, 0,5H, H_{3'}) ; 3,11 (m, 1H, H₇) ; 2,80 (m, 0,5H, H_{OH}) ; 2,60 (m, 0,5H, H_{OH'}) ; 1,90-1,49 (m, 2H, CH₂) ; 1,42 et 1,41 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,24 (m, 14H, CH₂) ; 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H, CH_{3Nonyl}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 155,5, 155,1 (CO) ; 138,4, 138,3, 138,1, 138,0, 137,8, 137,4 (C_{qAr}) ; 128,5-127,7 (CH_{Ar}) ; 83,3, 83,2 (C₅) ; 82,9, 82,6 (C₃) ; 81,4, 80,7 (C₄) ; 80,1, 79,8 (C_{Boc}) ; 73,8, 73,6, 73,5, 73,3, 72,9, 72,7 (OCH₂Ph) ; 69,4, 68,9 (C₆) ; 54,6, 53,8 (C₂) ; 43,7, 43,1 (C₇) ; 31,9 (CH₂) ; 29,6, 29,5, 29,4, 29,3 (CH₂) ; 28,4 (CH_{3tBu}) ; 26,6, 26,4, 26,1, 22,7 (CH₂) ; 14,1 (CH_{3Nonyl}).

$[\alpha]_D = - 5$ (c 0,8, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour C₄₁H₅₈NO₆ : 660,4264 ; trouvée : 660,4259.

(3S,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-3-(4-nitrobenzyloxy)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-nonylazépane-1-carboxylate
31

**31**Formule brute : C₄₈H₆₀N₂O₉

L'azépane **30** (373 mg ; 0,56 mmol) est traité selon la Procédure D. Le composé **31** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile incolore (384 mg ; 84 %).

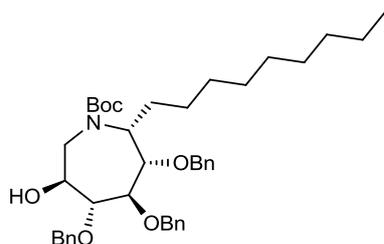
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 8,18-8,04 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 7,36-7,20 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,38 et 5,29 (2m, 1H, $H_{6'}$, $H_{6''}$) ; 4,72-4,54 (m, 6,5H, OCH_2Ph , H_2) ; 4,44-4,40 (m, 0,5H, H_2) ; 4,33 (dd, J = 15,3, 4,0 Hz, 0,5H, H_7) ; 4,18 (dd, J = 15,7, 3,9 Hz, 0,5H, H_7) ; 4,02 (dd, J = 6,9, 3,2 Hz, 0,5H, H_5) ; 3,94-3,88 (m, 1,5H, H_5 , H_4 , H_4') ; 3,79 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 0,5H, H_3) ; 3,78 (dd, J = 6,7, 3,6 Hz, 0,5H, H_3) ; 3,58 (dd, J = 15,7, 2,5 Hz, 0,5H, H_7) ; 3,53 (dd, J = 15,3, 2,9 Hz, 0,5H, H_7) ; 1,88-1,61 (m, 2H, CH_2) ; 1,40-1,20 (m, 23H, $\text{CH}_{3\text{tBu}}$, CH_2) ; 0,89 et 0,87 (2t, 3H, J = 7,0 Hz, $\text{CH}_{3\text{Nonyl}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 163,9, 163,6 (CO) ; 155,9, 155,5 (CO) ; 150,4, 150,3, 138,3, 138,2, 138,0, 137,7, 137,6, 135,8, 135,4 (C_{qAr}) ; 130,8, 130,7 (CH_{Ar}) ; 128,4-127,6 (CH_{Ar}) ; 123,5, 123,3 (CH_{Ar}) ; 83,2 (C_4) ; 81,9, 81,6 (C_3) ; 80,1, 79,9 (C_5) ; 80,0, 79,8 (C_{Boc}) ; 73,43, 73,4, 73,3, 73,2 (OCH_2Ph) ; 73,1, 73,0 (C_6) ; 72,9, 72,4 (OCH_2Ph) ; 54,5, 53,4 (C_2) ; 40,1, 39,5 (C_7) ; 31,9, 29,6, 29,5, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2 (CH_2) ; 28,3, 28,2 ($\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 26,2, 26,1, 25,9, 25,4, 22,7 (CH_2) ; 14,1 ($\text{CH}_{3\text{Nonyl}}$).

$[\alpha]_{\text{D}} = + 58$ (c 1,1, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_9$: 809,4377 ; trouvée : 809,4372.

(3S,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-nonyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate
32



32

Formule brute : $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{NO}_6$

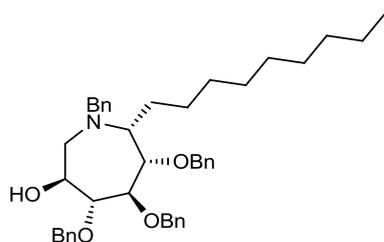
L'azépane **31** (383 mg ; 0,47 mmol) est traité selon la Procédure E. Le composé **32** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (219 mg ; 70 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,31-7,27 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,78-4,27 (m, 7H, OCH_2Ph , H_2) ; 4,04-3,49 (m, 6H, H_3 , H_4 , H_5 , $H_{6'}$, H_7) ; 1,69-1,54 (m, 2H, CH_2) ; 1,47, 1,45 (2s, 9H, $\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 1,24 (m, 14H, CH_2) ; 0,88 (m, 3H, $\text{CH}_{3\text{Nonyl}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 157,4, 155,6 (CO) ; 138,6, 138,5, 138,4, 138,3, 138,28, 138,2 (C_{qAr}) ; 128,5-127,7 (CH_{Ar}) ; 84,4, 83,9, 82,9, 81,1, 80,5 (C_3 , C_4 , C_5) ; 80,2, 80,0 (C_{Boc}) ; 74,4, 74,0, 73,8, 73,6, 73,3, 73,0 (OCH_2Ph) ; 71,5, 70,6 (C_6) ; 54,9, 53,8 (C_2) ; 44,2, 43,3 (C_7) ; 31,9, 29,6, 29,6, 29,5, 29,3, 29,3 (CH_2) ; 28,4, 28,4 ($\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 27,0, 26,9, 26,4, 26,2, 22,7 (CH_2) ; 14,1 (CH_3).

$[\alpha]_{\text{D}} = - 6$ (c 0,4, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{NO}_6$: 660,4264 ; trouvée : 660,4259.

(3S,4R,5R,6S,7R)-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-nonylazépane-3-ol **33****33**Formule brute : C₄₃H₅₅NO₄

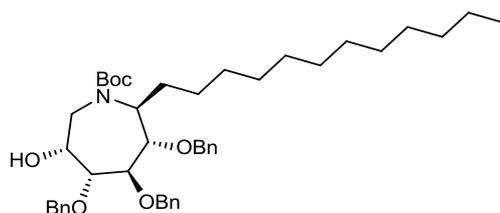
L'azépane **32** (154 mg ; 0,23 mmol) est traité selon la Procédure J. Le composé **33** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (107 mg ; 70 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32-7,23 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 4,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,55 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,44 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 3,99 (d, J = 14,0 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,93 (m, 1H, H₃) ; 3,80-3,73 (m, 2H, H₅, NCH₂Ph) ; 3,71-3,64 (m, 2H, H₄, H₆) ; 3,19 (dd, J = 13,8, 3,8 Hz, 1H, H₂) ; 2,96 (m, 1H, H₇) ; 2,61 (m, 1H, H₂) ; 1,76-1,26 (m, 16H, CH₂) ; 0,88 (t, J = 7,0, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 140,2, 138,7, 138,6, 138,2 (C_{qAr}) ; 128,6-127,4 (CH_{Ar}) ; 84,8 (C₄, C₅, C₆) ; 74,6, 74,5, 73,7 (OCH₂Ph) ; 68,7 (C₃) ; 60,6 (C₇) ; 57,5 (NCH₂Ph) ; 52,7 (C₂) ; 31,9, 29,6, 29,8, 29,6, 29,3, 28,1, 22,7 (CH₂) ; 14,1 (CH₃).

[α]_D = + 44 (c 1,7, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₄₃H₅₆NO₄ : 650,4209 ; trouvée : 650,4204.

(3R,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-dodecyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **34****34**Formule brute : C₄₄H₆₃NO₆

L'azidolactol **7** (105 mg ; 0,22 mmol) est traité avec C₁₂H₂₅MgBr (1 M dans Et₂O ; 2,2 mmol) selon la Procédure C. Le composé **34** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 90:10) sous forme d'une huile incolore (506 mg ; 34 % ; 3 étapes).

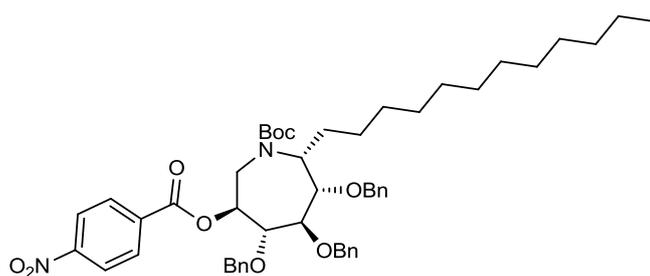
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,33-7,23 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,71-4,49 (m, 6H, OCH₂Ph) ; 4,44 et 4,29 (2m, 1H, H₂) ; 4,19-3,84 (m, 3H, H₆, H₇, H₄) ; 3,71 (m, 1H, H₅) ; 3,57 (dd, J = 6,2, 4,2 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,53 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 0,5H, H₃) ; 3,11 (m, 1H, H₇) ; 2,80 (m, 0,5H, H_{OH}) ; 2,60 (m, 0,5H, H_{OH}) ; 1,90-1,48 (m, 2H, CH₂) ; 1,42 et 1,41 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,25 (m, 20H, 10CH₂) ; 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H, CH_{3Dodecyl}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 155,5, 155,1 (CO) ; 138,4, 138,3, 138,1, 138,0, 137,8, 137,4 (C_{qAr}) ; 128,5–127,7 (CH_{Ar}) ; 83,3, 83,2 (C_5) ; 82,9, 82,6 (C_3) ; 81,4, 80,7 (C_4) ; 80,1, 79,8 (C_{Boc}) ; 73,8, 73,6, 73,5, 73,3, 72,9, 72,7 (OCH_2Ph) ; 69,4, 69,0 (C_6) ; 54,7, 53,8 (C_2) ; 43,7, 43,2 (C_7) ; 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3 (CH_2) ; 28,4 (CH_{3tBu}) ; 26,6, 26,4, 26,1, 22,7 (CH_2) ; 14,1 ($CH_{3Dodécyl}$).

$[\alpha]_D$ = - 3 (c 0,2, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{NO}_6$: 702,4734 ; trouvée : 702,4728.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-*tert*-butyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-dodécylazépane-1-carboxylate **35**



35

Formule brute : $\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_9$

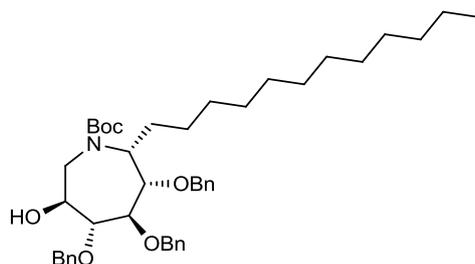
L'azépane **34** (158 mg ; 0,22 mmol) est traité selon la Procédure D. Le composé **35** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile incolore (161 mg ; 84 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = (présence de rotameres) 8,19-8,04 (m, 4H, CH_{Ar}) ; 7,37-7,19 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,38 et 5,29 (2m, 1H, H_6 , H_6') ; 4,71-4,54 (m, 6,5H, OCH_2Ph , H_2) ; 4,42 (m, 0,5H, H_2') ; 4,31 (dd, J = 15,4, 4,1 Hz, 0,5H, H_7) ; 4,17 (dd, J = 15,7, 3,8 Hz, 0,5H, H_7') ; 4,02 (dd, J = 6,9, 3,2 Hz, 0,5H, H_5) ; 3,94-3,88 (m, 1,5H, H_5' , H_4 , H_4') ; 3,78 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 0,5H, H_3) ; 3,76 (dd, J = 6,8, 3,7 Hz, 0,5H, H_3') ; 3,58 (dd, J = 15,7, 2,6 Hz, 0,5H, H_7'') ; 3,53 (dd, J = 15,4, 2,9 Hz, 0,5H, H_7''') ; 1,87-1,61 (m, 2H, CH_2) ; 1,40-1,20 (m, 29H, CH_{3tBu} , CH_2) ; 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz, $CH_{3dodécyl}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 163,9, 163,6 (CO) ; 155,9, 155,5 (CO) ; 150,5, 150,3, 138,3, 138,2, 138,0, 137,9, 137,7, 137,6, 135,8, 135,4 (C_{qAr}) ; 130,9, 130,8 (CH_{Ar}) ; 128,4-127,6 (CH_{Ar}) ; 123,5, 123,3 (CH_{Ar}) ; 83,2 (C_4) ; 81,9, 81,6 (C_3) ; 80,1, 80,0 (C_5) ; 79,9, 79,8 (C_{Boc}) ; 73,4, 73,4, 73,3, 73,2 (OCH_2Ph) ; 73,1, 73,0 (C_6) ; 72,9, 72,5 (OCH_2Ph) ; 54,5, 53,4 (C_2) ; 40,1, 39,5 (C_7) ; 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,4, 29,3 (CH_2) ; 28,3, 28,2 (CH_{3tBu}) ; 26,3, 26,2, 25,9, 25,4, 22,7 (CH_2) ; 14,1 ($CH_{3Dodécyl}$).

$[\alpha]_D$ = + 59 (c 0,4, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $\text{C}_{51}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_9$: 851,4847 ; trouvée : 851,4841.

(3S,4R,5R,6S,7R)-tert-butyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-dodécyl-3-hydroxyazépane-1-carboxylate **36****36**Formule brute : C₄₄H₆₃NO₆

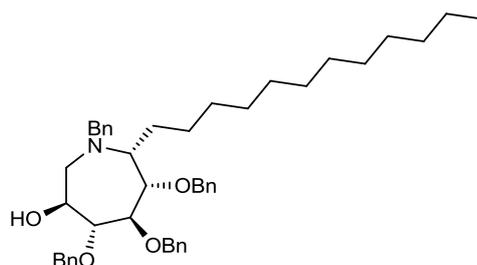
L'azépane **35** (139 mg ; 0,16 mmol) est traité selon la Procédure E. Le composé **36** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (100 mg ; 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = (présence de rotamères) 7,33-7,23 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,78-4,46 (m, 6,5H, OCH₂Ph, H₂) ; 4,28 (m, 0,5H, H₂) ; 4,04-3,49 (m, 6H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇) ; 1,69-1,57 (m, 2H, CH₂) ; 1,47, 1,45 (2s, 9H, CH_{3tBu}) ; 1,25 (m, 20H, CH₂) ; 0,88 (t, J = 7,0, 3H, CH_{3Dodécyl}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 157,4, 155,6 (CO) ; 138,6, 138,5, 138,3, 138,2 (Cq_{Ar}) ; 128,5-127,6 (CH_{Ar}) ; 84,4, 83,8, 83,8, 81,1, 80,5 (C₃, C₄, C₅) ; 80,2, 80,1 (Cq_{Boc}) ; 74,4, 74,0, 73,8, 73,6, 73,3, 73,0 (OCH₂Ph) ; 71,6, 70,6 (C₆) ; 54,9, 53,8 (C₂) ; 44,2, 43,3 (C₇) ; 31,9, 29,7, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3 (CH₂) ; 28,5, 28,4 (CH_{3tBu}) ; 27,0, 26,4, 26,2, 22,7 (CH₂) ; 14,1 (CH_{3Dodécyl}).

[α]_D = - 11 (c 0,6, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₄₄H₆₄NO₆ : 702,4734 ; trouvée : 702,4728.

(3S,4R,5R,6S,7R)-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-7-dodécylazépane-3-ol **37****37**Formule brute : C₄₆H₆₁NO₄

L'azépane **36** (95 mg ; 0,13 mmol) est traité selon la Procédure J. Le composé **37** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (69,5 mg ; 74 %).

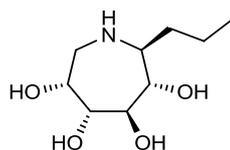
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,27-7,22 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 4,87-4,42 (m, 6H, OCH₂Ph) ; 4,03-3,95 (m, 2H, NCH₂Ph, H₃) ; 3,80-3,64 (m, 4H, NCH₂Ph, H₄, H₅, H₆) ; 3,19 (dd, J = 13,8, 3,5 Hz, 1H, H₂) ; 2,99 (m, 1H, H₇) ; 2,64 (m, 1H, H₂) ; 1,70-1,60 (m, 2H, CH₂) ; 1,42-1,25 (m, 20H, CH₂) ; 0,88 (t, J = 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 140,3, 138,7, 138,6, 138,2 (C_{qAr}) ; 128,5-127,4 (CH_{Ar}) ; 84,9 (C_4 , C_5 , C_6) ; 74,5, 73,8 (OCH_2Ph) ; 68,7 (C_3) ; 60,6 (C_7) ; 57,6 (NCH_2Ph) ; 52,8 (C_2) ; 31,9, 29,8, 29,7, 29,6, 29,1, 29,4, 28,1, 22,7 (CH_2) ; 14,1 (CH_3).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = + 44 (c 1,4, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{NO}_4$: 692,4673 ; trouvée : 692,4679.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-propylazépane-3,4,5,6-tétraol **38**



38

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$

L'azépane **9** (57 mg ; 0,12 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **38** sous forme d'une huile incolore (30 mg ; quant.).

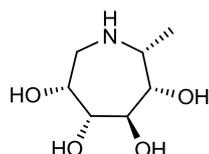
RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) : δ = 4,23 (s, 1H, H_3) ; 3,76-3,70 (m, 2H, H_4 , H_5) ; 3,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_6) ; 3,43-3,45 (m, 1H, H_7) ; 3,29-3,31 (m, 2H, H_2) ; 1,86-1,84 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{Pr}}$) ; 1,70-1,72 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{Pr}}$) ; 1,47-1,36 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Pr}}$) ; 0,91-0,89 (m, 3H, $\text{CH}_{3\text{Pr}}$).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ = 74,3 (C_4) ; 73,4 (C_5) ; 70,8 (C_6) ; 66,3 (C_3) ; 58,5 (C_7) ; 43,9 (C_2) ; 31,3, 17,7 ($\text{CH}_{2\text{Prop}}$) ; 12,9 ($\text{CH}_{3\text{Prop}}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -15 (c 1,2, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 474,2644 ; trouvée : 474,2636.

(3R,4R,5R,6S,7R)-7-méthylazépane-3,4,5,6-tétraol **39**



39

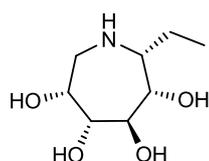
Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4$

L'azépane **10** (27 mg ; 0,06 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **39** sous forme d'une huile incolore (14 mg ; quant.).

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) : δ = 4,28-4,27 (m, 1H, H_3) ; 3,97 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H, H_5) ; 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H, H_4) ; 3,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H_6) ; 3,63 (q, J = 6,9 Hz, 1H, H_7) ; 3,40 (dd, J = 6,5, 13,7 Hz, 1H, H_2) ; 3,30 (dd, J = 2,5, 13,7 Hz, 1H, H_2) ; 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ = 76,4 (C_4) ; 74,2 (C_5) ; 73,7 (C_6) ; 67,7 (C_3) ; 53,0 (C_7) ; 47,2 (C_2) ; 17,4 (CH_3).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 2,1 (c 0,2, MeOH).

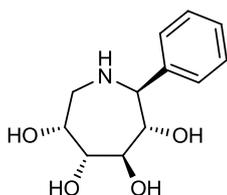
(3R,4R,5R,6S,7R)-7-éthylazépane-3,4,5,6-tétraol **40****40**Formule brute : C₈H₁₇NO₄

L'azépane **11** (60 mg ; 0,13 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **40** sous forme d'une huile incolore (15 mg ; 62 %).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) : δ = 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, H₃) ; 3,99-3,91 (m, 3H, H₄, H₅, H₆) ; 3,52-3,27 (m, 3H, H₂, H₇) ; 1,78-1,71 (m, 1H, CH_{2Et}) ; 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH_{3Et}).

RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ = 76,5, 74,9, 70,5 (C₄, C₅, C₆) ; 67,7 (C₃) ; 58,1 (C₇) ; 47,1 (C₂) ; 24,3 (CH_{2Et}) ; 9,1 (CH_{3Et}).

[α]_D = + 4 (c 0,3, MeOH).

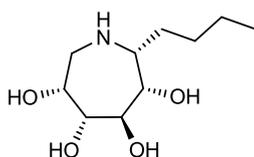
(3R,4R,5R,6S,7R)-7-phénylazépane-3,4,5,6-tétraol **41****41**Formule brute : C₁₂H₁₇NO₄

L'azépane **14** (20 mg ; 0,04 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **41** sous forme d'une huile incolore (16 mg ; quant.).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) : δ = 7,50-7,42 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 4,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H₆) ; 4,37-4,35 (m, 1H, H₃) ; 4,10 (dd, *J* = 7,6, 9,8 Hz, 1H, H₅) ; 3,93-3,86 (m, 2H, H₄, H₇) ; 3,49-3,39 (m, 2H, H₂).

RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ = 134,6 (C_{qAr}) ; 129,8, 129,5, 128,0 (CH_{Ar}) ; 74,2 (C₇) ; 73,6 (C₄) ; 71,5 (C₅) ; 66,5 (C₃) ; 61,8 (C₆) ; 45,4 (C₂).

[α]_D = + 16 (c 0,3, MeOH).

(3R,4R,5R,6S,7R)-7-butylazépane-3,4,5,6-tétraol **42****42**Formule brute : C₁₀H₂₁NO₄

L'azépane **15** (58 mg ; 0,12 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **42** sous forme d'une huile incolore (33 mg ; quant.).

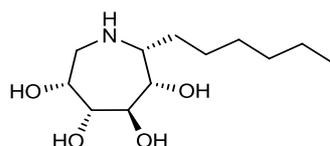
RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) : $\delta = 4,25$ (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H_3) ; 3,94-3,92 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6) ; 3,45-3,43 (m, 2H, H_2 , H_7) ; 3,28 (dd, $J = 2,3, 13,7$ Hz, 1H, H_2) ; 1,73-1,70 (m, 2H, $\text{CH}_{2n\text{Bu}}$) ; 1,34-1,32 (m, 4H, $\text{CH}_{2n\text{Bu}}$) ; 0,87 (t, $J = 13,9$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3n\text{Bu}}$).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : $\delta = 76,5, 74,1, 70,8$ (C_4 , C_5 , C_6) ; 67,7 (C_3) ; 56,7 (C_7) ; 47,2 (C_2) ; 30,6, 26,7, 21,6 ($\text{CH}_{2n\text{Bu}}$) ; 12,8 ($\text{CH}_{3n\text{Bu}}$).

$[\alpha]_D = -17$ (c 0,7, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 220,1549 ; trouvée : 220,1547.

(3R,4R,5R,6S,7R)-7-hexylazépane-3,4,5,6-tétraol 43



43

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

L'azépane **16** (98 mg ; 0,19 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **43** sous forme d'une huile incolore (40 mg ; 86 %).

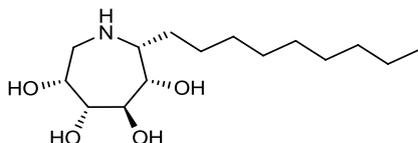
RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) : $\delta = 4,25$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H_3) ; 3,98-3,90 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6) ; 3,46-3,35 (m, 2H, H_2 , H_7) ; 3,30 (dd, $J = 2,3, 13,7$ Hz, 1H, H_2) ; 1,75-1,66 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Hex}}$) ; 1,39-1,26 (m, 8H, $\text{CH}_{2\text{Hex}}$) ; 0,85 (t, $J = 13,9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : $\delta = 76,5, 74,1, 70,8$ (C_4 , C_5 , C_6) ; 67,7 (C_3) ; 56,7 (C_7) ; 47,2 (C_2) ; 30,8, 30,6, 27,8, 24,6, 21,8 ($\text{CH}_{2\text{Hex}}$) ; 13,2 ($\text{CH}_{3\text{Hex}}$).

$[\alpha]_D = -12$ (c 0,8, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 248,1861 ; trouvée : 248,1862.

(3R,4R,5R,6S,7R)-7-nonylazépane-3,4,5,6-tétraol 44



44

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_4$

L'azépane **17** (45 mg ; 0,08 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **44** sous forme d'une huile incolore (33 mg ; quant.).

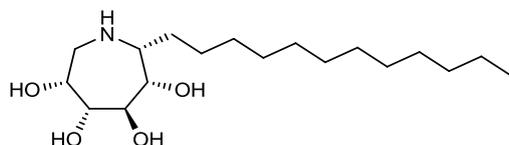
RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) : $\delta = 4,25$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H_3) ; 3,98-3,93 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6) ; 3,47-3,44 (m, 2H, H_2 , H_7) ; 3,30 (dd, $J = 2,0, 13,7$ Hz, H_2) ; 1,74-1,68 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Nonyl}}$) ; 1,41-1,15 (m, 14H, $\text{CH}_{2\text{Nonyl}}$) ; 0,85 (t, $J = 13,9$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3\text{Nonyl}}$).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : $\delta = 76,5, 74,1, 70,7$ (C_4 , C_5 , C_6) ; 67,7 (C_3) ; 56,7 (C_7) ; 47,2 (C_2) ; 31,1, 30,8, 30,2, 28,5, 28,3, 28,1, 24,6, 22,0 ($\text{CH}_{2\text{Nonyl}}$) ; 13,3 ($\text{CH}_{3\text{Nonyl}}$).

$[\alpha]_D = -4$ (c 0,7, H_2O).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{15}H_{32}NO_4$: 290,2331 ; trouvée : 290,2332.

(3R,4R,5R,6S,7R)-7-dodécy lazépane-3,4,5,6-tétraol **45**

**45**Formule brute : $C_{18}H_{37}NO_4$

L'azépane **18** (60 mg ; 0,10 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **45** sous forme d'un solide blanc (38 mg ; quant.).

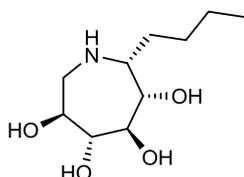
RMN 1H (D_2O , 400 MHz) : δ = 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H, H_3) ; 3,98-3,93 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6) ; 3,47-3,44 (m, 2H, H_2 , H_7) ; 3,30 (dd, J = 2,0, 13,7 Hz, H_2) ; 1,74-1,68 (m, 2H, CH_{2Nonyl}) ; 1,41-1,15 (m, 18H, CH_{2Nonyl}) ; 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H, CH_{3Nonyl}).

RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ = 79,1, 73,6 (C_3 , C_5) ; 73,1 (C_4) ; 76,4 (C_6) ; 57,4 (C_2) ; 47,6 (C_7) ; 33,0, 32,6, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,3, 26,6, 23,7 (CH_{2Nonyl}) ; 14,4 (CH_{3Nonyl}).

$[\alpha]_D = -12$ (c 0,8, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{15}H_{32}NO_4$: 332,2800 ; trouvée : 332,2798.

(3S,4R,5R,6S,7R)-7-butylazépane-3,4,5,6-tétraol **46**

**46**Formule brute : $C_{10}H_{21}NO_4$

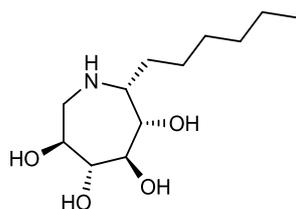
L'azépane **25** (95,0 mg ; 0,16 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **46** sous forme d'une huile incolore (41,9 mg ; quant.).

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz) : δ = 4,13 (ddd, J = 9,6, 8,2, 2,0 Hz, 1H, H_6) ; 3,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H_3) ; 3,92 (dd, J = 4,7, 4,0 Hz, 1H, H_4) ; 3,62 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H, H_5) ; 3,47 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H, H_2) ; 3,30 (dd, J = 13,3, 2,0 Hz, 1H, H_7) ; 3,10 (dd, J = 13,3, 9,6 Hz, 1H, H_7) ; 1,78-1,69 (m, 2H, CH_2) ; 1,42 (m, 4H, CH_2) ; 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : δ = 80,9 (C_5) ; 76,8 (C_4) ; 71,6 (C_3) ; 69,4 (C_6) ; 57,5 (C_2) ; 49,4 (C_7) ; 31,8, 28,8, 23,4 (CH_2) ; 14,2 (CH_3).

$[\alpha]_D = +1$ (c 0,6, CH_3OH).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{10}H_{22}NO_4$: 220,1549 ; trouvée : 220,1547.

(3S,4R,5R,6S,7R)-7-hexylazépane-3,4,5,6-tétraol **47****47**Formule brute : C₁₂H₂₅NO₄

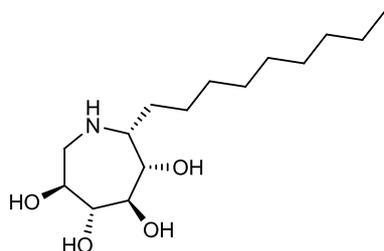
L'azépane **29** (88 mg ; 0,14 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **47** sous forme d'une huile incolore (41 mg ; quant.).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ = 4,12 (ddd, *J* = 9,6, 8,2, 2,2 Hz, 1H, *H*₆) ; 3,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, *H*₃) ; 3,91 (dd, *J* = 4,8, 3,9 Hz, 1H, *H*₄) ; 3,62 (dd, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H, *H*₅) ; 3,47 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H, *H*₂) ; 3,30 (dd, *J* = 13,3, 2,2 Hz, 1H, *H*₇) ; 3,10 (dd, *J* = 13,3, 9,6 Hz, 1H, *H*₇) ; 1,81-1,64 (m, 2H, *CH*₂) ; 1,45-1,36 (m, 8H, *CH*₂) ; 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, *CH*₃).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ = 80,9 (*C*₅) ; 76,8 (*C*₄) ; 71,5 (*C*₃) ; 69,4 (*C*₆) ; 57,4 (*C*₂) ; 49,4 (*C*₇) ; 31,7, 32,1, 30,0, 26,6, 23,6 (4*CH*₂) ; 14,4 (*CH*₃).

[α]_D = - 2 (c 0,7, CH₃OH).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₁₂H₂₆NO₄ : 248,1862 ; trouvée : 248,1856.

(3S,4R,5R,6S,7R)-7-nonylazépane-3,4,5,6-tétraol **48****48**Formule brute : C₁₅H₃₁NO₄

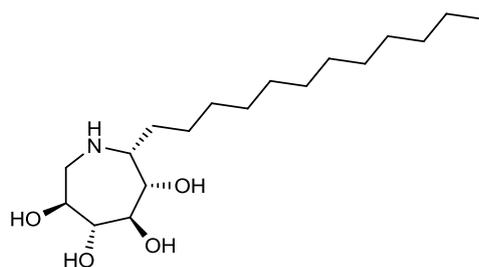
L'azépane **33** (93 mg ; 0,09 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **48** sous forme d'un solide blanc (46 mg ; quant.).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ = 4,12 (ddd, *J* = 9,6, 8,2, 2,1 Hz, 1H, *H*₆) ; 3,96 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, *H*₃) ; 3,91 (dd, *J* = 4,9, 3,9 Hz, 1H, *H*₄) ; 3,62 (dd, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H, *H*₅) ; 3,47 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H, *H*₂) ; 3,30 (dd, *J* = 13,3, 2,1 Hz, 1H, *H*₇) ; 3,10 (dd, *J* = 13,3, 9,6 Hz, 1H, *H*₇) ; 1,79-1,64 (m, 2H, *CH*₂) ; 1,32 (m, 14H, *CH*₂) ; 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, *CH*₃).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ = 80,9 (*C*₅) ; 76,8 (*C*₄) ; 71,6 (*C*₃) ; 69,4 (*C*₆) ; 57,4 (*C*₂) ; 49,3 (*C*₇) ; 33,0, 32,1, 30,6, 30,5, 30,4, 30,3, 26,6, 23,7 (*CH*₂) ; 14,4 (*CH*₃).

[α]_D = - 3 (c 0,5, CH₃OH).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₃₂NO₄ : 290,2331 ; trouvée : 290,2326.

(3S,4R,5R,6S,7R)-7-dodécylazépane-3,4,5,6-tétraol **49****49**Formule brute : C₁₈H₃₇NO₄

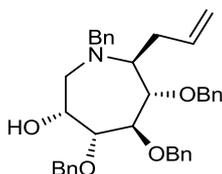
L'azépane **37** (67 mg ; 0,14 mmol) est traité selon la Procédure G pour fournir l'azépane **49** sous forme d'un solide blanc (35 mg ; quant.).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ = 4,12 (ddd, *J* = 9,6, 8,2, 2,2 Hz, 1H, *H*₆) ; 3,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, *H*₃) ; 3,91 (dd, *J* = 4,8, 3,9 Hz, 1H, *H*₄) ; 3,62 (dd, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H, *H*₅) ; 3,47 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H, *H*₂) ; 3,31 (dd, *J* = 13,3, 2,2 Hz, 1H, *H*₇) ; 3,10 (dd, *J* = 13,3, 9,6 Hz, 1H, *H*₇) ; 1,82-1,61 (m, 2H, *CH*₂) ; 1,31 (m, 20H, *CH*₂) ; 0,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, *CH*₃).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ = 80,9 (*C*₅) ; 76,8 (*C*₄) ; 71,6 (*C*₃) ; 69,4 (*C*₆) ; 57,4 (*C*₂) ; 49,3 (*C*₇) ; 33,0, 32,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,4, 30,3, 26,7, 23,7 (*CH*₂) ; 14,5 (*CH*₃).

[α]_D = - 3,8 (c 0,7, CH₃OH).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₃₈NO₄ : 332,2801 ; trouvée : 322,2795.

(3R,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépan-3-ol **50****50**Formule brute : C₃₇H₄₁NO₄

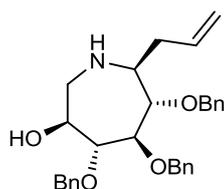
L'azidolactol **7** (6,8 g ; 14 mmol) est traité avec AlIMgCl (1,7 M dans THF ; 42 mmol) selon la Procédure H. Le composé **50** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (4,7 g ; 56 % ; 3 étapes).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32–7,23 (m, 20H, *CH*_{Ar}) ; 5,88-5,78 (m, 1H, *CH*_{All}) ; 5,08-5,00 (m, 2H, *CH*_{2All}) ; 4,70 (ABq, *J* = 11,7 Hz, 2H, *OCH*_{2Ph}) ; 4,61 (s, 2H, *OCH*_{2Ph}) ; 4,42 (ABq, *J* = 11,6 Hz, 2H, *OCH*_{2Ph}) ; 4,12 (dd, *J* = 2,4, 6,9 Hz, 1H, *H*₅) ; 4,05-5,01 (m, 1H, *H*₃) ; 3,89-3,79 (m, 3H, *H*₄, *NCH*_{2Ph}) ; 3,56 (dd, *J* = 2,5, 6,4 Hz, 1H, *H*₆) ; 3,23 (dd, *J* = 6,4, 13,8 Hz, 1H, *H*₇) ; 2,87 (m, 2H, *H*_{2a}, *H*_{2b}) ; 2,40-2,39 (m, 2H, *CH*_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,7, 138,6, 138,4, 137,9 (*Cq*_{Ar}) ; 136,59 (*CH*_{All}) ; 128,9, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,1 (*CH*_{Ar}) ; 116,6 (*CH*_{2All}) ; 86,1 (*C*₄) ; 83,8 (*C*₅) ; 79,9 (*C*₆) ; 73,1, 72,6, 71,5 (*OCH*_{2Ph}) ; 69,1 (*C*₃) ; 62,4 (*C*₇) ; 58,5 (*NCH*_{2Ph}) ; 52,9 (*C*₂) ; 30,1 (*CH*_{2All}).

[α]_D = -14 (c 0,9, CH₂Cl₂).

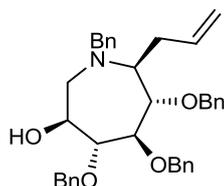
HRMS (ESI) *m/z* : [M+Na]⁺ calculée pour C₃₇H₄₁NO₄Na : 586,2933 ; trouvé : 586,2933

(3S,4R,5R,6S,7S)-7-allyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépane-3-ol **51****51**Formule brute : $C_{30}H_{35}NO_4$

L'azépane **21** (267 mg ; 0,41) est traité selon la Procédure I. Le composé **51** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 85:15) sous forme d'une huile incolore (189 mg ; 81 %).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,28–7,15 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,73–5,63 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,07–5,02 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 4,61–4,54 (m, 4H, OCH_2Ph) ; 4,50–4,48 (m, 2H, OCH_2Ph) ; 4,36–4,34 (m, 2H, OCH_2Ph) ; 3,80 (s, 3H, H_3 , H_4 , H_5) ; 3,34–3,33 (m, 1H, H_6) ; 3,03–2,91 (m, 2H, H_{2a} , H_{2b}) ; 2,76 (dt, J = 3,2, 8,7 Hz, 1H, H_7) ; 2,62–2,59 (m, 1H, CH_{2AlI}) ; 2,01–1,96 (m, 1H, CH_{2AlI}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,2, 138,0 (C_{qAr}) ; 135,4 (CH_{AlI}) ; 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,8 (CH_{Ar}) ; 118,8 (CH_{2AlI}) ; 84,2 (C_6) ; 83,6, 81,7 (C_3 , C_4 ou C_5) ; 74,3, 74,1, 73,6 (OCH_2Ph) ; 71,1 (C_3 , C_4 ou C_5) ; 61,7 (C_7) ; 50,9 (C_2) ; 37,9 (CH_{2AlI}).

(3S,4R,5R,6S,7S)-7-Allyl-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépane-3-ol **52****52**Formule brute : $C_{37}H_{41}NO_4$

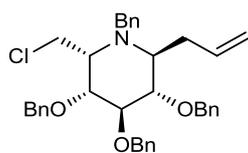
L'azépane **21** (345 mg ; 0,60 mmol) est traité selon la Procédure F. Le composé **52** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile incolore (277 mg ; 82 %)

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32–7,23 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,83–5,70 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,02–4,94 (m, 3H, CH_{2AlI} , OCH_2Ph) ; 4,78 (d, J = 11,1 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,62 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,51 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,92 (dd, J = 8,5, 6,9 Hz, 1H, H_5) ; 3,92 (d, J = 13,7 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,62 (td, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H, H_3) ; 3,42–3,37 (m, 2H, H_{4r} , H_6) ; 3,08 (q, J = 6,3 Hz, 1H, H_7) ; 2,70–2,68 (m, 2H, H_{2a} , H_{2b}) ; 2,44–2,37 (m, 1H, CH_{2AlI}) ; 2,34–2,27 (m, 1H, CH_{2AlI}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,8, 138,7, 138,7, 138,6 (C_{qAr}) ; 136,7 (CH_{AlI}) ; 128,9, 128,7, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 127,6, 127,2 (CH_{Ar}) ; 116,7 (CH_{2AlI}) ; 87,7 (C_6 ou C_4) ; 84,5 (C_5) ; 82,7 (C_4 ou C_6) ; 75,7, 75,0, 73,6 (OCH_2Ph) ; 71,0 (C_3) ; 63,9 (C_7) ; 60,3 (NCH_2Ph) ; 50,3 (C_2) ; 33,9 (CH_{2AlI}).

$[\alpha]_D = +19$ (c 0,6, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{37}H_{42}NO_4$: 564,3114 ; trouvée : 564,3116.

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(chlorométhyl)pipéridine **53****53**Formule brute : C₃₇H₄₀ClNO₃

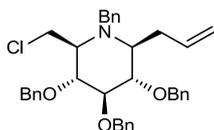
L'azépane **50** (5,6 g ; 9,94 mmol) est traité selon la Procédure K. La pipéridine **53** est obtenue après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile incolore (4,16 g ; 72 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36–7,22 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,98–5,87 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,12–5,07 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,90 (d, J = 10,8 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,77 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,62 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 3,84 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 3,82 (d, J = 13,6 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,82 (dd, J = 5,7, 9,5 Hz, 1H, H₅) ; 3,81–3,63 (m, 2H, H_{7a}, H_{7b}) ; 3,70 (d, J = 13,6 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,65 (dd, J = 9,5, 8,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,47 (dd, J = 8,4, 9,7 Hz, 1H, H₃) ; 3,25 (dt, J = 5,7, 4,7, 8,6 Hz, 1H, H₆) ; 3,05 (ddd, J = 9,7, 4,5, 8,4 Hz, 1H, H₂) ; 2,77–2,73 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,44–2,38 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,1, 138,7, 138,4, 137,9 (C_{qAr}) ; 135,3 (CH_{All}) ; 128,8, 128,6, 128,5, 128,5, 128,3, 127,9, 127,8, 127,7, 127,2 (CH_{Ar}) ; 116,7 (CH_{2All}) ; 83,7 (C₄) ; 80,6 (C₃) ; 77,9 (C₅) ; 75,5, 75,2, 72,6 (OCH₂Ph) ; 57,9 (C₆) ; 56,7 (C₂) ; 50,4 (NCH₂Ph) ; 40,1 (C₇) ; 32,7 (CH_{2All}).

[α]_D = - 35,2 (c 0,8, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₇H₄₁NO₃Cl : 582,2775 ; trouvée : 582,2782.

(2S,3S,4R,5R,6S)-2-allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(chlorométhyl)pipéridine **54****54**Formule brute : C₃₇H₄₀NO₃Cl

L'azépane **52** (758 mg ; 1,35 mmol) est traité selon la Procédure K. La pipéridine **54** est obtenue après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) sous forme d'une huile rosée (703 mg ; 89 %).

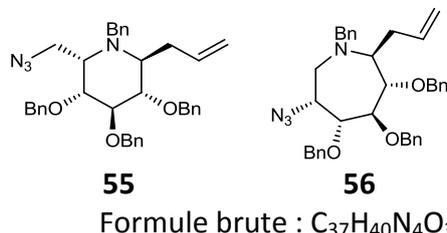
RMN ¹H (CD₃OCD₃, 400 MHz) : δ = 7,47–7,23 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,87–5,79 (m, 1H, CH_{All}) ; 4,98–4,97 (m, 5H, CH_{2All}) ; 4,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,73–4,70 (m, 2H, OCH₂Ph) ; 4,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,03 (ABq, J = 15,2 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,96 (dd, J = 7,5, 6,4 Hz, 1H, H₃) ; 3,87 (dd, J = 11,5, 5,3 Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,82 (dd, J = 6,4, 5,6 Hz, 1H, H₄) ; 3,78 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H, H_{7b}) ; 3,87 (dd, J = 5,6, 7,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,18–3,14 (m, 1H, H₂) ; 3,06–3,02 (m, 1H, H₆) ; 2,55–2,39 (m, 2H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CD₃OCD₃, 100 MHz) : δ = 140,7, 139,8, 139,7, 139,5 (C_{qAr}) ; 136,8 (CH_{All}) ; 129,7, 129,1, 129,1, 129,0, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,2, 127,7 (CH_{Ar}) ; 116,9 (CH_{2All}) ; 85,8 (C₄) ; 80,1 (C₅) ; 78,1 (C₃) ; 74,0, 73,3, 73,2 (OCH₂Ph) ; 62,9 (C₂) ; 61,2 (C₆) ; 57,3 (NCH₂Ph) ; 45,3 (C₇) ; 36,5 (CH_{2All}).

[α]_D = + 3 (c 1,2, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{37}H_{41}NO_3Cl$: 582,2769 ; trouvée : 582,2769.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-allyl-6-(azidométhyl)-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)pipéridine **55** et
(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-allyl-3-azido-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépane **56**



Méthode 1 : L'azépane **50** (1,1 g ; 1,95 mmol) est traité selon la Procédure L. Une purification sur gel de silice (EP/Et₂O : 95:5) permet d'obtenir le composé **55** sous forme d'une huile incolore (367 mg ; 32 %) et le composé **56** sous forme d'une huile jaune (184 mg ; 16 %).

Méthode 2 : A une solution du composé **53** (4,2 g ; 7,2 mmol) dans le DMF (100 mL) est ajouté NaN₃ (942 mg ; 14,5 mmol ; 2 éq.). Après 5 h sous agitation à 80 °C, 100 mL d'eau et 100 mL d'Et₂O sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 75 mL d'Et₂O. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice (EP/Et₂O : 95:5) pour donner le composé **55** sous forme d'une huile jaune (2,8 g ; 65 %) et le composé **56** sous forme d'une huile jaune (1,4 g ; 33 %).

Composé **55** :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,37–7,19 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,95–5,91 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H, CH_{2All}) ; 5,08 (s, 1H, CH_{2All}) ; 4,92 (dd, J = 4,6, 10,7 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,62 (d, J = 10,6 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,41 (d, J = 6,1 Hz, OCH_2Ph) ; 3,96 (d, J = 13,3 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,83 (dd, J = 5,9, 9,8 Hz, 1H, H_5) ; 3,64 (dd, J = 9,7, 8,8 Hz, 1H, H_4) ; 3,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,54 (dd, J = 13,1, 9,3 Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,48 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H, H_3) ; 3,35 (dd, J = 13,1, 3,6 Hz, 1H, H_{7b}) ; 3,14–3,08 (m, 2H, H_2 , H_6) ; 2,82–2,78 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,44–2,38 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,0, 138,7, 138,4, 137,9 (C_{qAr}) ; 135,3 (CH_{All}) ; 128,8, 128,6, 128,6, 128,5, 128,5, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,4 (CH_{Ar}) ; 116,7 (CH_{2All}) ; 84,2 (C_4) ; 80,5 (C_3) ; 76,8 (C_5) ; 75,6, 75,3, 72,7 (OCH_2Ph) ; 56,9, 56,5 (C_2 , C_6) ; 50,2 (NCH_2Ph) ; 46,3 (C_7) ; 33,0 (CH_{2All}).

$[\alpha]_D = +0,22$ (c 1, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{37}H_{41}N_4O_3$: 589,3178 ; trouvée : 589,3176.

Composé 56 :

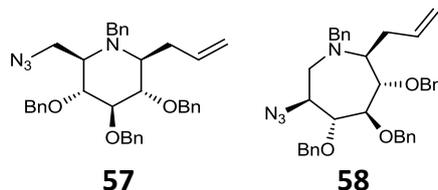
RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,40-7,13 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,95 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,06 (m, 1H, CH_{2All}) ; 5,03 (s, 1H, CH_{2All}) ; 4,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,64 (d, J = 11,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,60-4,53 (m, 3H, OCH₂Ph) ; 4,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,15-4,03 (m, 2H, H₄, H₅) ; 3,79 (m, 3H, H₃, NCH₂Ph) ; 3,51 (m, 2H, H₆, H₇) ; 3,12 (dd, J = 11,6, 14,0 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,99 (dd, J = 4,5, 14 Hz, 1H, H_{2b}) ; 2,62-2,51 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,31-2,24 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,7 (CH_{All}) ; 138,1, 137,8, 137,7, 137,5 (Cq_{Ar}) ; 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,7, 127,6, 126,8 (CH_{Ar}) ; 115,5 (CH_{2All}) ; 85,6 (C₆) ; 80,3, 78,6 (C₄, C₅) ; 72,8, 72,6, 72,5 (OCH₂Ph) ; 64,0 (C₇) ; 65,4 (C₃) ; 49,6, 49,1 (C₂, NCH₂Ph) ; 35,3 (CH_{2All}).

[α]_D = -44,5 (c 0,8, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₃₇H₄₀N₄O₃Na : 611,2998 ; trouvé : 611,2996.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-allyl-6-(azidométhyl)-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)pipéridine **57** et (3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-allyl-3-azido-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépane **58**



Formule brute : C₃₇H₄₀N₄O₃

A une solution du composé **54** (638 mg ; 1,09 mmol) dans le DMF (12 mL) est additionné NaN₃ (143 mg ; 2,19 mmol ; 2 éq.). Après 4 h à 60 °C, 20 mL d'Et₂O et 20 mL d'H₂O sont ajoutés au milieu. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'Et₂O. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 100:0 à 95:5) donne le composé **57** sous forme d'une huile jaune (399 mg ; 62 %) et le composé **58** sous forme d'une huile jaune (43 mg ; 6 %).

Composé 57 :

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,35-7,21 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 5,86-5,78 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,02-4,96 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,72 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 4,62 (ABq, J = 11,6 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 3,97 (ABq, J = 15,4 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,76 (q, J = 7,8, 8,6 Hz, 1H, H₃) ; 3,69 (q, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H, H₄) ; 3,60 (dd, J = 13,1, 3,7 Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,54 (q, J = 6,5, 7,6 Hz, 1H, H₅) ; 3,38 (q, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H, H_{7b}) ; 2,95-2,88 (m, 2H, H₆, H₂) ; 2,56-2,15 (m, 2H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,2, 138,5, 138,4, 138,3 (Cq_{Ar}) ; 135,5 (CH_{All}) ; 128,7, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,0, 127,9, 127,8, 127,2 (CH_{Ar}) ; 117,1 (CH_{2All}) ; 86,3 (C₄) ; 79,9 (C₅) ; 78,0 (C₃) ; 74,5, 73,8, 73,6 (OCH₂Ph) ; 62,1 (C₂) ; 61,3 (C₆) ; 55,3 (NCH₂Ph) ; 50,3 (C₇) ; 35,3 (CH_{All}).

$[\alpha]_D = -28$ (c 0,9, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₃₇H₄₁N₄O₃ : 589,3178 ; trouvée : 589,3179.

Composé 58 :

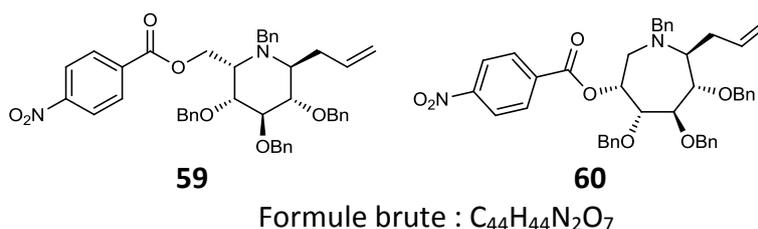
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32-7,21 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,95-5,79 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,10-5,02 (m, 4H, CH_{2All} OCH₂Ph) ; 4,83 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,76-4,72 (m, 2H, OCH₂Ph) ; 4,51 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,02 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H₅) ; 3,88 (ABq, J = 13,4 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,47-3,42 (m, 2H, H₃, H₄) ; 3,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H₆) ; 3,03-2,99 (m, 1H, H₇) ; 2,75-2,65 (m, 2H, H_{2a}, H_{2b}) ; 2,48-2,35 (m, 2H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,1, 138,5, 138,3 (Cq_{Ar}) ; 136,5 (CH_{All}) ; 129,0, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5 (CH_{Ar}) ; 116,9 (CH_{2All}) ; 86,8 (C₄) ; 84,4 (C₅) ; 82,5 (C₆) ; 76,1, 75,7, 74,6 (OCH₂Ph) ; 64,6 (C₃) ; 64,4 (C₇) ; 60,1 (NCH₂Ph) ; 48,5 (C₂) ; 34,5 (CH_{2All}).

$[\alpha]_D = +43$ (c 0,9, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₇H₄₁N₄O₃ : 589,3178 ; trouvée : 589,3171.

((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-Allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)pipéridine-6-yl)méthyl-4-nitrobenzoate **59** et (3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-Allyl-1-benzyl-4,5,6-tris (benzyloxy)azépane-3-yl-4-nitrobenzoate **60**



L'azépane **50** (230 mg ; 0,41 mmol) est traité selon la Procédure D. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) donne le composé **59** sous forme d'une huile jaune pâle (195 mg ; 67 %) et le composé **60** sous forme d'une huile jaune pâle (61 mg ; 21 %).

Composé 59 :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 8,25 (d, J = 8 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 8,10 (d, J = 8 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,39-7,07 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,89-5,79 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,07-5,03 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,80 (dd, J = 11,9, 8,6 Hz, 1H, H_{7a}) ; 4,66-4,55 (m, 3H, OCH₂Ph) ; 4,52 (dd, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H, H_{7b}) ; 3,90 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H, H₃) ; 3,84 (d, J = 13,4 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,78 (t, J = 9,9, 8,7 Hz, 1H, H₄) ; 3,64 (d, J = 13,4 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,50 (dd, J = 10,1, 8,7 Hz, 1H, H₅) ; 3,32 (ddd, J = 8,6, 5,9, 3,5 Hz, 1H, H₂) ; 3,27 (ddd, J = 10,1, 8,5, 4,5 Hz, 1H, H₆) ; 2,78 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,35 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 164,4 (CO) ; 150,6, 139,2, 138,7, 138,4, 138,0, 135,7 (Cq_{Ar}) ; 135,3 (CH_{All}) ; 130,9, 128,6, 128,6, 128,5, 128,5, 128,3, 128,1, 127,9, 127,9, 127,7, 127,2, 123,5 (CH_{Ar}) ; 116,7 (CH_{2All}) ; 84,5 (C₄) ; 80,5 (C₅) ; 77,4 (C₃) ; 75,7, 75,3, 72,8 (OCH₂Ph) ; 60,6 (C₇) ; 57,3 (C₆) ; 55,1 (C₂) ; 50,1 (NCH₂Ph) ; 32,8 (CH_{2All}).

$[\alpha]_D = +22$ (C 1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₄₄H₄₅N₂O₇ : 713,3221 ; trouvée : 713,3221.

Composé 60 :

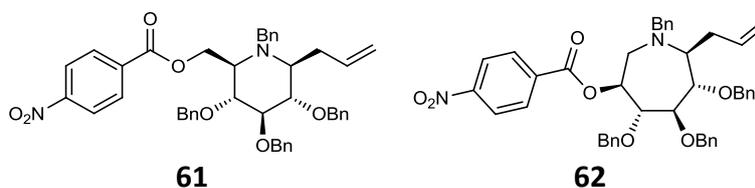
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 8,20 (d, *J* = 8 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,39-7,19 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 6,04-5,94 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,70 (ddd, *J* = 10,8, 4,7, 1,5 Hz, 1H, H₃) ; 5,11-5,05 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,72 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,69 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,65 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,57 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,48 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,17 (dl, *J* = 6,2 Hz, 1H, H₄) ; 4,10 (dd, *J* = 6,0, 2,2 Hz, 1H, H₅) ; 3,90 (m, 2H, NCH₂Ph) ; 3,60 (dd, *J* = 8,0, 9,2 Hz, 1H, H₆) ; 3,53 (td, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H, H₇) ; 3,22 (dd, *J* = 13,7, 10,8 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,91 (dd, *J* = 13,7, 4,7 Hz, 1H, H_{2b}) ; 2,60 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,34 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 163,9 (CO) ; 150,5, 140,0, 138,3, 138,2, 139,0, 137,6 (C_{qAr}) ; 135,8 (CH_{All}) ; 130,9, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 126,9, 123,5 (CH_{Ar}) ; 115,8 (CH_{2All}) ; 85,7 (C₆) ; 79,3, 79,0 (C₄, C₅) ; 72,9, 72,8, 72,6 (OCH₂Ph) ; 70,5 (C₃) ; 64,3 (C₇) ; 50,6 (NCH₂Ph) ; 49,3 (C₂) ; 35,0 (CH_{2All}).

[α]_D = - 34,7 (c 0,7, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₄₄H₄₅N₂O₇ : 713,3221 ; trouvée : 713,3220.

((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-Allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)pipéridine-6-yl)méthyl-4-nitrobenzoate **61** et (3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-Allyl-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)azépan-3-yl-4-nitrobenzoate **62**



Formule brute : C₄₄H₄₄N₂O₇

L'azépane **52** (177 mg ; 0,31 mmol) est traité selon la Procédure D. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) donne le composé **61** sous forme d'une huile jaune pâle (172 mg ; 77 %) et le composé **62** sous forme d'une huile jaune pâle (24 mg ; 10 %).

Composé 61 :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,39-7,07 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,88-5,81 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,00-4,96 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,89-4,83 (m, 2H, OCH₂Ph) ; 4,79 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,77 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,65 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,60 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,55 (dd, *J* = 11,9, 3,7 Hz, 1H, H_{7a}) ; 4,36 (dd, *J* = 11,9, 4,3 Hz, 1H, H_{7b}) ; 4,03 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,94 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,82 (t, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H, H₃) ; 3,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H₄) ; 3,60 (t, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H, H₅) ; 3,13 (dt, *J* = 8,1, 4,0 Hz, 1H, H₂) ; 2,98 (dt, *J* = 8,1, 5,2 Hz, 1H, H₆) ; 2,54 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,42 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 164,1 (CO) ; 150,5, 139,7, 138,4, 138,2, 137,9, 135,6 (Cq_{Ar}) ; 135,55 (CH_{All}) ; 130,7, 128,6, 128,5, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 126,9, 123,5 (CH_{Ar}) ; 117,1 (CH_{2All}) ; 86,7 (C₄) ; 80,1 (C₅) ; 77,3 (C₃) ; 74,2, 74,2, 74,0 (OCH₂Ph) ; 63,7 (C₇) ; 62,2 (C₆) ; 61,8 (C₂) ; 54,7 (NCH₂Ph) ; 35,0 (CH_{2All}).

[α]_D = + 32 (c 1,1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée C₄₄H₄₅N₂O₇ : 713,3221 ; trouvée : 713,3224.

Composé 62 :

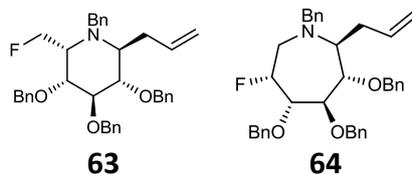
RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,35-7,09 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,88-5,81 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,25 (td, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H, H₃) ; 5,10-5,03 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,06 (dl, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H, H₅) ; 3,96-3,92 (m, 3H, H₄, NCH₂Ph) ; 3,61 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H₆) ; 3,07-3,03 (m, 2H, H_{2 α} , H₇) ; 2,90 (dd, J = 14,9, 8,1 Hz, 1H, H_{2 β}) ; 2,60 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,34 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 163,7 (CO) ; 150,4, 139,3, 138,5, 138,5, 138,4 (Cq_{Ar}) ; 136,4 (CH_{All}) ; 135,8 (Cq_{Ar}) ; 130,7, 128,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 127,9, 127,8, 127,7, 127,7, 127,6, 127,3, 123,4 (CH_{Ar}) ; 116,9 (CH_{2All}) ; 84,4, 84,3 (C₄, C₅) ; 81,7 (C₆) ; 75,56 (C₃, OCH₂Ph) ; 75,1, 74,0 (OCH₂Ph) ; 64,1 (C₇) ; 59,2 (NCH₂Ph) ; 48,9 (C₂) ; 34,5 (CH_{2All}).

[α]_D = + 31 (c 0,4, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₄₄H₄₅N₂O₇ : 713,3221 ; trouvé : 713,3224.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-Allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(fluorométhyl)pipéridine **63** et (3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-Allyl-1-benzyl-4,5,6-tris(benzyloxy)-3-fluoroazépane **64**



Formule brute : C₃₇H₄₀FNO₃

A une solution du composé **50** (130 mg ; 0,23 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) à 0 °C est ajouté le DAST (46 μL ; 0,35 mmol ; 1,5 eq.). Après 30 min d'agitation à 0 °C et 12 h de stockage à 4 °C, le milieu est dilué avec CH₂Cl₂ et lavé successivement par NaHCO₃_{sat.} et H₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous atmosphère réduite. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5) donne le composé **63** sous forme d'une huile incolore (82 mg ; 63 %) et le composé **64** sous forme d'une huile incolore (22 mg ; 17 %).

Composé 63 :

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32-7,22 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,98-5,89 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,12-5,08 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,89-4,61 (m, 4H, OCH₂Ph, H_{7 α} , H_{7 β}) ; 4,51

(ABq, $J = 11,7$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 3,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,78 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,72 (m, 2H, H_5, H_4) ; 3,48-3,44 (m, 1H, H_3) ; 3,17-3,06 (2m, 2H, H_{2a}, H_{2b}) ; 2,70 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,49 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 139,3, 138,9, 138,6, 138,0$ (C_{qAr}) ; 134,8 (CH_{All}) ; 128,6, 128,5, 128,5, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,1 (CH_{Ar}) ; 117,2 (CH_{2All}) ; 84,6 (C_4) ; 80,9 (d, $J = 169$ Hz, C_7) ; 80,7 (C_3) ; 78,3 (d, $J = 4$ Hz, C_5) ; 75,5, 75,1, 72,7 (OCH_2Ph) ; 58,5 (C_2) ; 56,1 (d, $J = 18$ Hz, C_6) ; 51,0 (NCH_2Ph) ; 32,6 (CH_{2All}).

RMN ^{19}F (CDCl₃, 282 MHz) : $\delta = -221,9$.

$[\alpha]_D = -8,5$ (c 1,5, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour C₃₇H₄₁FNO₃ : 566,3065 ; trouvée : 566,3064.

Composé 65 :

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7,39-7,19$ (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,98-5,90 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,06-4,94 (m, 3H, H_3, CH_{2All}) ; 4,71 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,64 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,59 (qAB, $J = 13,6$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,56 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,45 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,17 (dd, $J = 17,4, 6,1$ Hz, 1H, H_5) ; 4,00 (m, 1H, H_4) ; 3,86 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,74 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 3,60 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H, H_3) ; 3,44 (td, $J = 9, 2,4$ Hz, 1H, H_2) ; 3,13 (ddd, $J = 14,2, 10,7, 4,3$ Hz, 1H, H_7) ; 2,95 (m, 1H, H_2) ; 2,57 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,26 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 139,7, 138,4, 138,2, 137,8$ (C_{qAr}) ; 137,5 (CH_{All}) ; 128,5, 128,3, 128,2, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,6, 127,5, 126,8 (CH_{Ar}) ; 115,5 (CH_{2All}) ; 88,1 (d, $J = 176$ Hz, C_6) ; 85,0 (C_3) ; 79,6 (d, $J = 10,8$ Hz, C_4) ; 79,3 (d, $J = 18$ Hz, C_5) ; 73,2, 72,7, 72,5 (OCH_2Ph) ; 63,5 (C_2) ; 49,9 (NCH_2Ph) ; 49,2 (d, $J = 27$ Hz, C_7) ; 35,0 (CH_{2All}).

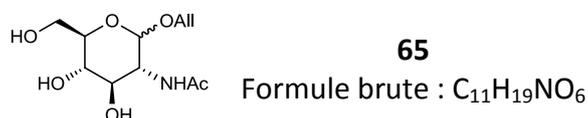
RMN ^{19}F (CDCl₃, 282 MHz) : $\delta = -193,1$.

$[\alpha]_D = -36,5$ (C 0,4, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour C₃₇H₄₁FNO₃ : 566,3065 ; trouvée : 566,3064.

2. Chapitre 2 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides mimes de la N-acétyl-D-glucosamine

2-acétamido-2-déoxy-D-glucoopyranoside d'allyle **65**¹⁴⁹

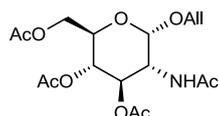


A une solution de N-acétyl-D-glucosamine (10,0 g ; 45,2 mmol) dans AlIOH (350 mL) est ajouté AcCl (7,4 mL ; 104 mmol ; 2,3 éq.). Après 24 h d'agitation à 100 °C, 3 mL d'Et₃N sont additionnés. Le milieu est concentré sous atmosphère réduite pour donner le composé **65** sous forme d'un solide brun (16,8 g). Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 5,96-5,89 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 5,17 (d, J = 10,5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 4,84 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_1) ; 4,20 (dd, J = 3,3, 5,0 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 3,99 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 3,90 (dd, J = 10,7 Hz, 1H, H_2) ; 3,82 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,72-3,65 (m, 2H, H_{6b} , H_3) ; 3,63-3,56 (m, 1H, H_5) ; 3,35 (m, 1H, H_4) ; 1,99 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 173,7 (CO) ; 135,5 (CH_{All}) ; 117,5 ($\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 97,7 (C_1) ; 73,9 (C_5) ; 72,8 (C_3) ; 72,4 (C_4) ; 69,1 ($\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 62,7 (C_6) ; 55,4 (C_2) ; 22,5 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$).

2-acétamido-2-déoxy-3,4,6-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranoside d'allyle **66**¹⁴⁹



66

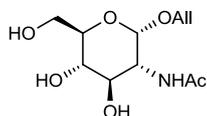
Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_9$

A une solution de **65** brut (54,2 mmol) dans la pyridine (115 mL) est ajouté Ac_2O (60 mL ; 605 mmol ; 13,4 éq.). Après 24 h d'agitation à température ambiante, 200 mL de HCl 1 N et 150 mL d'EtOAc sont ajoutés au milieu. La phase organique est lavée deux fois avec 100 mL de H_2O et une fois avec 100 mL de NaCl_{sat} . puis séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous atmosphère réduite. Le composé **66** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 1:1) sous forme d'une huile orange (14,3 g ; 82 % ; 2 étapes).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 5,92-5,80 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,71 (d, J = 9,4 Hz, 1H, NH) ; 5,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 5,30-5,19 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{All}}$, H_5) ; 5,10 (t, J = 9,8 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 4,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_1) ; 4,35 (td, J = 3,7 Hz, 1H, H_2) ; 4,30-4,12 (m, 2H, H_7 , H_{6a}) ; 4,12-4,05 (m, 1H, H_{6b}) ; 4,04-3,90 (m, 2H, H_4 , H_3) ; 2,08-2,00 (m, 9H, $\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 1,94 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{NHAc}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 171,5, 170,8, 170,0, 169,4 (CO) ; 133,2 (CH_{All}) ; 118,6 ($\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 96,6 (C_1) ; 71,5 (C_5) ; 68,9 ($\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 68,3, 68,0 (C_3 , C_4) ; 62,1 (C_6) ; 51,9 (C_2) ; 23,3, 20,8, 20,7 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$).

2-acétamido-2-déoxy- α -D-glucopyranoside d'allyle **67**¹⁴⁹



67

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_6$

A une solution de **66** (14,4 g ; 37,1 mmol) dans MeOH (175 mL) est ajouté *t*-BuOK (1,0 g ; 8,2 mmol ; 0,22 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante, la résine Amberlist 15 est ajoutée puis le milieu est laissé sous agitation jusqu'à pH = 7. Le milieu est ensuite filtré puis concentré sous atmosphère réduite pour donner le composé **67** sous forme d'un solide jaune. Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 5,96-5,89 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 5,17 (d, J = 10,5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 4,84 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_1) ; 4,20 (dd, J = 3,3, 5,0 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 3,99 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{All}}$) ; 3,90

(dd, $J = 10,7$ Hz, 1H, H_2) ; 3,82 (dd, $J = 2,2, 2,2$ Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,72-3,65 (m, 2H, H_{6b}, H_3) ; 3,63-3,56 (m, 1H, H_5) ; 3,35 (m, 1H, H_4) ; 1,99 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 173,7$ (CO) ; 135,5 (CH_{All}) ; 117,5 (CH_{2All}) ; 97,7 (C_1) ; 73,9 (C_5) ; 72,8 (C_3) ; 72,4 (C_4) ; 69,1 (CH_{2All}) ; 62,7 (C_6) ; 55,4 (C_2) ; 22,5 (CH_{3Ac}).

2-acétamido-2-déoxy-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D-glucopyranoside d'allyle **68**¹⁴⁸



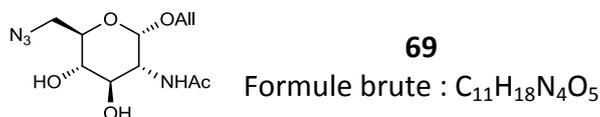
A une solution de **67** brut (23 mmol) dans la pyridine (95 mL) est additionné, à 0 °C, TsCl (7,0 g ; 37 mmol ; 1,6 éq.). Le milieu est maintenu à 0 °C pendant 1 h puis remonté à température ambiante. Après 3 h d'agitation à température ambiante 30 mL de H₂O et 30 mL de MeOH sont ajoutés puis le milieu est concentré sous atmosphère réduite. Le composé **68** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/MeOH : 10:0 à 95:5) sous forme d'un solide blanc (7,0 g ; 73 % ; 2 étapes).

$R_f = 0,4$ (EtOAc/MeOH : 95/5)

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7,80$ (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 6,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, NH) ; 5,89-5,82 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 5,21 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 4,76 (s, 1H, H_1) ; 4,28 (s, 2H, H_{6a}, H_{6b}) ; 4,14-4,11 (m, 1H, CH_{2All}) ; 4,03 (s, 1H, H_2) ; 3,94-3,90 (m, 1H, CH_{All}) ; 3,78 (d, $J = 8,8$ Hz, H_5) ; 3,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H, H_3) ; 3,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_4) ; 2,44 (s, 3H, CH_{3Ts}) ; 2,05 (s, 3H, CH_{3NHAc}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 170,5$ (CO) ; 145,0, 133,0 (C_{qAr}) ; 133,4 (CH_{All}) ; 130,0, 128,1 (CH_{Ar}) ; 118,4 (CH_{2All}) ; 96,4 (C_1) ; 73,5 (C_3) ; 70,8 (C_4) ; 69,8 (C_5) ; 69,2 (C_6) ; 68,5 (CH_{2All}) ; 53,7 (C_2) ; 23,2 (CH_{3Ts}) ; 21,67 (CH_{3Ac}).

2-acétamido-2,6-didéoxy-6-azido- α -D-glucopyranoside d'allyle **69**¹⁴⁸



A une solution de **68** (7,0 g ; 17 mmol) dans le DMF (75 mL) est ajouté NaN₃ (5,5 g ; 84 mmol ; 5 éq.). Après 3 h d'agitation sous atmosphère d'argon à 80 °C le milieu est filtré sur célite®, rincé au CH₂Cl₂ puis concentré sous atmosphère réduite. Le composé **69** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/MeOH : 95:5) sous forme d'un solide blanc (3,3 g ; 69 %).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 6,36$ (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, NH) ; 5,93-5,85 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,31 (dd, $J = 1,4, 17,2$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 5,23 (dd, $J = 1,1, 10,4$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 4,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H_1) ; 4,22 (dd, $J = 5,1, 12,9$ Hz, 1H,

CH_{2All}) ; 4,12-4,05 (m, 1H, H_2) ; 4,01 (dd, $J = 6,3, 12,9$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 3,89 (sl, 2H, OH) ; 3,77 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, H_5) ; 3,69 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H, H_3) ; 3,57-3,45 (m, 3H, H_4, H_{6a}, H_{6b}) ; 2,05 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 172,4$ (CO) ; 133,4 (CH_{All}) ; 118,4 (CH_{2All}) ; 96,5 (C_1) ; 73,6 (C_3) ; 72,0 (C_4) ; 71,4 (C_5) ; 68,5 (CH_{2All}) ; 53,7 (C_2) ; 51,6 (C_6) ; 23,3 (CH_{3Ac}).

2-acétamido-2,6-didéoxy-3,4-di-O-benzyl-6-azido- α -D-glucopyranoside d'allyle **70**



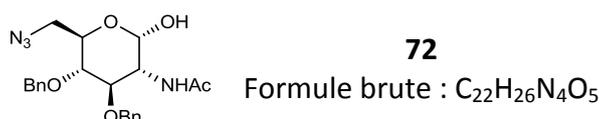
A une solution de **69** (2,1 g ; 7,2 mmol) dans le DMF (25 mL) sont additionnés Ba(OH)₂, 8 H₂O (1,0 g ; 3,3 mmol ; 0,5 éq.), BaO (3,9 g ; 25,6 mmol ; 3,6 eq.) et BnBr (2,6 mL ; 21,6 mmol ; 3 eq.). Après 7 h d'agitation à température ambiante 5 mL de MeOH sont additionnés puis le milieu est filtré sur célite®. Le filtrat est lavé deux fois avec 25 mL de HCl 1 N puis la phase aqueuse est extraite avec 25 mL d'Et₂O. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **70** est obtenu après purification sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 99:1) sous forme d'un solide blanc (2,8 g ; 84 %).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7,38-7,28$ (m, 10H, CH_{Ar}) ; 5,93-5,85 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,37 (d, 1H, NH) ; 5,27 (dd, $J = 1,4, 17,2$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 5,21 (dd, $J = 1,4, 10,4$ Hz, 1H, CH_{2All}) ; 4,89 (d, $J = 11$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,85 (dd, $J = 11,6$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H_1) ; 4,66 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,60 (d, $J = 11$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,27 (td, $J = 3,6, 10,4$ Hz, 1H, H_2) ; 4,18-4,13 (m, 1H, CH_{2All}) ; 3,99-3,94 (m, 1H, CH_{2All}) ; 3,84-3,80 (m, 1H, H_5) ; 3,73 (dd, $J = 10,4, 8,9$ Hz, 1H, H_3) ; 3,56 (dd, $J = 8,9, 9,6$ Hz, 1H, H_4) ; 3,45 (dd, $J = 13,1, 2,4$ Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,33 (dd, $J = 13,1, 5,8$ Hz, 1H, H_{6b}) ; 1,86 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 169,9$ (CO) ; 138,3, 137,8 (C_{qAr}) ; 133,5 (CH_{All}) ; 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 128,0 (CH_{Ar}) ; 118,1 (CH_{2All}) ; 96,8 (C_1) ; 80,3 (C_3) ; 79,2 (C_4) ; 75,3, 75,1 (OCH_2Ph) ; 71,0 (C_5) ; 68,4 (CH_{2All}) ; 52,5 (C_2) ; 51,3 (C_6) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

$[\alpha]_D = +76$ (c 1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour C₂₅H₃₀N₄O₅ : 467,2294 trouvée : 467,2290.

2-acétamido-6-azido-2,6-didéoxy-3,4-di-O-benzyl-D-glucopyranose **72**

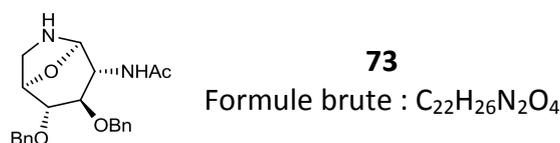
Le composé **70** (6,1 g ; 13 mmol) est traité selon la Procédure M. Le composé **72** est obtenu après purification sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 2,5 à 5 %) sous forme d'un solide blanc (5,5 g ; 99 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,38–7,30 (m, 10H, CH_{Ar}) ; 5,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H, NH) ; 5,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H₁) ; 4,88 (ABq, 2H, OCH₂Ph) ; 4,67 (ABq, 2H, OCH₂Ph) ; 4,17–4,11 (m, 1H, H₂) ; 4,06–4,02 (m, 1H, H₅) ; 3,80 (dd, J = 10,5, 8,9 Hz, 1H, H₃) ; 3,58 (dd, J = 8,9, 9,6 Hz, 1H, H₄) ; 3,51 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,34 (dd, J = 13,1, 5,5 Hz, 1H, H_{6b}) ; 1,84 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 170,6 (CO) ; 138,3, 137,8 (Cq_{Ar}) ; 129,3, 129,1, 128,8, 128,7, 128,7, 128,4, 128,2, 128,2, 128,1 (CH_{Ar}) ; 92,1 (C₁) ; 79,3 (C₃, C₄) ; 75,3, 75,1 (OCH₂Ph) ; 70,7 (C₅) ; 53,3 (C₂) ; 51,4 (C₆) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = + 82 (c 1 ; MeOH).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₂₂H₂₇N₄O₅ : 427,1981 trouvée : 427,1977.

(3R,4S,5S,6R,7R)-6-acétamido-4,5-di(benzyloxy)-8-oxa-1-aza-bicyclo[3.2.1]octane **73**

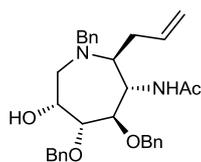
Le composé **72** (2,8 g ; 6,5 mmol) est traité selon la Procédure A. Le composé **73** est obtenu après purification sur gel de silice (EtOAc/MeOH/Et₃N : 9:3:5) sous forme d'une huile orangée (1,3 g ; 52 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36–7,27 (m, 8H, CH_{Ar}) ; 7,22 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 6,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H, NH) ; 4,95 (s, 1H, H₇) ; 4,76 (d, J = 12,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,52 (d, J = 12,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,49 (dl, J = 7 Hz, 1H, H₃) ; 4,42 (ABq, J = 11,9 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,13 (dl, J = 9,5 Hz, 1H, H₆) ; 3,46 (s, 1H, H₄) ; 3,31–3,28 (m, 2H, H₅, H_{2a}) ; 3,08–3,04 (m, 1H, H_{2b}) ; 1,91 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 169,3 (CO) ; 137,9, 137,7 (Cq_{Ar}) ; 128,6, 128,5, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7 (CH_{Ar}) ; 88,6 (C₇) ; 76,4 (C₅) ; 75,8 (C₄) ; 74,1 (C₃) ; 71,9, 71,0 (OCH₂Ph) ; 49,3 (C₆) ; 45,3 (C₂) ; 23,3 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 19 (c 0,6 ; CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₂₂H₂₇N₂O₄ : 383,1971 trouvée : 383,1967.

(3R,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-7-allyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-azépan-3-ol **74****74**Formule brute : C₃₂H₃₈N₂O₄

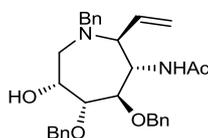
L'azépane **73** (210 mg ; 0,55 mmol) est traité avec AllMgBr (1,7 M dans le THF ; 2,77 mmol) selon la Procédure H. Le composé **74** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 7:3) sous forme d'une huile jaune (189 mg ; 81 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,35-7,23 (m, 15 CH_{Ar}) ; 1,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H, NH) ; 5,88-5,84 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,04-5,01 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61-4,57 (m, 3H, OCH₂Ph) ; 4,34 (dd, J = 6,2, 8,5 Hz, 1H, H₆) ; 4,21 (t, J = 4,4 Hz, 1H, H₃) ; 3,88 (dd, J = 1,5, 6,6 Hz, 1H, H₄) ; 3,76-3,73 (m, 3H, NCH₂Ph, H₅) ; 2,95-2,87 (m, 3H, H₇, H_{2a}, H_{2b}) ; 2,49-2,37 (m, 2H, CH_{2All}) ; 1,81 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 168,6 (CO) ; 138,4, 138,3 (Cq_{Ar}) ; 136,4 (CH_{All}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,8, 127,6 (CH_{Ar}) ; 117,2 (CH_{2All}) ; 86,2 (C₄) ; 84,1 (C₅) ; 73,7, 72,2 (OCH₂Ph) ; 69,8 (C₃) ; 64,0 (C₇) ; 59,2 (NCH₂Ph) ; 53,1 (C₂) ; 50,8 (C₆) ; 30,9 (CH_{2All}) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 43 (c 0,6, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₂H₃₉N₂O₄ : 515,2910, trouvée : 515,2906.

(3R,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-7-vinylazépan-3-ol **75****75**Formule brute : C₃₁H₃₆N₂O₄

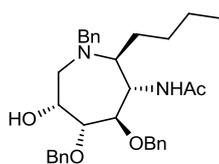
L'azépane **73** (187 mg ; 0,49 mmol) est traité avec CH₂CHMgBr (0,7 M dans le THF ; 10 mmol) selon la Procédure H. Le composé **75** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 7:3) sous forme d'une huile jaune (155 mg ; 63 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,28-7,21 (m, 15 H, CH_{Ar}) ; 6,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H, NH) ; 6,12-6,03 (m, 1H, CH_{Vinyl}) ; 5,33-5,30 (m, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 5,25-5,21 (m, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 4,84 (d, J = 11,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 4,57 (d, J = 11,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,36 (ddd, J = 9,4, 6,1, 2 Hz, 1H, H₆) ; 4,18-4,16 (m, 1H, H₃) ; 3,84 (dd, J = 6,5, 1,8 Hz, 1H, H₄) ; 3,78 (dd, J = 6,5, 2 Hz, 1H, H₅) ; 3,66 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 3,31 (dd, J = 6,2, 8,3 Hz, 1H, H₇) ; 2,93-2,92 (m, 2H, H_{2a}, H_{2b}) ; 1,82 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 168,7 (CO) ; 139,5 138,5 138,3 (Cq_{Ar}) ; 132,8 (CH_{Vinyl}) ; 128,9 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,6, 127,3 (CH_{Ar}) ; 119,8 (CH_{2Vinyl}) ; 86,0 (C₄) ; 83,6 (C₅) ; 73,5, 72,1 (OCH₂Ph) ; 69,9 (C₃) ; 65,6 (C₇) ; 59,3 (NCH₂Ph) ; 53,0 (C₂) ; 51,8 (C₆) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 38,5 (c 1,1 ; CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₁H₃₇N₂O₄ : 501,2753 ; trouvée : 501,2747.

(3R,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-7-butylazépan-3-ol **76****76**Formule brute : C₃₃H₄₂N₂O₄

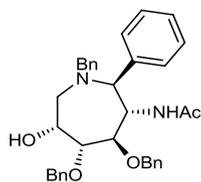
L'azépane **73** (386 mg ; 1,01 mmol) est traité avec *n*BuMgCl (20 % dans un mélange THF/Toluène ; 10,1 mmol) selon la Procédure H. Le composé **76** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 7:3) sous forme d'une huile jaune (325 mg ; 61 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,38-7,22 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, NH) ; 4,92 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,62-4,59 (m, 3H, OCH₂Ph) ; 4,35 (ddd, *J* = 1,2, 5,9, 9,1 Hz, 1H, H₆) ; 4,19-4,16 (m, 1H, H₃) ; 3,87 (dd, *J* = 1,6, 8,1 Hz, 1H, H₄) ; 3,77-3,71 (m, 3H, NCH₂Ph, H₅) ; 2,92-2,91 (m, 2H, H_{2a}, H_{2b}) ; 2,77-2,75 (m, 1H, H₇) ; 1,81 (s, 3H, CH₃Ac) ; 1,64-1,60 (m, 2H, CH_{2nBu}) ; 1,44-1,40 (m, 1H, CH_{2nBu}) ; 1,27-1,23 (m, 3H, CH_{2nBu}) ; 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_{3nBu}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 168,6 (CO) ; 138,6, 138,4 (C_{qAr}) ; 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,9, 127,8, 127,7, 127,5, 127,2 (CH_{Ar}) ; 86,2 (C₄) ; 84,4 (C₅) ; 73,5, 72,1 (OCH₂Ph) ; 69,9 (C₃) ; 63,7 (C₇) ; 59,1 (NCH₂Ph) ; 53,0 (C₂) ; 50,7 (C₆) ; 29,9, 25,5 (CH_{2nBu}) ; 23,5 (CH₃Ac) ; 23,0 (CH_{2nBu}) ; 14,0 (CH_{3nBu}).

[α]_D = - 27,6 (c 0,6 ; CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₃H₄₃N₂O₄ : 531,3223 ; trouvée : 531,3218.

(3R,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-7-phénylazépan **77****77**Formule brute : C₃₅H₃₈N₂O₄

L'azépane bicyclique **73** (397 mg ; 1,04 mmol) est traité avec le PhMgBr (2,8 M dans Et₂O ; 10,4 mmol) selon la Procédure H. Le composé **77** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 7:3) sous forme d'une huile jaune (389 mg ; 68 %).

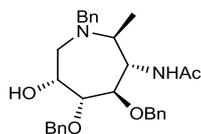
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 7,33-7,14 (m, 16H, CH_{Ar}) ; 7,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 5,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, NH) ; 4,89 (dt, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H, H₆) ; 4,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,60 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,34-4,32 (m, 1H, H₃) ; 4,13 (m, 2H, H₄, H₇) ; 3,91 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 1H, H₅) ; 3,83 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,41 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,14 (dd, *J* = 14,3, 5,3 Hz, 1H, H_{2a}) ; 3,00 (dd, *J* = 14,3, 9,3 Hz, 1H, H_{2b}) ; 1,71 (s, 3H, CH₃Ac).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 168,8 (CO) ; 141,3, 139,9, 138,4, 138,3 (C_{qAr}) ; 128,8, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,8, 127,7, 127,2, 126,8 (CH_{Ar}) ; 83,8 (C₄) ; 80,7 (C₅) ; 74,4, 72,4 (OCH₂Ph) ; 69,2 (C₇) ; 68,2 (C₃) ; 53,2 (NCH₂Ph) ; 53,1 (C₂) ; 52,9 (C₆) ; 23,4 (CH₃Ac).

[α]_D = - 8,1 (c 0,7, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{35}H_{39}N_2O_4$: 551,2910 ; trouvée : 551,2898.

(3R,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-7-méthylazépan **78**

**78**Formule brute : $C_{30}H_{36}N_2O_4$

L'azépane bicyclique **73** (400 mg ; 1,05 mmol) est traité avec le MeMgBr (3 M dans Et_2O ; 10,5 mmol) selon la Procédure H. Le composé **78** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 1:1) sous forme d'une huile jaune (298 mg ; 58 %).

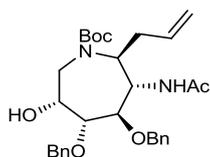
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ = 7,34-7,22 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,05-7,03 (m, 1H, NH) ; 4,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,62-4,58 (m, 3H, OCH_2Ph) ; 4,24-4,20 (m, 1H, H_6) ; 4,16-4,15 (m, 1H, H_3) ; 3,84 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 1H, H_4) ; 3,74 (dd, J = 6,6, 1,4 Hz, 1H, H_5) ; 3,67 (sl, 2H, NCH_2Ph) ; 3,01-2,98 (m, 1H, H_7) ; 2,86-2,85 (m, 2H, H_{2a} , H_{2b}) ; 1,84 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CH_{3Me}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : 168,6 (CO) ; 138,6, 138,4 (C_{qAr}) ; 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,3, 127,9, 127,8, 127,8, 127,5 (CH_{Ar}) ; 86,1 (C_4) ; 84,6 (C_5) ; 73,4, 72,9 (OCH_2Ph) ; 69,9 (C_3) ; 59,1 (NCH_2Ph) ; 58,0 (C_7) ; 52,9 (C_6) ; 52,3 (C_2) ; 23,5 (CH_{3Ac}) ; 10,6 (CH_{3Me}).

$[\alpha]_D = -22,1$ (c 1,2, $CHCl_3$).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{30}H_{37}N_2O_4$: 489,2753 ; trouvée : 489,2747.

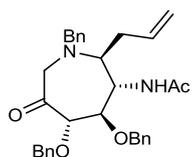
(3R,4R,5R,6S,7S)-tert-buytl-6-acétamido-7-allyl-4,5-di(benzyloxy)-3-hydroxyazépan-1-carboxylate **79**

**79**Formule brute : $C_{30}H_{40}N_2O_6$

L'azépane **73** (530 mg ; 1,38 mmol) est traité avec AlIMgBr (1,7 M dans le THF ; 6,9 mmol) selon la Procédure C. Le composé **79** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 7:3) sous forme d'une huile jaune (407 mg ; 69 %).

$[\alpha]_D = -34,52$ (C 1,6, $CHCl_3$).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculée pour $C_{30}H_{41}N_2O_6$: 525, 2965 ; trouvée : 525,295.

(4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-7-allyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-3-oxoazépane **80****80**Formule brute : C₃₂H₃₈N₂O₄

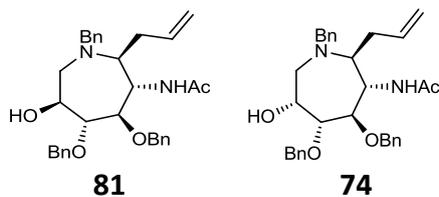
A un mélange de DMSO (35 μ L ; 0,49 mmol, 5 eq.) et de CH₂Cl₂ (1 mL) à - 10 °C, sont additionnés le PDCP (45 μ L ; 0,29 mmol ; 3 eq.), la Et₃N (70 μ L ; 0,49 mmol ; 5 eq.) puis l'azépane **74** (51 mg ; 0,09 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (1 mL). Après 5 min à - 10 °C le milieu est porté à température ambiante pendant 45 min. 500 μ L d'eau sont additionné puis le milieu est extrait trois fois avec 5 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **80** est obtenu après purification sur silice (EP/EtOAc : 8:2) sous forme d'une huile orangée (11 mg ; 22%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,32-7,13 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,73 (m, 1H, NH) ; 5,80 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,06 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 4,61 (ABq, *J* = 11,8 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,60 (m, 3H, H₆, OCH₂Ph) ; 4,22 (dd, *J* = 0,7, 5,5 Hz, 1H, H₄) ; 3,81 (dd, *J* = 3,1, 5,5 Hz, 1H, H₅) ; 3,74 (m, 2H, H_{2a}, H_{2b}) ; 3,59 (ABq, *J* = 18,4 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,06 (m, 1H, H₇) ; 2,43(m, 2H, CH_{2AlI}) ; 2,00 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 208,2, 168,5 (CO) ; 139,2, 137,5, 137,1 (Cq_{Ar}) ; 136,3 (CH_{AlI}) ; 128,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,9, 127,8, 127,6 (CH_{Ar}) ; 117,8 (CH_{2AlI}) ; 88,3 (C₄) ; 76,5 (C₅) ; 73,9, 72,4 (OCH₂Ph) ; 65,1 (C₇) ; 61,9 (C₂) ; 61,1 (NCH₂Ph) ; 51,7 (C₆) ; 31,9 (CH_{2AlI}) ; 23,4 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 13 (C 0,2, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₂H₃₇N₂O₄ : 513,2753 ; trouvée : 513,2746.

(3S,4R,5R,6S,7S)-6-acétamido-7-allyl-1-benzyl-4,5-di (benzyloxy)-azépan-3-ol **81****81****74**Formule brute : C₃₂H₃₈N₂O₄

A un mélange de DMSO (131 μ L ; 1,85 mmol ; 5 eq.) et de CH₂Cl₂ (4 mL) à - 10 °C, sont additionnés le PDCP (168 μ L ; 1,12 mmol ; 3 eq.), la Et₃N (260 μ L ; 1,85 mmol ; 5 eq.) puis l'azépane **74** (192 mg ; 0,37 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (4 mL). Après 5 min à -10 °C le milieu est porté à température ambiante pendant 45 min. 2 mL d'eau sont additionnés puis le milieu est extrait trois fois avec 5 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le milieu est repris dans MeOH

(4 mL) puis NaBH₄ (18 mg ; 0,48 mmol ; 1,3 eq.) est additionné à trois reprises. Après 4 h d'agitation à température ambiante, 4 mL d'EtOAc sont ajoutés puis le milieu est concentré sous atmosphère réduite, repris dans 10 mL d'EtOAc et lavé avec 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois avec EtOAc, les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 7:3) donne le composé **81** sous forme d'une huile incolore (19 mg ; 10 %) et le composé **74** sous forme d'une huile incolore (63 mg ; 33 %).

Composé **81** :

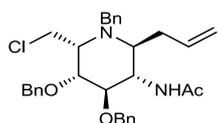
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,40-7,17 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H, NH) ; 5,84-5,73 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,10-5,00 (m, 3H, CH_{2All}, OCH₂Ph) ; 4,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,72 (d, J = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,53 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,22-4,19 (m, 1H, H₆) ; 3,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H₅) ; 3,75 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 3,71-3,65 (m, 2H, H₃, H₄) ; 3,05-3,01 (m, 1H, H_{2a}) ; 2,83-2,76 (m, 2H, H_{2b}, H₇) ; 2,51-2,84 (m, 2H, CH_{2All}) ; 1,90 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 169,1 (CO) ; 139,1, 138,4, 137,9 (Cq_{Ar}) ; 135,7 (CH_{All}) ; 129,0, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,1, 127,8, 127,7 (CH_{Ar}) ; 117,7 (CH_{2All}) ; 87,9 (C₄) ; 85,8 (C₅) ; 75,1, 71,9 (OCH₂Ph) ; 68,9 (C₃) ; 61,7 (C₇) ; 61,0 (NCH₂Ph) ; 54,2 (C₂) ; 50,2 (C₆) ; 28,8 (CH_{2All}) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 2 (c 0,5, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₂H₃₉N₂O₄ : 515,2910 ; trouvée : 515,2903.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-allyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-6-(chlorométhyl)pipéridine **82**



82

Formule brute : C₃₂H₃₇ClN₂O₃

L'azépane **74** (155 mg ; 0,3 mmol) est traité selon la Procédure K. La pipéridine **82** est obtenue après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 7:3) sous forme d'une huile incolore (119 mg ; 74 %).

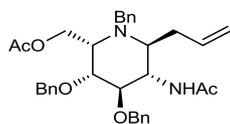
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,33-7,2 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H, NH) ; 5,81-5,70 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,05-5,01 (m, 1H, CH_{2All}) ; 4,67 (ABq, J = 11,9 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,49 (ABq, J = 11,1 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,20-4,18 (m, 1H, H₅) ; 3,85 (t, J = 3,3 Hz, 1H, H₃) ; 3,84 (ABq, J = 14,2 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,69 (t, J = 4,1 Hz, 1H, H₄) ; 3,66 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 2H, CH₂Cl) ; 3,43-3,39 (m, 1H, H₂) ; 2,89-2,84 (m, 1H, H₆) ; 2,72-2,65 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,43-2,36 (m, 1H, CH_{2All}) ; 1,72 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 169,1 (CO) ; 140,2, 138,2, 137,9 (Cq_{Ar}) ; 135,9 (CH_{All}) ; 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,9, 127,2 (CH_{Ar}) ; 117,1 (CH_{2All}) ; 76,2 (C₃) ; 75,4 (C₄) ; 72,9, 72,7 (OCH₂Ph) ; 60,2 (C₆) ; 56,9 (C₂) ; 53,1 (NCH₂Ph) ; 47,9 (C₅) ; 43,1 (CH₂Cl) ; 30,4 (CH_{2All}) ; 21,1 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 15 (c 1,2, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{32}H_{38}ClN_2O_3$: 533,2571 ; trouvée : 533,2564.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-allyl-1-benzyl-6-méthylacétate-4,5-di(benzyloxy)-6-(méthylacétate)pipéridine **83**

**83**Formule brute : $C_{34}H_{40}N_2O_5$

A une solution de **82** (110 mg ; 0,2 mmol) dans le DMF (2 mL) est ajouté AcOAg (52 mg ; 0,31 mmol ; 1,5 eq.). Après 15 h d'agitation à 65 °C le milieu est filtré sur célite® puis concentré sous atmosphère réduite. Le composé **83** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 7:3) sous forme d'une huile orangée (49 mg ; 45 %).

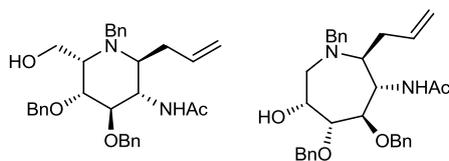
RMN 1H (CD_3OCD_3 , 400 MHz) : δ = 7,37–7,21 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,14–7,11 (m, 1H, NH) ; 5,92–5,88 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,03–5,02 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 4,77 (ABq, J = 11,4 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,56 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 4,54 (dd, J = 11,7, 9,0 Hz, 1H, CH_2OAc) ; 4,20 (dd, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H, CH_2OAc) ; 4,08–4,06 (m, 1H, H_5) ; 3,92–3,87 (m, 2H, H_3 , NCH_2Ph) ; 3,80 (d, J = 13,7 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,70 (t, J = 9 Hz, 1H, H_4) ; 3,31–3,27 (m, 1H, H_2) ; 3,20–3,19 (m, 1H, H_6) ; 2,57–2,53 (m, 1H, CH_{2AlI}) ; 2,36–2,34 (m, 1H, CH_{2AlI}) ; 1,98 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,86 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CD_3OCD_3 , 100 MHz) : δ = 170,8, 169,7 (CO) ; 140,9, 140,3, 139,4 (C_{qAr}) ; 137,2 (CH_{AlI}) ; 129,4, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,3, 128,1, 127,6 (CH_{Ar}) ; 116,2 (CH_{2AlI}) ; 81,4 (C_4) ; 78,0 (C_3) ; 75,1, 73,0 (OCH_2Ph) ; 60,1 (CH_2OAc) ; 57,7 (C_6) ; 56,1 (C_2) ; 52,8 (C_5) ; 50,8 (NCH_2Ph) ; 33,4 (CH_{2AlI}) ; 23,4, 21,0 (CH_{3Ac}).

$[\alpha]_D = -17$ (c 1, $CHCl_3$).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{34}H_{41}N_2O_5$: 557,3015 ; trouvée : 557,3007.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-allyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **84**

**84****74**Formule brute : $C_{32}H_{38}N_2O_4$

Méthode 1 : L'azépane **74** (134 mg ; 0,26 mmol) est traité selon la Procédure N. Une purification sur gel de silice (EP/Acétone : 8:2) donne la pipéridine **84** sous forme d'une huile incolore (51 mg ; 30 %) et l'azépane **74** sous forme d'une huile incolore (15 mg ; 9 %).

Méthode 2 : L'azépane **74** (68 mg ; 0,13 mmol) est traité selon la Procédure O. La pipéridine **84** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 6:4) sous forme d'une huile incolore (38 mg ; 56 %).

Composé **84** :

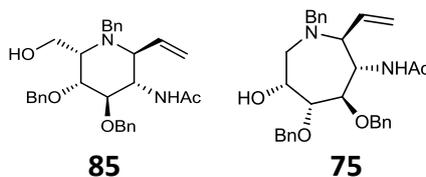
RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,30–7,18 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,82–5,68 (m, 2H, NH, CH_{All}) ; 5,08–5,03 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,71 (ABq, J = 11,8 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,50 (ABq, J = 11,5 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,17–4,09 (m, 1H, H₅) ; 3,87 (dd, J = 4,8, 6,2 Hz, 1H, H₃) ; 3,83 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 3,77–3,75 (m, 2H, CH₂OH) ; 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 1H, H₄) ; 3,17–3,13 (m, 1H, H₂) ; 2,86–2,85 (m, 1H, H₆) ; 2,60–2,53 (m, 1H, CH_{2All}) ; 2,44–2,37 (m, 1H, CH_{2All}) ; 1,78 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 169,7 (CO) ; 138,4, 137,5 (C_{qAr}) ; 135,7 (CH_{All}) ; 128,9, 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 127,9, 127,5 (CH_{Ar}) ; 117,3 (CH_{2All}) ; 78,11 (C₃) ; 77,4 (C₄) ; 73,7, 72,6 (OCH₂Ph) ; 59,4 (CH₂OH) ; 57,1 (C₆) ; 55,1 (C₂) ; 50,3 (NCH₂Ph) ; 49,1 (C₅) ; 30,6 (CH_{2All}) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 13,2 (c 0,3, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₂H₃₉N₂O₄ : 515,2910 ; trouvée : 515,2907.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-vinyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **85**



Formule brute : C₃₁H₃₆N₂O₄

L'azépane **75** (47 mg ; 0,09 mmol) est traité selon la Procédure N. Une purification sur gel de silice (EP/Acétone : 9:1 à 7:3) donne le composé **85** sous forme d'une huile incolore (60 mg ; 38 %) et le composé **75** sous forme d'une huile incolore (10 mg ; 6 %).

Composé **85** :

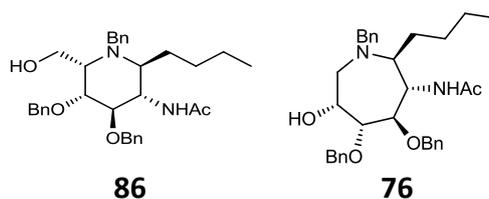
RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36–7,21 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,35–6,33 (m, 1H, NH) ; 6,14–6,05 (m, 1H, CH_{Vinyl}) ; 5,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 5,09 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH_{2Vinyl}) ; 4,29 (d, J = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61 (d, J = 11,4 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,50 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,15–4,14 (m, 1H, H₃) ; 4,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,97 (dd, J = 5,0, 11,7 Hz, 1H, CH₂OH) ; 3,85 (dd, J = 3,8, 11,7 Hz, 1H, CH₂OH) ; 3,80–3,79 (m, 2H, H₄, H₅) ; 3,53 (d, J = 13,4 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,21 (sl, 2H, H₆, H₂) ; 1,76 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 169,4 (CO) ; 138,3, 137,3 (C_{qAr}) ; 132,3 (CH_{Vinyl}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0 (CH_{Ar}) ; 119,7 (CH_{2Vinyl}) ; 80,5, 75,4 (C₄, C₅) ; 72,9, 72,7 (OCH₂Ph) ; 62,6 (C₆ ou C₂) ; 60,9 (CH₂OH) ; 55,3 (C₆ ou C₂) ; 52,3 (NCH₂Ph) ; 50,7 (C₃) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 5,7 (c 0,7, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculé pour C₃₁H₃₇N₂O₄ : 501,2753 ; trouvé : 501,2749.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-butyl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **86**



Formule brute : $C_{33}H_{42}N_2O_4$

Méthode 1 : L'azépane **76** (52 mg ; 0,1 mmol) est contracté selon la Procédure N. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 6:4) donne le composé **86** sous forme d'une huile incolore (26 mg ; 49 %) et le composé **76** sous forme d'une huile incolore (5 mg ; 9 %).

Méthode 2 : L'azépane **76** (69 mg ; 0,11 mmol) est contracté selon la Procédure O. La pipéridine **86** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 6:4) sous forme d'une huile incolore (41 mg ; 60 %).

Composé 86 :

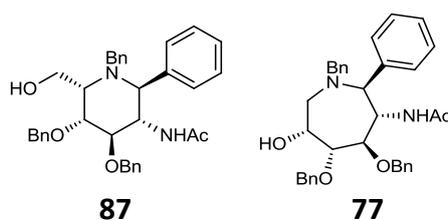
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,37-7,18 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 4,71 (ABq, J = 11,7 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,52 (ABq, J = 11,5 Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,11-4,09 (m, 1H, H_5) ; 3,90 (dd, J = 5,1, 6,9 Hz, 1H, H_3) ; 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,77-3,73 (m, 3H, CH_2OH , NCH_2Ph) ; 3,62 (t, J = 7 Hz, 1H, H_4) ; 3,20-3,15 (m, 1H, H_2) ; 2,74-2,73 (m, 1H, H_6) ; 1,81 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,73-1,68 (m, 1H, CH_{2nBu}) ; 1,60-1,55 (m, 1H, CH_{2nBu}) ; 1,39-1,33 (m, 1H, CH_{2nBu}) ; 1,30-1,20 (m, 3H, CH_{2nBu}) ; 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH_{3nBu}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 169,8 (CO) ; 138,5, 137,6 (C_{qAr}) ; 129,1, 128,7, 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 127,9, 127,5 (CH_{Ar}) ; 78,3 (C_4) ; 77,8 (C_5) ; 73,9, 72,6 (OCH_2Ph) ; 59,0 (CH_2OH) ; 56,9 (C_6) ; 55,4 (C_2) ; 50,1 (NCH_2Ph) ; 49,8 (C_3) ; 28,7, 25,7 (CH_{2nBu}) ; 23,5 (CH_{3Ac}) ; 22,8 (CH_{2nBu}) ; 14,2 (CH_{3nBu}).

$[\alpha]_D = -24$ (c 1,1, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{33}H_{43}N_2O_4$: 531,3223 ; trouvée : 531,3222.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-phényl-1-benzyl-4,5-di(benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **87**



Formule brute : $C_{35}H_{38}N_2O_4$

L'azépane **77** (67 mg ; 0,12 mmol) est traité selon la Procédure N. Une purification sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 99:1) donne le composé **87** sous forme d'une huile incolore (30 mg ; 44 %) et le composé **77** sous forme d'une huile incolore (12 mg ; 17 %).

Composé **87** :

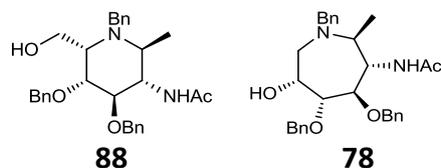
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36-7,18 (m, 18H, CH_{Ar}) ; 7,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H, CH_{Ar}) ; 5,45-5,43 (m, 1H, NH) ; 4,90 (1H, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,67 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,62 (ABq, J = 11,5 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,19-3,93 (m, 6H, H₃, H₄, H₅, H₆, CH₂OH) ; 3,49 (ABq, J = 13,8 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 3,24-3,19 (m, 1H, H₂) ; 2,68-2,69 (m, 1H, OH) ; 1,63 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 170,1 (CO) ; 139,5, 139,2, 138,8, 137,8 (Cq_{Ar}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,7, 127,1 (CH_{Ar}) ; 80,4, 79,8 (C₃, C₄) ; 75,1, 73,2 (OCH₂Ph) ; 62,8 (C₅, C₆) ; 57,2 (CH₂OH) ; 56,5 (C₂) ; 52,1 (NCH₂Ph) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 25 (c 0,7, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculé pour C₃₅H₃₈N₂O₄ : 551,2910 ; trouvé : 551,2907.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-méthyl-1-benzyl-4,5-di (benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **88**



Formule brute : C₃₀H₃₆N₂O₄

Méthode 1 : L'azépane **78** (234 mg ; 0,48 mmol) est traité selon la Procédure N. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 1:1 à 0:10) donne le composé **88** sous forme d'une huile incolore (63 mg ; 27 % 2 étapes) et le composé **78** sous forme d'une huile incolore (23 mg ; 10 %).

Méthode 2 : L'azépane **78** (24 mg ; 0,05 mmol) est contracté selon la Procédure O. La pipéridine **88** est obtenue après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 1:1 à 0:10) sous forme d'une huile incolore (18 mg ; 75 %).

Composé **88** :

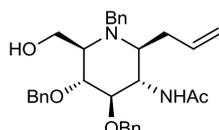
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,38-7,21 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 5,97 (m, 1H, NH) ; 4,70 (ABq, J = 11,8 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,54 (ABq, J = 11,4 Hz, 2H, OCH₂Ph) ; 4,05-4,00 (m, 1H, H₅) ; 3,87-3,80 (m, 3H, NCH₂Ph, H₃) ; 3,79-3,75 (m, 2H, CH₂OH) ; 3,73-3,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,17-3,13 (m, 1H, H₂) ; 2,95-2,93 (m, 1H, H₆) ; 1,79 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,19 (d, J = 7,5 Hz, 3H, CH_{3Me}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 169,6$ (CO) ; 138,4, 137,4 (C_{qAr}) ; 128,8, 128,7, 128,6, 128,3, 128,1, 127,9, 127,4 (CH_{Ar}) ; 78,8 (C_3) ; 77,2 (C_4) ; 73,5, 72,7 (OCH_2Ph) ; 59,8 (CH_2OH) ; 55,7 (C_2) ; 52,7 (C_6) ; 51,5 (C_5) ; 51,1 (NCH_2Ph) ; 23,5 (CH_{3Ac}) ; 13,3 (CH_{3Me}).

$[\alpha]_D$ = - 11 (c 0,6, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$: 489,2753 ; trouvé : 489,2750.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-acétamido-2-allyl-1-benzyl-4,5-di (benzyloxy)-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **89**



89

Formule brute : $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$

L'azépane **81** (35 mg ; 0,07 mmol) est traité selon la Procédure O. La pipéridine **89** est obtenue, après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 6:4), sous forme d'une huile incolore (20 mg ; 57 %).

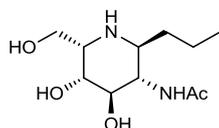
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 7,36$ – $7,26$ (m, 15H, CH_{Ar}) ; 6,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, NH) ; 5,82-5,71 (m, 1H, CH_{AlI}) ; 5,05-5,03 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 4,72 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,62 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,57 (sl, 2H, OCH_2Ph) ; 4,25-4,20 (m, 1H, H_3) ; 4,00 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,91 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,80-3,75 (m, 3H, H_5 , CH_2OH) ; 3,63 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H, H_4) ; 3,15-3,11 (m, 1H, H_6) ; 2,91-2,87 (m, 1H, H_2) ; 2,47-2,42 (m, 2H, CH_{2AlI}) ; 1,72 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 169,2$ (CO) ; 139,7, 138,1, 138,0 (C_{qAr}) ; 136,5 (CH_{AlI}) ; 128,7, 128,6, 128,1, 127,9, 127,8, 127,7, 127,5 (CH_{Ar}) ; 117,1 (CH_{2AlI}) ; 78,6 (C_4) ; 76,2 (C_5) ; 72,8, 72,7 (OCH_2Ph) ; 61,9 (C_6) ; 61,2 (C_2) ; 60,6 (C_7) ; 56,8 (NCH_2Ph) ; 48,5 (C_3) ; 36,7 (CH_{2AlI}) ; 23,5 (CH_{3Ac}).

$[\alpha]_D$ = - 12 (c 0,4, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$: 515,2910 ; trouvé : 515,2904.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-acétamido-2-propyl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyl)pipéridine **90**



90

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

La pipéridine **84** (44 mg ; 0,08 mmol) est traitée selon la Procédure G. Le composé **90** est obtenu, après purification sur résine Amberlite 200[®], sous forme d'une huile incolore (15 mg ; 62 %).

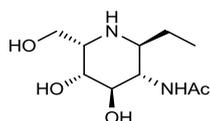
RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 3,79$ – $3,70$ (m, 3H, H_3 , H_{7a} , H_{7b}) ; 3,51 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H, H_5) ; 3,42 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H_4) ; 3,23-3,17 (m, 1H, H_2) ; 2,77-2,71 (m, 1H, H_6) ; 1,98 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,59-1,42 (m, 2H, CH_{2Pr}) ; 1,34-1,24 (m, 2H, CH_{2Pr}) ; 0,94 (t, 3H, CH_{3Pr}).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : $\delta = 173,5$ (CO) ; 74,1 (C_4) ; 73,9 (C_5) ; 58,6 (C_2) ; 58,1 (C_7) ; 57,9 (C_3) ; 52,9 (C_6) ; 35,7 ($\text{CH}_{2\text{Pr}}$) ; 22,9 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 20,0 ($\text{CH}_{2\text{Pr}}$) ; 14,4 ($\text{CH}_{3\text{Pr}}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 47 (c 0,3, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: 247,1658 ; Trouvée : 247,1653.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-éthyl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyl)pipéridine 91



91

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

La pipéridine **85** (61 mg ; 0,12 mmol) est traitée selon la Procédure G. Le composé **91** est obtenu après purification sur résine Amberlite 200[®] sous forme d'un solide blanc (14 mg ; 52 %).

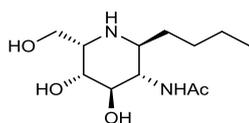
RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 3,79$ -3,70 (m, 3H, H_5 , H_{7a} , H_{7b}) ; 3,52 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H, H_3) ; 3,41 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H_4) ; 3,22-3,17 (m, 1H, H_6) ; 2,66 (m, 1H, H_2) ; 1,97 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 1,64 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{Et}}$) ; 1,31 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{Et}}$) ; 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{3\text{Et}}$).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : $\delta = 173,5$ (CO) ; 74,2 (C_4) ; 73,9 (C_5) ; 58,7 (C_6) ; 58,1 (C_7) ; 57,5 (C_3) ; 54,6 (C_2) ; 26,2 ($\text{CH}_{2\text{Et}}$) ; 22,9 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 10,5 ($\text{CH}_{3\text{Et}}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 44,3 (c 0,3, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 233,1501 ; trouvée : 233,1497.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-butyl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyl)pipéridine 92



92

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$

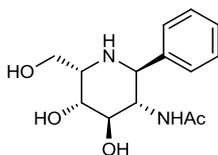
La pipéridine **86** (79 mg ; 0,15 mmol) est traitée selon la Procédure G. La pipéridine **92** est obtenue après purification sur résine Amberlite 200[®] sous forme d'un solide blanc (24 mg ; 61 %).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 3,79$ -3,70 (m, 3H, H_5 , H_{7a} , H_{7b}) ; 3,51 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H_3) ; 3,41 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H, H_4) ; 3,22-3,17 (m, 1H, H_6) ; 2,75-2,70 (m, 1H, H_2) ; 1,97 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 1,63-1,56 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{nBu}}$) ; 1,46-1,24 (m, 5H, $\text{CH}_{2\text{nBu}}$) ; 0,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3\text{nBu}}$).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : $\delta = 173,5$ (CO) ; 74,1 (C_4) ; 73,9 (C_5) ; 58,6 (C_6) ; 58,1 (C_7) ; 57,9 (C_3) ; 53,3 (C_2) ; 33,2, 29,1, 23,7 ($\text{CH}_{2\text{nBu}}$) ; 22,9 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$) ; 14,3 ($\text{CH}_{3\text{nBu}}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 50 (c 0,5, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$: 261,1814 ; trouvée : 261,1812.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-phényl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyle)pipéridine
93**93**Formule brute : C₁₄H₂₀N₂O₄

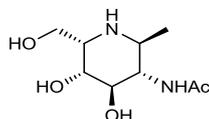
La pipéridine **87** (24 mg ; 0,04 mmol) est traitée selon la Procédure G. Le composé **93** est obtenu après purification sur résine Amberlite 200® sous forme d'un solide blanc (12 mg ; quantitatif).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ = 7,41-7,39 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 7,31-7,24 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 3,97-3,83 (m, 5H, H₂, H₃, H₅, H_{7a}, H_{7b}) ; 3,59 (t, J = 9,5 Hz, 1H, H₄) ; 3,32-3,30 (m, 1H, H₆) ; 1,69 (s, 3H, CH_{3Ac}).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ = 172,9 (CO) ; 141,6 (Cq_{Ar}) ; 129,3, 129,2, 128,8 (CH_{Ar}) ; 74,4 (C₄) ; 74,2 (C₅) ; 59,9 (C₆) ; 58,8, 58,3 (C₂, C₃) ; 57,8 (C₇) ; 22,6 (CH_{3Ac}).

[α]_D = - 39 (c 0,24, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₁₄H₂₀N₂O₄ : 281,1501 ; trouvée : 281,1498.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-méthyl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyle)pipéridine
94**94**Formule brute : C₉H₁₈N₂O₄

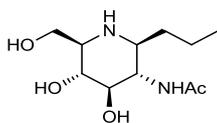
La pipéridine **88** (18 mg ; 0,04 mmol) est traitée selon la Procédure G. Le composé **94** est obtenu après purification sur résine Amberlite 200® sous forme d'un solide blanc (7 mg ; 90 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ = 3,78-3,75 (m, 2H, H_{7a}, H_{7b}) ; 3,72 (dd, J = 5,8, 8,9 Hz, 1H, H₅) ; 3,46-3,41 (m, 2H, H₃, H₄) ; 3,20-3,15 (m, 1H, H₆) ; 2,88 (dt, J = 6,3, 9,1 Hz, 1H, H₂) ; 1,98 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH_{3Me}).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ = 173,6 (CO) ; 74,1 (C₅) ; 73,9 (C₄) ; 59,3 (C₃) ; 59,2 (C₆) ; 58,1 (C₇) ; 49,0 (C₂) ; 22,9 (CH_{3Ac}) ; 19,1 (CH_{3Me}).

[α]_D = - 48 (c 0,1, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₉H₁₉N₂O₄ : 219,1345 ; trouvée : 219,1341.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3-acétamido-2-propyl-1-benzyl-4,5-diol-6-(hydroxyméthyle)pipéridine
95**95**Formule brute : $C_{11}H_{20}N_2O_4$

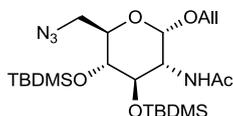
La pipéridine **89** (20 mg ; 0,04 mmol) est traitée selon la Procédure G. Le composé **95** est obtenu après purification sur résine Amberlite 200® sous forme d'un solide blanc (8 mg ; 81 %)

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz) : δ = 3,92 (dd, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H, H_{7a} , H_{7b}) ; 3,55-3,50 (m, 2H, H_3 , CH_2OH) ; 3,24 (dd, J = 9,5, 8,9 Hz, 1H, H_4) ; 3,15 (dd, J = 8,9, 9,8 Hz, 1H, H_5) ; 2,55-2,46 (m, 2H, H_2 , H_6) ; 1,99 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 1,56-1,50 (m, 2H, CH_{2Pr}) ; 1,33-1,28 (m, 2H, CH_{2Pr}) ; 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_{3Pr}).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : δ = 173,7 (CO) ; 78,5 (C_4) ; 74,2 (C_5) ; 63,6 (C_7) ; 62,3 (C_6) ; 59,3 (C_2) ; 57,7 (C_3) ; 35,4 (CH_{2Pr}) ; 22,8 (CH_{3Ac}) ; 19,9 (CH_{2Pr}) ; 14,5 (CH_{3Pr}).

$[\alpha]_D$ = - 11,2 (C 0,2, MeOH).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{11}H_{20}N_2O_4$: 247,1658 ; trouvée : 247,1658.

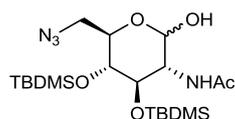
2-acétamido-2,6-didéoxy-6-azido-3,4-di-O-tert-butyl-diméthylsilyl- α -D-glucopyranoside
d'allyle **96****96**Formule brute : $C_{23}H_{46}N_4O_5Si_2$

A une solution du composé **69** (5,0 g ; 17,5 mmol) dans CH_2Cl_2 bidistillé (310 mL) sont ajoutés la pyridine (14 mL) puis TBDMSOTf (12 mL ; 52,5 mmol ; 3 éq.) à 0 °C. Après 3 h d'agitation à 0 °C puis 1 h d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré sous atmosphère réduite. Le composé **96** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 80:20 à 70:30) sous forme d'une huile jaune (7,2 g ; 80 %).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ = 6,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H, NH) ; 5,96-5,80 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH_{2All}) ; 5,18 (d, J = 10,3 Hz, 1H, CH_{2All}) ; 4,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_1) ; 4,29 (dd, J = 7,7, 13,0 Hz, 1H, CH_{2All}) ; 4,15 (m, 1H, H_2) ; 4,06 (m, 1H, CH_{2All}) ; 3,93 (td, J = 4,7, 7,8 Hz, 1H, H_5) ; 3,84 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H_3) ; 3,60 (dd, J = 8,1, 12,7 Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,50 (t, J = 4,7 Hz, 1H, H_4) ; 3,44 (dd, J = 5,0, 12,7 Hz, 1H, H_{6b}) ; 1,98 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,88 (d, J = 7,4 Hz, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,18-0,05 (m, 12H, $SiCH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ = 169,7 (CO) ; 133,8 (CH_{All}) ; 117,8 (CH_{2All}) ; 93,3 (C_1) ; 77,0 (C_5) ; 72,3 (C_3) ; 71,3 (C_4) ; 69,1 (CH_{2All}) ; 51,8 (C_2) ; 51,0 (C_6) ; 25,8 (CH_{3tBu}) ; 23,7 (CH_{3Ac}) ; 18,2, 18,0 (Cq_{tBu}) ; - 3,6, - 3,9, - 4,1, - 4,2 ($SiCH_3$).

$[\alpha]_D$ = + 69 (C 0,2, MeOH).

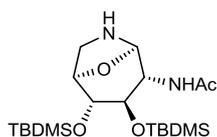
2-acétamido-2,6-didéoxy-6-azido-3,4-di-O-tert-butyl-diméthylsilyl-D-glucopyranose **97****97**Formule brute : C₂₀H₄₂N₄O₅Si₂

Le composé **96** (7,2 g ; 13,9 mmol) est traité selon la Procédure M. Le composé **97** est obtenu après purification de silice (EP/EtOAc : 9:1 à 4:6) sous forme d'un solide jaune (6,2 g ; 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H, NH) ; 5,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H₁) ; 4,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H, OH) ; 4,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H₂) ; 4,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H₅) ; 3,87 (s, 1H, H₃) ; 3,74 (dd, J = 7,3, 12,3 Hz, 1H, H_{6a}) ; 3,61-3,55 (m, 2H, H₄, H_{6b}) ; 2,02 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,92 (d, J = 12,0 Hz, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,13 (dd, J = 4,6, 9,0 Hz, 12H, SiCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 171,8 (CO) ; 88,0 (C₁) ; 79,1 (C₅) ; 72,3 (C₃) ; 69,2 (C₄) ; 52,5 (C₂) ; 50,4 (C₆) ; 25,9, 25,8, 25,8 (CH_{3tBu}) ; 23,5 (CH_{3Ac}) ; 18,0, 17,9 (Cq_{tBu}) ; - 4,7, - 4,8, - 4,8, - 4,9 (SiCH₃).

[α]_D = + 68 (c 0,2, CHCl₃).

(3R,4R,5R,6R,7R)-6-acétamido-4,5-di-O-tert-butyl-diméthylsilylazépan-8-oxa-1-aza-bicyclo[3.2.1]octane **98****98**Formule brute : C₂₀H₄₂N₂O₄Si₂

L'azidolactol **97** (3,0 g ; 6,3 mmol) est traité selon la Procédure A. Le composé **98** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 3:7 puis EtOAc/MeOH/Et₃N : 20:0,5:0,5) sous forme d'une huile marron clair (2,3 g ; 86 %).

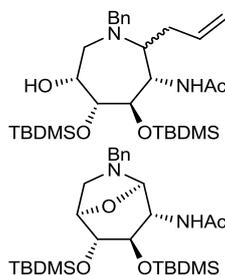
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 6,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H, NH) ; 4,84 (s, 1H, H₇) ; 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H, H₃) ; 3,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H, H₆) ; 3,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,44 (s, 1H, H₅) ; 3,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,94 (dd, J = 6,7, 9,7 Hz, 1H, H_{2b}) ; 1,94 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,90 (d, J = 10,6 Hz, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,15-0,07 (m, 12H, SiCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 168,9 (CO) ; 88,8 (C₇) ; 77,5 (C₃) ; 73,4 (C₄) ; 72,9 (C₅) ; 52,1 (C₆) ; 45,2 (C₂) ; 25,8, 25,8 (CH_{3tBu}) ; 23,4 (CH_{3Ac}) ; 18,0 ; 17,8 (Cq_{tBu}) ; - 4,6, - 4,7, - 4,9, - 5,2 (SiCH₃).

[α]_D = - 18 (c 0,2, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₂₀H₄₂N₂O₄Si₂ : 431,2761 ; trouvée : 431,2758.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-acétamido-7-allyl-1-benzyl-4,5-di-*O*-tert-butyl-diméthylsilylazépan-3-ol **99** et **100** et (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*, 7*R*)-6-acétamido-1-benzyl-4,5-di-*O*-tert-butyl-diméthylsilylazépan-8-oxa-1-aza-bicyclo[3.2.1]octane **101**

**99****100**Formule brute : C₃₀H₅₄N₂O₄Si₂**101**Formule brute : C₂₇H₄₈N₂O₄Si₂

Le composé **98** (1,5 g ; 3,5 mmol) est traité avec AlIMgCl (1,7 M dans THF ; 17,4 mmol) selon la Procédure P. Une purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 95:5 à 60:40) donne le composé **99** sous forme d'une huile marron clair (440 mg ; 22 %), le composé **100** sous forme d'une huile jaune (1,2 g ; 61 %) et le composé **101** sous forme d'une huile incolore (60 mg ; 3 %)

Composé **99** :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,28-7,27 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 6,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H, NH) ; 5,93-5,86 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,07 (dd, J = 10,3, 22,2 Hz, 2H, CH_{2All}) ; 4,45 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H, H₃) ; 4,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H, H₄, H₆) ; 3,82-3,71 (m, 3H, NCH₂Ph, H₅) ; 2,99 (dd, J = 6,2, 12,4 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,98 (dd, J = 6,6, 13,6 Hz, 1H, H₇) ; 2,80 (dd, J = 10,6, 12,0 Hz, 1H, H_{2b}) ; 2,47-2,39 (m, 2H, CH_{2All}) ; 1,78 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,93 (d, J = 12 Hz, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,18-0,08 (m, 12H, SiCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 167,8 (CO) ; 139,9 (Cq_{Ar}) ; 137,3 (CH_{All}) ; 128,7, 128,3, 126,9 (CH_{Ar}) ; 115,9 (CH_{2All}) ; 80,2 (C₄) ; 74,6 (C₅) ; 66,8 (C₃) ; 65,0 (C₇) ; 57,0 (NCH₂Ph) ; 56,6 (C₆) ; 54,9 (C₂) ; 33,9 (CH_{2All}) ; 25,9, 25,8, 25,7, 25,6 (CH_{3tBu}) ; 23,3 (CH_{3Ac}) ; 18,1, 17,9 (CqtBu) ; -4,4, -4,8, -4,8, -5,5 (SiCH₃).

[α]_D = -11,0 (c 0,2, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calculée pour C₃₀H₅₅N₂O₄Si₂ : 563,3700 ; trouvée : 563,3699.

Composé **100** :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,21-7,13 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 6,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H, NH) ; 5,83-5,76 (m, 1H, CH_{All}) ; 4,96-4,93 (dd, J = 1,5, 26,8 Hz, 2H, CH_{2All}) ; 4,24-4,20 (m, 1H, H₃) ; 3,96-3,91 (dd, J = 7,8, 8,4 Hz, 1H, H₆) ; 3,87-3,82 (m, 2H, H₄, H₅) ; 3,76-3,62 (dd, J = 13,8, 41,0 Hz, 2H, NCH₂Ph) ; 2,88 (t, J = 2,9 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,86-2,82 (dd, J = 6,5, 8,1 Hz, 1H, H₇) ; 2,71-2,65 (dd, J = 8,9, 13,7 Hz, 1H, H_{2b}) ; 2,37-2,20 (m, 2H, CH_{2All}) ; 1,73 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,78 (d, J = 12 Hz, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,00 (m, 12H, SiCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 168,2 (CO) ; 139,9 (Cq_{Ar}) ; 137,1 (CH_{All}) ; 128,9 ; 128,4 ; 127,1 (CH_{Ar}) ; 116,1 (CH_{2All}) ; 79,5 (C₄) ; 75,8 (C₅) ; 68,7 (C₃) ; 64,9 (C₇) ; 57,3 (C₆) ; 55,1 (NCH₂Ph) ; 54,6 (C₂) ; 33,4 (CH_{2All}) ; 25,9, 25,7 (CH_{3tBu}) ; 23,4 (CH_{3Ac}) ; 17,9 (CqtBu) ; -4,8, -4,8, -4,9, -5,4 (SiCH₃).

[α]_D = -15,2 (c 0,2, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{30}H_{55}N_2O_4Si_2$: 563,3700 ; trouvée : 563,3698.

Composé 101 :

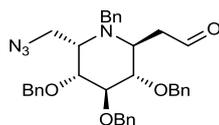
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ = 7,35 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 6,2 (d, J = 9,7 Hz, 1H, NH) ; 4,61 (s, 1H, H_7) ; 4,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_3) ; 4,01 (d, J = 12,4 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,92 (d, J = 9,7 Hz, 1H, H_6) ; 3,83 (2d, J = 12,4 Hz, NCH_2Ph) ; 3,55 (s, 1H, H_4) ; 3,51 (s, 1H, H_5) ; 3,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H, H_{2a}) ; 2,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H, H_{2b}) ; 1,92 (s, 3H, CH_{3Ac}) ; 0,91 (2s, 18H, CH_{3tBu}) ; 0,05 (m, 12H, $SiCH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ = 168,6 (CO) ; 139,6 (C_{qAr}) ; 128,9, 128,4, 128,2, 126,9, 125,5 (CH_{Ar}) ; 94,5 (C_7) ; 78,2 (C_3) ; 73,4, 73,3 (C_4 , C_5) ; 62,1 (NCH_2Ph) ; 53,2 (C_2) ; 52,1 (C_6) ; 30,3, 25,7, 25,7, 23,4, 26,3 (CH_{3tBu}) ; 18,1 (C_{qtBu}) ; - 4,7, -4,8, -4,8, -5,4 ($SiCH_3$).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calculée pour $C_{30}H_{55}N_2O_4Si_2$: 521,3225 ; trouvée : 521,3225.

3. Chapitre 3 : Synthèse de duplexes d'iminosucres

(2S,3S,4R,5R,6S)-6-azidométhyl-2-acétaldéhyde-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)piperidine
102



102

Formule brute : $C_{36}H_{38}N_4O_4$

A une solution du composé **55** (1,2 g ; 2,06 mmol) dans un mélange 1,4-Dioxane/Eau (3:1 ; 20 mL) sont ajoutés la 2,6-lutidine (479 μ L ; 4,12 mmol ; 2 eq.), le tétraoxyde d'osmium à 2,5 % dans le *tert*-butanol (520 μ L ; 0,04 mmol ; 0,02 eq.) et le périodate de sodium (1,7 g ; 8,24 mmol ; 4 eq.). Après 30 min d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 20 mL de CH_2Cl_2 et 10 mL d'une solution de HCl 1 N, puis le milieu est agité jusqu'à obtention de phases limpides. La phase aqueuse est extraite quatre fois avec 5 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le produit **102** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile brune (887 mg ; 73 %).

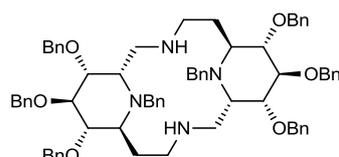
RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz) : δ = 9,70 (dd, J = 2,1, 3,5 Hz, 1H, CHO) ; 7,38-7,25 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 4,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,90 (d, J = 10,9 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,66-4,62 (m, 3H, OCH_2Ph) ; 4,04 (d, J = 13,8 Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 4,03 (dd, J = 5,8, 9,4 Hz, 1H, H_5) ; 3,88 (dd, J = 13,3, 9,8 Hz, 1H, CH_2N_3) ; 3,87-3,83 (m, 1H, H_2) ; 3,79 (dd, J = 9,4, 8,3 Hz, 1H, H_4) ; 3,64 (dd, J = 8,4, 10,1 Hz, 1H, H_3) ; 3,40 (dd, J = 13,3, 4,0 Hz, 1H, CH_2N_3) ; 3,24 (ddd, J = 5,8, 9,8, 4,0 Hz, 1H, H_6) ; 2,91 (ddd, J = 15,7, 6,3, 2,1 Hz, 1H, $CH_{2Aldéhyde}$) ; 2,67 (ddd, J = 15,7, 8,1, 3,5 Hz, 1H, $CH_{2Aldéhyde}$).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 201,2$ (CHO) ; 140,4, 140,0, 139,5, 139,3, 139,3 (C_{qAr}) ; 129,5, 129,2, 129,1, 129,1, 129,0, 128,8, 128,7, 128,5, 128,5, 128,3, 128,2, 127,9 (CH_{Ar}) ; 84,6 (C_4) ; 80,6 (C_3) ; 77,4 (C_5) ; 75,7, 75,2, 73,4 (OCH_2Ph) ; 58,5 (C_6) ; 53,8 (C_2) ; 51,7 (NCH_2Ph) ; 47,4 (CH_2N_3) ; 44,9 ($\text{CH}_2\text{Aldéhyde}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 6 (c 1,5, CH_2Cl_2).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$: 613,2790 ; trouvée : 613,2792.

[(2S,3S,4R,5R,6S)-1-benzyl-2-éthanamine-6-méthanamine-3,4,5-tri(benzyloxy)pipéridine] $_2$
104



104

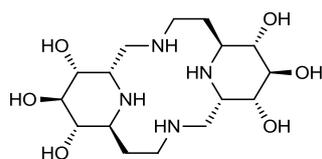
Formule brute : $\text{C}_{72}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_6$

A une solution du composé **102** (787 mg ; 1,33 mmol) dans le THF distillé (13 mL) est ajouté PPh_3 supportée (1,20 g ; 4,00 mmol ; 3 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante le milieu est filtré sur célite[®], concentré sous atmosphère réduite puis repris dans le THF distillé (7 mL). $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (699 mg ; 3,30 mmol ; 5 éq.) est ajouté. Après 15h d'agitation à température ambiante, une solution de HCl 1 N est ajouté puis du CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec une solution de NaOH 1 N puis les phases aqueuses sont extraite deux fois avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **104** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 7:3, 1 % NH_4OH) sous forme d'une huile brune (109 mg ; 15 % ; 2 étapes).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 7,57$ -7,10 (m, 40H, CH_{Ar}) ; 4,97 (ABq, $J = 11,2$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,79 (ABq, $J = 10,9$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,75 (ABq, $J = 11,7$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,64 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 4,57 (ABq, $J = 11,6$ Hz, 2H, OCH_2Ph) ; 4,53 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, OCH_2Ph) ; 4,30 (ABq, $J = 13,4$ Hz, NCH_2Ph) ; 4,26 (s, 1H, H_5) ; 4,13 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 4,05 (dd, $J = 5,8, 9,8$ Hz, 1H, H_5) ; 3,87 (tl, $J = 8,3, 9,5$ Hz, 1H, H_4) ; 3,81-3,79 (m, 1H, H_6) ; 3,74 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, NCH_2Ph) ; 3,62 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H, H_{7a}) ; 3,58-3,50 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_3 , H_4) ; 3,27-3,19 (m, 2H, H_2 , H_6) ; 3,06 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H, H_{7a}) ; 2,83 (sl, 2H, NH) ; 2,97 (dt, $J = 4,1, 11,1$ Hz, 1H, H_{9a}) ; 2,60-2,54 (m, 1H, H_{9b}) ; 2,46 (dd, $J = 4,7, 12,6$ Hz, 1H, H_{7b}) ; 2,38-2,27 (m, 3H, H_{7b} , H_{8a} , H_{9a}) ; 2,24-2,19 (m, 1H, H_{8a}) ; 2,12-2,09 (m, 1H, H_{9b}) ; 1,78-1,70 (m, 1H, H_{8b}) ; 1,46-1,39 (m, 1H, H_{8b}).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : $\delta = 141,9, 140,5, 140,2, 139,8, 139,7$ (C_{qAr}) ; 131,1, 129,2, 129,0, 129,0, 128,9, 128,8, 128,7, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,3, 127,2 (CH_{Ar}) ; 85,5 (C_4) ; 82,3 (C_4) ; 78,8, 78,1 (C_3 , C_3) ; 77,8 (C_5) ; 75,8, 75,2 (OCH_2Ph) ; 75,8 (C_5) ; 72,8, 72,6, 72,5, 72,0 (OCH_2Ph) ; 59,2 (C_6) ; 58,6 (C_2) ; 53,2 (C_2) ; 52,9 (NCH_2Ph) ; 52,4 (C_6) ; 50,8 (NCH_2Ph) ; 50,3 (C_9) ; 49,7 (C_7) ; 46,6 (C_9) ; 46,1 (C_7) ; 31,25 (C_8) ; 28,4 (C_8).

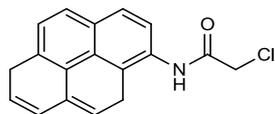
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{72}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{O}_6$: 1097.6150, trouvée : 1097.6151.

[[2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*]-2-éthanamine-6-méthanamine-3,4,5-triolpipéridine]₂ **105****105**Formule brute : C₁₆H₃₂N₄O₆

Le composé **104** (47 mg ; 0,04 mmol) est traité selon la Procédure G puis purifié sur résine Amberlite 200® pour donner le composé **105** sous forme d'un solide blanc (22 mg ; quantitatif).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) : δ = 3,72 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 2H, *H*₅, *H*_{5'}) ; 3,42 (tl, *J* = 9,4, 10,0 Hz, 2H, *H*₄, *H*_{4'}) ; 3,31-3,25 (m, 2H, *H*₆, *H*_{6'}) ; 3,20-3,16 (m, 2H, *H*_{9a}, *H*_{9a'}) ; 3,03 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H, *H*₃, *H*_{3'}) ; 2,95 (dd, *J* = 2,7, 12,6 Hz, 2H, *H*_{7a}, *H*_{7a'}) ; 2,85 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H, *H*_{7b}, *H*_{7b'}) ; 2,76-2,73 (m, 4H, *H*₂, *H*_{2'}, *H*_{9b}, *H*_{9b'}) ; 2,25-2,19 (m, 2H, *H*_{8a}, *H*_{8a'}) ; 1,42-1,33 (m, 2H, *H*_{8b}, *H*_{8b'}).

RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ = 75,8 (*C*₃, *C*_{3'}) ; 73,7 (*C*₄, *C*_{4'}) ; 72,1 (*C*₅, *C*_{5'}) ; 53,4, 53,3 (*C*₂, *C*_{2'}, *C*₆, *C*_{6'}) ; 47,2 (*C*₉, *C*_{9'}) ; 43,1 (*C*₇, *C*_{7'}) ; 28,8 (*C*₈, *C*_{8'}).

2-Chloro-*N*-(1,5-dihydropyrène-6-yl)acétamide **106**¹⁹⁵**106**Formule brute : C₁₈H₁₄NOCl

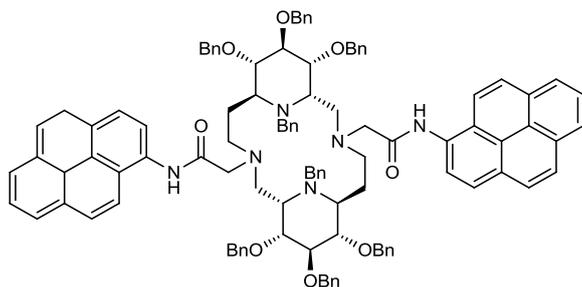
A une solution de 1-aminopyrène (300 mg ; 1,38 mmol) dans le CH₂Cl₂ (14 mL) ; réfrigérée à 0 °C et sous atmosphère d'azote, sont ajoutés la triéthylamine (193 μL ; 1,38 mmol ; 1 éq.) et le chlorure de 2-chloroéthanoyle (109 μL ; 1,38 mmol ; 1 éq.). Après 15 h d'agitation à température ambiante sous azote, 30 mL de CH₂Cl₂ et 30 mL d'eau sont ajoutés. La phase organique est lavée avec 15 mL d'acide chlorhydrique 1 N puis avec 15 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 20 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **106** est obtenu après précipitation dans l'éther de pétrole sous forme d'un solide brun (407 mg ; quant.).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 9,03 (sl, 1H, *NH*) ; 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) ; 8,19-8,24 (m, 3H) ; 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H) ; 7,99-8,09 (m, 4H) ; 4,44 (s, 2H, CH₂Cl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 164,7, 131,5, 130,9, 129,8, 129,1, 128,7, 127,5, 127,4, 127,1, 126,5, 125,9, 125,5, 125,4, 124,9, 123,8, 121,9, 119,9 (CO) ; 43,6 (CH₂).

PF : 223 °C.

N,N'-[*N*-(1,5-dihydropyren-6-yl)acétamide]₂-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-1-benzyl-2-éthanamine-6-méthanamine-3,4,5-tris(benzyloxy)pipéridine]₂ **107**

**107**Formule brute : C₁₀₈H₁₀₄N₆O₈

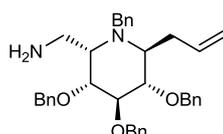
A une solution du composé **104** (40 mg ; 0,04 mmol) dans CH₃CN (3 mL) sont additionnés le composé **106** (27 mg ; 0,09 mmol ; 2,5 éq.), TBAI (13 mg ; 0,04 mmol ; 1 éq.), KI (30 mg ; 0,18 mmol ; 5 éq.) puis K₂CO₃ (20 mg ; 0,14 mmol ; 4 éq.). Après 15 h d'agitation à 80 °C, des solutions de NaOH 1 N et CH₂Cl₂ sont ajoutés puis laissées sous agitation quelques minutes. H₂O est ajouté au milieu, puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 10 mL de CH₂Cl₂, les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **107** est obtenu après précipitation dans l'acétone sous forme d'un solide blanc (41 mg ; 70 %).

RMN ¹H (CD₃OCD₃, 400 MHz) : δ = 9,36 (s, 1H, NH) ; 9,10 (s, 1H, NH) ; 8,16-7,04 (m, 58H, CH_{Ar}) ; 5,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 5,01 (d, J = 10,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,94 (d, J = 10,5 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,65 (d, J = 11,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,56-4,50 (m, 6H, OCH₂Ph) ; 4,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,25-4,21 (m, 2H) ; 4,05-3,96 (m, 4H) ; 3,87-3,62 (m, 6H) ; 3,58-3,50 (m, 3H) ; 3,20 (m, 4H) ; 2,99 (m, 1H) ; 2,75 (m, 1H) ; 2,39 (m, 1H).

RMN ¹³C (CD₃OCD₃, 400 MHz) : δ = 171,3, 170,3 (CO) ; 141,7, 139,4, 138,7, 138,6, 138,5, 138,3, 137,9, 131,4 (Cq_{Ar}) ; 128,5, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 126,9, 128,8, 126,7, 128,1, 125,9, 125,3, 125,1, 124,9, 125,3, 125,1, 124,9, 124,9, 122,9, 121,9, 121,1, 120,7 (CH_{Ar}) ; 84,8, 81,8, 73,3, 77,3, 76,5, 75,9 (CH) ; 75,9, 75,7 (OCH₂Ph) ; 73,8 (CH) ; 72,8, 72,6, 71,9, 71,7 (OCH₂Ph) ; 62,4, 60,3 (CH) ; 60,0, 59,2, 56,9 (CH₂) ; 56,3 (CH) ; 53,7, 53,0, 50,2 (CH₂) ; 48,6 (CH) ; 47,8 (CH₂).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₁₀₈H₁₀₃N₆O₈ : 1611.7832 trouvée : 1611.7832.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-allyl-1-benzyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-méthanaminepipéridine **108**

**108**Formule brute : C₃₇H₄₂N₂O₃

A une solution du composé **55** (121 mg ; 0,2 mmol) dans le THF (3 mL) sont ajoutés l'ammoniaque (300 µL) puis la triphénylphosphine supportée (192 mg ; 0,6 mmol ; 3 eq.).

Après 4 h d'agitation à 45 °C le milieu est filtré sur célite® puis concentré sous atmosphère réduite. Le composé **108** est obtenu sous forme d'une huile incolore (80 mg ; 71 %).

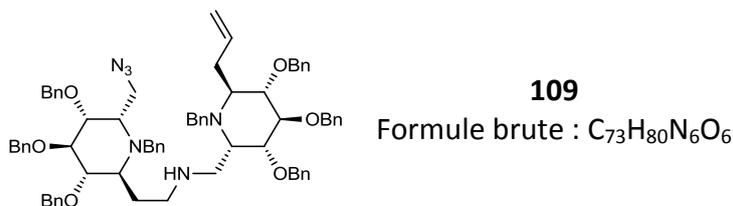
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36-7,16 (m, 20H, CH_{Ar}) ; 5,94-5,84 (m, 1H, CH_{All}) ; 5,14-5,12 (m, 2H, CH_{2All}) ; 4,96 (d, J = 10,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,58-4,51 (m, 2H, OCH₂Ph) ; 4,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H, NCH₂Ph) ; 3,97-3,94 (m, 1H, H₃) ; 3,72 (dd, J = 9,1, 9,4 Hz, 1H, H₄) ; 3,50 (dd, J = 9,1, 10,3 Hz, 1H, H₅) ; 3,05-2,99 (m, 1H, H₆) ; 2,83-2,80 (m, 4H, H₂, H_{7a}, H_{7b}, CH_{2All}) ; 2,33-2,24 (m, 1H, CH_{2All}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 139,5, 138,8, 138,4, 138,3 (Cq_{Ar}) ; 136,0 (C₈) ; 128,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,3 (CH_{Ar}) ; 116,6 (C₉) ; 84,8 (C₄) ; 80,5 (C₅) ; 77,4 (C₃) ; 75,8, 75,5, 72,6 (OCH₂Ph) ; 57,7 (C₂) ; 56,3 (C₆) ; 49,3 (NCH₂Ph) ; 36,6 (C₁₀) ; 32,6 (C₇).

[α]_D = -38 (c 0,4, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculée pour C₃₇H₄₃N₂O₃ : 563,3273 ; trouvée : 563,3272.

(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*)-2-allyl-1,1'-benzyl-2'-éthanamine-3,3',4',4,5,5'-Hexy(benzyloxy)-6'-méthanaminedi(pipéridine) **109**



A une solution d'amine **108** (573 mg ; 1,02 mmol) avec l'aldéhyde **102** (601 mg ; 1,02 mmol) dans le THF (10 mL) ; est additionné NaBH(OAc)₃ (302 mg ; 1,43 mmol ; 1,4 eq.). Après 6 h d'agitation à température ambiante, 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ sont ajoutés puis 20 mL d'H₂O et 20 mL d'EtOAc sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'EtOAc. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **109** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 8:2 à 7:3 ; 1 % NH₄OH_{aq}) sous forme d'une huile orangée (80 %)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7,36-7,16 (m, 40H, CH_{Ar}) ; 5,87-5,85 (m, 1H, H₈) ; 5,11-5,03 (m, 2H, H_{9a}, H_{9b}) ; 4,94-4,90 (m, 4H, OCH₂Ph) ; 4,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,61 (d, J = 10,8 Hz, 1H, OCH₂Ph) ; 4,57-4,46 (m, 4H, OCH₂Ph) ; 4,01-3,95 (m, 3H, NCH₂Ph, H₃) ; 3,87 (dd, J = 5,9, 9,7 Hz, 1H, H_{3'}) ; 3,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H, H₄) ; 3,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H, H_{4'}) ; 3,48-3,37 (m, 5H, H₅, H_{5'}, H_{9a'}, NCH₂Ph) ; 3,20-3,16 (m, 2H, H_{9b'}, H₂) ; 3,11-3,08 (m, 1H, H_{2'}) ; 3,07-3,01 (m, 1H, H₆) ; 2,99-2,91 (m, 1H, H_{10a}) ; 2,87-2,79 (m, 2H, H_{6'}, H_{7a}) ; 2,73 (dd, J = 13,1, 4 Hz, 1H, H_{10b}) ; 2,54-2,53 (m, 1H, H_{8a'}) ; 2,33-2,21 (m, 1H, H_{7b}) ; 2,13-2,06 (m, 1H, H_{8b'}) ; 1,99-1,93 (m, 1H, H_{7a'}) ; 1,81-1,77 (m, 1H, H_{7b'}).

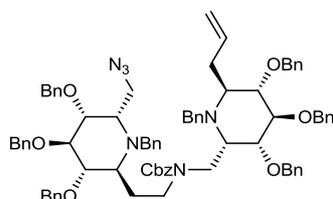
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 138,2, 138,02, 137,9 (Cq) ; 136,1 (C₈) ; 129,2, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,5, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,4, 127,2 (CH_{Ar}) ; 116,7 (C₉) ; 84,7 (C₄) ; 84,5

(C_{4'}) ; 80,3 (C₅, C_{5'}) ; 76,6 (C_{3'}) ; 76,0 (C₃) ; 75,9, 75,7, 75,5, 75,4, 73,0, 72,3 (OCH₂Ph) ; 57,3 (C_{2'}) ; 56,3 (C_{6'}) ; 55,3 (C_{6'}) ; 50,0, 49,3 (NCH₂Ph) ; 46,4 (C_{9'}) ; 45,9 (C_{8'}) ; 43,5 (C_{10'}) ; 32,6 (C_{7'}) ; 29,5 (C_{7'}).

[α]_D = - 24 (c 1,4, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₇₃H₈₁N₆O₆ : 1137,6212, trouvée : 1137,6215.

N-benzylcarbamate-(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*)-2-allyl-1,1'-dibenzyl-2'-éthamine-3,3',4',4,5,5'-hexa(benzyloxy)-6'-méthanaminedi(pipéridine) **110**



110

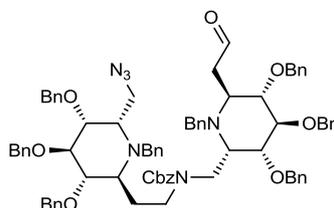
Formule brute : C₈₁H₈₆N₆O₈

Le dimère **109** brut (1,16 g ; 1,02 mmol) est traité selon la Procédure Q. Le composé **110** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile orangée (1,07 g ; 83 % sur deux étapes).

[α]_D = - 42 (c 0,9, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ calculée pour C₈₁H₈₇N₆O₈ : 1271,6579 ; trouvée : 1271,6581.

N-benzylcarbamate-(2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*)-2-acétaldéhyde-1,1'-dibenzyl-2'-éthamine-3,3',4',4,5,5'-hexa(benzyloxy)-6'-méthanaminedi(pipéridine) **111**



111

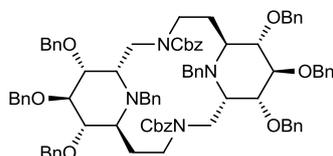
Formule brute : C₈₁H₈₆N₆O₈

A une solution du duplexe **110** (167 mg ; 0,13 mmol) dans un mélange 1,4-dioxane / eau (3:1 ; 1,3 mL) sont ajoutés la 2,6-lutidine (60µl ; 0,52 mmol ; 4 éq.) ; OsO₄ à 2,5 % dans *t*-BuOH (65 µL ; 5,2 µmol ; 0,04 éq.) puis NaIO₄ (222 mg ; 1,04 mmol ; 8 eq.). Après 5 h à température ambiante, 3 mL de CH₂Cl₂ et 3 mL de HCl 1 N sont additionnés, puis le milieu est laissé sous agitation jusqu'à l'obtention de phases limpides. 10 mL d'eau et 10 mL de CH₂Cl₂ sont alors ajoutés puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec 5 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous atmosphère réduite. Le composé **111** est obtenu après purification sur gel de silice (EP/EtOAc : 85:15) sous forme d'une huile jaune (99 mg ; 60 %).

[α]_D = - 42 (c 0,9, CHCl₃).

HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calculée pour $C_{80}H_{84}N_6O_9Na$: 1295,6186 ; trouvée : 1295,6195.

N,N'-dibenzylcarbamate-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-1-benzyl-2-éthanamine-6-méthanamine-3,4,5-tri(benzyloxy)pipéridine]₂ **112**



112

Formule brute : $C_{72}H_{76}N_4O_6$

A une solution du composé **111** (104 mg ; 0,08 mmol) dans le THF (5 mL) est additionné PPh_3 supportée (255 mg ; 0,82 mmol ; 10 eq.). Après 15 h d'agitation à 45 °C, le milieu est filtré sur célite® puis concentré sous atmosphère réduite. Le résidu est repris dans le THF (2 mL) et $NaBH(OAc)_3$ (43 mg ; 0,2 mmol ; 2,5 éq.) est ajouté. Après 6 h d'agitation à température ambiante, le milieu est neutralisé avec 10 mL de $NaHCO_{3sat}$ puis extrait trois fois avec 10 mL d'EtOAc, les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous atmosphère réduite. Le résidu est traité selon la Procédure Q pour donner le composé **112** après purification sur silice (EP/EtOAc : 9:1) sous forme d'une huile orangée (11mg ; 10 %).

HRMS (ESI) m/z : En attente.

Bibliographie

- (1) Compain, P. ; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications* ; John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- (2) Horne, G. ; Wilson, F. X. ; Tinsley, J. ; Williams, D. H. ; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 107.
- (3) Asano, N. ; Nash, R. J. ; Molyneux, R. J. ; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
- (4) Compain, P. ; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077.
- (5) Moriyama, H. ; Tsukida, T. ; Inoue, Y. ; Yokota, K. ; Yoshino, K. ; Kondo, H. ; Miura, N. ; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930.
- (6) Patel, A. R. ; Ball, G. ; Hunter, L. ; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3781.
- (7) Butters, T. D. ; Dwek, R. A. ; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683.
- (8) (a) Kato, A. ; Adachi, I. ; Miyauchi, M. ; Ikeda, K. ; Komae, T. ; Kizu, H. ; Kameda, Y. ; Watson, A. A. ; Nash, R. J. ; Wormald, M. R. ; Fleet, G. W. J. ; Asano, N. *Carbohydrate Res.* **1999**, *316*, 95 ; (b) Watson, A. A. ; Nash, R. J. ; Wormald, M. R. ; Harvey, D. J. ; Dealler, S. ; Lees, E. ; Asano, N. ; Kizu, H. ; Kato, A. ; Griffiths, R. C. ; Cairns, A. J. ; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 255.
- (9) Inouye, S. ; Tsuruoka, T. ; Ito, T. ; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.
- (10) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 597.
- (11) Jones, J. K. N. ; Turner, J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, *0*, 4699.
- (12) Hanessian, S. ; Haskell, T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604.
- (13) Isobe, M. ; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1111.
- (14) Yagi, M. ; Kouno, T. ; Aoyagi, Y. ; Murai, H. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* **1976**, *50*, 571.
- (15) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495.
- (16) Watanabe, S. ; Kato, H. ; Nagayama, K. ; Abe, H. *Biosci. Biotechn. Biochem.* **1995**, *59*, 936.
- (17) Jüttner, F. ; Wessel, H. P. *J. Phycol.* **2003**, *39*, 26.
- (18) Asano, N. ; Yamauchi, T. ; Kagamifuchi, K. ; Shimizu, N. ; Takahashi, S. ; Takatsuka, H. ; Ikeda, K. ; Kizu, H. ; Chuakul, W. ; Kettawan, A. ; Okamoto, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1238.
- (19) Arnold, E. S. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors : Nojirimycin and Beyond* ; Wiley-VCH, **1999**.
- (20) Colegate, S. ; Dorling, P. ; Huxtable, C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
- (21) Hohenschutz, L. D. ; Bell, E. A. ; Jewess, P. J. ; Leworthy, D. P. ; Pryce, R. J. ; Arnold, E. ; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811.
- (22) Nash, R. J. ; Fellows, L. E. ; Dring, J. V. ; Fleet, G. W. J. ; Derome, A. E. ; Hamor, T. A. ; Scofield, A. M. ; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 2487.
- (23) Molyneux, R. J. ; Benson, M. ; Wong, R. Y. ; Tropea, J. E. ; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.
- (24) Nash, R. J. ; Rothschild, M. ; Porter, E. A. ; Watson, A. A. ; Waigh, R. D. ; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1281.
- (25) Cipolla, L. ; Ferla, B. L. ; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485.
- (26) Bräse, S. ; Gil, C. ; Knepper, K. ; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- (27) da Cruz, F. P. ; Horne, G. ; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 6812.
- (28) Matos, C. R. R. ; Lopes, R. S. C. ; Lopes, C. C. *Synthesis* **1999**, *1999*, 571.
- (29) Poitout, L. ; Le Merrer, Y. ; Depeyay, J.-C. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35*, 3293.
- (30) Win-Mason, A. L. ; Dangerfield, E. M. ; Tyler, P. C. ; Stocker, B. L. ; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4008.
- (31) Swamy, K. C. K. ; Kumar, N. N. B. ; Balaraman, E. ; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
- (32) Martin, O. R. ; Saavedra, O. M. ; Xie, F. ; Liu, L. ; Picasso, S. ; Vogel, P. ; Kizu, H. ; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1269.
- (33) (a) Godskesen, M. ; Lundt, I. ; Madsen, R. ; Winchester, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1857 ; (b) Batra, H. ; Moriarty, R. M. ; Penmasta, R. ; Sharma, V. ; Stanciu, G. ; Staszewski, J. P. ;

- Tuladhar, S. M. ; Walsh, D. A. ; Datla, S. ; Krishnaswamy, S. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 484.
- (34) Fleet, G. W. J. ; Ramsden, N. G. ; Dwek, R. A. ; Rademacher, T. W. ; Fellows, L. E. ; Nash, R. J. ; Green, D. S. C. ; Winchester, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 483.
- (35) Lenagh-Snow, G. M. J. ; Araujo, N. ; Jenkinson, S. F. ; Rutherford, C. ; Nakagawa, S. ; Kato, A. ; Yu, C.-Y. ; Weymouth-Wilson, A. C. ; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5834.
- (36) Kulanthavel, P. ; Hallock, Y. F. ; Boros, C. ; Hamilton, S. M. ; Janzen, W. P. ; Ballas, L. M. ; Loomis, C. R. ; Jiang, J. B. ; Katz, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6452.
- (37) Müller, A. ; Takyar, D. K. ; Witt, S. ; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 651.
- (38) Paulsen, H. ; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 512.
- (39) Li, H. ; Zhang, Y. ; Vogel, P. ; Sinay, P. ; Bleriot, Y. *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 183.
- (40) (a) Morís-Varas, F. ; Qian, X.-H. ; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647 ; (b) Qian, X. ; Morís-Varas, F. ; Fitzgerald, M. C. ; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2055.
- (41) Painter, G. F. ; Falshaw, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1157.
- (42) Fuentes, J. ; Olano, D. ; Pradera, M. A. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 4063.
- (43) Lin, C.-C. ; Pan, Y.-s. ; Patkar, L. N. ; Lin, H.-M. ; Tzou, D.-L. M. ; Subramanian, T. ; Lin, C.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3259.
- (44) Böshagen, H. ; Geiger, W. ; Junge, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 806.
- (45) Kite, G. C. ; Fellows, L. E. ; Fleet, G. W. J. ; Liu, P. S. ; M. Scofield, A. ; G. Smith, N. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 6483.
- (46) Brady, R. O. *Baillière Clin. Haem.* **1997**, *10*, 621.
- (47) Compain, P. ; Chagnault, V. ; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672.
- (48) (a) Du, Y. ; Linhardt, R. J. ; Vlahov, I. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913 ; (b) Postema, M. H. ; CRC Press (Boca Raton, Fla.), 1995.
- (49) (a) Godin, G. ; Compain, P. ; Masson, G. ; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6960 ; (b) Masson, G. ; Compain, P. ; Martin, O. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2971.
- (50) Saavedra, O. M. ; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6987.
- (51) La Ferla, B. ; Bugada, P. ; Nicotra, F. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 151.
- (52) Bruce, I. ; Fleet, G. W. J. ; Cenci di Bello, I. ; Winchester, B. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 7257.
- (53) Fuchss, T. ; Streicher, H. ; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1315.
- (54) Maughan, M. A. T. ; Davies, I. G. ; Claridge, T. D. W. ; Courtney, S. ; Hay, P. ; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788.
- (55) (a) Dransfield, P. J. ; Gore, P. M. ; Shipman, M. ; Slawin, A. M. Z. *Chem. Commun.* **2002**, *0*, 150 ; (b) Dransfield, P. J. ; Gore, P. M. ; Prokes, I. ; Shipman, M. ; Slawin, A. M. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2723.
- (56) Bown, D. *Rhs Encyclopedia Of Herbs*, 2003.
- (57) Koshland, D. E. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416.
- (58) Zechel, D. L. ; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *33*, 11.
- (59) (a) Withers, S. G. ; Street, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8551 ; (b) White, A. ; Tull, D. ; Johns, K. ; Withers, S. G. ; Rose, D. R. *Nat Struct Mol Biol* **1996**, *3*, 149.
- (60) (a) Yip, V. L. Y. ; Withers, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2707 ; (b) Stütz, A. E. ; Wrodnigg, T. M. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* ; Derek, H., Ed. ; Academic Press, 2011 ; Vol. Volume 66.
- (61) (a) Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett* **1985**, *26*, 5073 ; (b) Post, C. B. ; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1317.
- (62) Knapp, S. ; Vocadlo, D. ; Gao, Z. ; Kirk, B. ; Lou, J. ; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804.
- (63) Wolfenden, R. ; Lu, X. ; Young, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6814.
- (64) Borges de Melo, E. ; da Silveira Gomes, A. ; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277.
- (65) Kato, A. ; Kato, N. ; Kano, E. ; Adachi, I. ; Ikeda, K. ; Yu, L. ; Okamoto, T. ; Banba, Y. ; Ouchi, H. ; Takahata, H. ; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 2036.

- (66) Uitdehaag, J. C. M. ; Mosi, R. ; Kalk, K. H. ; van der Veen, B. A. ; Dijkhuizen, L. ; Withers, S. G. ; Dijkstra, B. W. *Nat Struct Mol Biol* **1999**, *6*, 432.
- (67) Ichikawa, Y. ; Igarashi, Y. ; Ichikawa, M. ; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007.
- (68) Hansen, A. ; Tagmose, T. M. ; Bols, M. *Chem. Commun.* **1996**, 2649.
- (69) Wang, N. ; Minatoguchi, S. ; Chen, X. ; Uno, Y. ; Arai, M. ; Lu, C. ; Takemura, G. ; Fujiwara, T. ; Fujiwara, H. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 983.
- (70) Hanahan, D. ; Weinberg, R. A. *Cell* **2000**, *100*, 57.
- (71) Sporn, M. B. *The Lancet* **1996**, *347*, 1377.
- (72) Shaheen, P. ; Stadler, W. ; Elson, P. ; Knox, J. ; Winquist, E. ; Bukowski, R. *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 577.
- (73) Dennis, J. ; Laferte, S. *Cancer and Metastasis Reviews* **1987**, *5*, 185.
- (74) Meyer, K. ; Hobby, G. L. ; Chaffee, E. ; Dawson, M. H. *J. Exp. Med.* **1940**, *71*, 137.
- (75) Plucinsky, M. C. ; Prorok, J. J. ; Alhadef, J. A. *Cancer* **1986**, *58*, 1484.
- (76) (a) Bychkova, V. E. ; Ptitsyn, O. B. *FEBS Letters* **1995**, *359*, 6 ; (b) Brown1, W. J. W. a. C. R. *Cell Stress Chaperones* **1996**, *1*, 109.
- (77) Futerman, A. H. ; van Meer, G. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2004**, *5*, 554.
- (78) Guggenbuhl, P. ; Grosbois, B. ; Chalès, G. *Joint Bone Spine* **2008**, *75*, 116.
- (79) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645.
- (80) Fan, J.-Q. ; Ishii, S. ; Asano, N. ; Suzuki, Y. *Nat Med* **1999**, *5*, 112.
- (81) Asano, N. ; Ishii, S. ; Kizu, H. ; Ikeda, K. ; Yasuda, K. ; Kato, A. ; Martin, O. R. ; Fan, J.-Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 4179.
- (82) Ogawa, S. ; Kobayashi, Y. ; Kabayama, K. ; Jimbo, M. ; Inokuchi, J.-i. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1955.
- (83) Asano, N. ; Oseki, K. ; Tomioka, E. ; Kizu, H. ; Matsui, K. *Carbohydrate Res.* **1994**, *259*, 243.
- (84) Asano, N. ; Yasuda, K. ; Kizu, H. ; Kato, A. ; Fan, J.-Q. ; Nash, R. J. ; Fleet, G. W. J. ; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 35.
- (85) Fan, J.-Q. *Biol. Chem.* **2008**, *389*, 1.
- (86) Dulsat, C. ; Mealy, N. *Drugs Future* **2009**, *34*, 23.
- (87) (a) Guaragna, A. ; D'Errico, S. ; D'Alonzo, D. ; Pedatella, S. ; Palumbo, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3473 ; (b) Jenkinson, S. F. ; Fleet, G. W. J. ; Nash, R. J. ; Koike, Y. ; Adachi, I. ; Yoshihara, A. ; Morimoto, K. ; Izumori, K. ; Kato, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4064.
- (88) Li, H. ; Zhang, Y. ; Vogel, P. ; Sinay, P. ; Bleriot, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 183.
- (89) Chakraborty, T. K. ; Ghosh, S. ; Jayaprakash, S. ; Sharma, J. A. R. P. ; Ravikanth, V. ; Diwan, P. V. ; Nagaraj, R. ; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6441.
- (90) Richtmeyer, N. K. ; Academic Press Inc., 1962.
- (91) Grice, P. ; V. Ley, S. ; Pietruszka, J. ; W. M. Priepke, H. ; L. Warriner, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 351.
- (92) Lipták, A. ; Jodál, I. ; Nánási, P. *Carbohydrate Res.* **1975**, *44*, 1.
- (93) Ghosh, M. ; Dulina, R. G. ; Kakarla, R. ; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8387.
- (94) Hiruma, K. ; Kanie, O. ; Wong, C.-H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15781.
- (95) Gololobov, Y. G. ; Zhmurova, I. N. ; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437.
- (96) Ménand, M. ; Blais, J.-C. ; Valéry, J.-M. ; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3295.
- (97) Fuentes, J. ; Gasch, C. ; Olano, D. ; Pradera, M. Á. ; Repetto, G. ; Sayago, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1743.
- (98) Mohamadi, F. ; Richards, N. G. J. ; Guida, W. C. ; Liskamp, R. ; Lipton, M. ; Caufield, C. ; Chang, G. ; Hendrickson, T. ; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.
- (99) Haasnoot, C. A. G. ; de Leeuw, F. A. A. M. ; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- (100) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- (101) Chapman, T. M. ; Courtney, S. ; Hay, P. ; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397.
- (102) Zhao, W.-B. ; Nakagawa, S. ; Kato, A. ; Adachi, I. ; Jia, Y.-M. ; Hu, X.-G. ; Fleet, G. W. J. ; Wilson, F. X. ; Horne, G. ; Yoshihara, A. ; Izumori, K. ; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208.
- (103) Cutri, S. ; Bonin, M. ; Micouin, L. ; Husson, H. P. ; Chiaroni, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2645.

- (104) Wennekes, T. ; van den Berg, R. J. B. H. N. ; Boltje, T. J. ; Donker-Koopman, W. E. ; Kuijper, B. ; van der Marel, G. A. ; Strijland, A. ; Verhagen, C. P. ; Aerts, J. M. F. G. ; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 1258.
- (105) Crimmins, M. T. ; Pace, J. M. ; Nantermet, P. G. ; Kim-Meade, A. S. ; Thomas, J. B. ; Watterson, S. H. ; Wagman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249.
- (106) Cochi, A. ; Gomez Pardo, D. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4442.
- (107) Jarvis, S. B. D. ; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3830.
- (108) Poitout, L. ; Merrer, Y. L. ; Depezay, J.-C. *Tetrahedron Lett* **1996**, 37, 1613.
- (109) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
- (110) (a) Déchamps, I. ; Gomez Pardo, D. ; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 2007, 0263 ; (b) Ferret, H. ; Déchamps, I. ; Pardo, D. G. ; Hijfte, L. V. ; Cossy, J. *ARKIVOC* **2010**, 2010, 126.
- (111) Lee, L. V. ; Mitchell, M. L. ; Huang, S.-J. ; Fokin, V. V. ; Sharpless, K. B. ; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9588.
- (112) Slámová, K. ; Bojarová, P. ; Petrásková, L. ; Křen, V. *Biotechnol. Adv.* **2010**, 28, 682.
- (113) Cantarel, B. L. ; Coutinho, P. M. ; Rancurel, C. ; Bernard, T. ; Lombard, V. ; Henrissat, B. *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, D233.
- (114) Macauley, M. S. ; Stubbs, K. A. ; Vocadlo, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17202.
- (115) Yuzwa, S. A. ; Macauley, M. S. ; Heinonen, J. E. ; Shan, X. ; Dennis, R. J. ; He, Y. ; Whitworth, G. E. ; Stubbs, K. A. ; McEachern, E. J. ; Davies, G. J. ; Vocadlo, D. J. *Nat Chem Biol* **2008**, 4, 483.
- (116) Martinez-Fleites, C. ; Korczynska, J. E. ; Davies, G. J. ; Cope, M. J. ; Turkenburg, J. P. ; Taylor, E. *J. Carbohydrate Res.* **2009**, 344, 1753.
- (117) Cheng, Q. ; Li, H. ; Merdek, K. ; Park, J. T. *J. Bacteriol.* **2000**, 182, 4836.
- (118) (a) Stubbs, K. A. ; Balcewich, M. ; Mark, B. L. ; Vocadlo, D. J. *Journal of Biol. Chem.* **2007**, 282, 21382 ; (b) Balcewich, M. D. ; Stubbs, K. A. ; He, Y. ; James, T. W. ; Davies, G. J. ; Vocadlo, D. J. ; Mark, B. L. *Protein Sci.* **2009**, 18, 1541.
- (119) Mamarabadi, M. ; Jensen, D. F. ; Lübeck, M. *Mycol. Res.* **2009**, 113, 33.
- (120) Oikawa, A. ; Itoh, E. ; Ishihara, A. ; Iwamura, H. *J. Plant. Physiol.* **2003**, 160, 991.
- (121) Tropak, M. B. ; Mahuran, D. *FEBS Journal* **2007**, 274, 4951.
- (122) Kim, Y. K. ; Kim, K. R. ; Kang, D. G. ; Jang, S. Y. ; Kim, Y. H. ; Cha, H. J. *Glycobiology* **2009**, 19, 301.
- (123) Hart, G. W. ; Housley, M. P. ; Slawson, C. *Nature* **2007**, 446, 1017.
- (124) Yuzwa, S. A. ; Vocadlo, D. J. *Curr. Alzheimer Res.* **2009**, 6, 451.
- (125) Kresse, H. ; Fuchs, W. ; Glössl, J. ; Holtfrerich, D. ; Gilberg, W. *Journal of Biol. Chem.* **1981**, 256, 12926.
- (126) Mahuran, D. J. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1455, 105.
- (127) Olszewska, E. ; Borzym-Kluczyk, M. ; Rzewnicki, I. ; Rutkowska, J. ; Knas, M. ; Rogowski, M. ; Waniewska, E. ; Wielgosz, R. *Clin. Biochem.* **2009**, 42, 1187.
- (128) Liu, J. ; Numa, M. M. D. ; Liu, H. ; Huang, S.-J. ; Sears, P. ; Shikhman, A. R. ; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6273.
- (129) Dorfmueller, H. C. ; Borodkin, V. S. ; Schimpl, M. ; van Aalten, D. M. F. *Biochem. J.* **2009** 420, 221.
- (130) Horsch, M. ; Mayer, C. ; Sennhauser, U. ; Rast, D. M. *Pharmacol. Ther.* **1997**, 76, 187.
- (131) Dennis, R. J. ; Taylor, E. J. ; Macauley, M. S. ; Stubbs, K. A. ; Turkenburg, J. P. ; Hart, S. J. ; Black, G. N. ; Vocadlo, D. J. ; Davies, G. J. *Nat Struct Mol Biol* **2006**, 13, 365.
- (132) Beer, D. ; Maloisel, J.-L. ; Rast, D. M. ; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1918.
- (133) Dong, D. L. ; Hart, G. W. *Journal of Biol. Chem.* **1994**, 269, 19321.
- (134) Tatsuta, K. ; Miura, S. ; Ohta, S. ; Gunji, H. *Tetrahedron Lett* **1995**, 36, 1085.
- (135) Usuki, H. ; Toyo-oka, M. ; Kanzaki, H. ; Okuda, T. ; Nitoda, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7248.
- (136) Belding, L. ; Chemler, S. R. ; Dudding, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10288.
- (137) (a) Marcelo, F. ; He, Y. ; Yuzwa, S. A. ; Nieto, L. ; Jiménez-Barbero, J. s. ; Sollogoub, M. ; Vocadlo, D. J. ; Davies, G. D. ; Blériot, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5390 ; (b) Mondon, M. ;

- Hur, S. ; Vadlamani, G. ; Rodrigues, P. ; Tsybina, P. ; Oliver, A. ; Mark, B. L. ; Vocadlo, D. J. ; Bleriot, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10983.
- (138) Knapp, S. ; Yang, C. ; Pabbaraja, S. ; Rempel, B. ; Reid, S. ; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7715.
- (139) Rountree, J. S. S. ; Butters, T. D. ; Wormald, M. R. ; Boomkamp, S. D. ; Dwek, R. A. ; Asano, N. ; Ikeda, K. ; Evinson, E. L. ; Nash, R. J. ; Fleet, G. W. *J. ChemMedChem* **2009**, *4*, 378.
- (140) Stubbs, K. A. ; Bacik, J.-P. ; Perley-Robertson, G. E. ; Whitworth, G. E. ; Gloster, T. M. ; Vocadlo, D. J. ; Mark, B. L. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1973.
- (141) Yamaguchi, T. ; Blázquez, B. ; Heseck, D. ; Lee, M. ; Llarrull, L. I. ; Boggess, B. ; Oliver, A. G. ; Fisher, J. F. ; Mobashery, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 238.
- (142) Granier, T. ; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 865.
- (143) Sollogoub, M. ; Blériot, Y. ; Prencipe, G. ; Auberger, N., 2013 ; Vol. EP 11305942.2.
- (144) Clark, N. E. ; Metcalf, M. C. ; Best, D. ; Fleet, G. W. J. ; Garman, S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 17400.
- (145) Greco, M. ; De Mitri, M. ; Chiriaco, F. ; Leo, G. ; Brienza, E. ; Maffia, M. *Cancer Lett.* **2009**, *283*, 222.
- (146) Ficko-Blean, E. ; Gregg, K. J. ; Adams, J. J. ; Hehemann, J.-H. ; Czjzek, M. ; Smith, S. P. ; Boraston, A. B. *Journal of Biol. Chem.* **2009**, *284*, 9876.
- (147) Best, D. ; Chairatana, P. ; Glawar, A. F. G. ; Crabtree, E. ; Butters, T. D. ; Wilson, F. X. ; Yu, C.-Y. ; Wang, W.-B. ; Jia, Y.-M. ; Adachi, I. ; Kato, A. ; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 2222.
- (148) Wong, C.-H. ; Hendrix, M. ; Manning, D. D. ; Rosenbohm, C. ; Greenberg, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8319.
- (149) Kamst, E. ; Zegelaar-Jaarsveld, K. ; van der Marel, G. A. ; van Boom, J. H. ; Lugtenberg, B. J. J. ; Spaink, H. P. *Carbohydrate Res.* **1999**, *321*, 176.
- (150) Crich, D. ; Dudkin, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6819.
- (151) Allman, S. A. ; Jensen, H. H. ; Vijayakrishnan, B. ; Garnett, J. A. ; Leon, E. ; Liu, Y. ; Anthony, D. C. ; Sibson, N. R. ; Feizi, T. ; Matthews, S. ; Davis, B. G. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2522.
- (152) Eckenberg, P. ; Groth, U. ; Huhn, T. ; Richter, N. ; Schmeck, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619.
- (153) Harrison, R. ; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2317.
- (154) (a) Oltvoort, J. J. ; Van Boeckel, C. A. A. ; De Koning, J. H. ; Van Boom, J. H. *Synthesis* **1981**, *1981*, 305 ; (b) Lucchetti, J. ; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 127 ; (c) Patnam, R. ; Juárez-Ruiz, J. M. ; Roy, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2691 ; (d) Nakamura, T. ; Shiozaki, M. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 2701.
- (155) Lee, Y. M. ; Baek, D. J. ; Lee, S. ; Kim, D. ; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 408.
- (156) Liu, H.-J. ; Nyangulu, J. M. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 3167.
- (157) Métro, T.-X. ; Pardo, D. G. ; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6556.
- (158) Amelung, W. ; Zhang, X. *Soil Biol. Biochem.* **2001**, *33*, 553.
- (159) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- (160) Silversides, J. D. ; Allan, C. C. ; Archibald, S. J. *Dalton Trans.* **2007**, 971.
- (161) Gutsche, C. D. ; Chemistry, R. S. o. *Calixarenes: An Introduction* ; RSC Publishing, 2008.
- (162) Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021.
- (163) (a) Gokel, G. W. ; Leevy, W. M. ; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723 ; (b) Cacciapaglia, R. ; Mandolins, L. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 221.
- (164) (a) Bosnich, B. ; Poon, C. K. ; Tobe, M. L. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1102 ; (b) Alphen, J. V. *J. Recycl. Trav. Chim.* **1936**, *56*.
- (165) Dietrich, B. ; Lehn, J. M. ; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett* **1969**, *10*, 2885.
- (166) (a) Gokel, G. W. ; Dishong, D. M. ; Diamond, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1053 ; (b) Hu, T. ; Doyle, J. ; Jackson, D. ; Marr, J. ; Nixon, E. ; Pleasance, S. ; Quilliam, M. A. ; Walter, J. A. ; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 39 ; (c) Gokel, G. W. ; Arnold, K. A. ; Delgado, M. ; Echeverria, L. ; Gatto, V. J. ; Gustowski, D. A. ; Hernandez, J. ; Kaifer, A. ; Miller, S. R. ; Echegoyen, L. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 461.

- (167) Helgeson, R. C. ; Timko, J. M. ; Moreau, P. ; Peacock, S. C. ; Mayer, J. M. ; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6762.
- (168) Curtis, W. D. ; Laidler, D. A. ; Stoddart, J. F. ; Jones, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 833.
- (169) (a) Curtis, W. D. ; Laidler, D. A. ; Stoddart, J. F. ; Jones, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 835 ; (b) Curtis, W. D. ; King, R. M. ; Stoddart, J. F. ; Jones, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 284 ; (c) Laidler, D. A. ; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 979 ; (d) Laidler, D. A. ; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 481.
- (170) Jarosz, S. ; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 643.
- (171) (a) Andrews, D. G. ; Ashton, P. R. ; Laidler, D. A. ; Stoddart, J. F. ; Wolstenholme, J. B. *Tetrahedron Lett* **1979**, *20*, 2629 ; (b) Shizuma, M. ; Kadoya, Y. ; Takai, Y. ; Imamura, H. ; Yamada, H. ; Takeda, T. ; Arakawa, R. ; Takahashi, S. ; Sawada, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4795.
- (172) (a) Joly, J.-P. ; Gross, B. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 4231 ; (b) Joly, J. P. ; Moll, N. *J. Chromatogr. A* **1990**, *521*, 134.
- (173) (a) Tőke, L. ; Fenichel, L. ; Albert, M. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 5951 ; (b) Bakó, P. ; Szöllősy, Á. ; Bombicz, P. ; Tőke, L. *Synlett* **1997**, *1997*, 291 ; (c) Bakó, P. ; Kiss, T. ; Tőke, L. *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 7259 ; (d) Bakó, P. ; Vízvárdi, K. ; Toppet, S. ; Van der Eycken, E. ; Hoornaert, G. J. ; Tőke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975 ; (e) Bako, P. ; Vizvardi, K. ; Bajor, Z. ; Vizvardi, K. ; Toke, L. *Chem. Comm* **1998**, 1193 ; (f) Bako, P. ; Bajor, Z. ; Toke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3651 ; (g) Bakó, P. ; Czinege, E. ; Bakó, T. ; Czugler, M. ; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539 ; (h) Novák, T. ; Tatai, J. ; Bakó, P. ; Czugler, M. ; Keglevich, G. ; Tőke, L. *Synlett* **2001**, *2001*, 0424 ; (i) Bakó, T. ; Bakó, P. ; Szöllősy, Á. ; Czugler, M. ; Keglevich, G. ; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 203 ; (j) Bakó, T. ; Bakó, P. ; Keglevich, G. ; Báthori, N. ; Czugler, M. ; Tatai, J. ; Novák, T. ; Parlagh, G. ; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1917.
- (174) Pietraszkiewicz, M. ; Sal-anski, P. ; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2971.
- (175) Dondoni, A. ; Marra, A. ; Scherrmann, M.-C. ; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1371.
- (176) (a) Pigge, F. C. ; Dighe, M. K. ; Houtman, J. C. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2760 ; (b) Costero, A. M. ; Sanchis, J. ; Peransi, S. ; Gil, S. ; Sanz, V. ; Domenech, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4683.
- (177) (a) Di Fabio, G. ; Randazzo, A. ; D'Onofrio, J. ; Ausín, C. ; Pedroso, E. ; Grandas, A. ; De Napoli, L. ; Montesarchio, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3395 ; (b) Coppola, C. ; Virno, A. ; De Napoli, L. ; Randazzo, A. ; Montesarchio, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9694.
- (178) Kent Barefield, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1607.
- (179) Fabbrizzi, L. ; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1681.
- (180) Dale, A. V. ; Pandya, D. N. ; Kim, J. Y. ; Lee, H. ; Ha, Y. S. ; Bhatt, N. ; Kim, J. ; Seo, J. J. ; Lee, W. ; Kim, S. H. ; Yoon, Y.-R. ; An, G. I. ; Yoo, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 927.
- (181) Bunzli, J.-C. G. ; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048.
- (182) Gunnlaugsson, T. ; Leonard, J. P. ; Senechal, K. ; Harte, A. J. *Chem. Commun.* **2004**, 782.
- (183) Shinoda, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1825.
- (184) Volkova, Y. A. ; Brizet, B. ; Harvey, P. D. ; Averin, A. D. ; Goze, C. ; Denat, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4270.
- (185) Moon, S.-Y. ; Youn, N. J. ; Park, S. M. ; Chang, S.-K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2394.
- (186) Gospodarowicz, K. ; Hołyńska, M. ; Paluch, M. ; Lisowski, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9930.
- (187) Larpent, C. ; Laplace, A. ; Zemb, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3163.
- (188) Ménand, M. ; Blais, J.-C. ; Hamon, L. ; Valéry, J.-M. ; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4423.
- (189) Xie, J. ; Ménand, M. ; Maisonneuve, S. ; Métivier, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5980.
- (190) (a) Hsieh, Y.-C. ; Chir, J.-L. ; Wu, H.-H. ; Chang, P.-S. ; Wu, A.-T. *Carbohydrate Res.* **2009**, *344*, 2236 ; (b) Hsieh, Y.-C. ; Chir, J.-L. ; Zou, W. ; Wu, H.-H. ; Wu, A.-T. *Carbohydrate Res.* **2009**, *344*, 1020.
- (191) Lohray, B. B. ; Bhushan, V. ; Krishna Kumar, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1375.
- (192) Yu, W. ; Mei, Y. ; Kang, Y. ; Hua, Z. ; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.

-
- (193) Stevens, C. L. ; Blumbergs, P. ; Munk, M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 331.
- (194) Archer, S. ; Lewis, T. R. ; Unser, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4194.
- (195) Kim, J. H. ; Hwang, A.-R. ; Chang, S.-K. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 7557.
- (196) Calvet, S. ; David, O. ; Vanucci-Bacqué, C. ; Fargeau-Bellassoued, M.-C. ; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6333.
- (197) Corey, E. J. ; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906.
- (198) Lin, F. L. ; Hoyt, H. M. ; van Halbeek, H. ; Bergman, R. G. ; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686.
- (199) Emerson, W. S. ; Uraneck, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 749.
- (200) Hutchins, R. O. ; Hutchins, M. K. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Editor-in-Chief : Barry, M. T., Ian, F., Eds. ; Pergamon: Oxford, 1991.
- (201) Abdel-Magid, A. F. ; Carson, K. G. ; Harris, B. D. ; Maryanoff, C. A. ; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
- (202) Greene, T. W. ; Wuts, P. G. ; Wiley, J. *Protective groups in organic synthesis* ; Wiley New York, 1999.
- (203) Liang, X. ; Sadler, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 246.
- (204) Valeur, B. In *Molecular Fluorescence: Principles and Applications* ; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
- (205) Ramamurthy, V. ; Turro, N. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 585.
- (206) Yang, G. ; Franck, R. W. ; Bittman, R. ; Samadder, P. ; Arthur, G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 197.
- (207) Sherman, A. A. ; Yudina, O. N. ; Shashkov, A. S. ; Menshov, V. M. ; Nifant'ev, N. E. *Carbohydrate Res.* **2001**, *330*, 445.

Summary:

Iminosugars, sugar analogs in which the endocyclic oxygen has been replaced by a nitrogen, constitute a major class of sugar mimetics. Introducing an alkyl chain at the pseudoanomeric carbon position leads to another class of important iminosugars, the iminosugars C-glycosides that can be potent and selective glycosidase inhibitors. The main challenge associated with iminosugars C-glycosides synthesis is currently the design of efficient and general routes applicable to any starting sugar and enabling introduction of structural diversity from advanced synthons to accelerate the discovery of biologically relevant molecules.

The first part of this work focused on the development of an efficient and convergent synthesis of six and seven membered iminosugars C-glycosides from a common 6-azido-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose precursor. This new methodology involves a highly diastereoselective tandem ring enlargement/alkylation and a stereocontrolled ring contraction.

The second part of the thesis dealt with the extension of the methodology to access six-membered D- and L-iminosugars C-glycosides derived from *N*-acetyl-D-glucosamine.

The third part of this work was devoted to the synthesis of iminosugar-aza-crowns, which constitute a new type of molecular receptors, using the synthetic route developed in the first part. The ability of these compounds to complex metals was studied either by NMR or fluorimetric techniques and showed promising results.

Key words : iminosugars C-glycosides, iminosugars-aza-crown, *N*-acetyl-D-glucosamine, ring contraction, glycosidases.

Résumé :

Les iminosucres, analogues de sucres dont l'oxygène intracyclique a été remplacé par un azote, constituent une classe importante de mimes de sucres. Introduire une chaîne alkyle sur le carbone pseudo-anomérique donne accès à une classe importante d'iminosucres, les iminosucres C-glycosides, qui peuvent être des inhibiteurs de glycosidases puissants et sélectifs.

Le principal défi associé à la synthèse d'iminosucres C-glycosides est la mise au point de voies de synthèse efficaces et applicables à tous types de sucres permettant ainsi d'accéder à une grande diversité de synthons et d'accélérer la découverte de molécules d'intérêt biologique.

Ce travail de thèse a consisté dans un premier temps à élaborer une synthèse efficace et convergente d'iminosucres C-glycosides à six et sept chaînons, à partir d'un précurseur commun, le 6-azido-6-désoxy-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose. Cette nouvelle méthode implique une réaction tandem Staudinger/Aza-Wittig ainsi qu'une isomérisation de cycle d'azépanes stéréocontrôlée.

La deuxième partie de ce manuscrit traite de l'extension de cette méthodologie à la synthèse de nouveaux D- et L-iminosucres C-glycosides à six chaînons mimes de la *N*-acétyl-D-glucosamine.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à la synthèse d'iminosucres-aza-couronnes, qui constituent un nouveau type de récepteur moléculaire. L'étude de leur capacité à complexer des métaux a été effectuée par des techniques de RMN ou fluorimétrie et a donné des résultats prometteurs.

Mots clés : Iminosucres C-glycosides, iminosucres-aza-couronne, *N*-acétyl-D-glucosamine, contraction de cycle, glycosidases.