



**REACTIVITE DES NITRONES CYCLIQUES À SIX
CHAINONS DERIVEES DE SUCRES VIS-A-VIS DE
SmI 2 ET DE REACTIFS NUCLEOPHILES.
SYNTHESE D'IMINOSUCRES**

Emilie Racine

► **To cite this version:**

Emilie Racine. REACTIVITE DES NITRONES CYCLIQUES À SIX CHAINONS DERIVEES DE SUCRES VIS-A-VIS DE SmI 2 ET DE REACTIFS NUCLEOPHILES. SYNTHESE D'IMINOSUCRES. Chimie organique. Université Joseph Fourier, Grenoble, 2009. Français. NNT : . tel-01334316

HAL Id: tel-01334316

<https://auf.hal.science/tel-01334316>

Submitted on 20 Jun 2016

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

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

Université Joseph Fourier – Grenoble I

THESE

Présentée et soutenue publiquement par

Emilie RACINE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

**REACTIVITE DES NITRONES CYCLIQUES
À SIX CHAINONS DERIVEES DE SUCRES
VIS-A-VIS DE SmI_2 ET DE REACTIFS NUCLEOPHILES.
SYNTHESE D'IMINOSUCRES**

Directeur de thèse : Dr. Sandrine Py

Soutenue le 2 Octobre 2009 devant la commission d'examen composée de

Pr. Jean-Marie BEAU , Professeur, Université Paris-Sud	Rapporteur
Dr. Jean-Bernard BEHR , Maître de Conférences, Université de Reims	Rapporteur
Dr. Anne IMBERTY , Directeur de Recherche, CNRS-Université de Grenoble I	Examineur
Dr. Sandrine PY , Chargée de Recherche, CNRS-Université Grenoble I	Examineur

Thèse préparée au sein du D.C.M.
Département de Chimie Moléculaire

*A mes parents,
Pour leur soutien sans faille
qui m'a permis d'arriver jusqu'ici.*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Jean-Marie Beau ainsi que les docteurs Jean-Bernard Behr et Anne Imberty d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir pris le temps de lire les quelques trois cents pages de ce manuscrit. Vos remarques pertinentes m'ont permis d'aller encore un peu plus loin dans ce sujet.

Ce travail a été réalisé au Département de Chimie Moléculaire de Grenoble dirigé par le professeur Pascal Dumy. Merci de m'avoir accueillie dans votre laboratoire. J'exprime ma profonde reconnaissance au docteur Andrew Greene pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au SERCO et pour son accueil, nos discussions et les contacts qu'il m'a donné et qui m'ont permis de décrocher un post-doc tant désiré! Merci aussi au docteur Jacques Einhorn, nouveau responsable du SERCO.

Sandrine, je l'ai déjà dit au moins dix fois mais je le répète : MERCI !! Notre « alliance » a plutôt pas mal marché pendant ces trois ans! Tu m'as énormément apporté sur le plan scientifique bien sûr, mais aussi rédactionnel (ce n'était pas gagné...), mise en valeur du sujet, et dépassement de soi. J'ai maintenant les armes pour affronter la vie pas si simple d'un chimiste en herbe. La Py Academy (ou Py Ac') va plus que me manquer!

En parlant de Py Ac', il y en a quelques uns que je vais avoir du mal à quitter. En premier, Pas-ca-le Ci-vi-di-no! Tu as été plus qu'un soutien pendant ces trois années pas toujours faciles. Les cafés du matin, les discussions à la paillasse ont adouci les moments moins « bip bip !! »! Tu resteras ma maman de labo et tu vas vraiment me manquer!!

Pierre Gilles, le « jeuns' », ou Gillou, ou Giloose, ou Pedro Mojito Fatál (selon les heures et les catastrophes au labo...), et ses discussions de chimie, les courses chez ED (et l'unique cagette de légumes pas top), les apéros divers et variés vont aussi me manquer! Bon courage pour la suite, après ce n'est que du bonheur!!

La Py Ac' c'est aussi tous les post docs : Vinod, Om, Mona, Omar et bien sûr ma très chère Olga (Nicolaiевна!!), Christelle (la troisième drôle de dame) et Jaime. Vous m'avez tous apporté beaucoup en connaissances mais surtout en amitié. J'espère qu'on se recroisera une fois ou l'autre dans les couloirs du DCM ou autre.

Un certain nombre de manip ont été réalisées, plus ou moins facilement, par six «jeunes» mains : celles de Mélisa, Ruru et Carla. Mes trois petites stagiaires m'auront bien aidé à avancer le sujet. Merci!

Après la Py Ac', voici la Jean-No Corporation composée de Jean-Noël (d'où Jean-No), Nadia et Fred en ce qui concerne les permanents. Merci à tous les trois pour vos réponses à mes nombreuses questions et pour les fous rires cafétériens. Cette équipe a été une source quasiment intarissable de copains d'apéro. Je pense tout d'abord à ma jumelle, Julie. Rassures toi, je ne t'ai pas apprécié que pour ton goût invétéré pour le vin! Notre auto-soutien pendant ces trois années a permis de les rendre inoubliables. Je ne citerai que quelques mots codés pour la postérité : cheval, posters, palmiers, vide-grenier, Jennifer Grey (plus discret comme nom que celui de son partenaire... on est docteurs quand même!!!), ordi portable (moment moins sympa mais tout de même mythique...) et notre petit sifflement de ralliement que je ne peux malheureusement pas retranscrire ici et bien-sûr les « laaa laaa laaa »! Bon courage pour la suit(ss)e ma topine!! Merci aussi à Alan pour tous les moments passés à squatter (et je pèse mes mots...) chez vous, l'accueil sans faille pour les nombreuses, voir très nombreuses soirées et pour tous les produits qui rendent belle!! Un des membres actifs de « l'armée des apéros impromptus » fût Christophe, partie maintenant vers des cieux plus cléments : ceux d'Hawaii!! Bonne continuation pour la suite de ta carrière et fait gaffe aux rouleaux des vagues, ça peut vite mal tourner... (sans vouloir te piquer le monopôle de la blague vaseuse..).

Un des membres fondateur et pilier de « l'armée des apéros impromptus » se nomme Djé Jacq. Merci Djé notamment pour les innombrables dépannages informatiques rapides et efficaces, pour les discussions autour d'un café dans la cafet' reluisante du troisième et pour les soirées nombreuses et variées de notre armée.

Je remercie tous les autres thésards du labo : Tat, Léo, François, Bibi, Marie, Maryse, Ben, Mathieu, Pierre, Julien pour tous les bons moments (notamment la chambre 404 du Mercure d'Aix-les-Bains... mythique!!!), les permanents : PYC (entre autre pour les montages à distill..), Véro, Mamie-Jeanne (pour les multiples sauvetages lors de périls administratifs), Jeff et Bernard (pour les rigolades et la chimie un peu aussi quand même!), Didier, Jacques, Cathy, Philippe, Alice, Juju, Béatrice et Sylvette (pour les innombrables questions en RMN), Corinne, Christian, Bernard (Brasmes), Laure, Rodolphe, Solange, Jean-Pierre (12 ampoules changées en 3 ans : record pulvérisé!!!)...

Mais un thésard en chimie n'a (presque) pas qu'une vie au labo! Je remercie tout d'abord mes parents : sans vous je n'aurais jamais pu arriver jusque là... merci de m'avoir soutenu tout au long de ces trois ans et même bien avant!! Merci aussi Damien pour ton soutien, et tout et tout!! Je t'adore!

Voici venu le temps de pots !!! Merci à Laure, Christelle, Marie-Amélie, Micka, Pierrot... Je vous l'ai dit environ 100 fois à chacun mais je vous le redis : je vous addoorree!!!

Voilà, ces trois ans se terminent et il faut déjà plier boutique. Me voilà partie vers la contrée ensoleillée de Montpellier. Je suis sûre de ne me souvenir que des bons moments passés sous la neige, le froid, le blizzard grenoblois (oui, j'ai mal vécu les conditions extrêmes grenobloises..), et il y en a eu un paquet! Promis les copains, je vous ramènerai du Melsat, du Mazamétain, du Pumpet, du boudin et autre mets lights du Sud du Tarn! Pour être sûre que vous vous souveniez bien de Mazamet, je vous mets une photo et une définition rapide. Je vous conseille quand-même d'aller voir sur place, c'est mieux en vrai!!

A la demande de certains, je mets aussi le mode op' pour LE tiramisu mythique : 500 g de mascarpone, 100 g de sucre et 5 œufs. Pour le coup de main, c'est secret d'Etat!

Allé, à très bientôt les copains et merci pour ces trois années!!

Adicias!

PS : Vive Mazamet !!!



Mazamet (en Occitan, *Masamet* ou *Mas Aïmat*, « la maison aimée ») est une commune française située dans le département du Tarn et la région Midi-Pyrénées.

Située aux confins des départements du Tarn et de l'Aude, elle est à équidistance des villes de Béziers et Toulouse. Ville de 10 500 âmes, au centre d'une agglomération de 27 000 habitants, elle est située au sud-est du département.

Durant son histoire, elle a vécu cent-cinquante ans de l'industrie du délainage et à un degré moindre de celle de la mégisserie. C'est la révolution industrielle de Mazamet.

Après vingt-cinq ans d'une crise majeure, cette commune atypique est parée pour renaître de ses cendres, via la communauté d'agglomération Castres-Mazamet et tous les projets qui sont en phase de réalisation.

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I : Les iminosucres et la lectine PA-IIL.....	8
I Rappels bibliographiques.....	9
I.1 Structure des iminosucres.....	9
I.1.1 Les pipéridines.....	9
I.1.2 Les pyrrolidines.....	12
I.1.3 Les indolizidines.....	13
I.1.4 Les pyrrolizidines.....	15
I.1.5 Les nortropanes.....	15
I.2 Glycosidases et glycosyltransférases.....	16
I.2.1 Les glycosidases.....	16
I.2.2 Les glycosyltransférases.....	18
II Les iminosucres comme agents d'anti-adhérence bactérienne?.....	19
II.1 La lectine PA-IIL.....	21
II.2 Recherche de nouveaux ligands de la lectine PA-IIL mimes du L-fucose.....	25
Chapitre II : Rappels bibliographiques sur les nitrones et la chimie de SmI₂	27
I Les nitrones	27
I.1 Généralités.....	27
I.2 Synthèse de nitrones par oxydation.....	31
I.2.1 Oxydation des amines secondaires.....	31
I.2.2 Oxydation des imines.....	36
I.2.3 Oxydation d'hydroxylamines.....	37
I.3 Synthèse de nitrones par N-alkylation d'oximes.....	39
I.4 Synthèse de nitrones par addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonyle ou un alcyne	44

I.4.1 Addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonylé.....	44
I.4.2 Addition d'une hydroxylamine sur un alcyne.....	46
II Le diiodure de samarium (SmI₂).....	48
II.1 Premiers travaux de l'équipe de H. B. Kagan.....	49
II.1.1 Réduction des fonctions cétones et aldéhydes en présence d'une source de proton	49
II.1.2 Réduction des alcènes activés.....	50
II.1.3 Réduction des halogénures et tosylates.....	51
II.1.4 Réactions de type Barbier.....	51
II.1.5 Réactions de type Réformatsky.....	53
II.1.6 Réduction des époxydes et sulfoxydes.....	54
II.1.7 Réactions de couplage pinacolique.....	55
II.1.8 Homocouplage des chlorures d'acides.....	55
II.2 Couplages réducteurs induits par SmI ₂ impliquant des nitrones	56
II.2.1 Premiers exemples de couplage réducteurs induits par SmI ₂ entre la fonction nitronne et des cétones ou aldéhydes	56
II.2.2 Premiers exemples de couplage réducteurs induits par SmI ₂ entre la fonction nitronne et d'autres électrophiles	60
II.2.2.1 Esters et amides α,β-insaturés.....	60
II.2.2.2 Imines.....	62
II.2.2.3 Nitrones.....	64
II.2.3 Versions asymétriques des couplages réducteurs impliquant des nitrones.....	66
II.2.4 Application à la synthèse de composés d'intérêt biologique.....	70
 Chapitre III Synthèse de cétonitrones cycliques à six chaînons à partir de sucres ; Etude de leur réactivité vis-à-vis de SmI₂	 75
I Synthèse de la cétonitrone 201 à partir du D-fructose.....	75
I.1 Synthèse du 1,3,4,5-tétra-O-benzyl β-D-fructopyranose 203	75
I.2 Formation de l'oxime et cyclisation en nitronne.....	79
I.3 Essais d'isomérisation de l'oxime Z- 207 /cyclisation en nitronne 201	87
I.4 Résumé.....	90
II Réactivité de la nitronne 201 vis-à-vis de SmI₂.....	90

II.1 Premiers essais de couplage réducteur avec la nitrone 201	91
II.1.1 Observations et hypothèses.....	91
II.1.2 Comparaison avec la réactivité de composés carbonylés α -hétérosubstitués.....	96
II.2 Etude de la réaction de β -élimination.....	96
II.2.1 Quantité de SmI ₂ nécessaire à la β -élimination.....	97
II.2.2 Température optimale de la réaction de β -élimination.....	97
II.2.3 Identification de l'intermédiaire réactionnel XIII	99
II.2.3.1 Essais de piégeage par O-silylation.....	99
II.2.3.2 Essais de piégeage par O-acylation.....	101
II.2.3.3 Essais d'identification de l'intermédiaire XIII par spectroscopie RMN	102
¹ H	
II.2.4 Deutériation de l'intermédiaire XIII	103
II.2.4.1 Expériences en présence de D ₂ O.....	104
II.2.4.2 Expériences en présence de THF-d ₈	106
III Travaux de l'équipe de L. Fišera	107
IV Synthèse et réactivité vis-à-vis de SmI₂ d'autres nitrones α-hétérosubstituées	109
IV.1 Préparation des nitrones 171 et 234-238	110
IV.1.1 Préparation de la nitrone 234	110
IV.1.1.1 Protection du D-fructose.....	111
IV.1.1.2 Formation de l'oxime.....	113
IV.1.1.3 Cyclisation en nitrone.....	113
IV.1.2 Préparation de la nitrone 235	114
IV.1.2.1 Protection du D-fructose.....	114
IV.1.2.2 Préparation de la nitrone 235	115
IV.1.3 Synthèse de la nitrone 236	117
IV.1.3.1 Protection du L-sorbose.....	117
IV.1.3.2 Formation de l'oxime en position anomérique.....	120
IV.1.3.3 Cyclisation en nitrone.....	120
IV.1.4 Préparation de la nitrone 171	121
IV.1.5 Préparation de la nitrone 237	122
IV.1.6 Préparation de la nitrone 238	123
IV.2 Réactivité des nitrones 171 et 234-238 vis-à-vis du diiodure de samarium.....	124
V Résumé	127

Chapitre IV Etude de la réaction tandem β-élimination/aldolisation de nitrones α-alcoylées	128
I Réaction tandem β-élimination/alkylation induites par SmI_2 sur des composés carbonylés ou dérivés (rappels bibliographiques)	130
I.1 Réactions impliquant des cétones.....	131
I.2 Réactions impliquant des amides.....	137
I.3 Réactions impliquant le motif phénantroline.....	139
II. Réactivité de la nitrone 201 vis-à-vis de différents électrophiles en présence de SmI_2	141
II.1 Premiers essais.....	141
II.2 Optimisation de la réaction tandem β -élimination/aldolisation.....	145
II.2.1 Influence de l'ordre d'introduction des réactifs.....	146
II.2.2 Influence de la concentration de la nitrone 201 dans le milieu réactionnel.....	147
II.2.3 Influence du nombre d'équivalents d'électrophile.....	148
II.3 Résultats avec différents partenaires électrophiles.....	149
II.3.1 Provenance de la nitrone 220	152
II.3.2 Changement de température.....	155
II.4 Réactions dans les conditions optimales développées.....	155
II.5 Nouvelles tentatives d'optimisation de la réaction.....	160
III. Réactivité de la nitrone 236 vis-à-vis de la cyclohexanone en présence de SmI_2.....	164
IV Résumé.....	164

Chapitre V Réactivité des nitrones dérivées du D-fructose et du L-sorbose vis-à-vis d'organomagnésiens et de réducteurs	166
I Addition d'organomagnésiens sur les nitrones 201 et 236.....	167
I.1 Rappels bibliographiques.....	167
I.2 Premiers essais d'addition d'organomagnésiens sur les nitrones 201 et 236	171
I.2.1 Addition d'organomagnésiens sur la nitrone 201	171
I.2.2 Addition d'organomagnésiens sur la nitrone 236	174
I.3 Etude méthodologique de la réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium sur la nitrone 201	177
I.3.1 Quantité d'organomagnésien nécessaire.....	177

I.3.2 Température optimale.....	178
I.3.3 Solvant de la réaction.....	178
I.3.4 Ajout d'additifs.....	180
II Réduction des cétonitrones 201 et 236.....	181
II.1 Rappels bibliographiques.....	181
II.2 Réduction des nitrones 201 et 236	183
II.2.1 Réduction de la nitrone 201	183
II.2.2 Réduction de la nitrone 236	187
III Résumé.....	189
 Chapitre VI Synthèse et évaluation biologique d'iminosucres.....	 191
I Obtention d'iminosucres à partir des nitrones 201 et 236.....	191
I.1 Intérêt de BCl ₃	191
I.2 Synthèse des nitrones polyhydroxylées.....	195
I.3 Synthèse des <i>N</i> -hydroxylamines polyhydroxylées.....	199
I.4 Synthèse des pipéridines polyhydroxylées.....	200
II Evaluation de l'interaction des iminosucres avec la lectine PA-IIL.....	202
II.1 Introduction.....	202
II.2 Description du test ELLA.....	203
II.3 Résultats.....	205
II.4 Interaction iminosucres/lectines : modélisation moléculaire.....	206
III Tests d'inhibition de glycosidases.....	212
III.1 Description du test d'inhibition de glycosidases.....	212
III.2 Résultats.....	213
III.2.1 Résultats concernant les composés issus de la nitrone 201	213
III.2.1.1 Inhibition de fucosidases	214
III.2.1.2 Résultats.....	222
III.2.2 Résultats concernant les composés issus de la nitrone 236	224
III Résumé.....	227
 Conclusion.....	 229

Partie expérimentale.....	232
General experimental methods.....	232
Experimental part for chapter III.....	234
1 Preparation of nitron 201.....	234
2 Preparation of nitron 220 and 223.....	240
3 Preparation of nitron 234.....	243
4 Preparation of nitron 235.....	250
5 Preparation of nitron 236.....	254
6 Preparation of nitron 263 and 264.....	259
Experimental part for chapter IV.....	261
1 General procedure for the preparation of β -functionalized nitrones using Grignard-type conditions (method A)	261
2 General procedure for the preparation of β -functionalized nitrones using Barbier-type conditions (method B)	261
3 Characterization of adducts 310 a-k and 314.....	262
Experimental part for chapter V.....	270
1 General procedure for the preparation of quaternary amines (321 to 325) by nucleophilic addition then SmI ₂ mediated reduction	270
2 Characterization of amines 321 to 325	270
3 Preparation of <i>N</i> -hydroxylamines 335 and 337 by hydride addition to nitrones 201 and 236	275
Experimental part for chapter VI.....	277
1 Preparation of polyhydroxylated nitrones 361-363.....	277
1 Preparation of polyhydroxylated <i>N</i> -hydroxylamines 364, 365.....	279
1 Preparation of polyhydroxylated piperidines DMJ and DNJ.....	280
2 ELLA (Enzyme-Linked Lectin Assay) experiments	284
3 Glycosidases inhibition.....	286
Références bibliographiques.....	287
Annexes.....	298
Annexe 1.....	

Annexe 2.....

Annexe 3.....

Annexe 4.....

Abréviations

Ac :	acétyle
ACS :	acide camphresulphonique
APT :	azaprotique
APTS :	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
ARN :	acide ribonucléique
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butylcarbamate
BSA :	bovine serum albumin
Bu :	butyle
Cat. :	catalytique
CCM :	chromatographie sur couche mince
DBU :	1,8-diazabicycloundéc-7-ène
DCM :	dichlorométhane
DEPT :	distorsionless enhancement by polarization transfert
DHAP :	dihydroxyacetone phosphate
DMAP :	<i>N,N'</i> -4-diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
DMPU :	<i>N,N'</i> -diméthyl- <i>N,N'</i> -propylène urée
DMSO :	diméthylsulfoxyde
E⁺ :	électrophile
EC. :	numéro de la commission d'enzymes
ELISA :	enzyme linked immunosorbent assay
ELLA :	enzyme linked lectin assay
Eq. :	équation
Equiv. :	équivalents

ESI :	electrospray ionisation
Et :	éthyle
FucT :	fucosyltransférase
g :	grammes
GABA :	acide γ -aminobutyrique
GDP :	guanosine diphosphate
Gly :	glycine
h :	heures
HMPA :	hexaméthyl phosphoramide
HRMS :	high resolution mass spectrometry
i- :	iso
IC₅₀ :	concentration pour 50% d'inhibition
K_a :	constante d'affinité
K_i :	constante d'inhibition
Leu :	leucine
Lit. :	littérature
LRMS :	low resolution mass spectroscopy
m :	milli
μ :	micro
m :	méta
M :	mole.L ⁻¹
mCPBA :	<i>meta</i> -chloro perbenzoic acid
Me :	méthyle
Ms :	méthane sulfonyle
N :	normalité
n :	normal
Napht :	naphtyle

NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMM :	<i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY :	nuclear overhauser effect spectroscopy
Nu :	nucléophile
<i>o</i> :	<i>ortho</i>
<i>p</i> :	<i>para</i>
PBS :	phosphate buffer saline
PCC :	pyridinium chlorochromate
Ph :	phényle
Piv :	pivaloyle
PPTS :	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr :	propyle
Quant. :	quantitatif
Rac. :	racémique
r.d. :	rapport diastéréoisomérique
RMN :	résonnance magnétique nucléaire
t.a. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBAT :	tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate
TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS :	tributylsilyle
TEA :	triéthylamine
Tf :	trifluorométhane sulfonyle
TFE :	tétrafluoroéthylène
THF :	tétrahydrofurane
T.L.C. :	thin layer chromatography

T.M. :	tamis moléculaire
TMS :	triméthylsilyle
Ts :	toluène sulfonyle
UDP :	uridine diphosphate
UHP :	urea-hydrogen peroxyde
V :	volt

Introduction

Depuis la fin des années 1980, la multi-résistance des bactéries aux traitements antibiotiques présents sur le marché est un problème majeur de santé publique. La recherche de thérapies innovantes et de classes d'agents antibactériens inédites est devenue essentielle pour contourner ce phénomène. Cette recherche est soutenue par différents outils. D'une part, les récents progrès en microbiologie moléculaire sur les mécanismes de résistance des bactéries, leur division et surtout leurs voies de communication ont permis de définir de nouvelles cibles thérapeutiques. D'autre part, l'évolution constante des méthodes en synthèse organique permet d'accéder à une plus grande diversité de structures pouvant être testées en tant qu'antibactériens.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste pathogène chez les personnes immunodéficientes, et chez les enfants atteints de mucoviscidose. La grande résistance de cette bactérie aux thérapies antibiotiques actuelles rend le traitement des infections pulmonaires qu'elle provoque difficile. Cette infection est initiée par l'interaction entre une protéine de reconnaissance présente à la surface de la bactérie (la lectine PA-IIL) et des oligosaccharides fucosylés présents à la surface des cellules pulmonaires. La synthèse d'inhibiteurs de cette reconnaissance, soit de nouveaux ligands de la lectine PA-IIL, pourrait conduire à un nouveau traitement antibiotique contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. Dans cette optique, nous avons cherché à synthétiser des iminosucres mimes du L-fucose qui seraient capables d'inhiber la reconnaissance entre la lectine bactérienne et ses ligands naturels. La voie de synthèse choisie pour accéder à de tels iminosucres reposait sur une méthodologie de synthèse récemment développée dans notre laboratoire, le couplage réducteur entre des nitrones et des électrophiles induit par le diiodure de samarium (SmI_2).

Nos cibles synthétiques, les iminosucres, ont surtout été étudiés comme inhibiteurs de glycosidases et glycosyltransférases, en raison de leur analogie structurale avec les sucres. Leur capacité à interagir avec des lectines n'a jamais été évaluée. Jusqu'à présent, toutes les molécules testées sur la lectine PA-IIL étaient de type mono- ou oligosaccharidiques. L'étude d'iminosucres en tant que ligands de lectines pourrait ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique. Des travaux antérieurs, réalisés dans l'équipe du Dr. A. Imberty (CERMAV, Grenoble), ont fait apparaître que les trois groupements hydroxyles en position C-2, C-3 et C-4 du L-fucose sont primordiaux dans la reconnaissance lectine PA-IIL/L-fucose. L'existence d'une poche hydrophobe disponible dans le site de reconnaissance de la lectine au niveau de

la position anomère des fucosides nous a amené à envisager la synthèse d'iminosucres C-alkylés en position pseudo-anomère. Nous avons donc imaginé la synthèse d'iminosucres mono- et bicycliques de type pyrrolidine (**I**), pyrrolizidine (**II**), pipéridine (**III**) ou indolizidine (**IV**) possédant les configurations du L-fucose au niveau des groupements hydroxyles en C-2, C-3 et C-4 (*Figure 1*). Notons que tout au long de ce travail, la numérotation des hétérocycles azotés ne suivra pas la numérotation officielle mais sera basée sur celle des sucres correspondants.

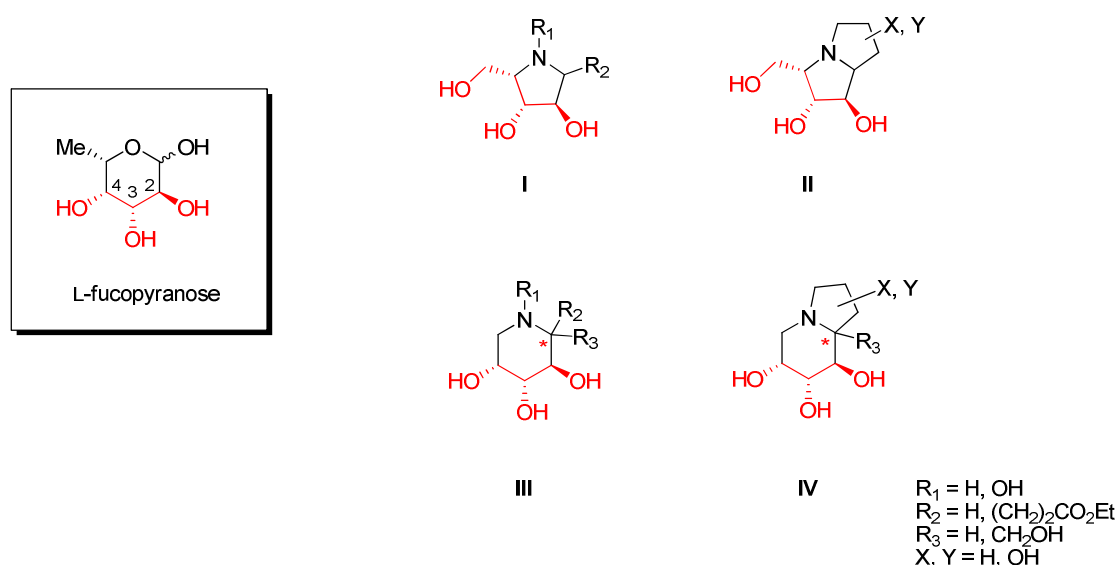


Figure 1

Les travaux développés au laboratoire lors du travail de thèse de S. Desvergnès (2006) ont montré que les nitrones cycliques dérivées de sucres étaient de bons précurseurs pour la synthèse d'iminosucres. Une nitronne de type **V**, obtenue à partir du D-arabinose, a donné accès à une série d'iminosucres de type pyrrolidine (**I**) ou pyrrolizidine (**II**) (*Schéma 1*). Les configurations adéquates des groupements hydroxyles en C-3, C-4 et C-5 ont été introduites par le biais du réactif de départ (le D-arabinose).

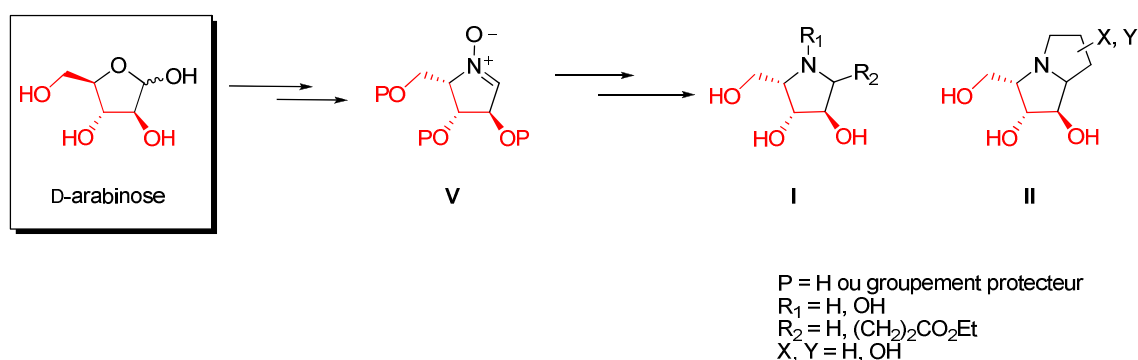


Schéma 1

L'affinité des ces iminosucres pour la lectine PA-IIL a été évaluée par le biais d'un test biochimique comparable aux tests ELISA. De façon décevante, aucun iminosucre de cette série n'a montré d'affinité pour la lectine.

Notre objectif principal, dans cette thèse, était d'étendre cette approche synthétique à la synthèse de nouveaux iminosucres de type pipéridines (**III**) et indolizidines (**IV**), dont le choix de la structure a été guidé:

- par les facteurs de reconnaissance des ligands de la lectine PA-IIL (groupements hydroxyles en C-3, C-4 et C-5 dans les configurations favorables à la reconnaissance)
- par la disponibilité des produits de départ, et en particulier par le caractère commercial du sucre à utiliser comme matière première.

Une nitrone de type **VI** semblait pouvoir être un intermédiaire clé vers la synthèse des iminosucres de type **III** et **IV** (Schéma 2). Ces pipéridines et indolizidines pourraient être préparées par le biais de couplages réducteurs induits par SmI_2 entre ce type de nitrone cyclique à 6 chaînons et divers électrophiles, notamment l'acrylate d'éthyle (Schéma 2). Il nous est rapidement apparu que le D-fructose était un produit de départ idéal pour accéder à des nitrones de type **VI**, celui-ci étant un sucre abondant, commercial et peu cher.

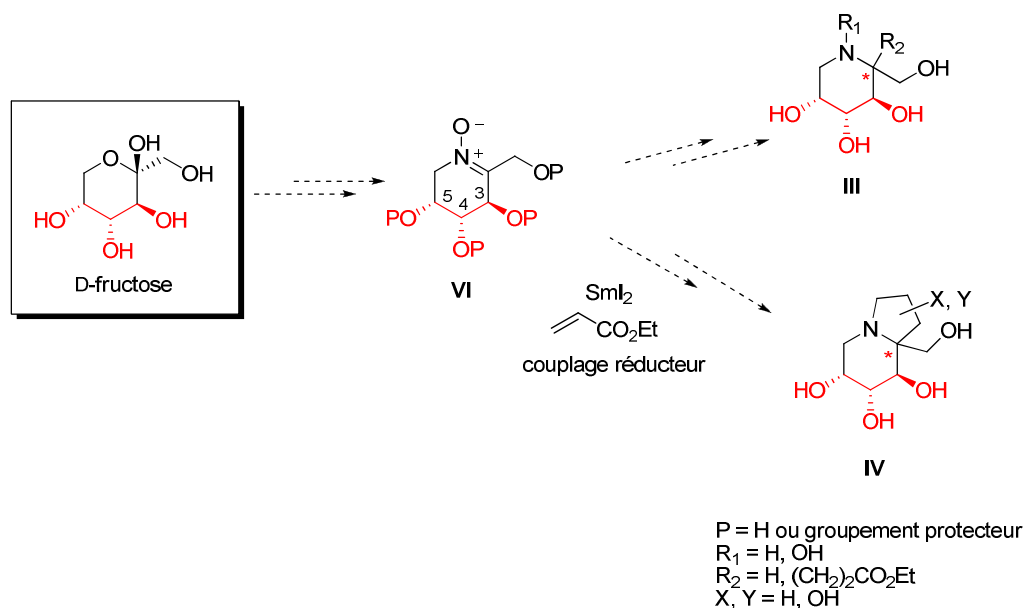


Schéma 2

Outre l'intérêt que nous portons à l'évaluation biologique de ces nouvelles séries de composés, nous souhaitons également mettre à profit cette étude pour continuer de définir les portées et limites des réactions de couplage réducteur impliquant des nitrones, ces réactions étant encore récentes et incomplètement explorées. Les synthèses d'iminosucres à partir de nitrones fonctionnalisées précédemment réalisées au laboratoire, ont toutes été faites à partir d'aldonitrones cycliques à 5 chaînons (*Schéma 1*). Par cette étude, nous souhaitons d'une part comparer la réactivité des nitrones cycliques à 6 chaînons à celles à 5 chaînons, mais aussi étudier l'extrapolation de la méthode à des cétonitrones. Des couplages réducteurs de cétonitrones avec l'acrylate d'éthyle ont déjà été réalisés au laboratoire, mais seulement avec le *N*-oxyde de la cyclohexylidènimine, une nitrone relativement simple (*Schéma 3*). Ce précédent nous permettait d'espérer que les nitrones de type **VI** réagiraient avec des substrats carbonylés ou des esters α,β -insaturés tels que l'acrylate d'éthyle.

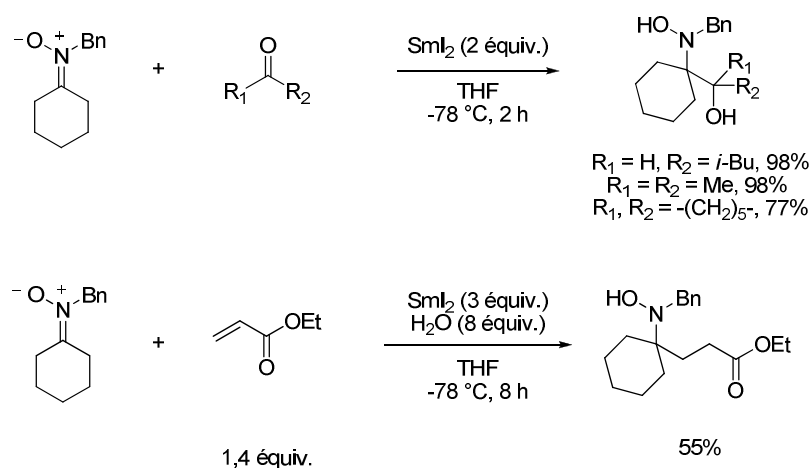


Schéma 3

En supposant que ce couplage réducteur soit efficace, cette transformation devait aboutir à la formation d'une nouvelle liaison C–C, pour conduire à des pipéridines et indolizidines comportant un atome de carbone quaternaire en α de l'atome l'azote. La formation de centres quaternaires asymétriques en α d'un atome d'azote est habituellement difficile, ce qui rendait l'examen de cette nouvelle voie d'accès intéressante. Par ailleurs, sachant d'après des travaux précédents au laboratoire que la stéréosélectivité des couplages réducteurs impliquant des aldonitrones pouvait être excellente, nous étions curieux de connaître le type de stéréosélectivité qui pourrait être observé avec des cétonitrones. Des mélanges de diastéréoisomères pourraient être obtenus, compte tenu de la faible

stéréodifférenciation stérique de part et d'autre du plan de la fonction nitrone. Cependant, les nombreux travaux faisant état de diastéréosélectivités induites par la formation d'états de transition chélatés grâce à la présence de substituants alcoxyles laissaient entrevoir des possibilités d'approche préférentielle de l'électrophile par une face de la nitrone plutôt que l'autre.

Par ailleurs, en parallèle des travaux de notre laboratoire, les nitrones ont été souvent employées dans des réactions d'addition nucléophile. Afin d'accéder à un plus grand nombre de structures pipéridiniques, nous avons aussi envisagé d'ajouter des réactifs nucléophiles sur les nitrones de type **VI** pour accéder également à des pipéridines et *N*-hydroxypipéridines de type **III** possédant un centre quaternaire en α de l'atome d'azote, avec une plus grande diversité au niveau de la nature du groupe R_2 (Schéma 4). L'étude de la diastéréosélectivité de ces réactions nous paraissait également intéressante, les additions nucléophiles sur des cétonitrones cycliques à 6 chaînons n'étant que très peu décrites. Là aussi, une diastéréosélectivité induite par un ou plusieurs substituants alcoxyles était attendue.

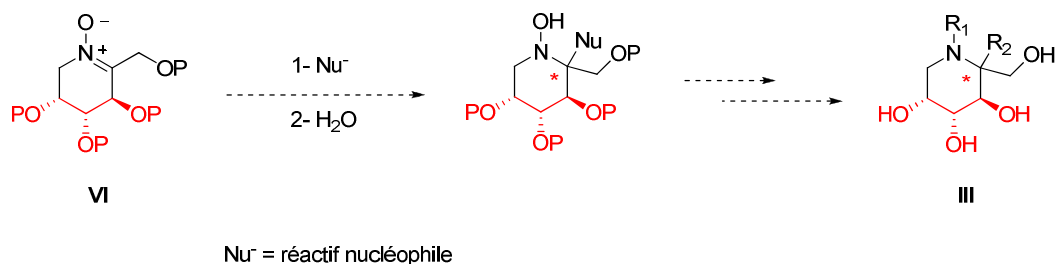


Schéma 4

Ce manuscrit comporte six chapitres. Le premier, essentiellement bibliographique, est consacré à la présentation des cibles synthétiques de ce travail, les iminosucres, et de la lectine PA-IIL, la cible biologique qui nous intéressent.

Dans le second chapitre, d'autres rappels bibliographiques sont présentés, concernant d'une part la chimie des nitrones, puis d'autre part la chimie du diiodure de samarium (SmI_2), réactif clé dans l'approche synthétique envisagée.

Le troisième chapitre est consacré à nos travaux sur la synthèse de cétonitrones cycliques dérivées de sucres, et leur réactivité vis-à-vis du SmI_2 . Un résultat inattendu a été

obtenu au cours de ces travaux, qui nous a permis de mettre en évidence un nouvel aspect de la réactivité de nitrones α -alcoylées.

Ainsi, nous avons pu développer une nouvelle réaction tandem de β -élimination/aldolisation de nitrones, dont l'étude détaillée est présentée dans le quatrième chapitre.

La partie des travaux concernant la réactivité des nitrones vis-à-vis de réactifs nucléophiles est présentée dans le cinquième chapitre, en deux parties : la première est consacrée à des additions d'organomagnésiens, et la seconde traite de réductions de nitrones par des hydrures.

Enfin, dans le dernier chapitre, des pipéridines et leurs dérivés *N*-oxygénés (*N*-hydroxypipéridines et nitrones) sont obtenus par déprotection de fonctions hydroxyles. Leur évaluation biologique vis-à-vis de la lectine PA-IIL, mais aussi de glycosidases, est décrite.

Chapitre I

Les iminosucres et la lectine PA-IIL

Les iminosucres sont un ensemble d'hétérocycles polyhydroxylés comportant un atome d'azote basique endocyclique. Ils sont répartis en cinq classes structurales.^{1,2} Les pipéridines et pyrrolidines sont des monocycles à six et cinq chaînons respectivement alors que les indolizidines, pyrrolizidines et nortropanes sont bicycliques (*Figure 2*). Les iminosucres naturels sont aussi appelés alcaloïdes polyhydroxylés.³

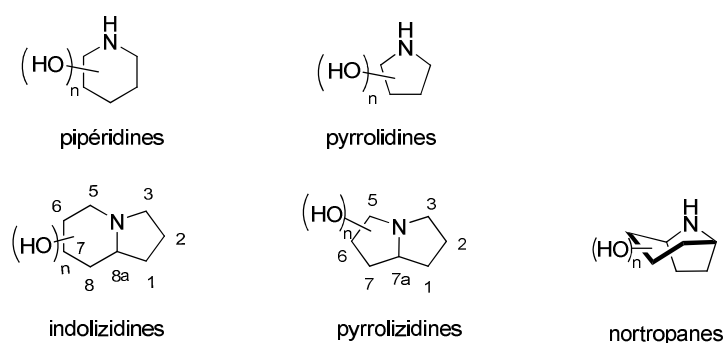


Figure 2

De par leur analogie structurale avec les sucres, de nombreux iminosucres sont reconnus par des enzymes ayant comme substrat naturel des sucres (glycosidases et glycosyltransférases), dont ils peuvent être de bons inhibiteurs.⁴ Ils représentent une classe d'agents thérapeutiques potentiels importante car de nombreuses pathologies impliquent ces enzymes. La recherche de nouvelles structures dans la famille des iminosucres est intense et a abouti à la récente mise sur le marché de deux *N*-alkylpipéridines comme médicaments. Le miglustat (*N*-butyl-désoxynojirimycine, Zavesca[®], **A**) est un inhibiteur de glucosyltransférase et est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher.⁵ Le miglitol (*N*-hydroxyéthyl-désoxynojirimycine, Glyset[®], **B**) est un inhibiteur d' α -glucosidase et est utilisé dans le traitement oral du diabète de type II (*Figure 3*).⁶

¹ Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, Chichester, **2007**.

² Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

³ Watson, A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, 56, 265.

⁴ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.

⁵ Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 8362.

⁶ Tsukamoto, K.; Nakayama, Y. *Jap. Pharm. Ther.* **2001**, 29, 623.

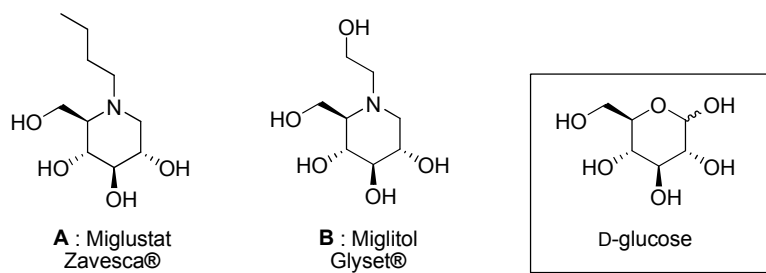


Figure 3

Selon la structure et les configurations des iminosucres, une reconnaissance sélective par certaines enzymes peut être observée. Ainsi, le miglustat et le miglitol, iminosucres de structure se rapprochant de celle du D-glucose, inhibent sélectivement des glucosidases et glycosyltransférases. D'autres iminosucres, de configuration D-manno inhibent préférentiellement des mannosidases, et des iminosucres de configuration D-galacto inhibent préférentiellement des galactosidases, dont ils miment mieux les états de transition respectifs.¹ Nous verrons cependant (paragraphe I.2) qu'il est difficile de prévoir les propriétés inhibitrices de glycosidases et glycosyltransférases des iminosucres sur la seule base de leur structure et de leur configuration.

Dans ce chapitre, une première partie sera consacrée à des rappels bibliographiques sur les différentes structures d'iminosucres, avec une attention particulière portée aux pipéridines, qui font l'objet de nos recherches. Dans un deuxième temps, un rappel sur les glycosidases et glycosyltransférases sera fait, puis nous présenterons une nouvelle cible biologique potentielle des iminosucres, la lectine PA-IIL de *Pseudomonas aeruginosa*, et la recherche de nouveaux ligands pour cette cible.

I Rappels bibliographiques

I.1 Structure des iminosucres

I.1.1 Les pipéridines

En 1966, la nojirimycine (NJ, **C**) fut isolée de *Streptomyces roseochromogenes* par l'équipe de S. Inouye (*Figure 4*).⁷ La même équipe a réalisé sa première synthèse, prouvant ainsi sa structure.⁸ Cet iminosucre naturel a été le premier alcaloïde reconnu comme glycomimétique. Son analogie avec le D-glucose en fait un inhibiteur puissant d' α - et β -glucosidases, mais il est peu sélectif.¹

Il a fallu attendre une vingtaine d'années pour que ses épimères en C-2 (mannonojirimycine, MJ, **D**)⁹ et en C-4 (galactonojirimycine, GJ, **E**)¹⁰ soient extraits de cultures de *Streptomyces* (*Figure 4*).

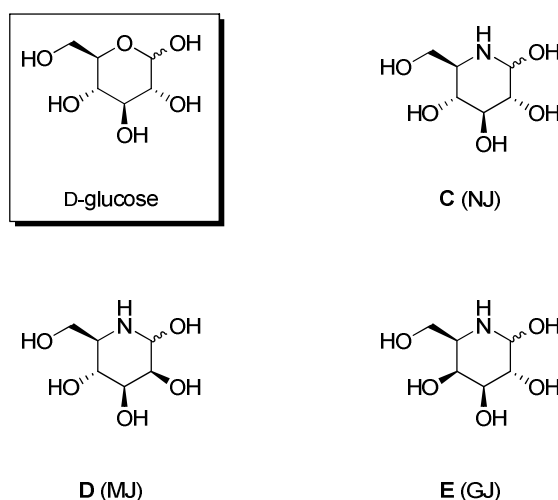


Figure 4

Ces iminosucres sont difficiles à isoler et à conserver en raison de l'instabilité de leur fonction hémiaminal. Leurs dérivés désoxygénés en position anomère, plus stables, ont été également

⁷ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibio. Ser. A*. **1966**, 19, 288.

⁸ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 23, 2125.

⁹ Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inouye, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M.; Ogawa, Y. *J. Antibio.* **1984**, 1579.

¹⁰ Miyake, Y.; Murao, S. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 661.

préparés pour être évalués comme inhibiteurs de glycosidases. Dès 1967, la 1-désoxynojirimycine (DNJ, **F**) a été synthétisée à partir du L-sorbofuranose par l'équipe de H. Paulsen (Figure 5).¹¹ Plus tard, elle a pu être isolée de mûriers et de cultures de *Streptomyces lavendulae*.¹² La DNJ s'est révélée efficace comme inhibiteur de la glucocérébrosidase humaine, une β -glucosidase lysosomale impliquée dans la maladie de Gaucher. Ses dérivés *N*-alkylés ont montré une activité encore supérieure.¹³

La 1-désoxymannonojirimycine (DMJ, **G**), épimère en C-2 de la DNJ, a été extraite la première fois des graines et des feuilles de *Lonchocarpus sericeus* (Figure 5).¹⁴ Cet iminosucre est un inhibiteur de diverses α -mannosidases¹⁵ et α -fucosidases. En 1981, sa première synthèse a été décrite à partir du D-mannose par l'équipe de M. Schedel.¹⁶

La recherche de nouveaux inhibiteurs de glycosidases a motivé la synthèse de nombreux 1-désoxyiminosucres non naturels. C'est le cas de la 1-désoxygalactonojirimycine (1-désoxygalactostatine, DGJ, **H**), qui s'est révélée être un inhibiteur puissant et sélectif d' α -galactosidases lysosomales, ce qui en fait un agent thérapeutique potentiel contre la maladie de Fabry (Figure 5).¹⁷

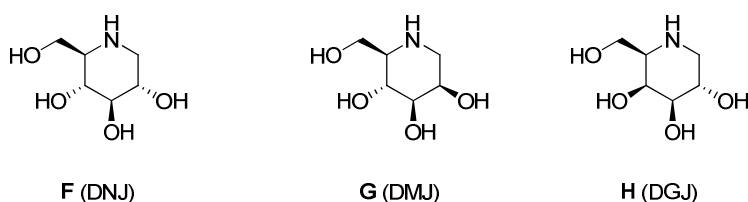


Figure 5

Des pipéridines substituées, comme la 1-désoxynojirimycine *N*-méthylée (*N*-méthyl DNJ, **I**) ou la α -homonojirimycine (α -HNJ, **J**) ont été extraites respectivement de fruits d'Afrique tropicale¹⁵ et de *Omphalea diandra*¹⁸ (Figure 6). L' α -HNJ a été le premier exemple

¹¹ Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802.

¹² Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219.

¹³ Yu, L.; Ikeda, K.; Kato, A.; Adachi, I.; Godin, G.; Compain, P.; Martin, O. R.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7736.

¹⁴ Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiecz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 977.

¹⁵ (a) Schweden, J.; Bause, E. *Biochem. J.* **1989**, *264*, 347. (b) Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055.

¹⁶ Kinast, G.; Schedel, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 805.

¹⁷ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchu, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.

¹⁸ Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6483.

d'iminosucre pipéridinique possédant un atome de carbone en C-1 (C-iminosucre). Elle s'est révélée être un très bon inhibiteur d' α -glucosidase de souris ($IC_{50} = 81 \text{ nM}$).¹⁸

Des iminosucres désoxygénés en position 2, comme la 1,2-didésoxynojirimycine (fagomine, **K**, Figure 6) sont également rencontrés.¹⁹ Ces dérivés ont montré une activité inhibitrice modérée sur différentes glycosidases testées. Le premier mime de l'acide glucuronique, l'acide azagluconique **L**, a été extrait en 1984 des graines de *Baphia racemosa*.²⁰ En 1974, la siastatine B (STB, **M**) a été isolée de *Streptomyces verticillus* (Figure 6).²¹ Elle a montré une bonne inhibition vis-à-vis des neuraminidases, *N*-acetyl- β -D-glucosaminidases et des β -D-glucuronidases ($IC_{50} = 7 \text{ }\mu\text{M}$ pour la β -D-glucuronidase de foie de bovin).²¹

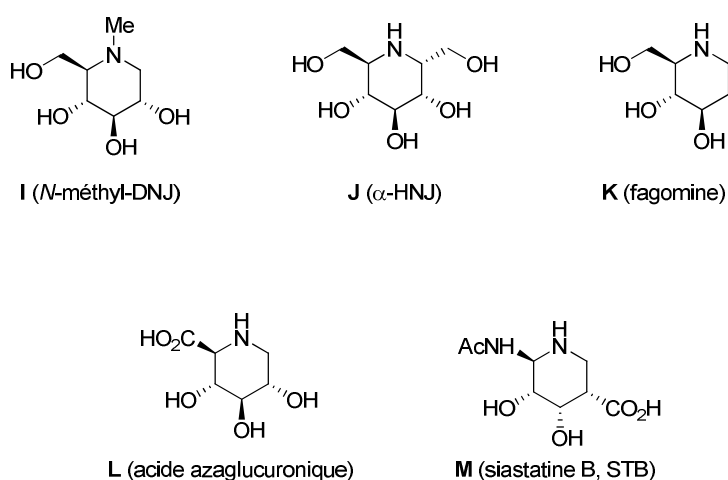


Figure 6

Le fort potentiel thérapeutique des pipéridines polyhydroxylées a stimulé la recherche de voies de synthèse courtes et sélectives.²² Les synthèses à partir du pool chiral (sucres, acides aminés, acide tartrique) sont les plus nombreuses. Des synthèses asymétriques mettant en oeuvre une époxydation de Sharpless²³ ou utilisant des sels de pyridinium chiraux²⁴ ont

¹⁹ Koyama, M.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1111.

²⁰ Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Fellows, L. E.; Winchester, B. *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 61.

²¹ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Komiyama, H.; Morishima, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibio.* **1974**, *27*, 963.

²² Pour des revues sur la synthèse d'iminosucres pipéridiniques voir : (a) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. *R. Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672. (b) Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2008**, *5*, 193. (c) Afarinkia, A.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239. (d) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159. (e) Dhavale, D. D.; Matin, M. M. *Arkivoc* **2005**, *iii*, 110. (f) Ayad, T.; Genisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211.

²³ (a) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401. (b) Kim, Y. J.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2599. (c) Nishimura, Y.; Shitara, E.; Adachi, H.; Toyoshima, M.; Nakajima, M.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2. (d) Makino, K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8245.

²⁴ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6839.

également été décrites. Récemment, un intérêt particulier a été porté sur des voies de synthèse chimio-enzymatiques.²⁵ Les synthèses de pipéridines ayant fait l'objet de plusieurs revues, elles ne seront pas rappelées ici.

I.1.2 Les pyrrolidines

Les iminosucres pyrrolidiniques sont aussi de bons inhibiteurs de glycosidases.¹⁻⁴ Très souvent, ils sont plus puissants (meilleurs mimes de la conformation de l'état de transition) mais moins sélectifs que les pipéridines.²

Le premier isolé a été le 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP, **N**, *Figure 7*),²⁶ un analogue du β -D-fructofuranose, inhibiteur de glucosidases (K_i de l'ordre du μM).²⁷ Son dérivé désoxygéné en C-6 (**O**) est un inhibiteur de β -mannosidases faible.²⁸

On peut également mentionner dans cette classe la nectrisine (**P**), une pyrroline proche des pyrrolidines, qui a d'abord révélé des propriétés immunomodulatrices,²⁹ avant de montrer une forte inhibition ($\text{IC}_{50} = 40 \text{ nM}$) de l' α -glucosidase de levure³⁰ ainsi que d'autres glucosidases et mannosidases (IC_{50} de l'ordre du μM)³¹ (*Figure 7*).

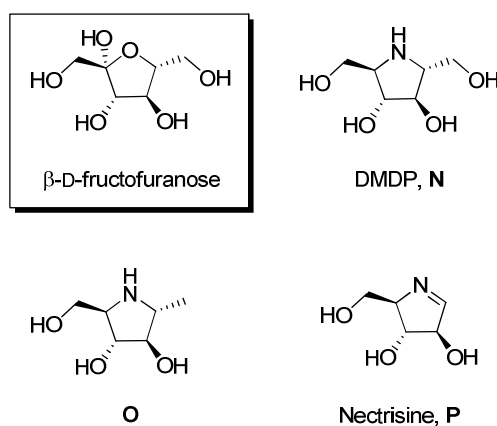


Figure 7

²⁵ (a) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5099. (b) Banwell, M. G.; Ma, X.; Asano, N.; Ikeda, K.; Lambert, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2035. (c) Sugiyama, M.; Hong, Z.; Liang, P. H.; Dean, S. M.; Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14811. (d) Concia, A. L.; Lozano, C.; Castillo, J. A.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapés, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3808.

²⁶ Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747.

²⁷ Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Shing, T. K. M.; Fleet, G. W. *J. Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953.

²⁸ Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D.; Lawyer, C. H.; Hugues, D. J.; Fleet, G. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1356.

²⁹ Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibio.* **1988**, *41*, 296.

³⁰ Kayakiri, H.; Takase, S.; Setoi, H.; Uchida, I.; Terano, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725.

³¹ Kim, Y. J.; Takatsiki, A.; Kogoshi, N.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8353.

I.1.3 Les indolizidines

Dans le cas des alcaloïdes polyhydroxylés bicycliques, l'analogie avec les monosaccharides est moins évidente. Cependant, certains se sont révélés être de très bons inhibiteurs de glycosidases.⁴

Le premier iminosucre de type indolizidine a été isolé en 1979. Il s'agit de la swainsonine (**Q**) extraite de *Swainsona canescens* (Figure 8).³² Elle n'est pas sélective et inhibe à la fois la mannosidase II de l'appareil de Golgi ($K_i = 100 \text{ nM}$)³³ et les α -mannosidases des lysosomes, ce qui explique sa forte toxicité.³⁴ Par ailleurs, la castanospermine (**R**) a été extraite de *Castanospermum australe*, le châtaigner de Morton, en Australie (Figure 8).³⁵ Les groupements hydroxyles sur le cycle pipéridinique possèdent les configurations du D-glucose, et elle s'est révélée être un bon inhibiteur d' α - et β -glucosidases (IC_{50} de l'ordre du μM).³⁶ Des isomères de la castanospermine ont été découverts à partir des graines de *Castanospermum australe*, tels que la 6-épi-castanospermine (**S**), qui s'est avérée être un inhibiteur de l' α -1,6-fucosyltransférase ($IC_{50} = 45 \text{ } \mu\text{M}$, Figure 8).³⁷ Le Celgosivir[®] (6-O-butanoylcastanospermine, **T**), un dérivé synthétique de la castanospermine, est actuellement en études cliniques comme antiviral pour le traitement des hépatites C.³⁸

³² Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Austr. J. Chem.* **1979**, 32, 2257.

³³ (a) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, 3, 1077. (b) Goss, P. E.; Baptiste, J.; Fernandes, B.; Baker, M.; Dennis J. W. *Cancer Res.* **1994**, 54, 1450.

³⁴ Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorling, R. P.; Vosbeck, K. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 7393.

³⁵ Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. G.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, 20, 811.

³⁶ Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, 221, 593.

³⁷ Bastida, A.; Fernandez-Mayoralas, A.; Arrayas, R. G.; Iradier, F.; Carretero, J. C.; Garcia-Junceda, E. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2390.

³⁸ (a) Kaita, K.; Yoshida, E.; Kunimoto, D.; Anderson, E.; Morris, S.; Marotta, P.; Scully, L.; Peltekian, K.; Enns, R.; Diaz-Mitoma, F.; Lee, S.; Worobetz, L.; Pankovitch, J.; Petersen, K. *J. Hepatol.* **2007**, 46, S:56. (b) Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevilla, L. *Drugs Fut.* **2005**, 30, 545. (c) Whitby, K.; Taylor, D.; Patel, D.; Ahmed, P.; Tyms, A. S. *Antivir. Chem. Chemother.* **2004**, 15, 141.

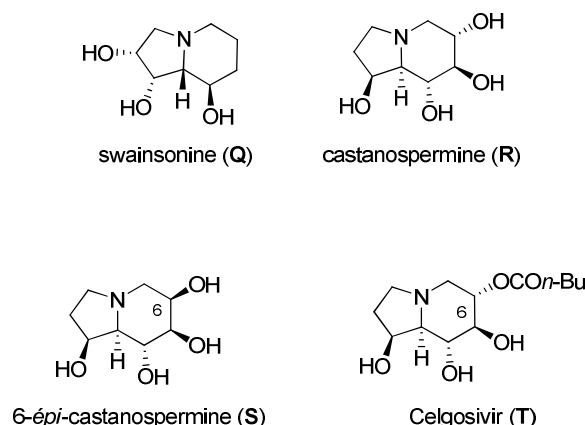


Figure 8

I.1.4 Les pyrrolizidines

Les premières pyrrolizidines isolées de sources naturelles ont été l'alexine (**U**)³⁹ et l'australine (**V**),⁴⁰ un inhibiteur de l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* ($IC_{50} = 1,5 \mu M$)⁴¹ qui présente aussi une activité antivirale⁴² (Figure 9). En 1996, la casuarine (**W**) a été isolée de l'écorce de *Casuarina equisetifolia* (Figure 9).⁴³ Elle inhibe la maltase digestive du rat et l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* avec un IC_{50} inférieur au μM .⁴⁴

Plus récemment, les hyacinthacines, nouvelle famille de pyrrolizidines, ont été isolées de hyacinthacées par l'équipe de N. Asano.⁴⁵ Parmi elles, la (+)-hyacinthacine A₂ (**X**), isolée de bulbes de *Muscari armeniacum*, s'est révélée être un bon inhibiteur de l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* ($IC_{50} = 8,6 \mu M$, Figure 9).⁴⁵

³⁹ 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.

⁴⁰ Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1198.

⁴¹ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, 29, 111.

⁴² (a) Fellows, L. E.; Nash, R. J. *PCT Int. Appl. WO GB 9012014 A1 19901018* [*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 143777s]. (b) Taylor, D. L.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Kang, M. S.; Tyms, A. S. *Antivir. Chem. Chemother.* **1992**, 3, 273.

⁴³ Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7849.

⁴⁴ Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 325.

⁴⁵ Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1.

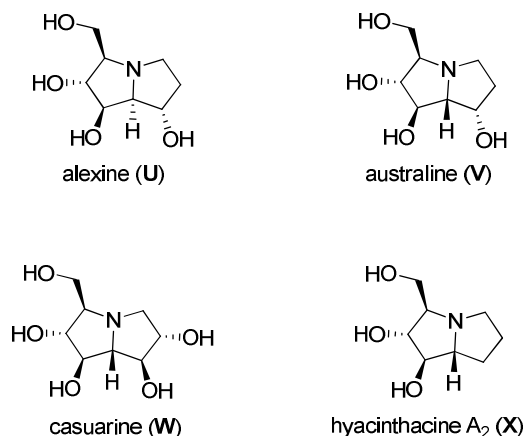


Figure 9

I.1.5 Les nortropanes

Les calystegines sont des iminosucres comportant un bicyclic nortropane, deux à quatre groupements hydroxyles et une fonction aminocétal (hémiaminal), centre quaternaire à la jonction entre les deux cycles. Un des premiers exemples isolés a été la calystegine A₃ (Y) (Figure 10).⁴⁶ Elle s'est révélée être un inhibiteur de tréhalase et de β -glucosidase ($IC_{50} = 13$ et $26 \mu M$)⁴⁷ et de la glucocérébrosidase humaine ($IC_{50} = 3,1 \mu M$)⁴⁸. La calystegine N₁ (Z) possédant un groupement amine primaire à la place du groupement hydroxyle,³ est inhibitrice de β -glucosidases et de tréhalase mais à des degrés moindres que son produit d'hydrolyse, la calystegine B₂ (AA). (Figure 10).⁴⁹

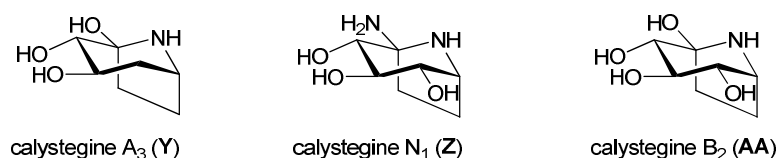


Figure 10

I.2 Glycosidases et glycosyltransférases

Les glycosidases et les glycosyltransférases sont des enzymes impliquées respectivement dans la dégradation et la biosynthèse des chaînes d'oligosaccharides des glycoconjugués

⁴⁶ Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D. *Phytochemistry* **1990**, 29, 2125.

⁴⁷ Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, 229, 369.

⁴⁸ Chang, H.-H.; Asano, N.; Horii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J. Q. *FEBS J.* **2006**, 273, 4082.

⁴⁹ Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, 284, 169.

(glycoprotéines, glycolipides ou protéoglycanes). Les oligomères saccharidiques sont nombreux à la surface des cellules et sont impliquées dans des fonctions biologiques variées telles que la reconnaissance entre les cellules, leur adhérence, la régulation de leur croissance, leur différenciation et leur transport. Des pathologies comme le cancer, le diabète, les infections virales ou l'obésité impliquent des dysfonctionnements ou surexpression de glycosidases et glycosyltransférases.⁵⁰ Ainsi, de nombreuses recherches ont été vouées à l'étude de ces enzymes et à la compréhension de leur régulation. Notamment, la recherche de molécules capables d'inhiber leur activité est une des approches vers la mise au point de nouveaux traitements contre les maladies dans lesquelles elles sont impliquées.

Les iminosucres, comme nous l'avons vu, sont des analogues de sucres caractérisés par la substitution de l'atome d'oxygène endocyclique par un atome d'azote. Ils constituent à l'heure actuelle les inhibiteurs les plus importants pour ces enzymes, et leurs relations structure-activité intéressent de nombreux groupes de recherche. Cependant, ces relations structure-activité pour les inhibiteurs de glycosidases et de glycosyltransférases peuvent être complexes, et la conception rationnelle d'inhibiteurs est un exercice particulièrement difficile.⁵¹ Notamment, les équipes d'Asano et Fleet ont observé que les énantiomères L de certains iminosucres sont plus puissants que leurs énantiomères D, comme inhibiteurs d'enzymes dont les substrats naturels sont pourtant de configuration D.^{17,52}

I.2.1 Les glycosidases

Les glycosidases sont les enzymes responsables de l'hydrolyse des liaisons glycosidiques. Plus de 100 familles de glycosidases ont été identifiées et classées.⁵³ Deux types d'hydrolyses existent : avec inversion ou rétention de configuration.⁵⁴ Le deuxième cas est le plus répandu. Le mécanisme d'hydrolyse implique deux fonctions carboxyliques du site actif de l'enzyme. L'une joue le rôle de catalyseur acide et l'autre de catalyseur nucléophile. Cette réaction passe par un état de transition à fort caractère d'ion oxocarbénium (*Schéma 5*).⁵⁵

⁵⁰ Ohtsubo, K.; Marth, J. D. *Cell* **2006**, 126, 855.

⁵¹ Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2345.

⁵² (a) Yu, C. Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M. X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Chem. Commun.* **2004**, 1936. (b) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 223.

⁵³ (a) ftp://ftp.expasy.org/databases/uniprot/current_release/knowledgebase/complete/docs/glycosid.txt. (b) Henrissat, B.; Davies, G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1997**, 7, 637.

⁵⁴ (a) McCarter, J.; Withers, S. G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 885. (b) Wang, Q.; Graham, R. W.; Trimbur, D.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11594.

⁵⁵ Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11.

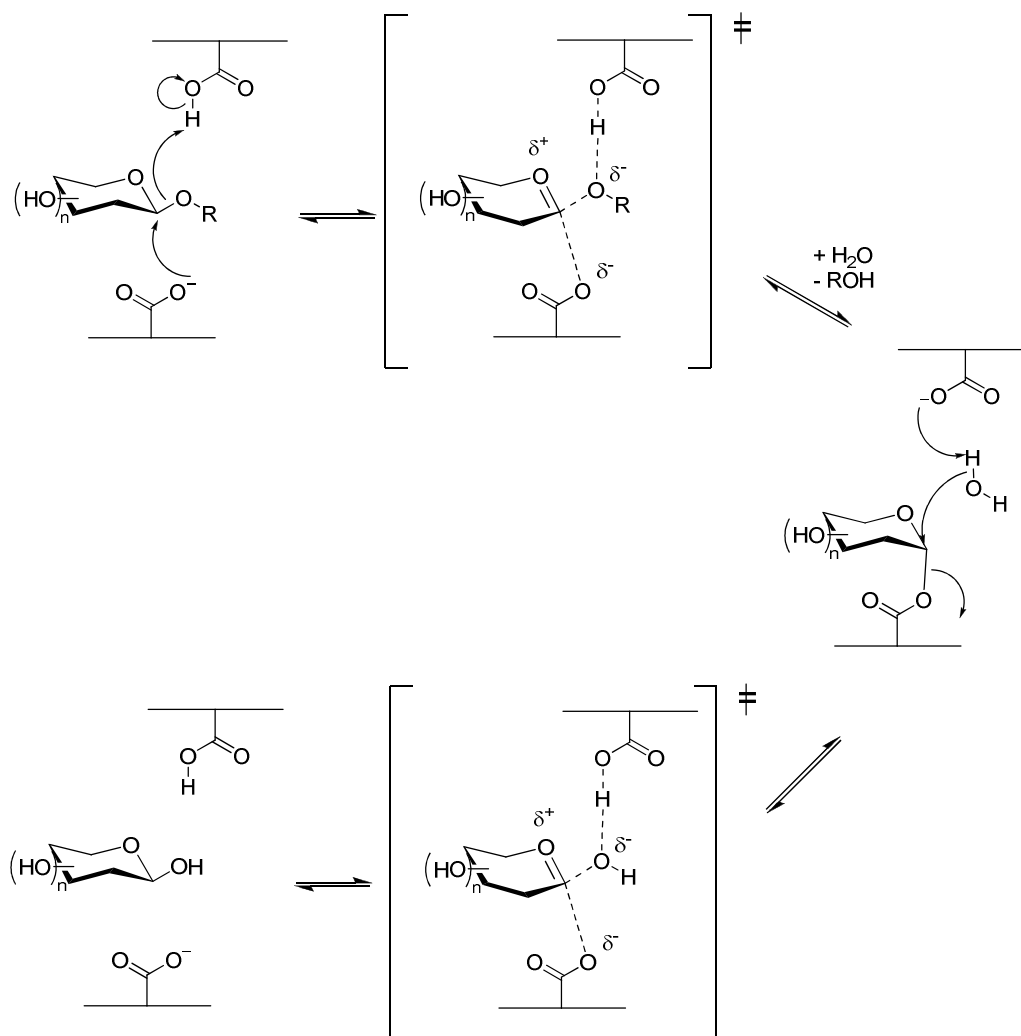


Schéma 5

En milieu physiologique, les iminosucres sont sous forme protonée (Figure 11).⁵⁶ Leur capacité à mimer la structure cyclique polyhydroxylée et la charge positive de l'ion oxocarbenium font des iminosucres des inhibiteurs de glycosidases de type « analogues de l'état de transition ».

⁵⁶ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 1. (b) Varrot, A.; Tarling, C. A.; MacDonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7496.

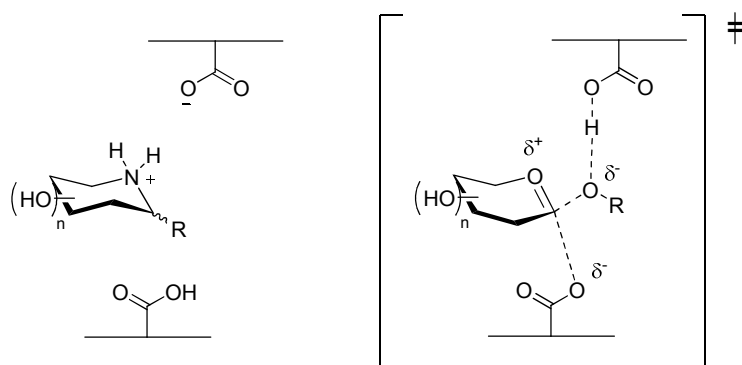


Figure 11

I.2.2 Les glycosyltransférases

Les glycosyltransférases permettent la synthèse des polysaccharides portés par les glycoconjugués. Elles sont généralement localisées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Elles fonctionnent avec un donneur glycosidique, le plus souvent un sucre nucléotide (cofacteur de Leloir), et un substrat accepteur, saccharidique ou non (Schéma 6).⁵⁷ Le mécanisme de la formation de la liaison glycosidique passerait aussi par un état de transition en demi-chaise de type ion oxocarbenium.⁵⁸ Les iminosucres se sont avérés être de bons inhibiteurs de ces enzymes, toujours en tant que mimes des états de transition.⁵⁸ Notamment, comme précédemment mentionné, le miglustat (*N*-butyl-désoxynojirimycine, **A**, Figure 3), médicament prescrit pour le traitement de la maladie de Gaucher, est un iminosucre inhibiteur de céramide glucosyltransférase.⁵⁹

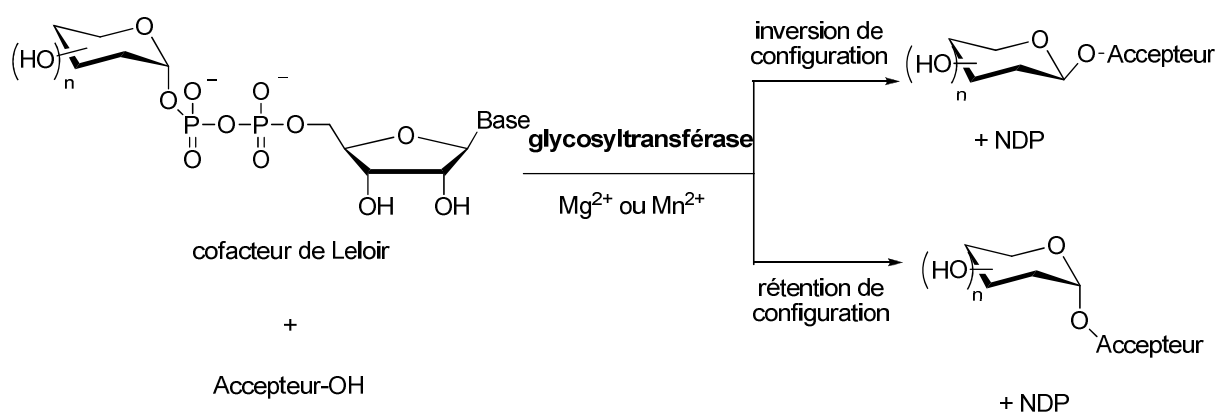


Schéma 6

⁵⁷ (a) Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171; (b) Lairson, L. L.; Withers, S. G. *Chem. Commun.* **2004**, 2243.

⁵⁸ (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 3077. (b) Cren, S.; Gurcha, S. S.; Blake, A. J.; Besra, G. S.; Thomas, N. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 10, 2418. (c) Martin, O. R. *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, 65, 5.

⁵⁹ McCormack, P. L.; Goa, K. L. *Drugs* **2003**, 63, 2427.

II Les iminosucres comme agents d'anti-adhérence bactérienne?

Nous l'avons vu, de nombreux iminosucres sont inhibiteurs de glycosidases et/ou de glycosyltransférases. Ces enzymes ne sont pas les seules protéines interagissant avec des sucres. Les lectines sont des protéines ou des glycoprotéines dépourvues d'activité enzymatique ou immunologique et capables de se lier spécifiquement et de façon réversible aux oligosaccharides complexes sans les modifier.⁶⁰ Elles sont retrouvées chez les bactéries, les virus, les végétaux et les animaux.

Les lectines bactériennes sont impliquées dans les phénomènes de reconnaissance et d'adhérence aux cellules cibles, qui sont souvent les étapes préliminaires des infections.⁶¹ En effet, avant infection, les pathogènes doivent se fixer à leurs cellules hôtes. Cette adhérence se fait généralement par le biais d'interactions de lectines (protéines présentes entre autre à leur surface) avec les glycoconjugués tapissant la surface des cellules hôtes (glycocalix). Ce « manteau » oligosaccharidique est souvent spécifique d'espèces, de types de cellules, de tissus, de stades de développement, ou de pathologies particulières. Ainsi, les pathogènes (notamment les bactéries, mais aussi les virus) utilisent des lectines présentes à leur surface comme protéines de reconnaissance hautement spécifiques d'oligosaccharides complexes présents à la surface de cellules de l'hôte, pour s'y fixer et adhérer aux tissus à infecter (Figure 12).⁶²

⁶⁰ Goldstein, I. J.; Monsigny, M.; Osawa, T.; Sharon, N. *Nature* **1980**, 285, 66.

⁶¹ Gilboa-Garber, N. *Microbial Lectins and Agglutinins: Properties and Biological Activity*, Mirelman, D. (Ed) John Wiley & Sons, New-York, **1986**, pp. 255-269.

⁶² Imberty, A.; Varrot, A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, 18, 567.

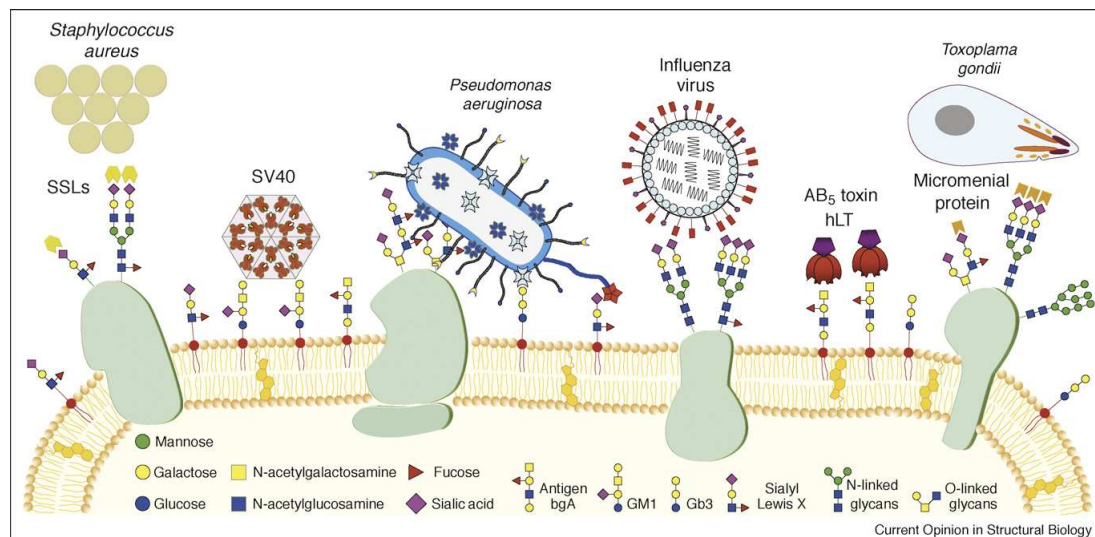


Figure 12⁶³

Ainsi, récemment, les lectines ont suscité un regain d'intérêt comme cibles thérapeutiques potentielles.⁶⁴ Des efforts importants ont été dédiés à l'identification de nouvelles lectines et à une meilleure compréhension de leur rôle et de leurs fonctions, ainsi que de leurs modes de liaison avec des ligands saccharidiques spécifiques.

La capacité des iminosucres à interagir avec les lectines n'a jamais été étudiée. Pourtant, de par leur analogie structurale avec les sucres, ils pourraient se lier au site de reconnaissance des substrats et éviter l'adhérence de bactéries aux cellules cibles. Si l'affinité d'iminosucres vis-à-vis de lectines était supérieure à celle des oligosaccharides (substrats naturels), alors ces iminosucres pourraient être des agents d'anti-adhérence bactérienne. Les interactions lectines/oligosaccharides-substrats étant généralement faibles, nous avons pensé qu'il devait être possible de trouver des ligands de lectines présentant une meilleure affinité.

L'équipe de glycobiologistes dirigée par A. Imberty (CERMAV, Grenoble) est spécialisée dans le séquençage, la production et l'étude de la structure de protéines interagissant avec des oligosaccharides. Cette équipe est capable de produire des lectines spécifiques en quantité suffisante pour que des mesures d'affinité des iminosucres que nous synthétiserons soient effectuées facilement. Notamment, l'équipe dispose d'un test simple, appelé test ELLA,

⁶³ Figure reproduite depuis la ref. 62 avec la permission de A. Imberty.

⁶⁴ (a) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637. (b) Gabius, H.-J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004**, 56, 421. (c) Ambrosi, M.; Cameron, N. R.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1593. (d) Komath, M.; Kavitha, M.; Swamy, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 973.

permettant d'évaluer facilement l'affinité de séries de produits vis-à-vis des lectines dont elle dispose.⁶⁵ En accord avec cette équipe, la lectine PA-III de *Pseudomonas aeruginosa* a été choisie comme cible et un projet a été développé sur ce sujet.⁶⁶

II.1 La lectine PA-III

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste inoffensive pour les individus en bonne santé mais pathogène chez les personnes immunodéficientes. Elle est en particulier extrêmement dangereuse chez les patients atteints de mucoviscidose (80% des enfants de 10 ans atteints de cette maladie sont infectés)⁶⁷ et est responsable de maladies nosocomiales. Le traitement des infections (notamment pulmonaires) qu'elle provoque est difficile car elle présente une haute résistance à beaucoup de traitements antibiotiques.

Deux lectines solubles associées à des facteurs de virulence sont produites par cette bactérie gram négatif : PA-III, reconnaissant spécifiquement les oligosaccharides fucosylés, à laquelle nous nous intéresserons plus particulièrement, et PA-II,⁶⁸ reconnaissant sélectivement les glycanes α -galactosylés.⁶⁹

La lectine PA-III est présente principalement dans le cytoplasme de la bactérie mais aussi à la surface de sa membrane externe au niveau de laquelle elle est associée aux glycoconjugués.⁷⁰ Elle est impliquée dans la reconnaissance de l'hôte et dans la formation du biofilm responsable de la résistance des bactéries aux antibiotiques.⁷¹ Sa structure cristalline a été résolue en 2002⁷² et a révélé qu'elle était composée de quatre sous-unités indépendantes, chacune possédant un site de reconnaissance pour le saccharide (*Figure 13*).⁷² Ce site comporte deux asparagines, quatre acides aspartiques et deux atomes de calcium. La structure cristalline de la lectine PA-III a été ensuite affinée avec une résolution de 1 angstrom.⁷²

⁶⁵ Perret, S.; Sabin, C.; Dumon, C.; Pokorna, M.; Gautier, C.; Galanina, O.; Ilia, S.; Bovin, N.; Nicaise, M.; Desmadril, M.; Gilboa-Garber, N.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Imberty, A. *Biochem. J.*, **2005**, 389, 325.

⁶⁶ Projet soutenu par l'ANR (ANR-05-JCJC-0130-01), en collaboration avec A. Imberty (CERMAV, Grenoble), V. Desvergnès (ICOA, Orléans) et H. Jamet (DCM, Grenoble).

⁶⁷ Aebi, C.; Bracher, R.; Liechti-Gallati, S.; Tschappeler, H.; Rudeberg, A.; Kraemer, R. *Eur. J. Pediatr.* **1995**, 154, S69.

⁶⁸ Cioci, G.; Mitchell, E.P.; Gautier, C.; Wimmerova, M.; Sudakevitz, D.; Perez, S.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *FEBS Lett.* **2003**, 555, 297.

⁶⁹ (a) Tielker, D.; Hacker, S.; Loris, R.; Strathmann, M.; Wingender, J.; Wilhelm, S.; Rosenau, F.; Jaeger, K-E. *Microbiology* **2005**, 151, 1313. (b) Gilboa-Garber, N. *Methods Enzymol.* **1982**, 83, 378.

⁷⁰ Imberty, A.; Mitchell, E. P.; Wimmerova, M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, 15, 525.

⁷¹ Imberty, A.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Gilboa-Garber, N. *Microbes and Infection* **2004**, 6, 221.

⁷² Mitchell, E.; Houles, C.; Sudakevitz, D.; Wimmerova, M.; Gautier, C.; Perez, S.; Wu, A. M.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *Nature Structural Biology* **2002**, 9, 918.

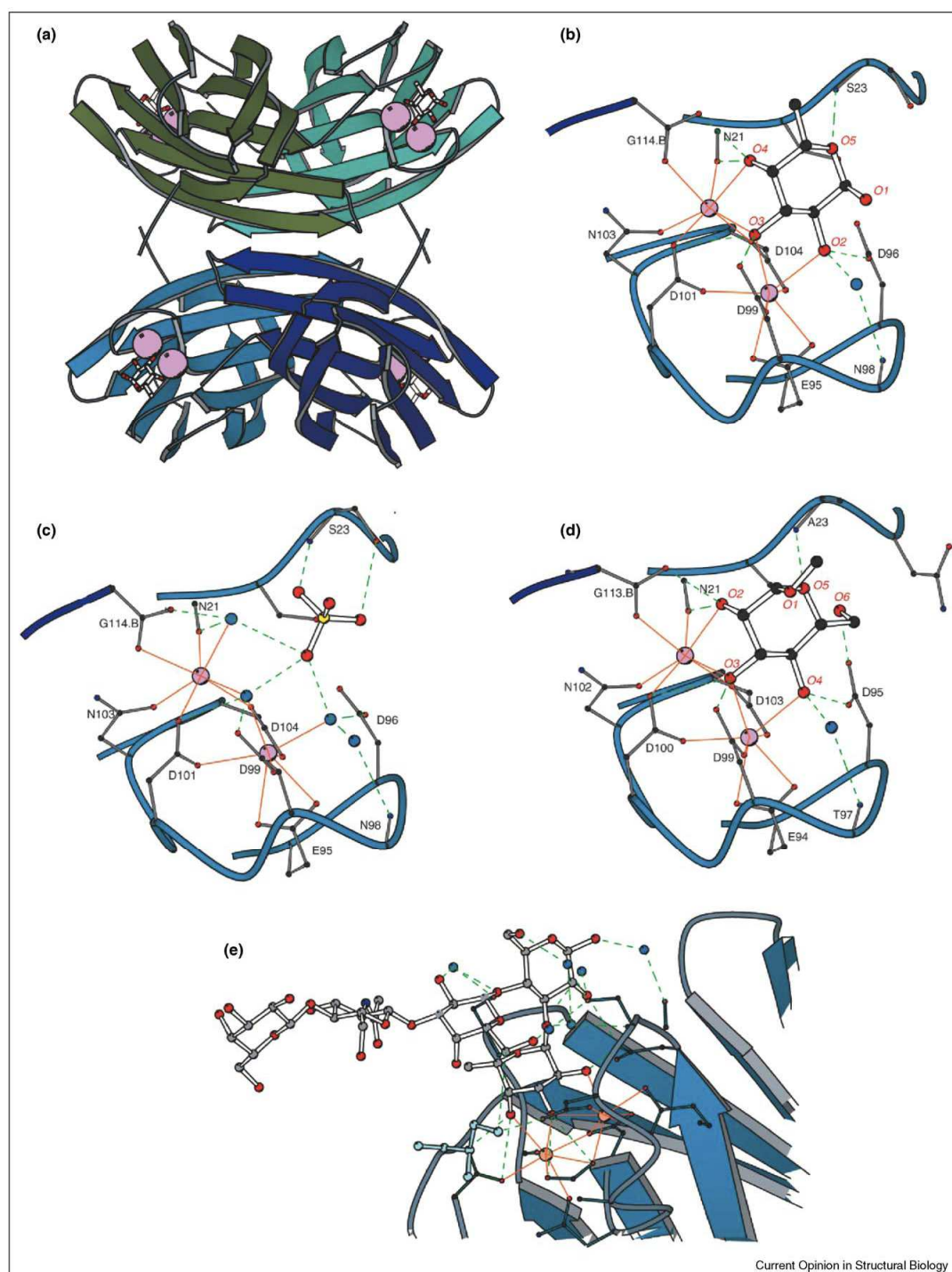


Figure 13⁷³

La lectine PA-III a une très forte affinité pour le L-fucose ($K_a = 1,6 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$), bien supérieure à celles qui caractérisent habituellement les interactions protéine/sucre.^{61,74} Le trisaccharide Lewis a est encore mieux reconnu, avec une affinité 10 fois supérieure à celle du L-fucose

⁷³ Figure reproduite depuis la réf. 70 avec l'autorisation de A. Imberty.

⁷⁴ Garber, N.; Guempel, U.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R. J. *FEMS Microbiol. Lett.* **1987**, 48, 331.

(Figure 15).⁶⁵ La co-cristallisation du α -L-fucopyranose et de la lectine par l'équipe de A. Imberty a permis de mettre en évidence une chélation des atomes de calcium par les trois groupements hydroxyles du saccharide en C-3, C-4 et C-5 et une interaction hydrophobe entre le groupement méthyle en C-6 et une petite zone hydrophobe de la protéine (Figure 13, Figure 14).^{72,75} Les trois groupements hydroxyles de l' α -L-fucopyranose participent aussi à des liaisons hydrogène avec des acides aminés du site de reconnaissance (D96, D99) ou distants (G114). La présence de ces hydroxyles et leur orientation spatiale semblent primordiales pour l'interaction fucose-lectine. Le L-fucose adopte dans le site de reconnaissance une conformation chaise 1C_4 , ce qui place les deux hydroxyles en C-3 et C-4 en orientation équatoriale, tandis que l'hydroxyle en C-5 est axial. Aucun contact n'est observé entre l'oxygène en position anomère et la lectine.

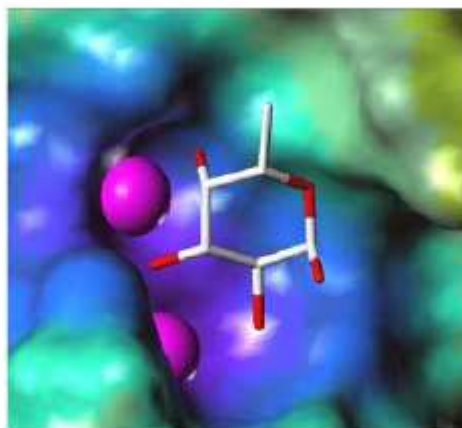


Figure 14

La lectine PA-III reconnaît le L-fucose mais aussi, par ordre décroissant, le L-galactose, le D-arabinose, le D-fructose et le D-mannose (Figure 15).⁷⁴ Ces résultats, associés aux mesures d'affinité entre des glycomimétiques préparés par les équipes de R. Roy (Université de Montréal, Canada) et la lectine PA-III ont permis de mieux comprendre les facteurs influençant la reconnaissance.⁷⁶ Les ligands les mieux reconnus sont en général des α -L-fucosides (disaccharides ou monosaccharides). Ceux-ci peuvent être substitués par un groupe

⁷⁵ Sabin, C.; Mitchell, E. P.; Pokorna, M.; Gautier, C.; Utile, J. P.; Wimmerova, M.; Imberty, A. *FEBS Lett.* **2006**, 580, 982.

⁷⁶ (a) Imberty, A.; Chabre, Y. M.; Roy, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7490. (b) Marotte, K.; Prévaille, C.; Sabin, C.; Moumé-Pymbock, M.; Imberty, A.; Roy, R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2953. (c) Marotte, K.; Sabin, C.; Prévaille, C.; Moumé-Pymbock, M.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Imberty, A.; Roy, R. *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 1328. (d) Brevet américain n°20040219158, **2004**.

lipophile sur le carbone anomère. Notamment, des dérivés comportant divers hétérocycles comme aglycone se sont avérés présenter une affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL 7 à 10 fois supérieure à celle du L-fucose, les composés **AB**, **AC** et **AD** présentant une affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL aussi importante que le trisaccharide Lewis a, qui est à l'heure actuelle son meilleur ligand connu (*Figure 15*).

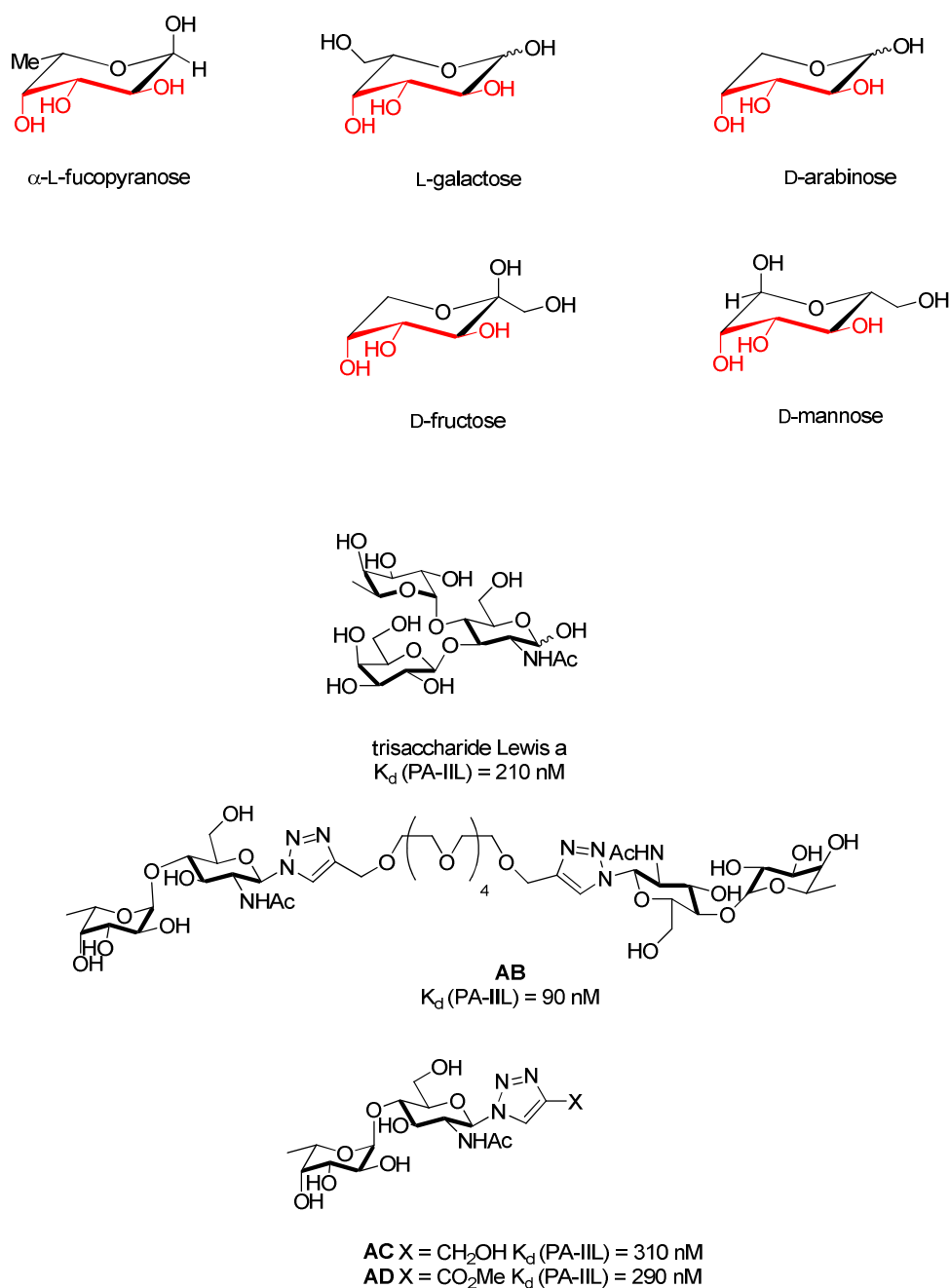


Figure 15

II.2 Recherche de nouveaux ligands de la PA-IIL mimes du L-fucose

En 2005, notre groupe s'est engagé dans un programme de recherche ayant pour objectif de préparer de nouveaux iminosucres par des voies de synthèse originales, mais également d'évaluer la possibilité de trouver dans ces classes de produits des molécules qui se lieraient avec de bonnes affinités à des lectines (et en particulier à la lectine PA-IIL). La lectine PA-IIL étant une lectine à L-fucose, nous avons envisagé la préparation d'iminosucres susceptibles de mimer ce sucre, et en particulier de deux séries de produits présentant des substituants hydroxyle (ou hydroxyméthyle) orientés de la même façon que dans le L-fucose (voir *Figure 1*, Introduction). Le choix de ces séries a été guidé par la disponibilité commerciale et le prix peu élevé des produits de départ pour leur synthèse (D-arabinose et D-fructose, voir *Schémas 1 et 2* de l'Introduction). Les travaux développés au cours de la thèse de S. Desvergnès,⁷⁷ ont permis la préparation, à partir de la nitrone **1**, des pyrrolidines **2** et **3**, pyrrolizidines **4** et **5** et dérivés *N*-oxygénés **6**, **7** et **8** (*Schéma 7*).

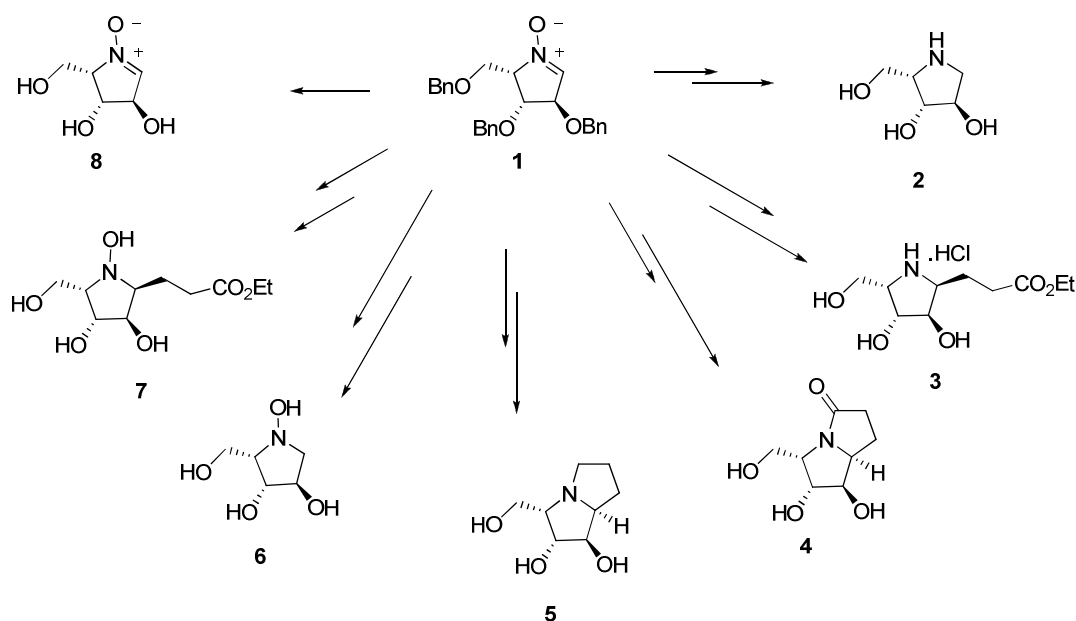


Schéma 7

Afin d'évaluer leur affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL, ces produits ont été soumis au test ELLA⁶⁵ dans le laboratoire de A. Imberty. Malheureusement, aucune de ces molécules n'a présenté d'activité comme inhibiteur de la reconnaissance lectine/fucose.

⁷⁷ S. Desvergnès, *Thèse de Doctorat*, Université Joseph Fourier, 2006.

Lorsque j'ai rejoint le groupe, le travail qui m'a été confié était la préparation d'iminosucres (et de dérivés *N*-oxygénés) de type pipéridines et indolizidines (voir *Schéma 2*, Introduction). Un de ces intérêts était de préparer de nouveaux ligands potentiels pour la lectine PA-IIL. Les iminosucres à six chaînons comportant en général des conformations plus proches de celles des pyranoses, nous espérions trouver dans ces séries de meilleurs mimes du L-fucose. Là encore, la structure des produits cibles a été guidée par la disponibilité du D-fructose comme sucre de départ, et son prix très bas (37 €/Kg). La synthèse de fucomimétiques possédant un groupement méthyle en position C-5 selon l'approche choisie (en utilisant une nitrone comme intermédiaire) aurait été beaucoup plus complexe. Les résultats des tests ELLA sur les produits que nous avons synthétisés seront présentés dans le chapitre VI de ce manuscrit.

Chapitre II

Rappels bibliographiques sur les nitrones et la chimie du SmI_2

Nous l'avons vu dans l'introduction de ce manuscrit, le travail qui m'a été confié consistait en la synthèse de nouveaux iminosucres comportant un cycle à six chaînons en utilisant des nitrones cycliques, et l'étude de leur réactivité vis-à-vis du diiodure de samarium. Aussi, dans ce chapitre, nous ferons quelques rappels sur la chimie des nitrones d'une part (en mettant l'accent sur les nitrones cycliques à six chaînons), et sur la chimie du SmI_2 d'autre part.

I Les nitrones

I.1 Généralités

La fonction nitronne est composée d'une double liaison carbone-azote et d'une liaison dative azote-oxygène (*Figure 16*).⁷⁸

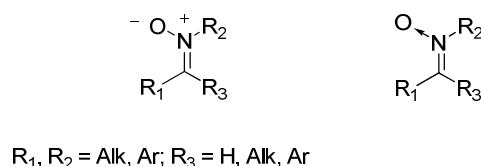


Figure 16

Il existe deux types de nitrones. Les aldonitrones ($\text{R}_3 = \text{H}$) sont comparables aux aldéhydes et les cétonitrones ($\text{R}_3 = \text{Alk}, \text{Ar}$) aux cétones. Elles peuvent être cycliques ou acycliques. Dans le cas des nitrones cycliques, l'isomère *E* est le seul possible (*Figure 17*). Les nitrones acycliques peuvent exister sous la forme des isomères *Z* et/ou *E*. Dans le cas des aldonitrones l'isomère très majoritaire est le *Z* sauf lorsqu'un groupement électroattracteur est en α de l'atome d'azote. Dans ce cas, les deux isomères sont présents en mélange.⁷⁹ Les cétonitrones acycliques sont le plus souvent sous forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E*.

⁷⁸ Breuer, E. In *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley (Ed.): Chichester, **1989**, Chapitre 3, pp 245-312.

⁷⁹ (a) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407. (b) Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 244.

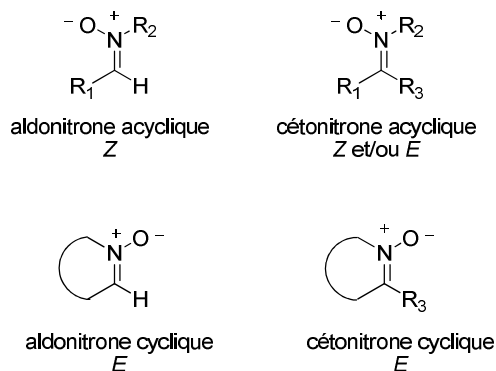


Figure 17

Les nitrones présentent un fort caractère de dipôle 1,3 comme le montre l'écriture des formes limites de mésomérie (Schéma 8).⁸⁰

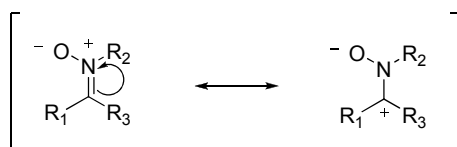


Schéma 8

Leur réactivité en tant que dipôle dans les cycloadditions 1,3-dipôlaires a été très étudiée (Schéma 9).⁸¹ Elles peuvent réagir avec une grande variété de composés insaturés avec une bonne régio- et stéréosélectivité. La cycloaddition [3+2] avec des alcènes conduit à des isoxazolidines précurseurs de β -aminoalcools.⁸²

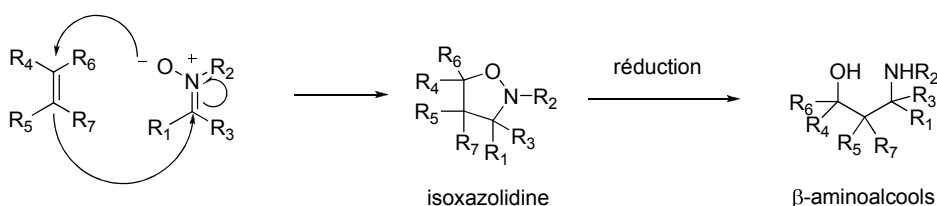


Schéma 9

Les réactions d'addition nucléophile avec des composés organométalliques comme des réactifs de Grignard, des organolithiens ou des hétérocycles métallés donnent accès aux

⁸⁰ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Georg Thieme Verlag (Ed.); KG, **2004**, Vol. 27, Chapitre 13, pp 511.

⁸¹ Tuffariello, J. J. In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Wiley (Ed.): New York, **1984**, Vol.2, p. 83.

⁸² Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403.

hydroxylamines correspondantes (Schéma 10).⁸³ De bonnes énantio- et/ou diastéréosélectivités peuvent être obtenues. La double liaison carbone-azote des nitrones est plus polarisée que celle des imines du fait de l'électronégativité de l'atome d'oxygène, ce qui la rend plus électrophile et plus réactive vis-à-vis de l'addition nucléophile.

Nous reviendrons sur cette réactivité des nitrones vis-à-vis des nucléophiles dans le chapitre V.

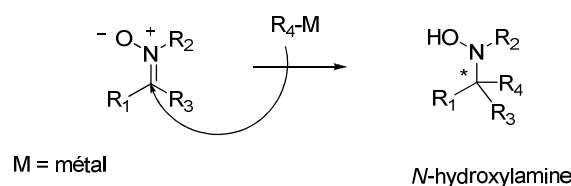


Schéma 10

Récemment, notre équipe a montré que les nitrones pouvaient se comporter comme des C-nucléophiles suite à une inversion de polarité induite par SmI₂ (Schéma 11).⁸⁴ L'intermédiaire chargé peut réagir avec des électrophiles pour conduire, après hydrolyse, aux hydroxylamines correspondantes. Cette nouvelle réactivité sera développée dans la suite de ce chapitre.

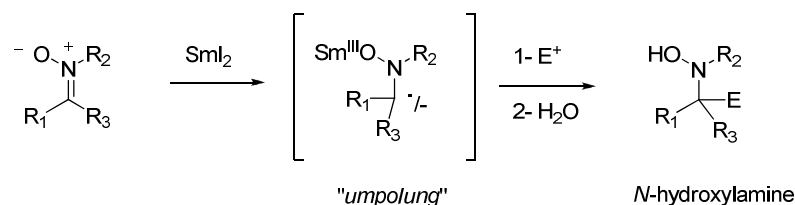


Schéma 11

En raison de leur large spectre de réactivité, les nitrones ont été beaucoup utilisées comme intermédiaires pour la synthèse de composés azotés. Par rapport aux imines, elles présentent une réactivité accrue dans les réactions d'addition nucléophile, comme vu précédemment, mais elles sont aussi souvent plus faciles à manipuler, car plus stables vis-à-vis de l'hydrolyse, et souvent cristallines. Leur utilisation dans des réactions de cycloaddition 1,3-

⁸³ (a) Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, 8, 775. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 695. (c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759. (d) Merino, P.; France, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442. (e) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.

⁸⁴ (a) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1772. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265.

dipôlaire a permis la synthèse d'alcaloïdes complexes, hautement fonctionnalisés, de façon régio- et stéréosélective.⁸⁵

Plus particulièrement, les nitrones cycliques ont été employées comme intermédiaires clés en synthèse depuis une dizaine d'années environ. Dans la suite de ce chapitre, nous ferons un survol des différentes voies d'accès aux nitrones cycliques. Tandis qu'un grand nombre de nitrones cycliques à 5 chaînons sont trouvées dans la littérature,⁸⁶ les nitrones cycliques à 6 chaînons restent plus rares. Nous choisirons d'illustrer les méthodes de synthèse ci-après par des exemples d'application à la préparation de ce type de nitrones. On notera, au fil de ces rappels bibliographiques, qu'à plusieurs reprises, l'instabilité des nitrones cycliques à six chaînons a été constatée par les auteurs de leur synthèse. Dès 1956, J. Thesing et H. Mayer avaient montré que les aldonitrones de ce type étaient capables de dimériser.⁸⁷ En 1986, S. A. Ali a aussi rapporté la transformation de l'aldonitronne **9** en dimère **10** et montré que ce phénomène pouvait être limité lorsque la nitronne était mise en présence d'un solvant « protique » (CD_3OD) (Schéma 12).⁸⁸

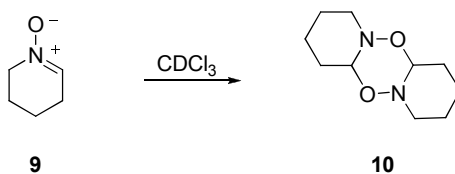


Schéma 12

Les méthodes de préparation de nitrones les plus courantes sont les oxydations d'amines secondaires, imines ou hydroxylamines cycliques. La *N*-alkylation (intramoléculaire) d'oximes ou la condensation intramoléculaire entre une hydroxylamine et un dérivé carbonyle ont également permis la synthèse de nitrones en évitant les problèmes de régiosélectivité souvent rencontrés lors des oxydations d'amines ou de *N*-hydroxylamines (Schéma 13).⁸⁰

⁸⁵ Brandi, A. ; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808 et références citées.

⁸⁶ Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485.

⁸⁷ Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159.

⁸⁸ Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1986**, 1789.

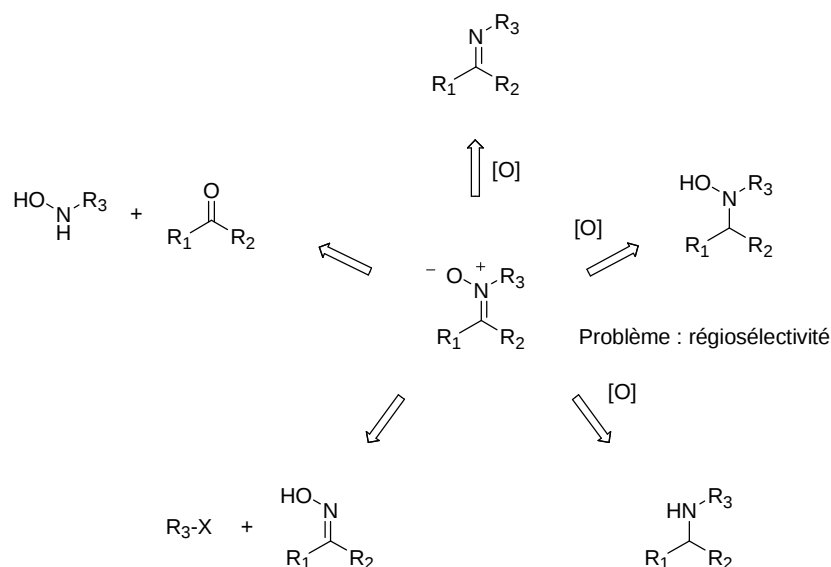


Schéma 13

I.2 Synthèse de nitrones par oxydation

I.2.1 Oxydation des amines secondaires

L'oxydation d'une amine secondaire en nitrone peut conduire à deux régioisomères (Schéma 14).⁸⁰ En général, la nitrone la plus substituée ou la plus conjuguée est obtenue majoritairement.

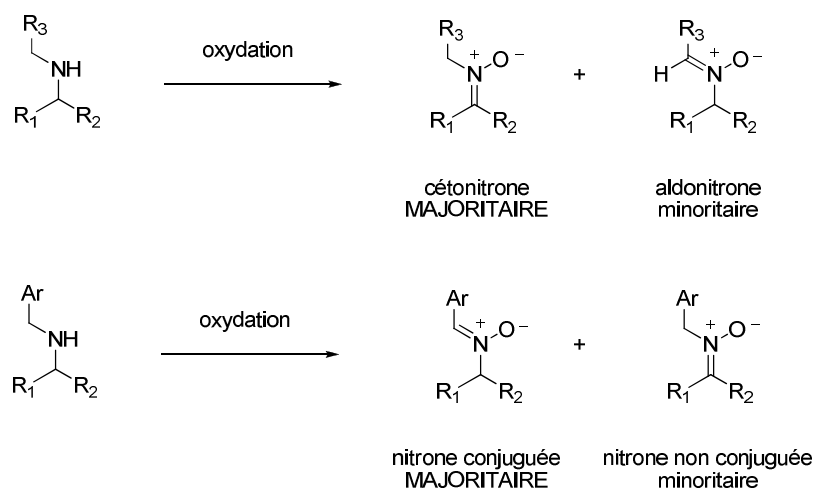


Schéma 14

L'oxydation par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur (tungstate de sodium, dioxyde de sélénium) est classiquement utilisée.⁸⁹ Cette méthode a donné de bons résultats dans la synthèse de la cétonitronne **12** à partir de l'amine **11** (Schéma 15, Tableau 1).^{89,90} Le peroxyde d'hydrogène peut libérer des peroxydes explosifs et pour des raisons de sécurité son complexe avec l'urée (UHP) est préféré.⁹¹

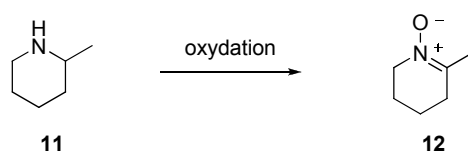


Schéma 15

Entrée	Conditions	Rendements	Référence
1	H_2O_2 , $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeOH, t.a., 3 h	62-76%	89
2	H_2O_2 , SeO_2 cat., Acétone, t.a., 3 h	79%	90
3	UHP- Na_2WO_4 , MeOH, t.a., 4 h	80%	91
4	UHP- Na_2MoO_4 , MeOH, t.a., 5 h	78%	91

Tableau 1

Pour l'obtention de nitrones plus fonctionnalisées, ces méthodes conduisent souvent à des mélanges de produits.⁸⁶ Le 2,2-diméthylldioxirane comme oxydant a donné de meilleurs résultats. Les dérivés silylés de la 1-désoxynojirimycine (DNJ, **F**) **13** et **14** ont été obtenus par réaction entre le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et la DNJ.⁹² L'oxydation de la pipéridine substituée **13** par le 2,2-diméthylldioxirane conduit aux nitrones **15** et **16** avec 64 et 32% de rendement respectivement. Les nitrones **15** et **16** ont été engagées dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipôlaires régiosélectives pour obtenir les isoxazolidines **17** et **18** (Schéma 16).

⁸⁹ (a) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736. (b)

Murahashi, S.-I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.* **1991**, 70, 265.

⁹⁰ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383.

⁹¹ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3561.

⁹² (a) van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4467. (b) van den Broek, L. A. G. M.; Vermaas, D. J.; Heskamp, B. M.; van Boeckel, C. A. A.; Tan, M. C. A. A.; Bolscher, J. G. M.; Ploegh, H. L.; van Kemenade, F. J.; de Goede, R. E. Y.; Miedema, F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, 112, 82.

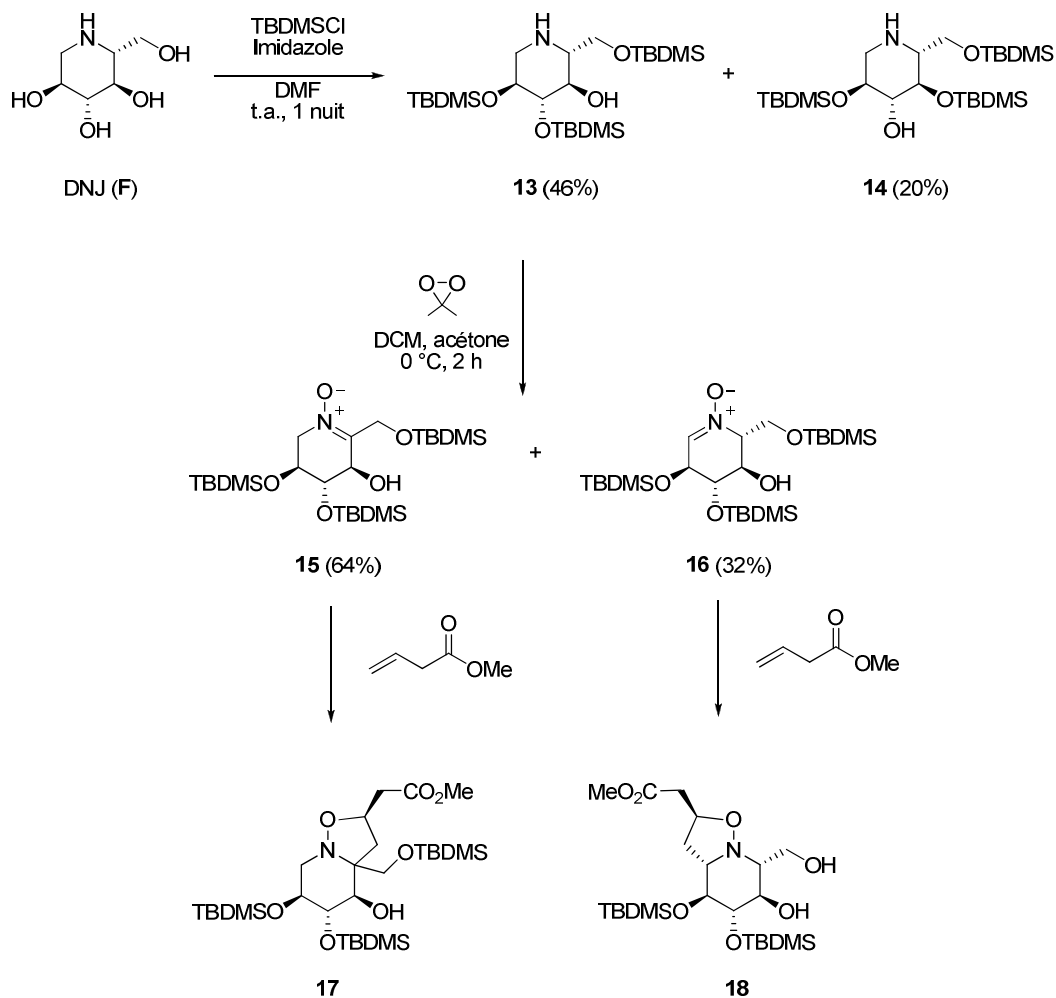
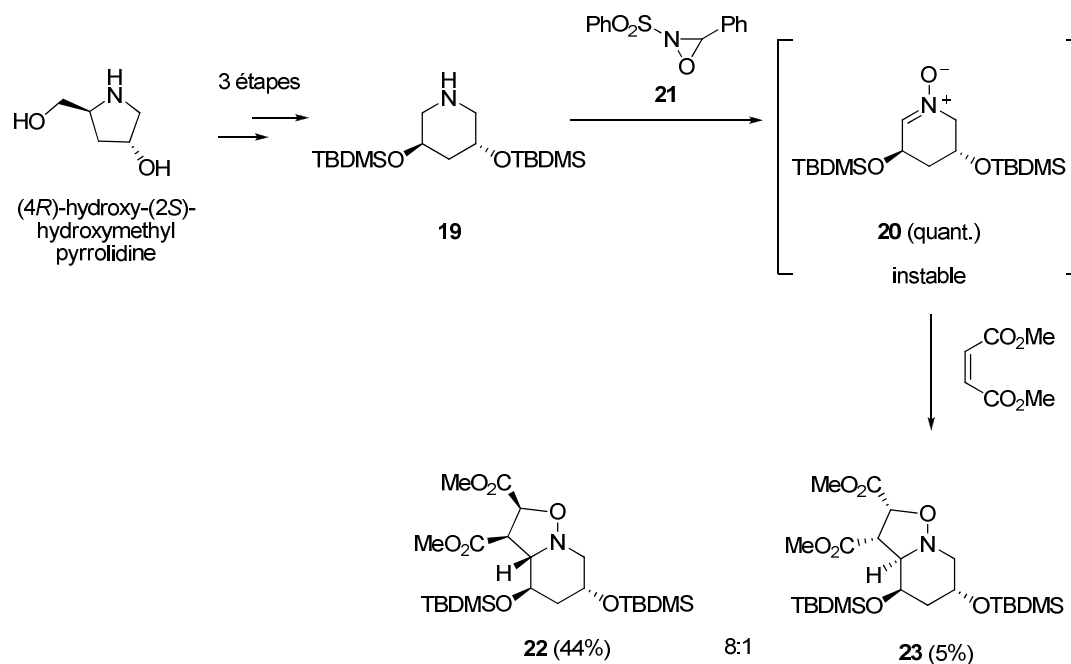


Schéma 16

La pipéridine de symétrie C₂ **19**, obtenue à partir d'un dérivé de prolinol, a été oxydée en nitrone **20** en présence de l'oxaziridine de Davis (C-phényl-N-phénylsulfonyloxaziridine, **21**, Schéma 17).⁹³ L'amine de départ ne peut conduire qu'à une nitrone, éliminant le problème de régiosélectivité. La nitrone **20**, extrêmement instable, n'a pas été isolée, et elle a été directement engagée dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le maléate de méthyle, pour produire les isoxazolidines **22** et **23** dans un rapport 8:1.

⁹³ Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9357.

**Schéma 17**

La même oxaziridine **21** a permis d'oxyder régiosélectivement l'oxazine-2-one **24**, obtenue en cinq étapes à partir du 3-butène-2-ol racémique, en nitronne conjuguée **25**, qui est stable à température ambiante (Schéma 18).⁹⁴ Une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire conduit de façon très majoritaire à **26** sous forme d'un seul diastéréoisomère (accompagnée de son régioisomère **27**, **26:27** = 10:1), un précurseur de la cylindrospermopsine, un composé toxique rencontré dans les marées d'algues.

⁹⁴ Looper, R. E.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 769.

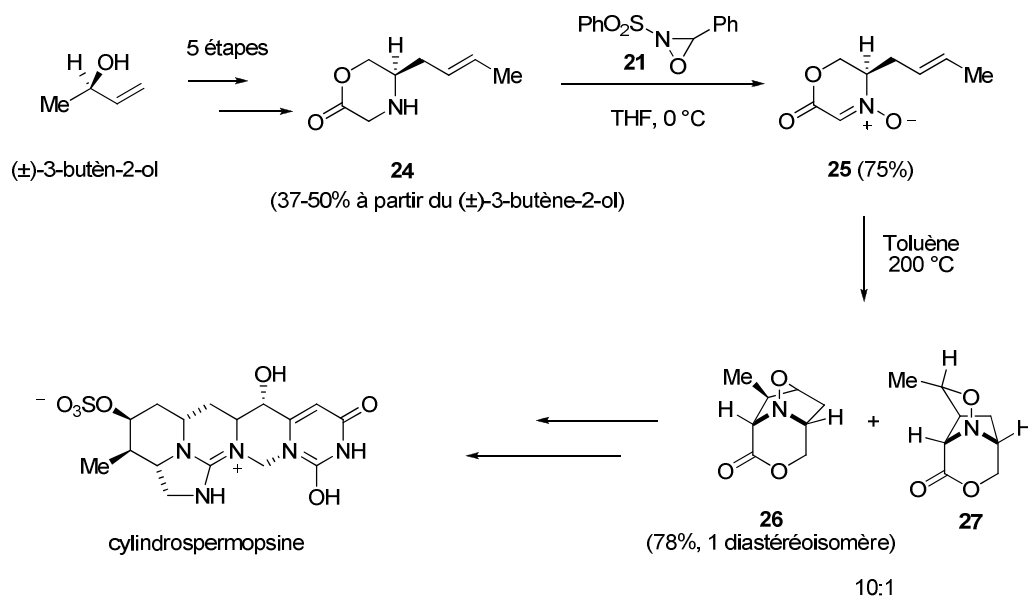


Schéma 18

L'équipe de S. I. Murahashi a mis au point une méthode d'oxydation en présence d'une lumiflavine **28** en quantités catalytiques, d'hydrazine hydratée et d'oxygène moléculaire (Schéma 19).⁹⁵ La nitrone conjuguée **29** est obtenue de façon régiosélective avec 85% de rendement à partir de l'amine **30**.

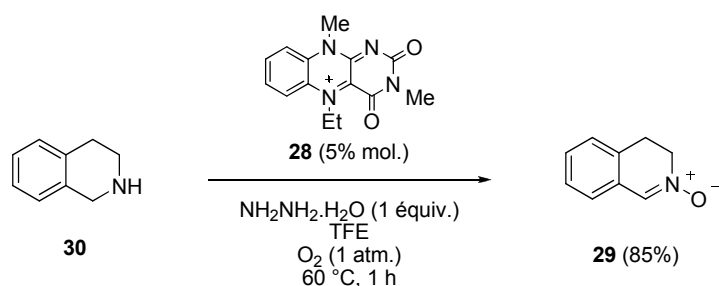


Schéma 19

Un mécanisme particulier d'oxydation de la 1-carboxy pipéridine **31** a été décrit en présence de peroxyde d'hydrogène et de tungstate de sodium (Schéma 20).⁹⁶ La première étape d'oxydation conduit à l'hydroxylamine **32**. Une deuxième oxydation et l'élimination d'eau et de dioxyde de carbone conduisent à la nitrone **33**.

⁹⁵ Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2868.

⁹⁶ Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6170.

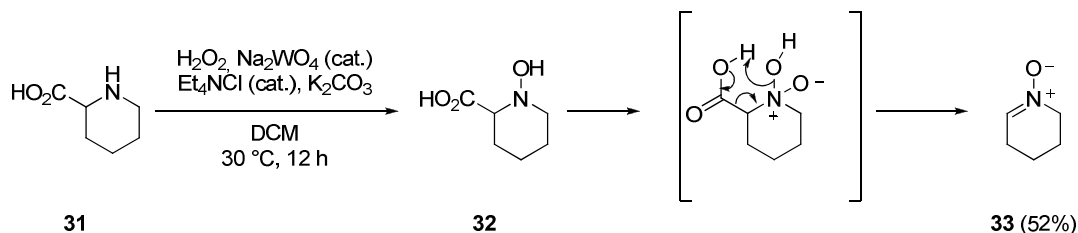


Schéma 20

I.2.2 Oxydation des imines

L'oxydation des imines en nitrones est difficile. Dans le cas des nitrones acycliques, les réactifs oxydants classiques tels que les complexes de molybdène, l'oxone, le peroxyde d'hydrogène, le diméthyldioxirane, ou les peracides conduisent majoritairement aux oxaziridines (Schéma 21).⁸⁰

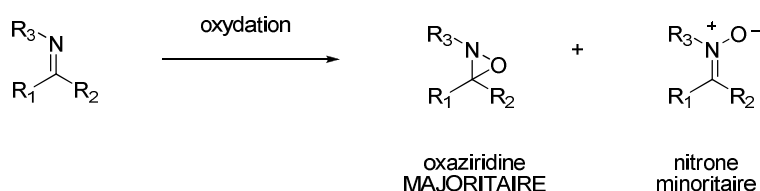


Schéma 21

Les mêmes problèmes ont été rencontrés dans la synthèse des nitrones cycliques à six chaînons.⁹⁷ Quelques exemples efficaces ont été décrits en présence de *m*CPBA comme agent oxydant.⁹⁸

Les nitrones **34** ($n = 1$) et **35** ($n = 2$) ont été obtenues par oxydation des imines correspondantes par *m*CPBA (Schéma 22).⁹⁹ La nitronne **35** est obtenue en mélange avec l'oxaziridine correspondante. Les imines **36** et **37** ont été synthétisées en deux étapes à partir de l'indanone ou de la tétralone. La photolyse des nitrones **34** et **35** a conduit aux oxaziridines correspondantes.

⁹⁷ (a) Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4692. (b) Heathcock, C. H.; Joe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1131.

⁹⁸ (a) Chen, Q.-H.; Xu, L.; Wang, F. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9431. (b) Wang, F.-P.; Xu, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2149.

⁹⁹ Johnson, G. P.; Marples, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4115.

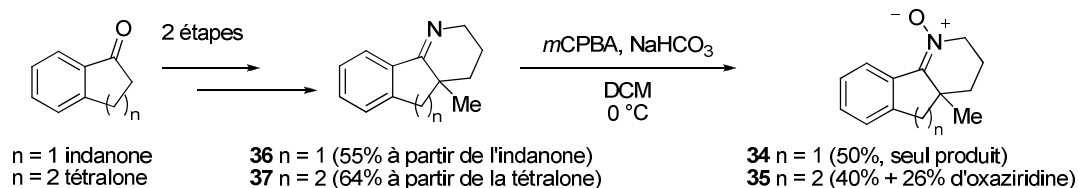


Schéma 22

I.2.3 Oxydation d'hydroxylamines

Les *N,N*-dialkylhydroxylamines sont facilement oxydées par des oxydants doux. Les méthodes les plus courantes utilisent l'oxyde de mercure (II) (HgO),¹⁰⁰ ou le dioxyde de manganèse (MnO_2).¹⁰¹ Cependant, comme dans le cas des oxydations d'amines, ces méthodes sont rarement régiosélectives.

Ainsi, l'hydroxylamine **38** a été oxydée en nitrones **39** et **40**, en présence d'oxyde de mercure (Schéma 23).¹⁰² La cétonitronne conjuguée **39** est obtenue majoritairement mais la régiosélectivité n'est que de 7:3.

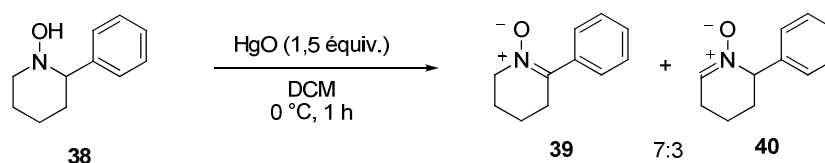


Schéma 23

La *N*-hydroxy pipéridine substituée **41** est obtenue en cinq étapes à partir de la lactone acide **42** (Schéma 24).¹⁰¹ La double substitution du ditosylate **43** par l'hydroxylamine produit **41**, dont l'oxydation par le dioxyde de manganèse conduit aux deux régioisomères **44** et **45** avec un rapport de 7:1. Les auteurs ne fournissent pas d'explication concernant la régiosélectivité obtenue. La nitronne **44** (stable) a été engagée dans une réaction de cycloaddition pour conduire à un agent anti-paludéen, la (+)-febrifugine. Aucun commentaire n'est fait sur la stabilité ou l'utilisation de l'aldonitronne minoritaire **45**.

¹⁰⁰ Quelques exemples : (a) Alsbaiee, A.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6635. (b) Ali, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5325. Premier exemple : Goessinger, E. *Monatsh. Chem.* **1982**, 113, 495.

¹⁰¹ Ashoorzadeh, A.; Caprio, V. *Synlett* **2005**, 346.

¹⁰² Ali, S. A.; Azhar Hashmi, S. M.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14917.

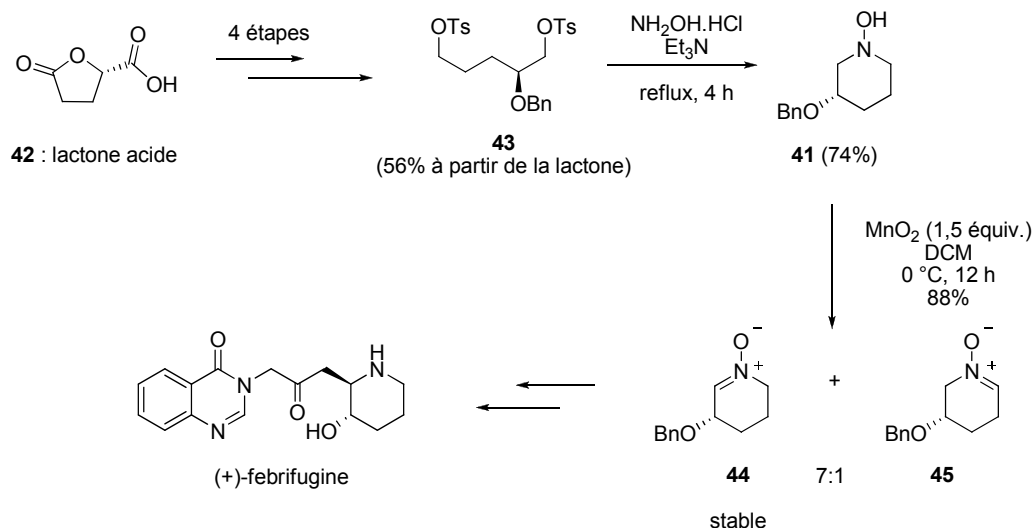


Schéma 24

Récemment, une méthode d'oxydation mettant en oeuvre le chlorure de *N*-tert-butylbenzènesulfinimidoyl (46) et le DBU a été décrite (Schéma 25).¹⁰³ La nitronne conjuguée 47 est obtenue très majoritairement à partir de l'hydroxylamine 48. Son régioisomère 49 n'est présent qu'à hauteur de 5%. Cette équipe a été la seule à notre connaissance à utiliser ce réactif.

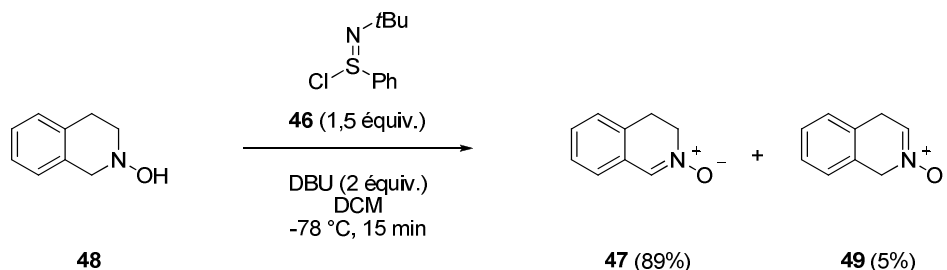


Schéma 25

D'autres méthodes d'oxydation d'hydroxylamines mettant en oeuvre le perruthénate de tétra-*n*-propylammonium,¹⁰⁴ le palladium,¹⁰⁵ la photochimie¹⁰⁶ ou l'électrochimie¹⁰⁷ ont aussi été décrites.

¹⁰³ Matsuo, J.-I.; Shibata, T.; Kitagawa, H.; Mukaiyama, T. *Arkivoc* **2001**, x, 58.

¹⁰⁴ Goti, A.; De Sarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6571.

¹⁰⁵ Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Watanabe, T.; Zenki, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1049.

¹⁰⁶ Pandey, G.; Kumaraswamy, G.; Krishna, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2649.

¹⁰⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 549.

I.3 Synthèse de nitrones par *N*-alkylation d'oximes

La *N*-alkylation d'oximes conduit à des nitrones, mais elle est souvent en compétition avec leur *O*-alkylation, notamment dans des réactions bimoléculaires.¹⁰⁸ Par contre, dans le cas de la synthèse de nitrones cycliques, la synthèse par *N*-alkylation intramoléculaire est efficace pour la formation de cycles à 5 et à 6 chaînons. Cette méthode, proposée par Holzapfel et Crous en 1998 pour obtenir la nitrone **50** à partir du tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose,¹⁰⁹ a ensuite été la plus employée pour la préparation de nitrones cycliques chirales, notamment dérivées de sucres (Schéma 26).⁸⁶

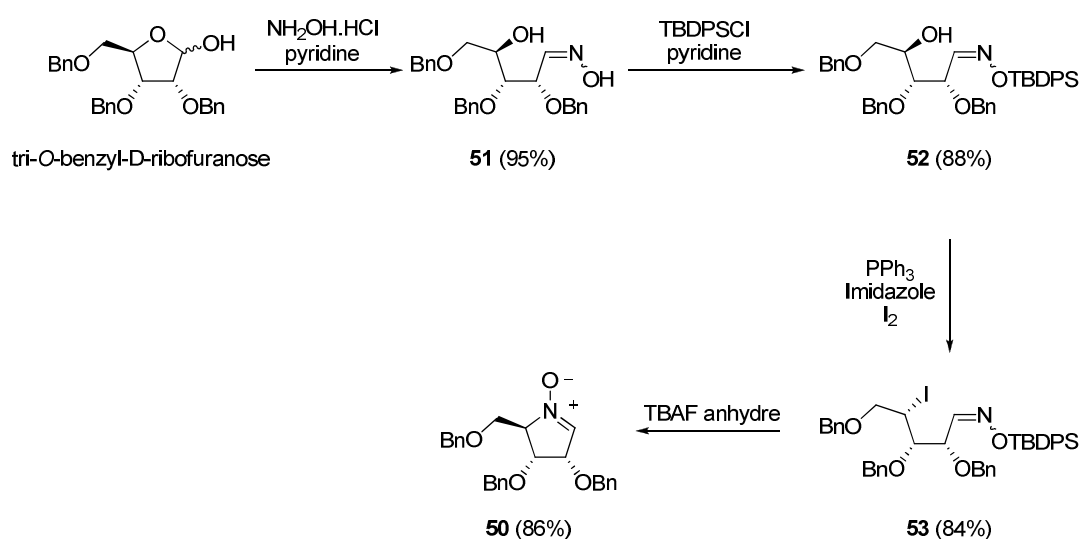


Schéma 26

Par exemple, notre équipe a synthétisé la nitrone **54** à partir du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinose commercial (27 €/g), en quatre étapes (Schéma 27).¹¹⁰

¹⁰⁸ (a) Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261. (b) Clayden, J. *Organic Chemistry*, Oxford, **2000**, Wiley (Ed.), p.352. (c) March, J.; Smith, M. B. *Advanced Organic Chemistry*, 6th Ed., **2007**, Wiley interscience Ed., p. 564.

¹⁰⁹ Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, 48, 1337.

¹¹⁰ Travaux non publiés.

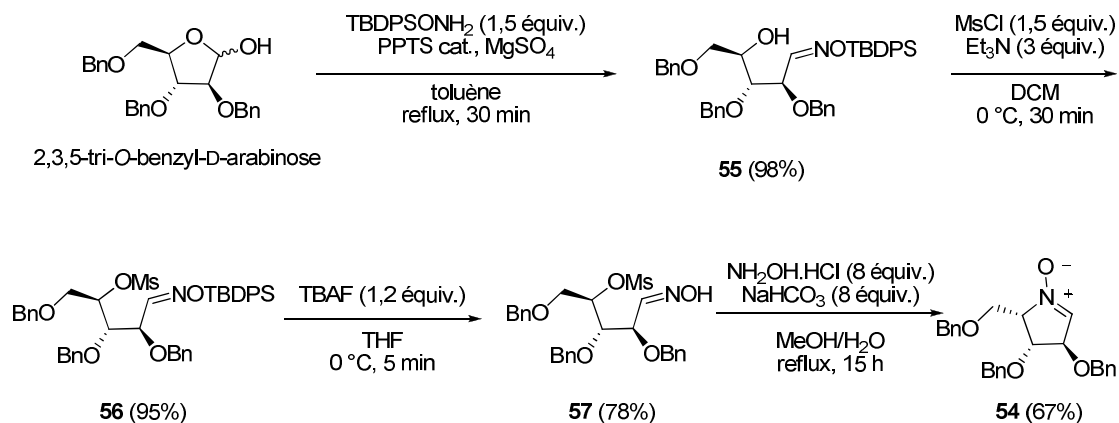


Schéma 27

De la même façon, la nitrone **58** a été obtenue à partir du L-xylose (Schéma 28). Cette nitrone a été un intermédiaire clé dans la synthèse de la (+)-hyacynthacine A_2 .¹¹¹

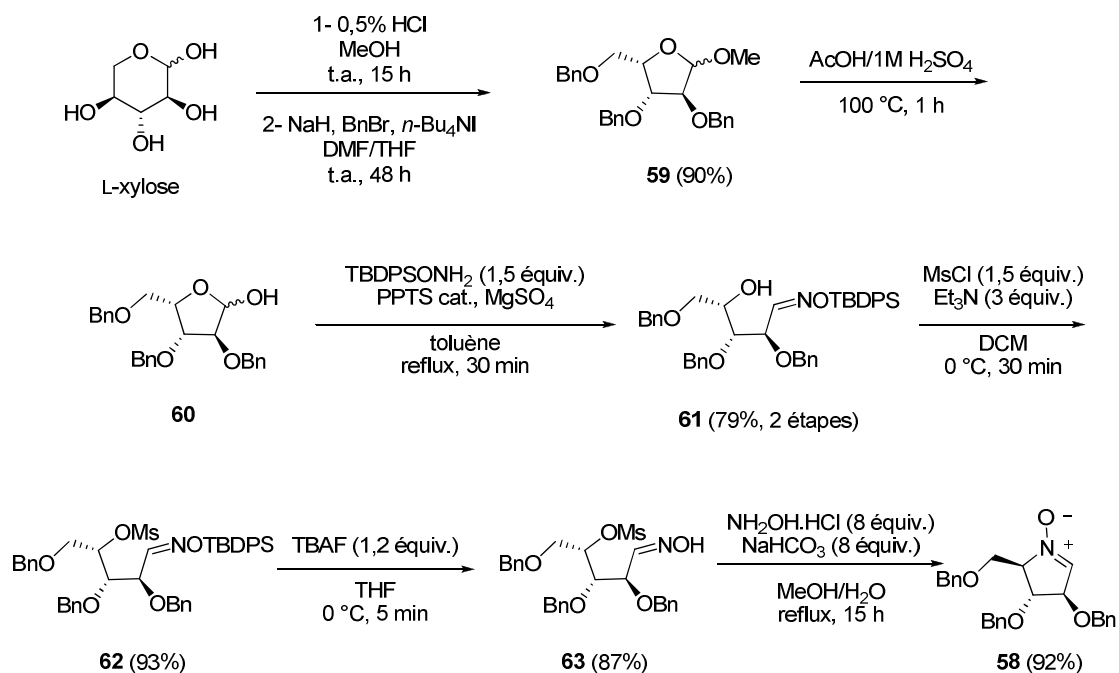


Schéma 28

Récemment, cette stratégie a été appliquée à la préparation de huit aldonitrones cycliques à cinq chaînons à partir du D-xylose, du D-arabinose, du D-lyxose et du D-ribose.¹¹²

¹¹¹ Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459.

¹¹² Tsou, E.-L.; Yeh Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93.

Un analogue du SB-219383, inhibiteur de tyrosyl synthétase, a été synthétisé par substitution nucléophile d'ordre 2 cyclisante (Schéma 29).¹¹³ L'aldéhyde **64**, synthétisé en cinq étapes à partir du L-arabinose, a été traité par l'hydroxylamine pour former l'oxime **65** qui cyclise spontanément en nitrone **66**, stable et cristalline. Le doublet libre de l'atome d'azote est assez nucléophile pour déplacer le groupement mésylate sans activation. L'hydroxylamine **67**, analogue du SB-219383, a ensuite été obtenue en trois étapes, suite à l'attaque nucléophile d'un énolate d'un dérivé de glycine sur la nitrone **66**.

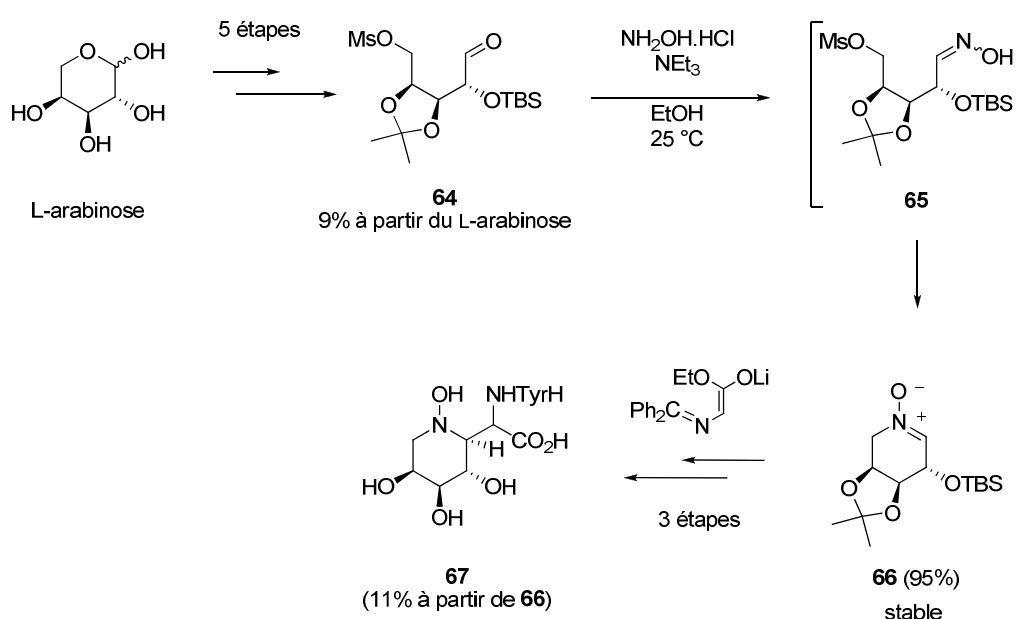


Schéma 29

L'équipe de A. Vasella a également utilisé une *N*-alkylation intramoléculaire d'oxime pour accéder à la nitrone **68** dérivée du L-fucose (Schéma 30).¹¹⁴ Le dérivé du 6-désoxyaltropyranose **69** a été obtenu en neuf étapes à partir d'un dérivé protégé du D-glucose **70**. La transformation de la fonction aldéhyde en fonction oxime a conduit à un mélange d'isomères *Z* et *E* de l'oxime protégée **71**. La tosylation de la fonction alcool restée libre a conduit aux oximes protégées **72** (*E/Z* = 85:15). La désilylation de la fonction oxime par une source de fluorure a ensuite conduit à l'oxime déprotégée non isolée qui a été directement mise en réaction avec l'hydroxylamine pour former **73**, transformé en nitrone **68** lors de la purification du mélange réactionnel sur gel de silice.

¹¹³ Berge, J. M.; Copley, C. B. C.; Eggleston, D. S.; Hamprecht, D. W.; Jarvest, R. L.; Mensah, L. M.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1811.

¹¹⁴ Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044.

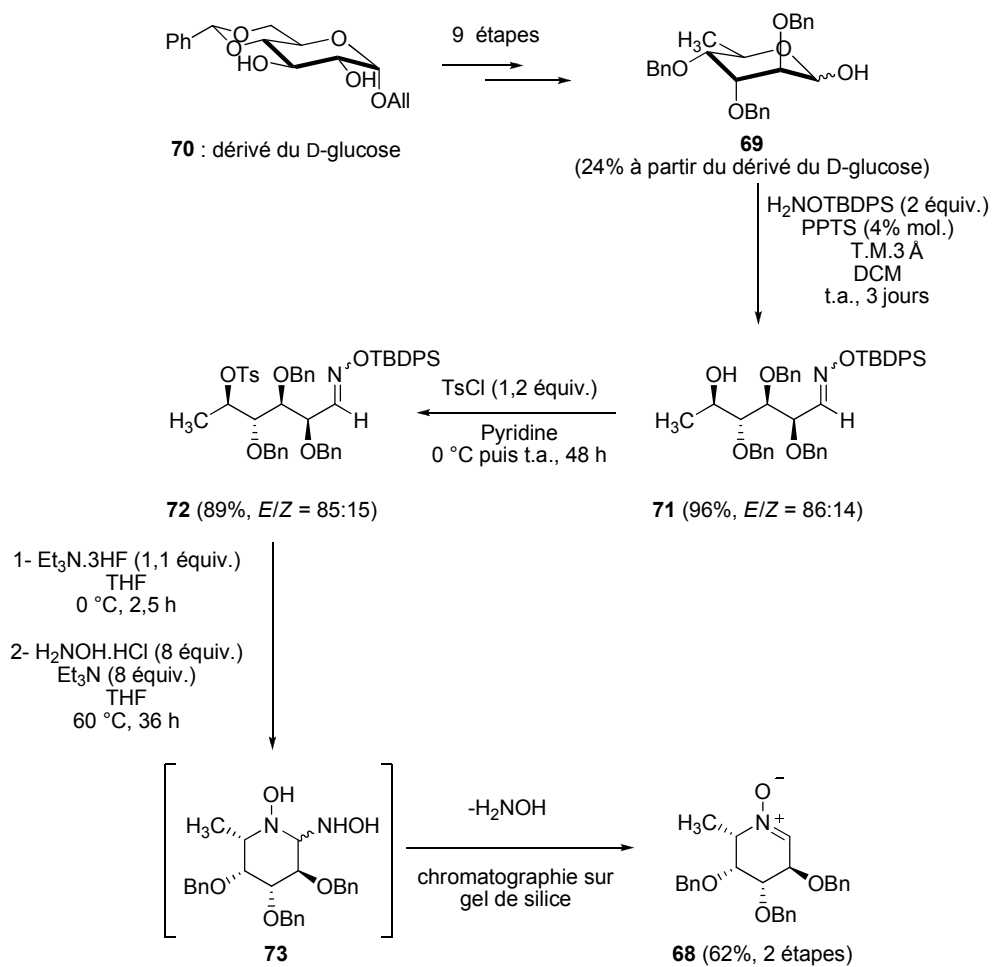
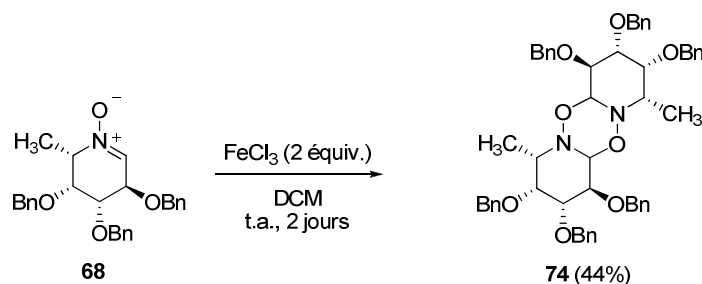


Schéma 30

L'aldonitron **68** n'est pas stable à température ambiante et conduit à un mélange complexe. En conditions acides, le dimère **74** a été formé (Schéma 31).

**Schéma 31**

En 2002, le groupe de Tamura a systématisé la méthode en proposant une désilylation d'oxime par une source de fluorure anhydre, le TBAT, qui permet d'obtenir des nitrones cycliques à 5 et à 6 chaînons en une seule étape, dans laquelle se succèdent la désilylation et la *N*-alkylation d'oxime par substitution nucléophile d'ordre 2 d'un mésylate (Schéma 32).¹¹⁵ Ainsi, les hémiacétals **75** et **76** ont été traités par un excès d'hydroxylamine *O*-silylée, en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique et d'un excès de desséchant, le sulfate de magnésium, au reflux du toluène. Les fonctions hydroxyles primaires des aldoximes **77** et **78** obtenues ont été sulfonylées pour accéder aux aldoximes **79** et **80** avec de bons rendements. La désilylation de l'atome d'oxygène de la fonction oxime par un fluorure permettant le déplacement du mésylate par le doublet libre de l'atome d'azote, les nitrones **81** et **82** ont été ainsi obtenues avec des rendements de 71 et 49% respectivement.

¹¹⁵ Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 8, 1344.

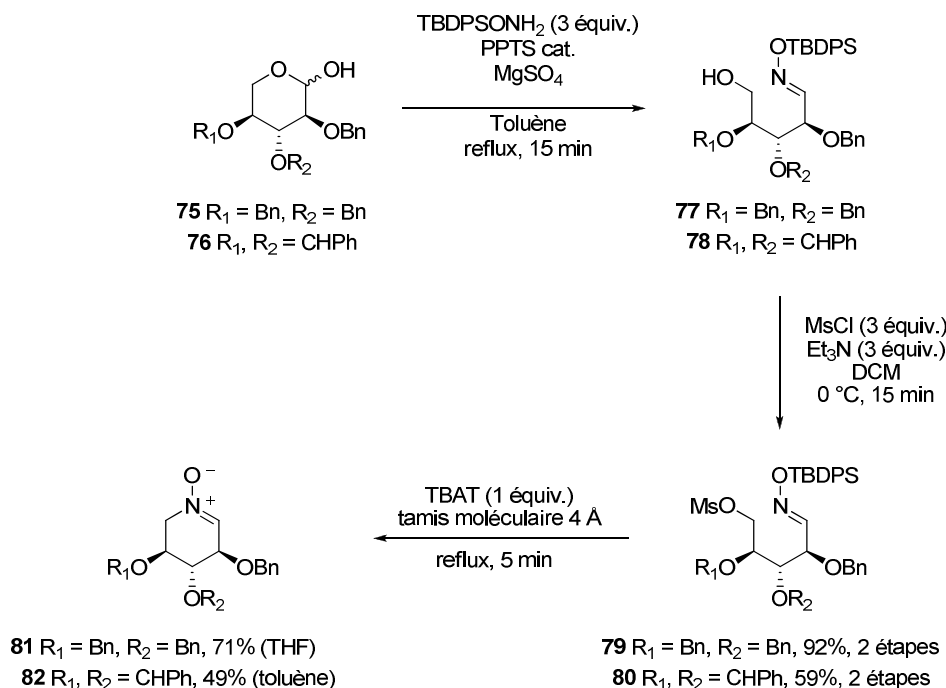


Schéma 32

Le diphenyltrifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) est un sel anhydre, non hygroscopique et soluble dans la plupart des solvants organiques (*Figure 18*). Il est moins nucléophile et moins basique que le TBAF. Il est souvent employé en remplacement du TBAF lorsque celui-ci donne de mauvais résultats.¹¹⁶

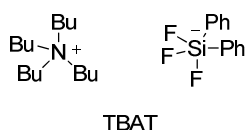


Figure 18

Ainsi, l'atome d'azote de l'oxime peut substituer un groupement partant de type sulfonate,^{111,109} halogénure,^{112,117} ou ouvrir un époxyde¹¹⁸ par un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 2. L'attaque sur une double ou triple liaison est aussi possible (voir *Annexe 1*). Un groupement électroattracteur ou l'intervention d'un électrophile seront en général nécessaires pour activer un alcène ou un alcyne. L'avantage de ces méthodes par rapport aux oxydations est leur régio- et stéréosélectivité.

¹¹⁶ Pilcher, A. S.; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 6901.

¹¹⁷ Gulla, M.; Bierer, L.; Redcliffe, L.; Schmidt, S.; Jäger, V. *Arkivoc* **2006**, vii, 76.

¹¹⁸ Markandu, J.; Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13165.

I.4 Synthèse de nitrones par addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonyle ou un alcyne

I.4.1 Addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonyle

Cette méthode, rendue très populaire par l'équipe de A. Dondoni pour la synthèse de nitrones acycliques,¹¹⁹ n'a pas été très souvent appliquée à la synthèse des nitrones cycliques.^{120,121}

La nitrone **83** a été préparée à partir de l'hydroxylamine **84** selon cette méthode (Schéma 33).¹²¹ L'aldéhyde masqué par un groupement acétal a été déprotégé en conditions acides puis a réagi avec la fonction hydroxylamine. La nitrone **83** étant instable, elle a été directement engagée dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire vers la synthèse de la (+)-solenopsin-A.

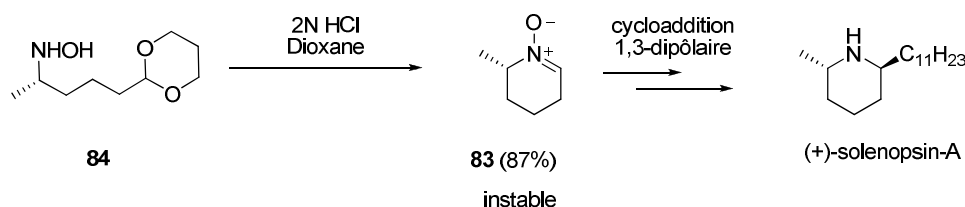


Schéma 33

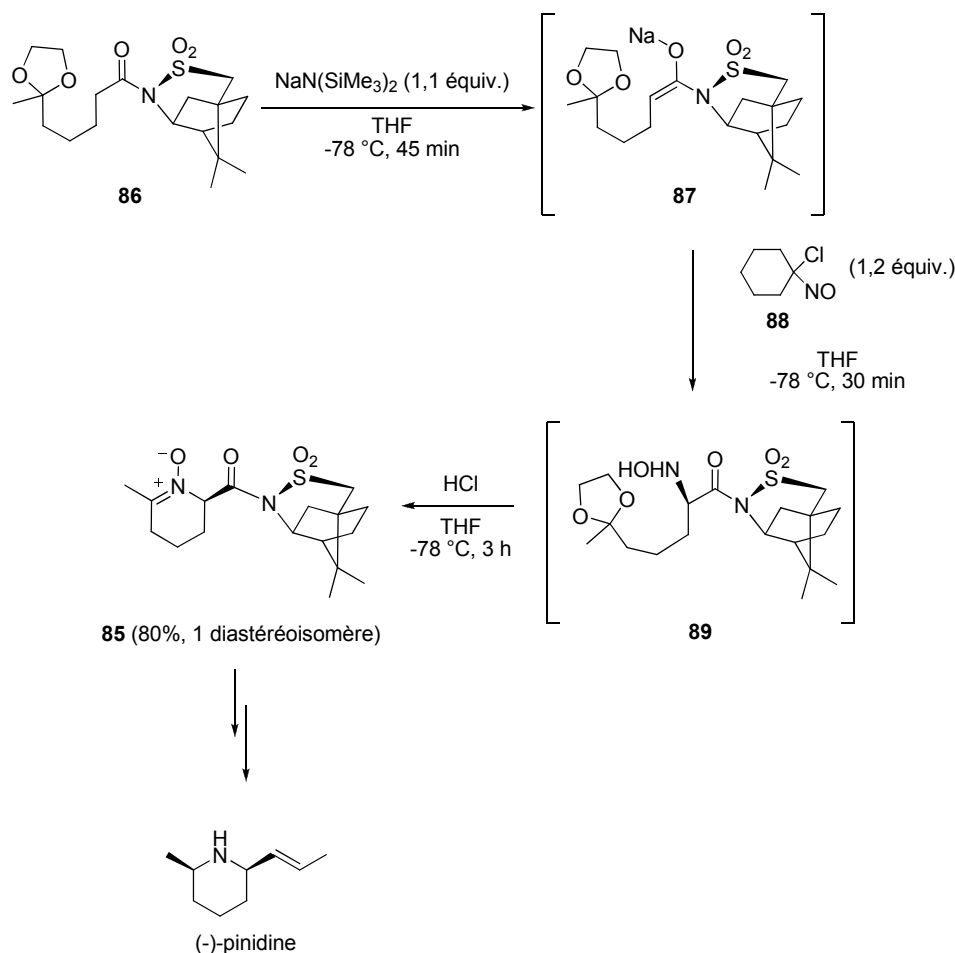
La nitrone **85** a pu être synthétisée à partir du *N*-acylsultame **86** (Schéma 34).¹²⁰ L'étape clé est une hydroxyamination électrophile d'Oppolzer.¹²² L'énolate de sodium **87** formé par réaction avec l'hexaméthylidisilamidure de sodium réagit avec le 1-chloro-1-nitrosocyclohexane (**88**) pour conduire à l'hydroxylamine **89**, qui s'additionne sur la fonction aldéhyde (libérée en conditions acides), pour former la nitrone **85**. La copule chirale camphresultamique permet d'induire une excellente diastéréosélectivité lors de la formation de l'hydroxylamine **89** qui conduira à la nitrone **85** optiquement pure. La (-)-pinidine a été synthétisée à partir de cette nitrone.

¹¹⁹ (a) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537. (b) Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275.

¹²⁰ Oppolzer, W.; Merifield, E. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 957.

¹²¹ (a) Chackalamannil, S.; Wang, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11203. (b) Eriksson, C.; Sjoedin, K.; Schlyter, F.; Hoegberg, H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *7*, 1074.

¹²² (a) Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 991. (b) Oppolzer, W.; Tamura, O.; Deerberg, J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1965.



Sch\u00e9ma 34

I.4.2 Addition d'une hydroxylamine sur un alcyne

Cette approche a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite par l'\u00e9quipe de A. B. Holmes.¹²³ Une version asym\u00e9trique utilisant une copule chirale camphresultamique a permis d'acc\u00e9der aux nitrones **90** et **91** (Sch\u00e9ma 35).¹²⁴ Les hydroxylamines **92** et **93** ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9es \u00e0 partir des *N*-acylsultames **94** et **95** gr\u00e2ce \u00e0 la m\u00e9thodologie d'hydroxyamination \u00e9lectrophile asym\u00e9trique d'Oppolzer.¹²² L'attaque du doublet libre de l'atome d'azote sur la fonction alcyne a conduit, apr\u00e8s isom\u00e9risation de la double liaison, aux nitrones **90** et **91** optiquement purs.

¹²³ (a) Holmes, A. B.; Smith, A. L.; Williams, S. F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1393. (b) Fox, M. E.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7421.

¹²⁴ (a) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4900. (b) Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1494.

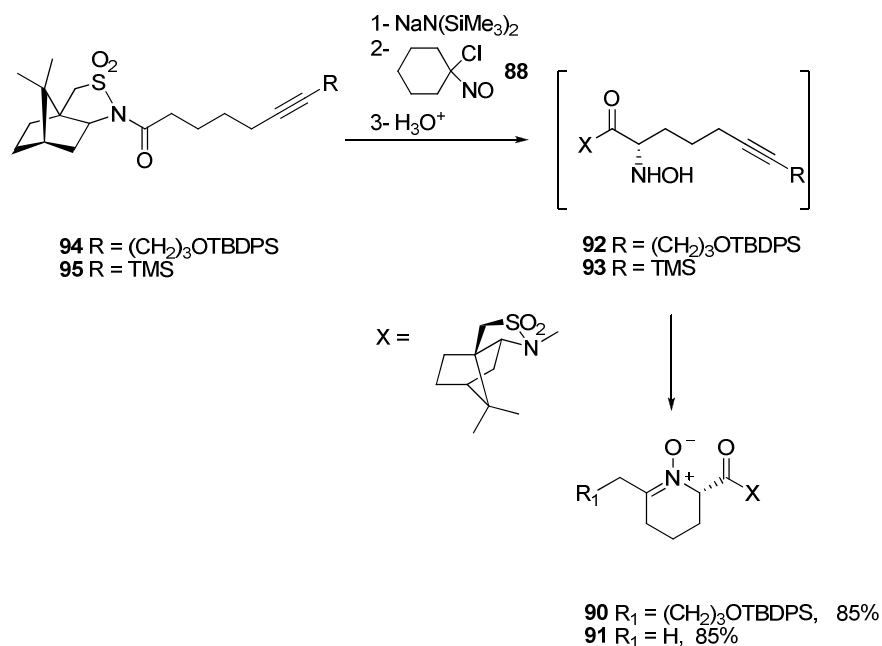


Schéma 35

De ce résumé des méthodes qui ont été employées pour préparer des nitrones, dans lequel nous avons particulièrement ciblé les exemples produisant des nitrones cycliques à six chaînons, on peut observer qu'avant nos travaux, une seule cétonitronne cyclique à six chaînons polyalcoylée avait été synthétisée.^{92a} Il s'agit de la nitronne **15** (Schéma 16) qui a été obtenue par oxydation non régiosélective d'un dérivé de la 1-désoxynojirimycine par le diméthylldioxirane (29% à partir de la DNJ). Les auteurs n'ont pas fait état d'une instabilité de cette nitronne, contrairement à ce qui a souvent été décrit pour des aldonitrones à six chaînons. Dans le chapitre suivant, nous présenterons nos propres résultats sur la synthèse de nouvelles cétonitrones cycliques à six chaînons par *N*-alkylation d'oximes.

II Le diiodure de samarium (SmI₂)

Le diiodure de samarium (SmI₂) est un réducteur par transfert mono-électronique. Son pouvoir réducteur doux ($E^\circ_{(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+})} = -1,33 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$),¹²⁵ allié à son oxophilie en fait un réactif très chimiosélectif. Il est connu depuis de nombreuses années¹²⁶ mais son utilisation en chimie organique est relativement récente. Au début des années 1980, H. B. Kagan a proposé une méthode simple de préparation (par réaction de samarium métallique avec du diiodoéthane, dans le THF) permettant son utilisation en synthèse organique et a montré son utilité dans de nombreuses réactions.^{127,128} Des variantes ont ensuite été proposées pour sa préparation à partir de diiode,^{129,130} d'iodoforme,¹³¹ de SmI₃ et samarium métal,¹²⁹ ou employant une activation par des ultrasons¹³¹ ou par des micro-ondes¹³².

Le diiodure de samarium est le plus souvent utilisé en solution dans le THF (des solutions commerciales existent). Le samarium III (jaune en solution dans le THF) est beaucoup plus stable que le samarium II (bleu en solution dans le THF) ce qui en fait un bon réducteur mais aussi un réactif sensible à l'oxygène de l'air. Il doit donc être conservé sous atmosphère inerte. L'ajout d'additifs au SmI₂ tels que l'eau, certains alcools ou des agents coordinants comme le HMPA ou le DMPU permet de moduler son pouvoir réducteur.¹³³

De nombreuses réactions de chimie organique ont été réalisées grâce au diiodure de samarium depuis les premiers travaux de H. B. Kagan, notamment par le groupe de G. A. Molander. Plusieurs revues ont été consacrées à son utilisation en synthèse.¹³⁴ Ici, nous nous focaliserons

¹²⁵ Shabangi, M.; Flowers, II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137.

¹²⁶ Matignon, C. A.; Caze, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, 8, 417.

¹²⁷ Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 5.

¹²⁸ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

¹²⁹ Imamoto, T.; Omo, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501.

¹³⁰ Curran, D. P.; Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9023.

¹³¹ (a) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775. (b) Teprovich Jr., J. A.; Antharjanam, S. P. K.; Prasad, E.; Pesciotta, E. N.; Flowers II, R. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015.

¹³² Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020.

¹³³ (a) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Topics in Organometallic Chemistry* **1999**, 2, 155. (b) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.

¹³⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140. (b) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, 32, 607. (c) Jung, D. Y.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019. (d) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 599. (e) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371. (f) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351. (g) Bradley, D.; Williams, G.; Blann, K.; Caddy, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 565. (h) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745. (i)

sur les premiers travaux de Kagan, montrant déjà un large panel de transformations de divers substrats organiques, puis nous présenterons les couplages réducteurs induits par SmI_2 impliquant des nitrones.

II.1 Premiers travaux de l'équipe de H. B. Kagan

Les premiers travaux de l'équipe de H. B. Kagan concernent la préparation du diiodure de samarium et ses propriétés en tant que réducteur en synthèse organique.

Les méthodes de préparation de SmI_2 connues à cette époque étaient difficiles à mettre en oeuvre.¹³⁵ Une méthode simple a été développée en mettant en réaction un excès de samarium métal et le 1,2-diiodoéthane dans le THF, et à température ambiante (Schéma 36).¹²⁷ Le diiodure de samarium est obtenu quantitativement en solution dans le THF. Compte tenu de sa faible solubilité dans ce solvant, des solutions 0,1 M sont en général préparées.

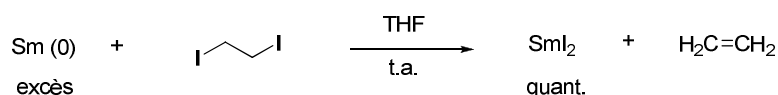
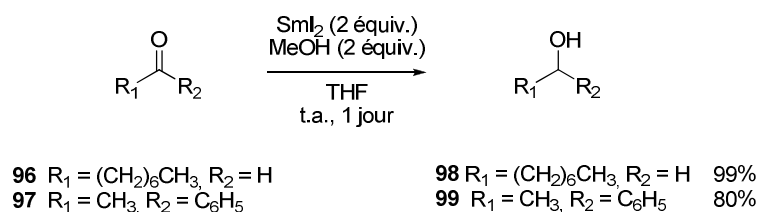


Schéma 36

Plusieurs types de transformations de composés organiques en présence du diiodure de samarium ont ensuite été identifiés.^{127,128}

II.1.1 Réduction des fonctions cétones et aldéhydes en présence d'une source de proton

Les aldéhydes aliphatiques et les cétones aromatiques sont réduits en alcools correspondants en présence de méthanol (Schéma 37).¹²⁷ L'octanal (**96**) et l'acétophénone (**97**) réagissent avec deux équivalents de SmI_2 à température ambiante, pour conduire aux alcools correspondants **98** et **99** avec de bons rendements.

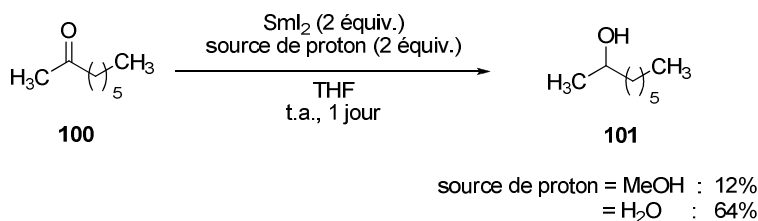


Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321. (j) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. (k) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.

¹³⁵ (a) Jantsch, G.; Skalla, N. *Z. Anorg. Chem.* **1930**, 193, 391. (b) Jantsch, G.; Skalla, N.; Jawurek, L. *Z. Anorg. Chem.* **1931**, 201, 207.

Schéma 37

La réduction des cétones aliphatiques, comme la 2-octanone (**100**) nécessite le remplacement du méthanol par l'eau pour obtenir l'alcool **101** avec un rendement correct (Schéma 38).¹²⁸

**Schéma 38**

Les auteurs ne donnent pas d'exemple concernant la réduction des aldéhydes aromatiques.

La fonction aldéhyde est plus réactive vis-à-vis de SmI_2 que la fonction cétone. En présence d'un mélange d'aldéhyde et de cétone, la réduction de l'aldéhyde est majoritaire.

II.1.2 Réduction des alcènes activés

Les doubles liaisons conjuguées sont réduites quantitativement sans toucher aux fonctions ester ou acide (Schéma 39, éq. 1).¹²⁷ L'acide cinnamique (**102**) et l'ester méthylique correspondant (**103**) conduisent à l'acide saturé **104** et à l'ester **105** avec un excellent rendement. Les exemples efficaces ne concernent que les alcènes très activés. L'alcool α,β -insaturé **106** n'est pas réactif dans les conditions décrites précédemment et l'aldéhyde α,β -insaturé **107** n'a conduit qu'à la formation de polymères (Schéma 39, éq. 1).¹²⁸ L'alcool insaturé **108** est obtenu lorsque la 3-méthyl cyclohexenone (**109**) est traitée par SmI_2 en présence de méthanol (Schéma 39, éq. 2).

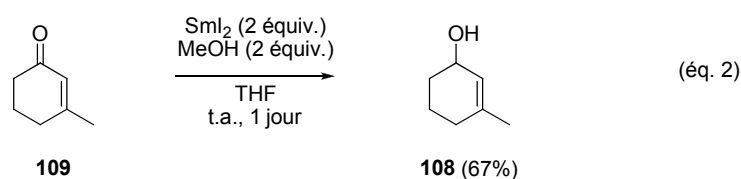
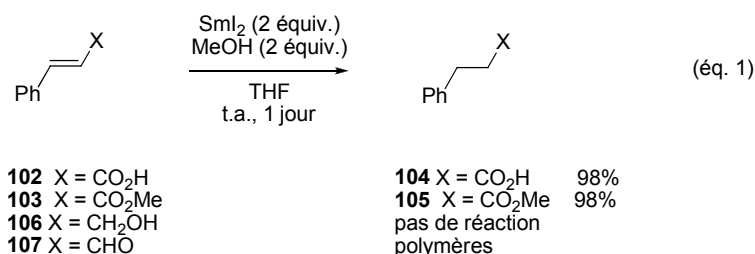


Schéma 39

II.1.3 Réduction des halogénures et tosylates

Les halogénures et tosylates d'alkyle peuvent être réduits par le diiodure de samarium même en l'absence de source de proton, mais à des températures plus élevées (Schéma 40). Les alcanes correspondants sont généralement obtenus sans formation de produits de couplage, sauf dans le cas des halogénures aromatiques. Ainsi, le 1-iododécane (**110**) est réduit en décane (**111**) alors que le bromure et le chlorure de benzyle (**112** et **113**) sont transformés en 1,2-diphényléthane (**114**). Le 1-iododécane (**110**) réagit plus rapidement que le 1-bromodécane (**115**) alors que le 1-chlorodécane (**116**) ne réagit pas. La même réaction peut avoir lieu en présence d'un tosylate, comme le dodecyltosylate (**117**).

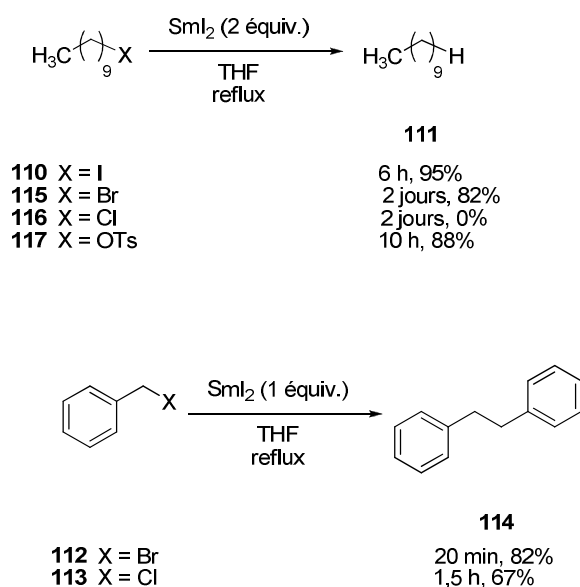


Schéma 40

II.1.4 Réactions de type Barbier

On distingue souvent deux types de protocoles utilisés pour conduire des réactions employant des organométalliques. Dans les conditions dites « de Grignard » le réactif organométallique est d'abord préparé (en général par réaction d'un halogénure organique avec un métal) puis le substrat avec lequel on souhaite le faire réagir est ajouté (Schéma 41, *éq. 1*). Dans les conditions dites « de Barbier » l'espèce organométallique est générée en présence du substrat avec lequel elle va réagir. Ainsi sont introduits simultanément un halogénure, un composé

carbonylé et un métal (*Schéma 41, éq. 2*). Ces conditions sont préférées dans le cas où l'espèce organométallique a une courte durée de vie.

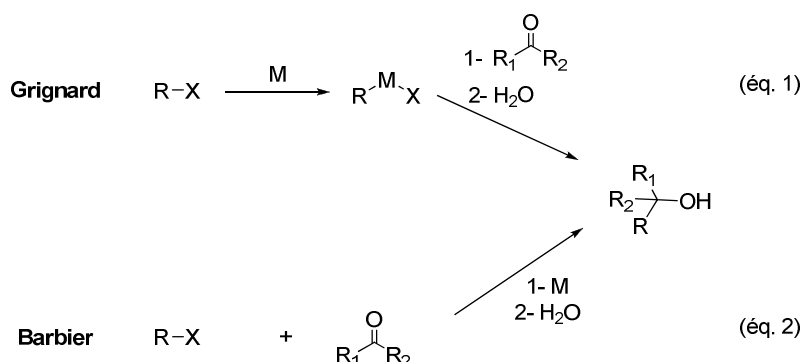


Schéma 41

La réaction entre la 2-octanone (**100**) et un halogénobutane ou un dérivé sulfonylé en présence de SmI₂ dans des conditions de Barbier conduit à l'alcool tertiaire **118** (*Schéma 42*, *Tableau 2*). L'ajout d'une quantité catalytique de fer (III) permet d'accélérer la réaction (*Tableau 2, entrée 2*).

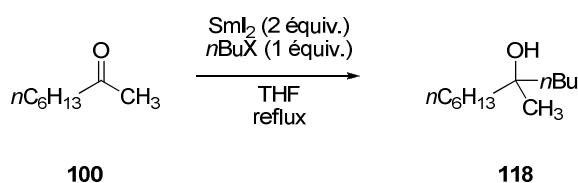


Schéma 42

Entrée	X	Durée (h)	118 (%)
1	I	8	76
2 ^a	I	3	73
3	Br	24	67
4	Cl	150	8
5	OTs	12	49
6	OMs	24	30

^a en présence de FeCl₃ (cat.)**Tableau 2**

Les aldéhydes ne sont pas de bons substrats pour cette réaction.¹²⁷ Par exemple, l'alcool secondaire **119**, provenant de la réaction de Barbier entre l'iodure de méthyle et l'aldéhyde **96**, est obtenu en faible quantité du fait de la formation de produits secondaires **98**, **120** et **121** provenant de la réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley (*Schéma 43, éq.1*). Par ailleurs, les

esters réagissent mal dans ces conditions réactionnelles comme le montre le faible rendement en alcool **120** obtenu à partir de l'ester **122** (Schéma 43, éq.2).

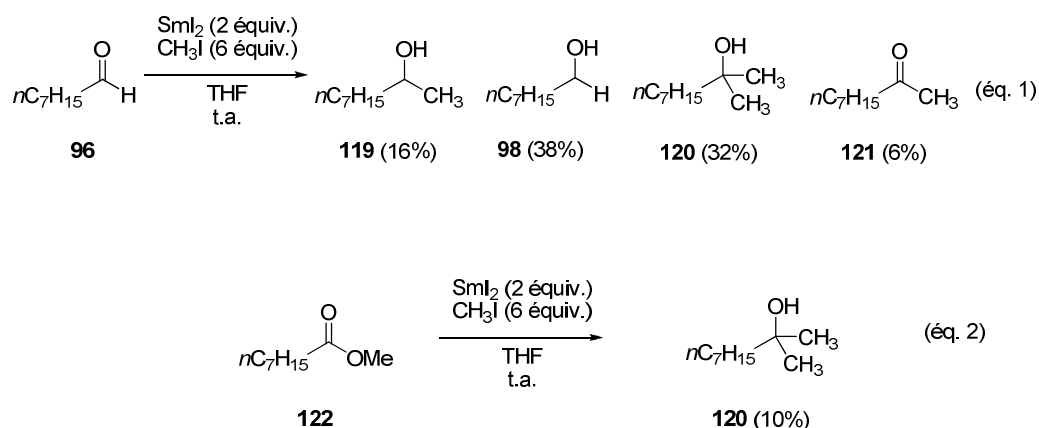
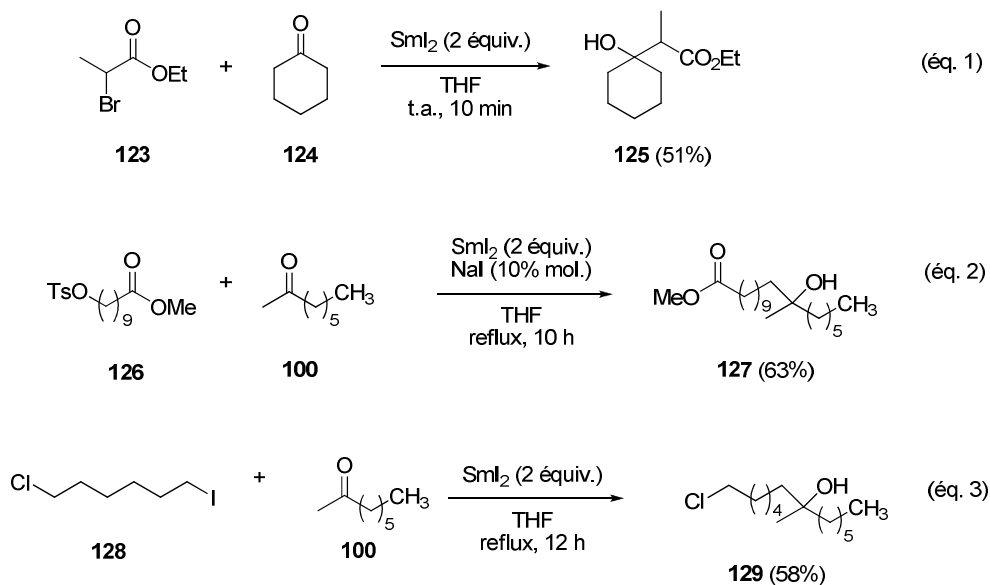


Schéma 43

II.1.5 Réactions de type Reformatsky

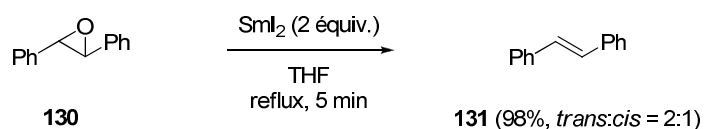
La réaction de Reformatsky est la formation d'un organométallique en α d'un ester et son attaque sur un groupement carbonyle (cétone ou aldéhyde).

Le 2-bromopropionate d'éthyle (**123**) réagit avec la cyclohexanone (**124**) pour conduire à l'alcool **125** dans une réaction de type Reformatsky induite par SmI_2 (Schéma 44, éq. 1). Le composé tosylé **126** réagit avec la 2-octanone (**100**) pour conduire à l'alcool **127** (Schéma 44, éq. 2). La différence de réactivité entre les différents halogénures d'alkyle permet d'observer de bonnes sélectivités lors de réactions avec des composés dihalogénés (Schéma 44, éq. 3). Ainsi, la réaction mettant en oeuvre le 1-iodo-6-chlorohexane (**128**) et la 2-octanone (**100**) ne conduit qu'à l'alcool **129** provenant de la réduction de la liaison carbone-iode. Les conditions réactionnelles douces des réactions en présence de SmI_2 permettent des réactions sélectives et l'utilisation de composés polyfonctionnalisés.

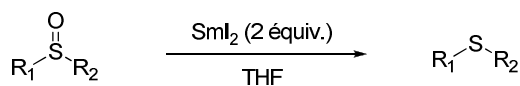
**Schéma 44**

II.1.6 Réduction des époxydes et sulfoxydes

L'époxyde **130** est désoxygéné en présence de SmI_2 pour conduire au stilbène (**131**) (*Schéma 45*).¹²⁸ La réaction a été exemplifiée avec des époxydes aromatiques ou cycliques.

**Schéma 45**

Les sulfoxydes aromatiques sont transformés en sulfures avec de bons rendements (*Schéma 46*, *Tableau 3*). Par contre, les oxydes de phosphines n'ont pas pu être désoxygénés.¹²⁸

**Schéma 46**

Entrée	R ₁	R ₂	Température	Durée	Rendement
1	Ph	Ph	t.a.	3 jours	88%
2	Ph	Ph	65 °C	2 h	90%
3	<i>p</i> -Tol	Et	65 °C	4 h	77%
4	Napht	Me	65 °C	1 h	90%

Tableau 3

II.1.7 Réactions de couplage pinacolique

Les réactions de couplage pinacolique (de composés carbonylés) ont lieu en conditions aprotiques contrairement aux réductions qui se déroulent en milieu protique (Schéma 47).¹³⁶ Les dérivés du benzaldéhyde pinacolisent en présence d'un équivalent de diiodure de samarium pour conduire aux diols correspondant avec des rendements supérieurs à 90%, sauf dans le cas où le cycle aromatique est substitué par un groupement acide carboxylique (66%) (Schéma 47, éq. 1). La réaction est très rapide mais n'est pas stéréosélective, les diols *erythro* et *threo* étant obtenus en mélange équimolaire. Aucune trace des produits de réduction n'est observée. Les groupements amine, nitrile, nitro et méthoxy sont parfaitement tolérés. Les cétones possèdent la même réactivité (Schéma 47, éq. 2). En présence de 1 équivalent de SmI₂, les cétones **100** et **97** conduisent aux diols bis-quaternaires **132** et **133** avec d'excellents rendements. Les cétones aromatiques réagissent beaucoup plus vite que les aliphatiques (0,5 minute contre 24 heures).

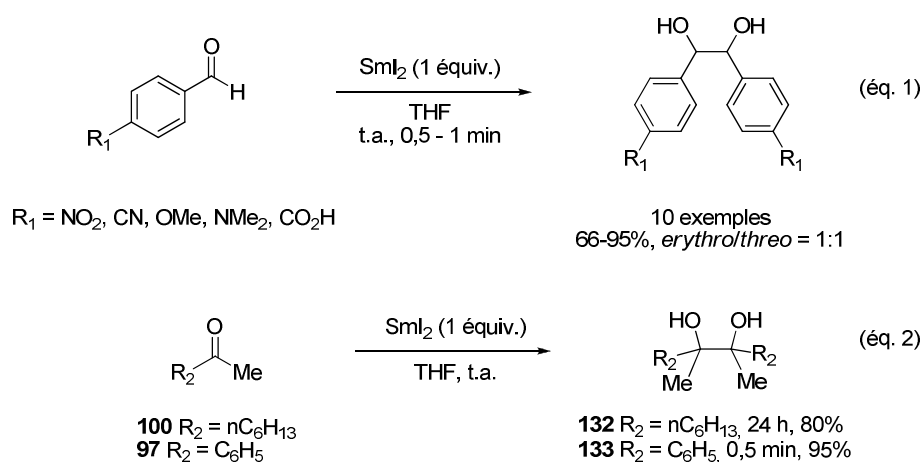


Schéma 47

II.1.8 Homocouplage des chlorures d'acides

L'homocouplage des chlorures d'acides, même substitués, conduit aux dicétones correspondantes (Schéma 48).¹³⁷ Le chlorure de *para*-chlorobenzoyl (**134**) est rapidement transformé en dicétone symétrique **135**, en présence de deux équivalents de SmI₂ à température ambiante (Schéma 48, éq. 1). Les effets électroniques des substituants sur le cycle aromatique ne semblent pas jouer de rôle sur l'efficacité de cette réaction, le chlorure de *para*-

¹³⁶ Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765.

¹³⁷ Girard, P.; Couffignal, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3959.

méthoxybenzoyl **136** ayant donné dans les mêmes conditions un rendement correct en dicétone **137** (69%).

Les chlorures d'acides aliphatiques, même encombrés, sont réactifs. Le chlorure de pivaloyl (**138**) conduit dans les mêmes conditions que précédemment à la dicétone **139** avec un rendement de 46% (Schéma 48, éq. 2).

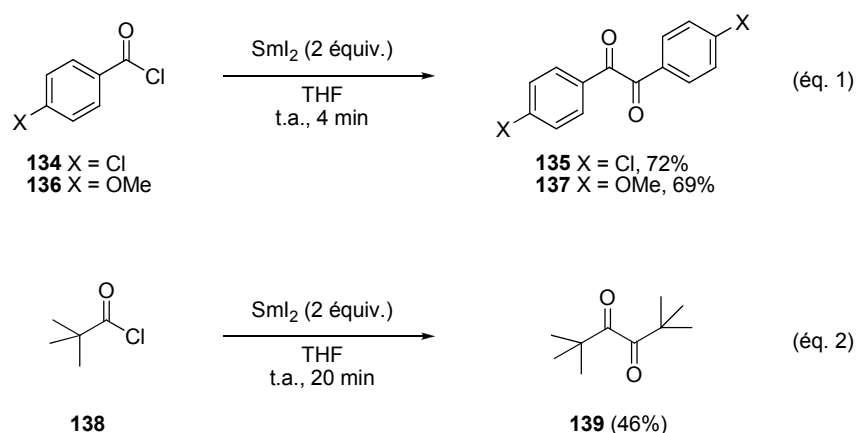


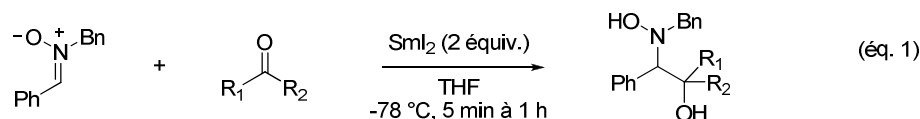
Schéma 48

II.2 Couplages réducteurs induits par SmI_2 impliquant des nitrones

En 2002, notre équipe décrivait les premiers couplages réducteurs induits par SmI_2 entre des aldéhydes ou des cétones et des nitrones,^{84a} et formulait l'hypothèse que dans ces couplages la réduction des nitrones par SmI_2 était plus rapide que la réduction des composés carbonylés.

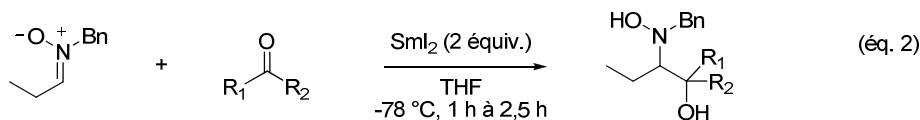
II.2.1 Premiers exemples de couplages réducteurs induits par SmI_2 entre la fonction nitrone et des cétones ou aldéhydes

Cette réaction s'est révélée rapide et chimiosélective, ne produisant aucune trace des produits d'homocouplage ou de réduction des substrats, sauf dans le cas où des aldéhydes aromatiques sont employés (leur pinacolisation est alors une réaction secondaire). Les aldonitrones aromatiques ou aliphatiques réagissent avec les cétones et les aldéhydes aliphatiques pour conduire aux produits de couplage croisé, soit des *N*-hydroxyamino alcools vicinaux (Schéma 49). Les aldonitrones aromatiques (Schéma 49, éq.1) réagissent plus rapidement que les aliphatiques (Schéma 49, éq. 2).



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H, Alk, Ar}$

5 exemples
75 à 99%, d.r. = 1:1 à 7:3



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H, Alk, Ar}$

4 exemples
69 à 92%, d.r. = 1:1 à 3:2

Schéma 49

La formation de *N*-hydroxyamino alcools bis quaternaires **141-143** est aussi possible à partir de la cétonitronne **144** par exemple (Schéma 50). Cette réaction est donc applicable à une large variété de substrats; elle permet notamment la création de centres quaternaires avec d'excellents rendements.

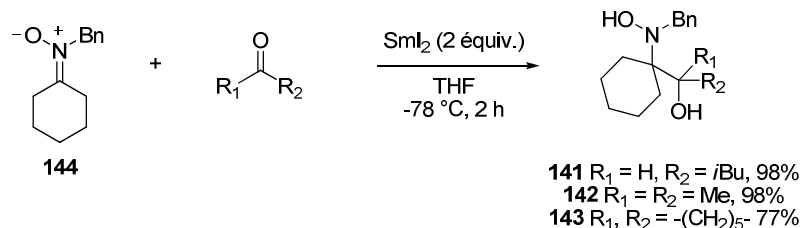


Schéma 50

Dans le cas où une fonction aldéhyde et une fonction cétone sont présentes dans le substrat carbonyle (**145**), l'aldéhyde s'est révélé plus réactif que la cétone et aucun produit de couplage intramoléculaire entre les fonctions cétone et aldéhyde n'a été observé (Schéma 51). Les *N*-hydroxylamines **146** et **147** ont été obtenues par couplage réducteur entre les nitrones **148** et **149** et la fonction aldéhyde du substrat carbonyle **145**.

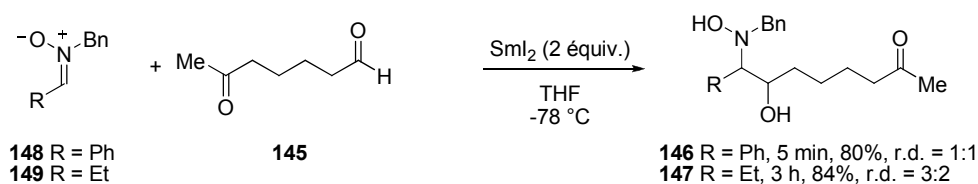


Schéma 51

La présence d'une source de protons, comme une fonction alcool dans les réactants ne nuit pas à l'efficacité de la réaction. Ainsi, aucun produit de réduction n'a été observé lors du couplage de la nitronne hydroxylée **150** avec l'isovaléraldéhyde (**151**) (Schéma 52). La *N*-hydroxylamine **152**, produit du couplage réducteur entre la nitronne **150** et l'isovaléraldéhyde (**151**) a été obtenue avec un bon rendement. Ceci contraste avec ce qui a été décrit par H. B. Kagan dans le cas des pinacolisations d'aldéhydes et cétones dans lesquelles la présence de sources de protons dans le milieu réactionnel favorise la réduction en alcool par rapport au couplage pinacolique (Schéma 47, éq. 1).¹³⁶

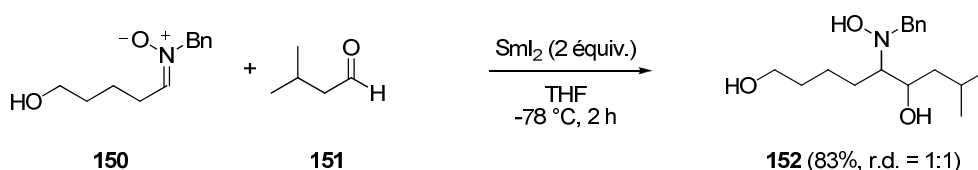


Schéma 52

L'ensemble des résultats obtenus lors de l'étude de cette réaction ont conduit notre équipe à formuler l'hypothèse que les nitrones sont réduites par SmI₂ en équivalent azoté d'un anion radical cétyle **VII** (Schéma 53). Cette espèce possédant un carbone nucléophile en α de l'azote, il s'agirait d'une inversion de la polarité (*umpolung*) de la fonction nitronne. Cet intermédiaire radicalaire C-nucléophile s'additionnerait ensuite sur les fonctions carbonyles (intermédiaire **VIII**) puis une deuxième réduction par SmI₂ conduirait à un dianion **IX** qui, après hydrolyse, fournirait les *N*-hydroxyamino alcools **X**. Une addition nucléophile anionique peut aussi être envisagée, nous y reviendrons dans quelques lignes.

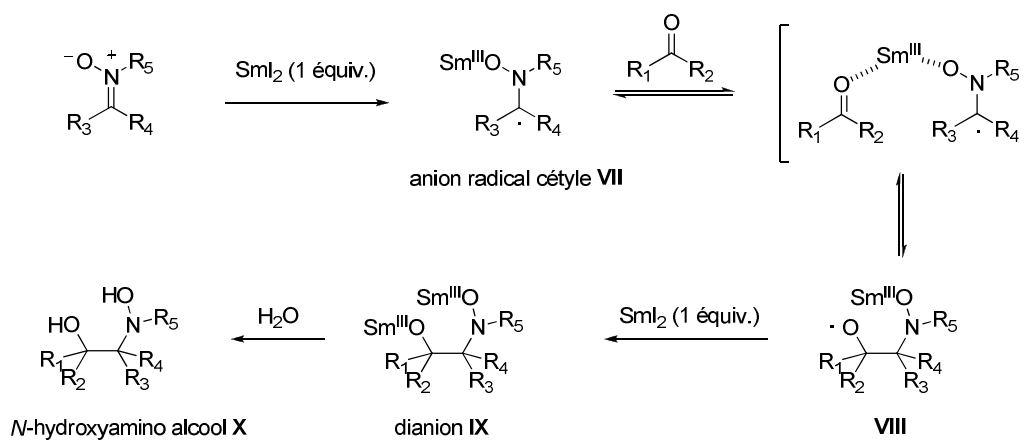


Schéma 53

Plusieurs expériences ont mené à cette conclusion. D'une part, le *N*-oxide de la *N*-benzylidène benzylamine (**148**) dimérise en présence de SmI₂ (conduisant à l'hydroxylamine vicinale **153**), démontrant que la nitronne est réduite par SmI₂ (Schéma 54).¹³⁸

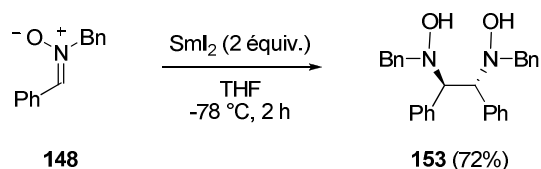


Schéma 54

D'autre part, la réaction des nitrones **148** et **149** avec le cétoaldéhyde **145** n'a pas fourni de produit de couplage intramoléculaire entre l'aldéhyde et la cétone, ce qui suggère que la fonction nitronne est la première à être réduite (Schéma 51).

Cependant, ce mécanisme n'est pas encore totalement compris. Dans certains cas, un mécanisme anionique pourrait être impliqué selon lequel l'anion radical cétyle **VII** serait réduit en organosamarien **XI** (Schéma 55). L'addition de cette espèce nucléophile sur un électrophile conduirait au dianion **IX** qui fournirait lui aussi l'hydroxyamino alcool **X** après hydrolyse.

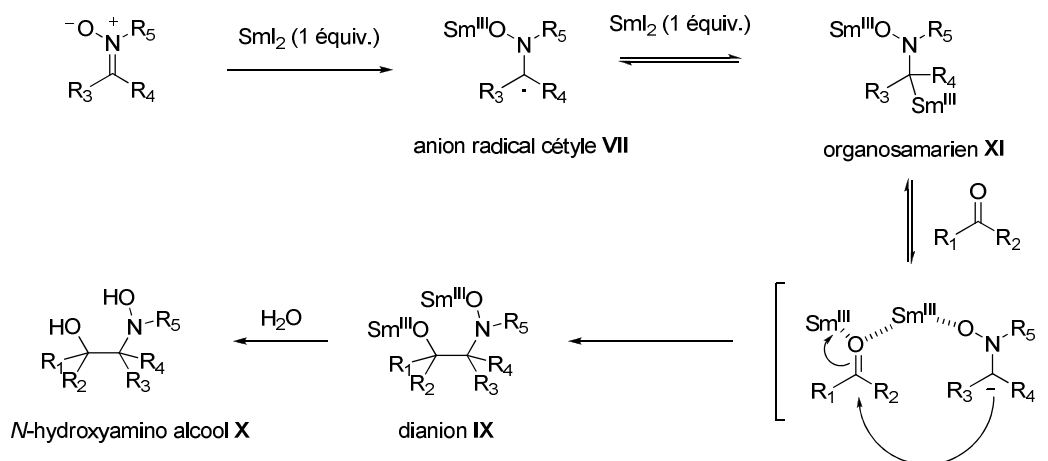


Schéma 55

Dans les deux cas, il est possible d'imaginer toute une gamme d'électrophiles capables de réagir avec l'espèce azanucléophile créée, qu'elle soit de nature radicalaire (anion radical

¹³⁸ G. Masson, *Thèse de Doctorat*, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2003.

cétyle **VII**) ou anionique (organosamarien **XI**). Différents électrophiles ont été mis en réaction avec des nitrones pour réaliser des couplages réducteurs induits par SmI₂.

II.2.2 Couplages réducteurs induits par SmI₂ entre la fonction nitrone et d'autres électrophiles

II.2.2.1 Esters et amides α,β -insaturés

En 2003, notre équipe a montré que la réaction de couplage réducteur de nitrones avec des alcènes activés (comme les esters α,β -insaturés) conduisait à des dérivés de γ -amino acides.^{84b} Les premiers essais ont été réalisés dans les conditions décrites précédemment pour les couplages nitrones / composés carbonyles (*Schéma 56*).

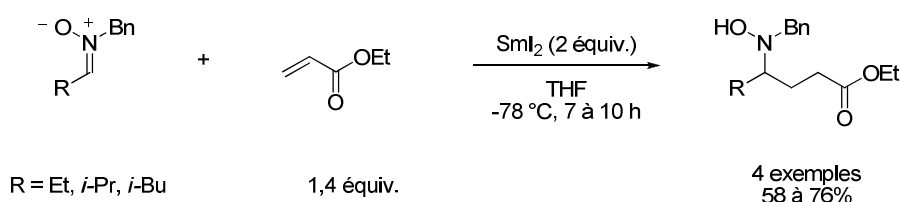
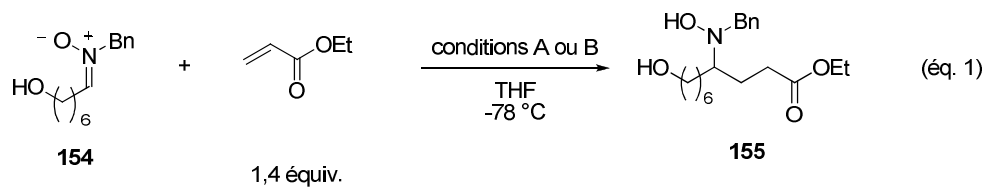
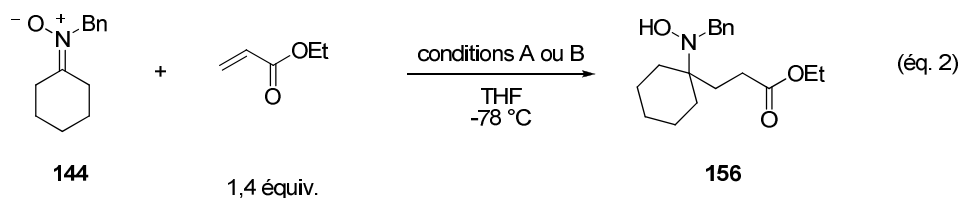


Schéma 56

L'ajout d'eau et d'un excès de SmI₂ dans les mélanges réactionnels ont permis d'accélérer les réactions et d'augmenter leur rendement (*Schéma 57*). L'ajout d'additifs dans les réactions avec le diiodure de samarium est bien documenté.¹³³ Par exemple, tandis qu'en présence de deux équivalents de SmI₂, la nitrone **154** réagit avec l'acrylate d'éthyle pour conduire à l'hydroxylamine **155** avec 60% de rendement en 7 h, l'ajout d'un équivalent supplémentaire de SmI₂ et de huit équivalents d'eau permet d'augmenter le rendement à 73% et de diminuer le temps de réaction à 1 heure (*Schéma 57*, *éq. 1*). Le même effet est observé lorsque la cétonitrone **144** est mise en réaction avec l'acrylate d'éthyle en présence de SmI₂ pour fournir la *N*-hydroxylamine **156** (*Schéma 57*, *éq. 2*).



Conditions A : 7 h, 60%
Conditions B : 1 h, 73%



Conditions A : 96 h, 45%
Conditions B : 8 h, 55%

Conditions A : Sml_2 (2 équiv.)
Conditions B : Sml_2 (3 équiv.), H_2O (8 équiv.)

Schéma 57

La nitrone **157** peut réagir avec les acrylates α ou β -substitués **158** et **159** pour conduire aux hydroxylamines **160** ou **161** avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 58, éq. 1). La même nitrone **157** réagit avec les propiolates d'alkyle (Schéma 58, éq. 2). Les *N*-hydroxylamines **162** et **163** d'isométrie *E* ont été les seules isolées. Dans le cas des esters β,β -disubstitués, le seul produit observé est la *N*-hydroxylamine **164** provenant de la réduction de la nitrone de départ, l'addition sur le β,β -diméthylacrylate d'éthyle ne se faisant pas (Schéma 58, éq. 3).

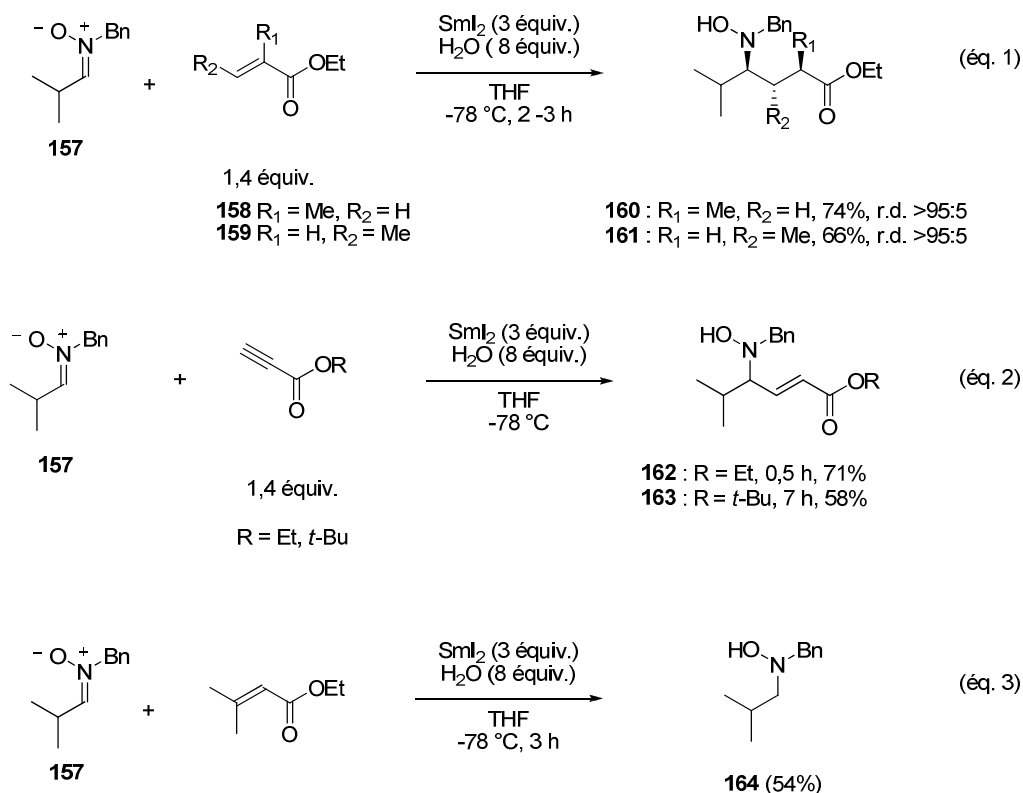


Schéma 58

En parallèle de ces travaux, l'équipe de T. Skrydstrup a aussi décrit le couplage réducteur induit par SmI₂ de nitrones avec des acrylates d'alkyle, ainsi qu'avec des amides (Schéma 59).¹³⁹

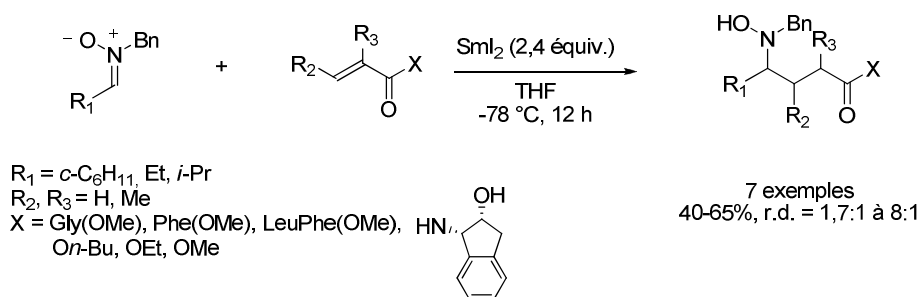


Schéma 59

II.2.2.2 Imines

L'équipe de M. H. Xu a décrit le couplage entre la fonction nitrone et des *N*-tert-butanesulfinyle imines, permettant l'accès à des diamines vicinales non symétriques

¹³⁹ Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 229.

énantiopures, de configuration relative *anti* (Schéma 60).¹⁴⁰ La réaction fonctionne bien dans les cas où des nitrones C-aliphatiques sont couplées avec des sulfinimines C-aromatiques. L'introduction de *tert*-butanol comme source de proton dans les mélanges réactionnels est essentielle pour obtenir de bons rendements. Il s'agit du premier exemple de couplage croisé entre deux espèces dérivées d'iminés avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités.¹⁴¹

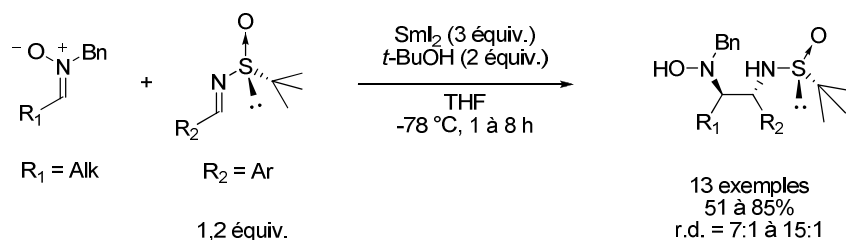


Schéma 60

Les auteurs ont postulé un mécanisme selon lequel la fonction nitrone serait réduite par 2 équivalents de SmI_2 en dianion α -azanucléophile qui s'additionnerait sur la liaison $\text{C}=\text{N}$ des imines (Schéma 61). La face *Re* de la liaison $\text{C}=\text{N}$ des imines de configuration *R* est encombrée par le groupement *tert*-butyle et la nitrone approche donc préférentiellement par la face *Si*. Le contrôle de la sélectivité se ferait grâce à la chélation du samarium par les atomes d'oxygène de la nitrone et du groupement sulfinyle, et par une répulsion stérique entre les groupements R_1 et R_2 (Schéma 61).

¹⁴⁰ Zhong, Y.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3953.

¹⁴¹ Pour un exemple de couplage croisé non stéréosélectif entre deux espèces de type imines voir : Shimizu, M.; Suzuki, I.; Makino, H. *Synlett* **2003**, 1635.

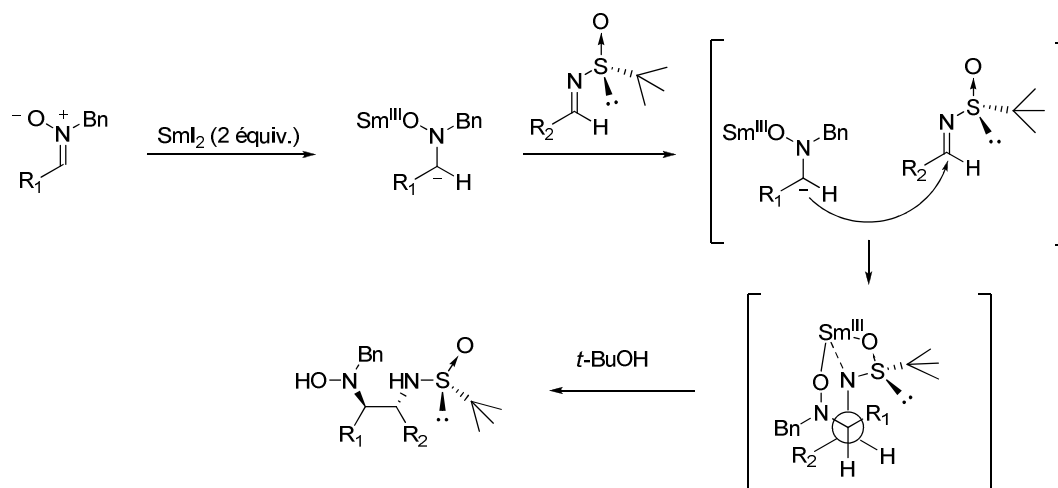


Schéma 61

La transformation des produits en diamines (en trois étapes) est facile et mène aux diamines vicinales optiquement pures (Schéma 62). Ainsi, la *N*-hydroxylamine **165** a conduit à la diamine vicinale **166** avec un bon rendement et un excès énantiomérique excellent.

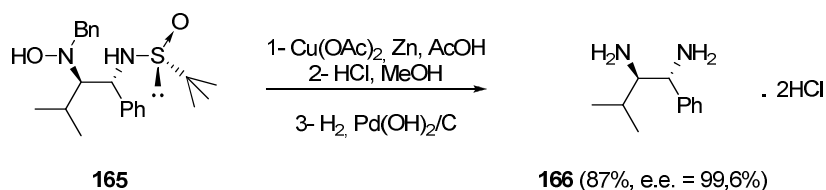


Schéma 62

Il faut noter que le couplage réducteur entre des *N-tert*-butanesulfinylimines et des aldéhydes a été décrit par les mêmes auteurs et a conduit aux amino alcools vicinaux de configuration relative *syn*.¹⁴²

II.2.2.3 Nitrones

Le couplage pinacolique intramoléculaire entre deux fonctions nitrones a été décrit par T. Skrydstrup et coll.¹⁴³ Il permet d'accéder à des bis-*N*-hydroxylamines vicinales cycliques avec une bonne sélectivité en faveur des composés *cis* (Schéma 63). Ainsi, la dinitrone **167**, en

¹⁴² (a) Zhong, Y.-W.; Dong, Y.-Z.; Fang, K.; Izumi, K.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11956. (b) Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3307. (c) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-X. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831.

¹⁴³ Ebran, J.-P.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5402.

présence de SmI_2 et de méthanol à 0 °C a cyclisé en bis-*N*-hydroxylamine *cis*-**168** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité. On notera que la réaction n'a pas lieu à -78 °C et n'est pas améliorée par la présence d'eau, de *tert*-butanol ou de HMPA. Cette méthode est efficace avec des aldonitrones et des cétonitrones aromatiques comme aliphatiques.

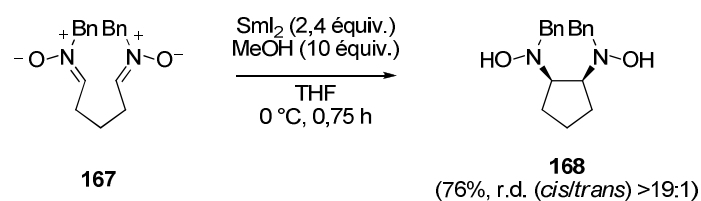


Schéma 63

La formation d'hétérocyclopentanes ou de cyclobutanes et cyclohexanes est aussi possible (Schéma 64). Les cyclopentanes sont obtenus avec les meilleurs rendements. En employant un excès de SmI_2 et en traitant les produits de couplage par le phosgène, les auteurs ont isolé directement des carbamates cycliques.

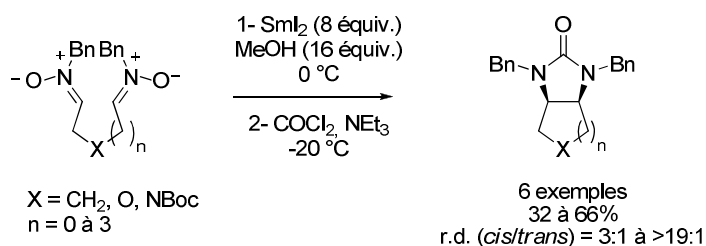


Schéma 64

La formation majoritaire des isomères *cis* a été expliquée par un état de transition chélaté impliquant un atome de samarium (III) et les deux atomes d'oxygène d'un radical anion et d'une fonction nitron (Figure 19).

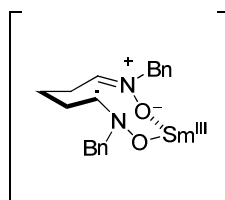


Figure 19

Enfin, l'équipe de J. L. Chiara a décrit un couplage réducteur induit par SmI_2 entre une fonction nitronne et une fonction phthalimide.¹⁴⁴ Dans ce cas, il semble que la fonction phthalimide soit réduite en premier.

II.2.3 Versions asymétriques des couplages réducteurs impliquant des nitrones

Les premiers exemples de couplage réducteur entre une nitronne chirale et un acrylate d'alkyle ont été décrits en 2003 (Schéma 65).^{84b} La nitronne **169**, dérivée du D-mannose, a été couplée avec l'acrylate d'éthyle en présence de SmI_2 pour conduire à l'hydroxylamine **170** avec un rapport diastéréoisomérique de 75:25 (Schéma 65, éq. 1). De la même manière, la nitronne **171** dérivée du D-glycéraldéhyde a réagi avec l'acrylate de méthyle pour conduire à l'hydroxylamine **172** ayant un rapport diastéréoisomérique de 85:15, en faveur du produit de configuration relative *anti* (Schéma 65, éq. 2).^{84b}

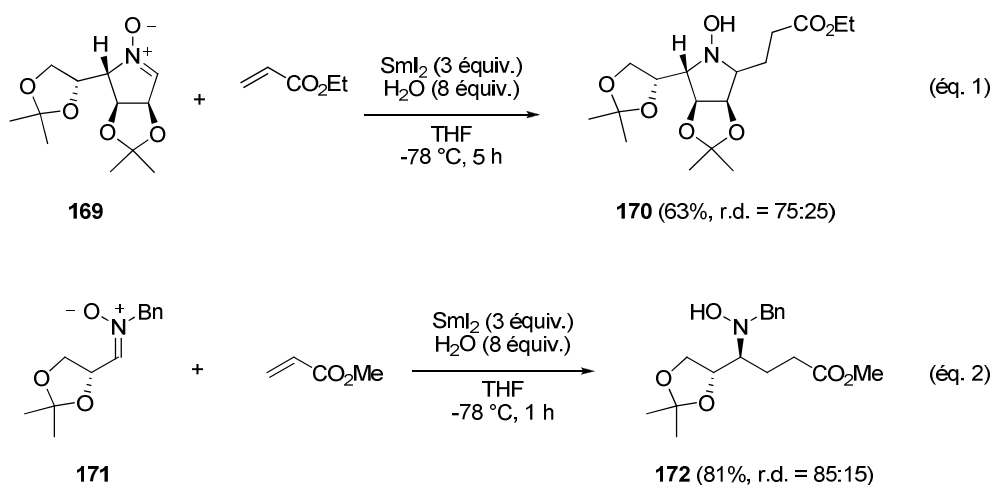


Schéma 65

Un couplage réducteur chimio- et diastéréosélectif entre des nitrones aromatiques chirales complexées par du chrome et des composés carbonylés a donné accès à des dérivés de β -amino alcools énantio-purs (Schéma 66).¹⁴⁵ Les excellentes énantiosélectivités observées ont été induites par la chiralité planaire des complexes de chrome tricarbonyle (couplages diastéréosélectifs) qui ont ensuite été facilement décomplexés. Les partenaires carbonylés peuvent être des cétones ou des aldéhydes. Par exemple, la nitronne **173** permet d'accéder à

¹⁴⁴ Vacas, T.; Alvarez, E.; Chiara, J. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5445.

¹⁴⁵ Chavarot, M.; Rivard, M.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Py, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2330.

l'hydroxylamine **174** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La décomplexation du chrome dans la pyridine à reflux fournit un seul énantiomère de l'hydroxylamine **175**.

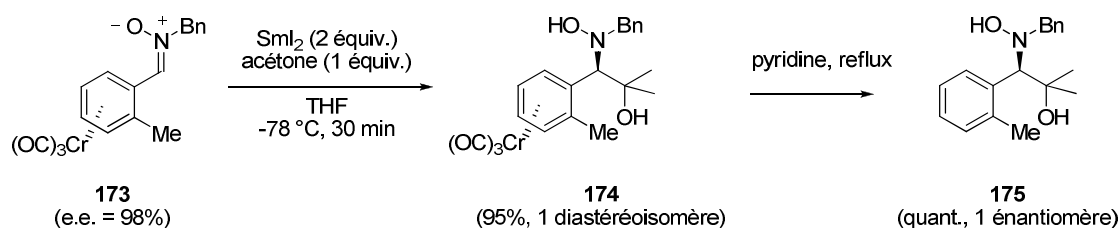


Schéma 66

Par ailleurs, notre équipe a étudié l'influence de divers auxiliaires chiraux sur l'atome d'azote de la nitron pour induire des diastéréosélectivités lors du couplage croisé entre les nitrones aliphatiques **176-178** (dans le cas des nitrones aromatiques, des produits d'homocouplage ont été observés) et l'acrylate d'éthyle (Schéma 67).^{84b} Les *N*-hydroxylamines correspondantes **179-181** ont été obtenues avec un bon rendement et des diastéréosélectivités moyennes à excellentes.

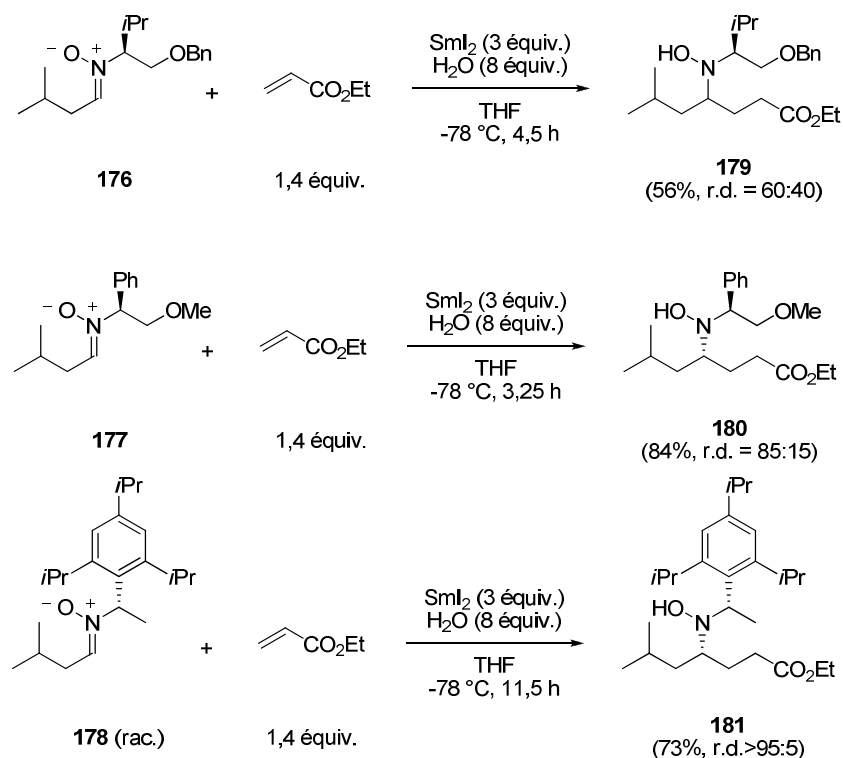


Schéma 67

En particulier, lorsque l'auxiliaire chiral utilisé est un dérivé du stérical[®],¹⁴⁶ des γ -aminoesters et γ -lactames très énantioenrichis ont été obtenus (Schéma 68).¹⁴⁷ A partir des nitrones énantiopures **178** et **182-185**, un seul diastéréoisomère des *N*-hydroxylamines **181** et **186-189** attendues a été obtenu, avec d'excellents rendements compris entre 71 et 94%.

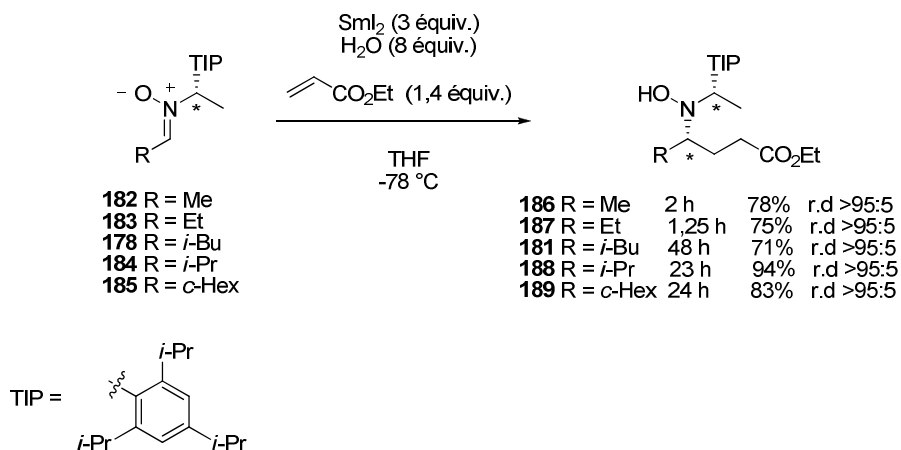


Schéma 68

Cependant, l'encombrement stérique de l'auxiliaire chiral est incompatible avec l'emploi de substrats encombrés ou de nitrones *C*-aromatiques. Ainsi, dans le cas de la nitrone **190** dérivée du pivalaldéhyde, l'imine conjuguée **191**, issue de la déshydratation de la *N*-hydroxylamine provenant du couplage réducteur, a été obtenue avec 30% de rendement mais le produit attendu n'a pas été isolé (Schéma 69, éq. 1). Dans le cas du couplage réducteur entre la nitrone **192** et l'acrylate d'éthyle, seule la *N*-hydroxylamine **193** provenant de la réduction de la nitrone **192** par SmI₂ a été isolée (Schéma 69, éq. 2).

¹⁴⁶ Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2707.

¹⁴⁷ Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 485.

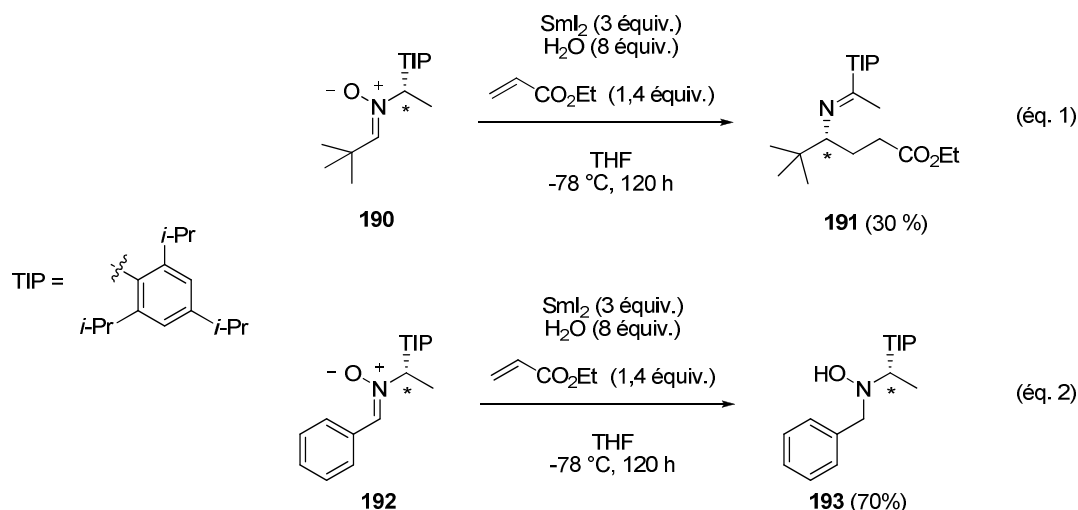


Schéma 69

L'équipe de T. Skrydstrup a aussi développé la synthèse asymétrique de dérivés de γ -amino acides par couplage réducteur entre des nitrones *N*-substituées par des auxiliaires chiraux et des acrylates d'alkyle (Schéma 70).¹⁴⁸ Des auxiliaires chiraux dérivés de sucres ont été employés et ont permis un excellent contrôle diastéréoisomérique. Selon la configuration du centre C-2 du sucre, un ou l'autre des deux diastéréoisomères est majoritaire. Ainsi, les nitrones *N*-substituées par un dérivé du D-mannose conduisent à un diastéréoisomère (Schéma 70, *éq. 1*) alors que celles *N*-substituées par un dérivé du 5-désoxy-D-ribofuranose donnent accès au diastéréoisomère inverse (Schéma 70, *éq. 2*). Il a été proposé que le samarium lié à l'oxygène de la nitron soit complexé par l'oxygène en C-2 du sucre ce qui encombrerait une des faces, et induirait la diastéréosélectivité observée. Les auxiliaires chiraux dérivés de sucres sont en équilibre (forme ouverte/fermée). Tandis que dans les nitrones de départ seule la forme fermée est détectée, cet équilibre est fortement déplacé vers la forme ouverte dans les produits, et ainsi de nouvelles nitrones sont isolées comme produits de couplage, à la place des *N*-hydroxylamines attendues.

¹⁴⁸ Johannesen, S. A.; Albu, S.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1962.

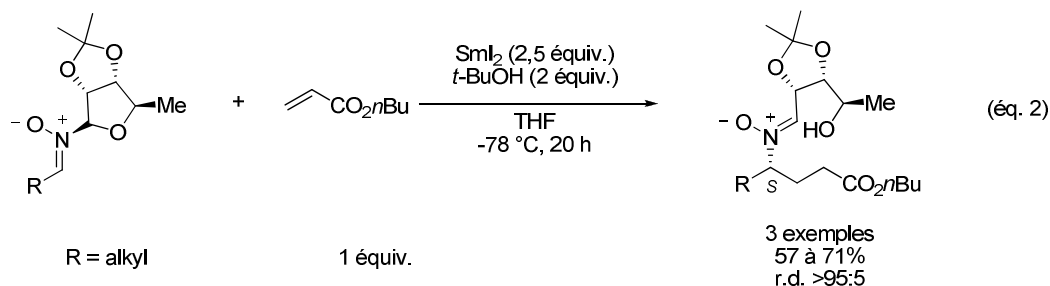
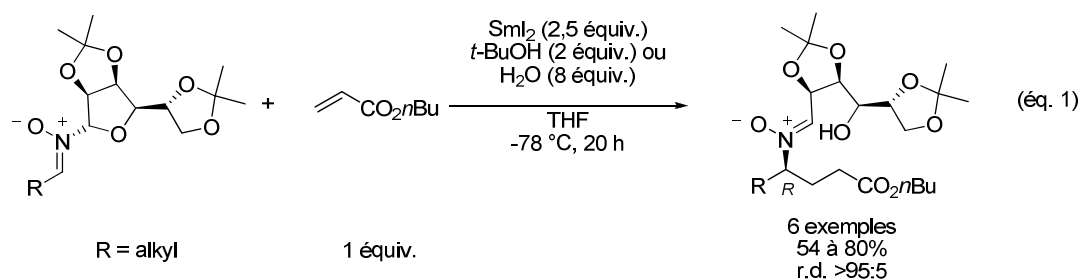


Schéma 70

Cette méthode présente plusieurs intérêts : les auxiliaires chiraux sont obtenus facilement à partir de sucres et ils sont enlevés par une simple hydrolyse acide.

II.2.4 Application à la synthèse de composés d'intérêt biologique

Le couplage réducteur de nitrones avec des esters α,β -insaturés induit par SmI_2 a trouvé son utilité dans la synthèse de composés d'intérêt biologique.

Le *S*-vigabatrin (inhibiteur de la GABA amino transférase) a été synthétisé formellement à partir de la nitron **171** dérivée du D-glycéraldéhyde (Schéma 71).¹⁴⁹ Le couplage réducteur entre la nitron **171** et l'acrylate de méthyle en présence de SmI_2 a conduit à la *N*-hydroxylamine **172** avec un bon rendement et un bon rapport diastéréoisomérique en faveur du diastéréoisomère *anti*. Le diastéréoisomère majoritaire de l'hydroxylamine **172** a ensuite été réduit en amine, dont l'atome d'azote a été protégé par un groupement carbamate pour conduire à l'amine **196**, intermédiaire connu d'une synthèse du *S*-vigabatrin (Schéma 71).¹⁵⁰

¹⁴⁹ Masson, G.; Zeghida, W.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 1527.

¹⁵⁰ Alcon, M.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2967.

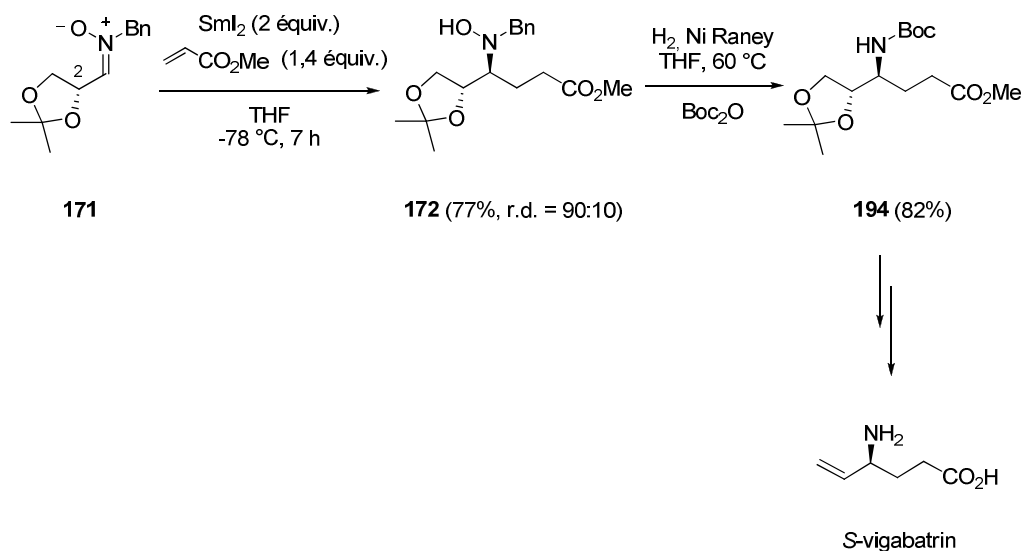


Schéma 71

La chélation du samarium par l'atome d'oxygène de la nitron et par l'oxygène en C-2 permet d'expliquer la diastéréosélectivité observée (Schéma 72).

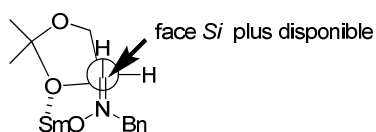


Schéma 72

Une synthèse totale de la (+)-hyacinthacine A₂ (iminosucre de type pyrrolizidine) a été réalisée dans notre équipe, impliquant comme étape clé un couplage réducteur induit par SmI₂ de la nitrones **58**, obtenue à partir du L-xylose, avec l'acrylate d'éthyle (Schéma 73).¹¹¹ Ce couplage a conduit à l'hydroxylamine **195** avec un bon rapport diastéréoisomérique (90:10), le diastéréoisomère majoritaire étant celui dans lequel la chaîne propanoïque est en relation *trans* par rapport au groupement éther benzylique en position C-2. La (+)-hyacinthacine A₂ a été obtenue en trois étapes à partir de l'hydroxylamine **195**.

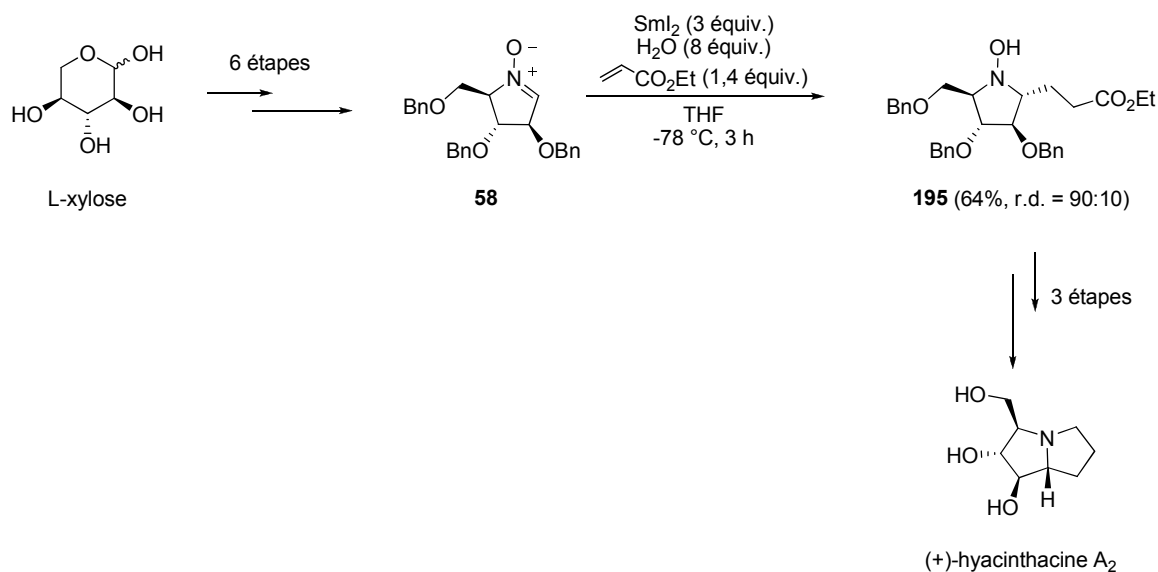


Schéma 73

D'autres iminosucres (pyrrolidines et pyrrolizidines) ont également été synthétisés par cette stratégie. La nitrone **196**, obtenue à partir du D-glucose,¹⁵¹ a réagi avec l'acrylate d'éthyle en présence de SmI_2 pour être transformée en *N*-hydroxypyrrolidine **197** avec un excellent rapport diastéréoisomérique (Schéma 74).¹⁵² A nouveau, le diastéréoisomère majoritaire comporte une chaîne propanoïque en relation *trans* par rapport au groupement éther benzylique en position C-2. La *N*-hydroxypyrrolidine **197** est un intermédiaire clé pour la synthèse des produits **198-200**. Ces derniers sont des inhibiteurs faibles de l'activité de l'UDP-galactopyranose mutase (EC 5.4.99.9), une enzyme essentielle pour la survie de mycobactéries comme celles responsables de la tuberculose.

¹⁵¹ Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7337.

¹⁵² Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Liu, H.-w.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6443.

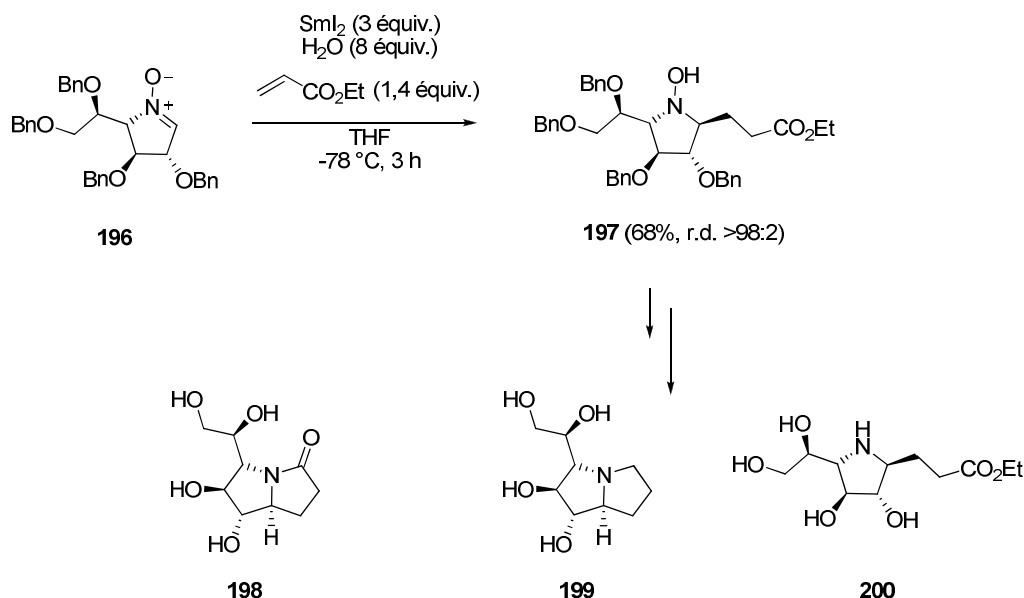


Schéma 74

Nous venons de le voir tout au long de ce chapitre bibliographique, la synthèse de nitrones comme intermédiaires de synthèse, tout comme la chimie du diiodure de samarium sont deux sujets extrêmement développés en chimie organique. Cependant, malgré les nombreux travaux réalisés antérieurement, notamment à partir d'aldonitrones cycliques à 5 chaînons,⁸⁶ une seule cétonitronne cyclique à six chaînons polyalcoxylée a été préparée par L. G. M. van den Broek, par oxydation d'un dérivé de la DNJ.⁹² Relativement peu d'aldonitrones cycliques à 6 chaînons ont été caractérisées. Notamment, plusieurs auteurs font état d'une instabilité de ce type de nitrones, qui auraient tendance à dimériser en solution. En choisissant une cétonitronne comme intermédiaire clé dans nos travaux, notre intention était d'éviter de tels problèmes de stabilité.

En ce qui concerne la chimie du diiodure de samarium, même si elle a connu un essor important depuis le début des années 1980, c'est seulement relativement récemment qu'elle a été appliquée à la réduction de nitrones et à leur couplage réducteur avec des composés carbonylés et des esters α,β -insaturés. Ces réactions, d'abord développées sur des nitrones acycliques peu fonctionnalisées, ont été appliquées à la synthèse d'iminosucres à partir de plusieurs aldonitrones cycliques à 5 chaînons, dérivées de sucres. En général, à partir de ces nitrones polyalcoxylées, de bonnes diastéréosélectivités ont été observées lors des couplages réducteurs induits par SmI_2 .

Ces précédents nous ont amené à imaginer la synthèse de nouvelles cétonitrones cycliques à six chaînons dérivées de sucres, et à en étudier la réactivité vis-à-vis de SmI_2 , dans le but d'accéder à des iminosucres bicycliques de type indolizidine.

Chapitre III

**Synthèse de cétonitrones cycliques
à six chaînons à partir de sucres;
Etude de leur réactivité vis-à-vis de SmI_2**

I Synthèse de la cétonitrone 201 à partir du D-fructose

Comme présenté dans l'introduction de ce manuscrit, nous avons choisi de préparer, comme intermédiaire clé de la synthèse d'iminosucres, une nitrone de type **VI**, à partir du D-fructose, (Schéma 2). Ce sucre, matière première renouvelable abondante et peu coûteuse (37 €/Kg, Acros), est un produit de départ idéal en synthèse organique. Sa structure et son profil de substitution (hexopyranose de configurations *S,R,R* en positions C-3, C-4 et C-5) nous ont amené à le proposer comme précurseur d'iminosucres fucomimétiques.

Aucune nitrone de type **VI** n'avait été précédemment décrite dans la littérature. Des groupements benzyle ont été sélectionnés comme groupes protecteurs pour masquer les fonctions hydroxyles en C-1, C-3, C-4 et C-5. L'approche envisagée pour préparer la nitrone **201** est similaire à celle qui avait été décrite pour préparer des aldonitrones cycliques à 5 chaînons.^{109-112,115} Elle implique une *N*-alkylation intramoléculaire de l'oxime protégée **202** (Schéma 75), qui pourrait elle-même être obtenue par réaction entre la fonction cétone masquée du D-fructose perprotégé **203** et la *tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamine, puis méthylation, après protection adéquate du D-fructose. La formation de l'oxime *O*-silylée sur la fonction cétone d'un cétose serait totalement nouvelle, tout comme l'étape de cyclisation par *N*-alkylation de la cétoxime.

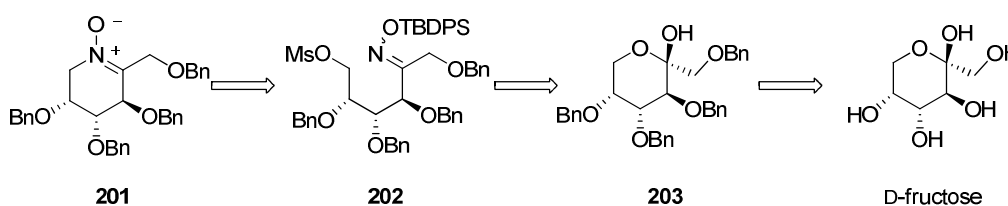


Schéma 75

I.1 Synthèse du 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl β-D-fructopyranose 203

Les premières étapes de cette synthèse seront consacrées à la protection sélective des groupements hydroxyles en C-1, C-3, C-4 et C-5 du β-D-fructopyranose.

Le D-fructose peut être présent en solution sous la forme de cinq formes tautomères : le β-D-fructopyranose, l'α-D-fructopyranose, le β-D-fructofuranose, l'α-D-fructofuranose et la forme

ouverte (Schéma 76). Toutes ces formes sont à l'équilibre en solution et leur proportion varie en fonction du solvant et de la température.

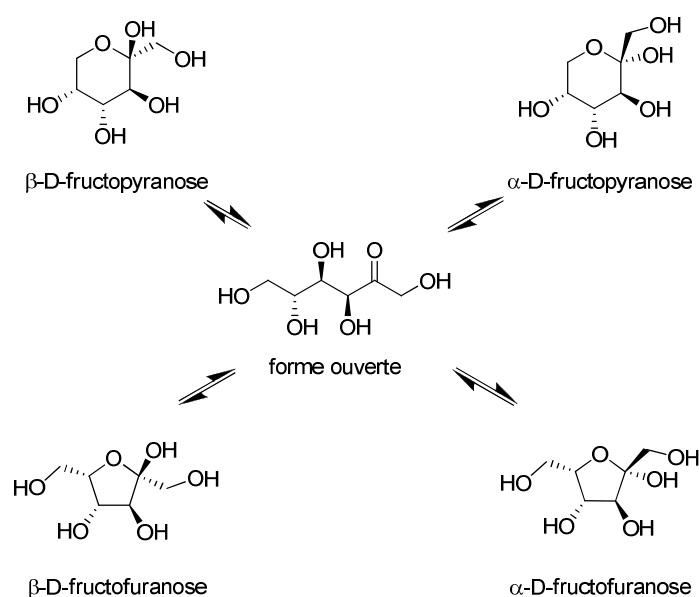


Schéma 76

Les différentes formes du D-fructose ont été quantifiées dans des conditions variées. L'équipe de M. Cockman a déterminé par chromatographie liquide la proportion des différents isomères dans l'eau, à 25 °C (Tableau 4).¹⁵³ Dans ces conditions, la forme majoritaire est le β-D-fructopyranose (72%).

Forme tautomère	pourcentage
β-D-fructopyranose	72%
α-D-fructopyranose	<1%
β-D-fructofuranose	22%
α-D-fructofuranose	5%
forme ouverte	<1%

Tableau 4 : Proportion des différentes formes du D-fructose en solution dans l'eau à 25 °C

Dans la première étape de la synthèse, nous souhaitons protéger la fonction hydroxyle en position anomère en favorisant la forme tautomère β-D-fructopyranose, ce qui permettra ensuite de protéger sélectivement les autres groupements du sucre de départ.

¹⁵³ Cockman, M.; Kubler, D. G.; Oswald, A. S.; Wilson, C. J. *Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 181.

L'équipe de G. J. F. Chittenden décrit la formation de l'acétal souhaité par introduction d'un groupement allyloxy en position anomère du D-fructose avec un rendement de 49%.¹⁵⁴ Le D-fructose, soigneusement séché au préalable, est mis en réaction avec l'alcool allylique (employé comme solvant) et une quantité catalytique de chlorure d'acétyle. Nous avons mis en œuvre le même protocole mais le β -D-fructopyranoside d'allyle (**204**) n'a été obtenu qu'avec 22% de rendement (Schéma 77). Ce produit a été caractérisé par comparaison de son spectre RMN ^{13}C aux données de la littérature.¹⁵⁵

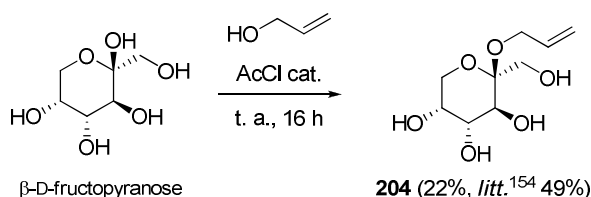


Schéma 77

La protection des groupements hydroxyles libres en éthers benzyliques est la deuxième étape. L'équipe de G. J. F. Chittenden a aussi décrit cette étape, avec 79% de rendement en utilisant l'hydroxyde de potassium comme base, le bromure de benzyle comme agent alkylant et le DMSO comme solvant (Schéma 78).¹⁵⁶

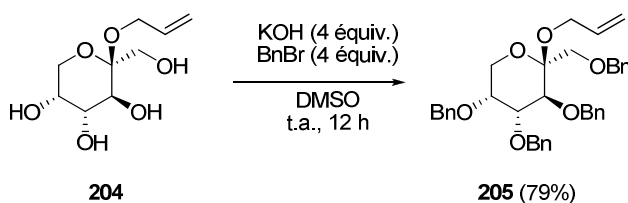


Schéma 78

Nous avons utilisé le même type de réaction avec quelques modifications (Schéma 79). La base utilisée est l'hydruure de sodium, le solvant est le DMF et une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium a été employée. Ces conditions avaient préalablement donné de bons résultats au laboratoire pour la perbenzylation d'autres sucres protégés en position anomère.¹¹¹ Ainsi, le 1,3,4,5-tétra-O-benzyl β -D-fructopyranoside d'allyle (**205**) est obtenu avec 93% de rendement.

¹⁵⁴ Raaijmakers, H. W. C.; Arnouts, E. G.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1994**, 257, 293.

¹⁵⁵ Tatibouët, A.; Yang, Y.; Morin, C.; Holman, G. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1825.

¹⁵⁶ Sung'hwa, F.; Strik, A.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 846.

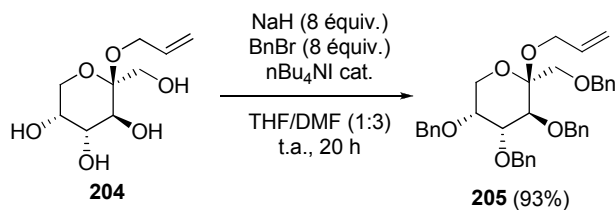


Schéma 79

L'étape d'hydrolyse de l'acétal **205** est décrite dans le dioxane en présence d'acide chlorhydrique aqueux 2M à 50 °C pendant 8 jours avec 61% de rendement.¹⁵⁶ Nous avons augmenté la température de réaction afin de l'accélérer. Le 1,3,4,5-*tétra-O*-benzyl β-D-fructopyranose (**203**) a ainsi été obtenu avec 96% de rendement en 16 h à 85 °C (Schéma 80).

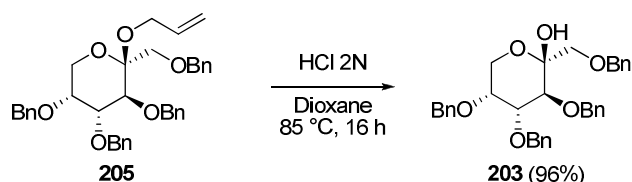


Schéma 80

Ainsi, la synthèse du 1,3,4,5-*tétra-O*-benzyl β-D-fructopyranose (**203**) a été réalisée en trois étapes à partir du D-fructose avec 19% de rendement, l'étape limitante étant l'allylation en position anomère. Dans la littérature, une méthode de protection de la position anomère par un groupement méthyle est aussi décrite.¹⁵⁷ Nous n'avons pas cherché à explorer cette voie, le β-D-fructopyranoside de méthyle étant obtenu en mélange avec les formes furanosiques. La voie passant par l'acétalisation par l'alcool allylique étant très bien décrite, nous avons décidé de la conserver.

¹⁵⁷ Verhart, C. G. J.; Fransen, C. T. M.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 133.

I.2 Formation de l'oxime et cyclisation en nitrone

Nous nous sommes inspirés des travaux de O. Tamura utilisant la méthode de *N*-alkylation d'oxime pour synthétiser des nitrones cycliques.¹¹⁵ Notons cependant que dans l'article publié par ce groupe, seulement deux aldonitrones cycliques à 6 chaînons, **81** et **82** ont été préparées (Schéma 32), et que le rendement de 71% indiqué pour la préparation de la nitrone **81** n'a jamais pu être reproduit dans notre laboratoire.⁷⁷ De plus, dans cet article, la méthode n'a pas été appliquée à la synthèse de cétonitrones, mais seulement à celle d'aldonitrones. Il était donc intéressant pour nous de savoir si à partir du dérivé du D-fructose **203**, accessible en quantités importantes, on pouvait efficacement :

- former une oxime silylée par addition nucléophile d'une hydroxylamine *O*-silylée sur la fonction cétone masquée en position C-2 de ce dérivé;
- *N*-alkyler cette oxime de façon intramoléculaire (par substitution nucléophile d'ordre 2 d'un sulfonate par exemple) pour obtenir la nitrone désirée **201**.

Dans les conditions expérimentales de O. Tamura (Schéma 32), la formation de la cétoxime **206** s'est révélée très longue (conditions A : 24 h, rendement 85%) (Schéma 81). Le temps de réaction a pu être raccourci à 12 h en modifiant les conditions de déshydratation et en remplaçant le sulfate de magnésium par l'emploi d'un montage de Dean-Stark (conditions B : 12 h, rendement 92%). En présence de trois équivalents de *O*-*tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamine, d'une quantité catalytique de *para*-toluènesulfonate de pyridinium dans le toluène à reflux, l'oxime **206** a été obtenue sous la forme d'un mélange des deux isomères *E* et *Z*, dans un rapport 60:40.¹⁵⁸ La proportion de ces isomères a été déterminée par RMN ¹H.

¹⁵⁸ Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1766; voir Annexe 2.

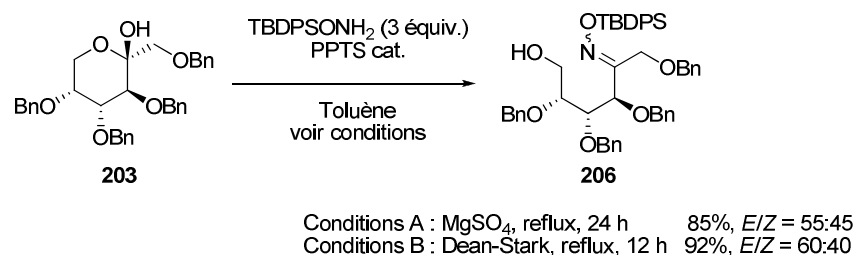


Schéma 81

La *O-tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamine a été préparée selon un mode opératoire proposé par l'équipe de S. E. Denmark à partir de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle, de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'éthylène diamine en quantités équivalentes dans le dichlorométhane.¹⁵⁹ Nous avons réalisé la même réaction dans les mêmes conditions et l'hydroxylamine *O*-silylée a été obtenue sous forme cristalline avec 80% de rendement (Schéma 82).

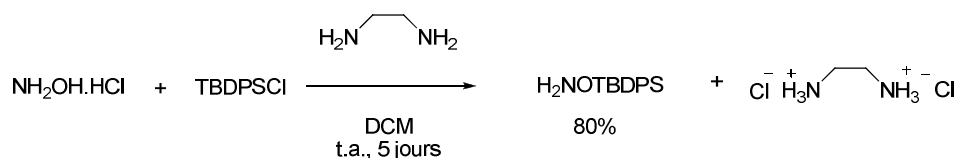


Schéma 82

La fonction hydroxyle primaire en position C-6 de l'oxime **206** a ensuite été sulfonée en présence de chlorure de méthane sulfonyle et de triéthylamine (Schéma 83). L'oxime **202** a ainsi été isolée avec d'excellents rendements, supérieurs à 90%. Le rapport entre les deux isomères *Z* et *E* reste inchangé.

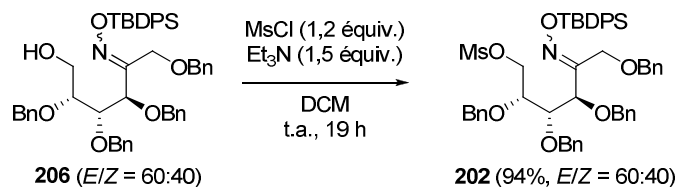


Schéma 83

Pour l'étape de cyclisation, nous nous sommes aussi basés sur les travaux décrits par le groupe de Tamura.¹¹⁵ La *O*-désilylation de la fonction oxime par un fluorure, suivie du

¹⁵⁹ Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466.

déplacement d'un groupement mésylate par l'atome d'azote de la fonction oxime devait conduire à la nitrone désirée par cyclisation intramoléculaire.

Nous avons d'abord reproduit les conditions développées par Tamura et coll. pour la préparation et la cyclisation d'aldoximes.¹¹⁵ L'oxime **202** a été traitée par 1,1 équivalent de TBAT en présence de tamis moléculaire dans le THF (Schéma 84). Après 30 minutes à reflux, l'oxime de départ était totalement consommée, et la réaction a été arrêtée. La nitrone **201** a été obtenue avec 46% de rendement. A notre surprise, et contrairement à ce qui avait été observé précédemment, la nitrone **201** n'a pas été le seul produit de la réaction. Un produit secondaire a été identifié. Il s'agit de l'oxime **207**, qui provient de la déprotection de l'atome d'oxygène de la fonction oxime d'isomérisation *Z*. Dans cette oxime, le doublet libre de l'atome d'azote n'est pas orienté correctement pour pouvoir déplacer le groupement mésylate et la cyclisation en nitrone n'a pas lieu. Ce type de composé n'avait jamais été observé dans les travaux précédents, tous les exemples ayant été développés à partir d'aldoximes pour lesquelles l'isomérisation *Z* en *E* devait avoir lieu dans les conditions de cyclisation.

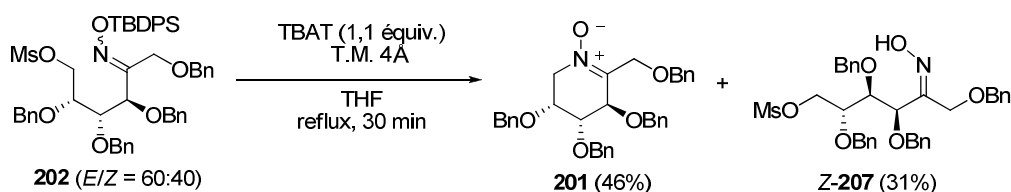


Schéma 84

Afin de confirmer l'isomérisation de l'oxime **Z-207** obtenue, la *O*-méthylation de cette oxime et son analyse par étude des effets nucléaires Overhauser (nOe) ont été entreprises (Schéma 85).

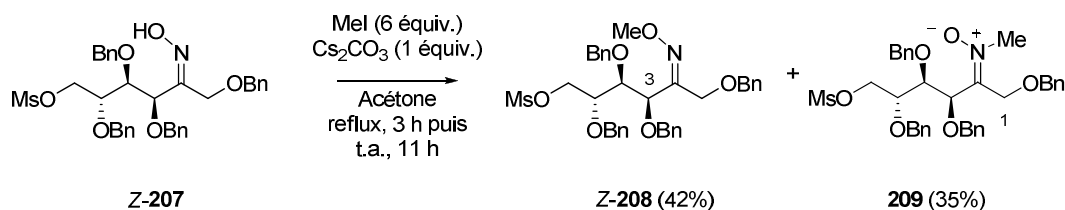


Schéma 85

Une corrélation NOESY entre le signal du méthyle de l'éther d'oxime et celui du proton situé sur le carbone 3 a permis d'attribuer sans ambiguïté la stéréochimie de l'oxime **Z-208**. Notons la compétition entre la *O*-méthylation fournissant l'éther d'oxime **Z-208** et la *N*-méthylation

conduisant à la nitrone **209**, elle aussi sous forme d'un seul isomère. Une corrélation NOESY a aussi été observée entre le signal du méthyle de **209** et un des protons en C-1.

Afin de forcer la cyclisation de l'oxime *Z*-**207** en nitrone **201**, le temps réactionnel a été allongé à 24 heures et la quantité de TBAT augmentée à 1,3 équivalent (*Schéma 86*). Dans ces conditions, la nitrone **201** a été obtenue avec 40% de rendement seulement, en mélange avec un produit secondaire autre que l'oxime *Z*-**207**. Il s'agit de la 4,5,6,7-tétrahydro-1,2-oxazépine **210** provenant d'une *O*-alkylation intramoléculaire de l'oxime *Z*-**207**. Aucune isomérisation de la fonction oxime n'a eu lieu, mais dans ces conditions, l'oxygène de la fonction oxime est capable de déplacer le groupement mésylate pour conduire à la 4,5,6,7-tétrahydro-1,2-oxazépine **210**.

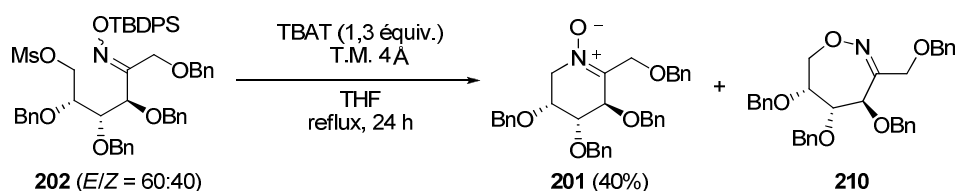
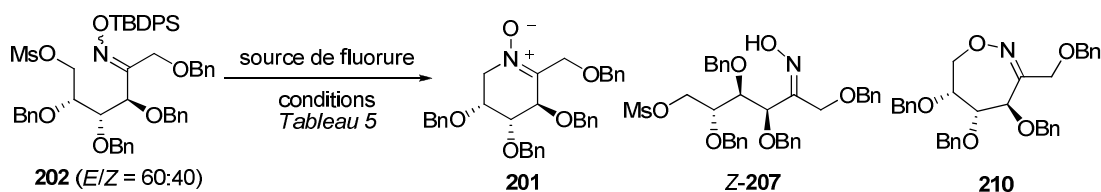


Schéma 86

Le rendement de la cyclisation permettant d'obtenir la nitrone **201** n'étant pas satisfaisant, nous avons cherché à l'améliorer en modifiant la nature de la source de fluorure, la nature du groupe partant, le solvant de la réaction de cyclisation, et la méthode de cyclisation.

- Modification de la source de fluorure :

Différentes sources de fluorure, solvants et températures ont été utilisés pour la réaction de cyclisation de l'oxime **202** en nitrone **201** (*Schéma 87*, *Tableau 5*).

**Schéma 87**

Entrée	Source de fluorure (équiv.)	Conditions	Rendement global (%)	201(%)	Z-207 (%)	210 (%)
1	TBAF.3H ₂ O (1,2)	THF t.a., 1,5 h	86	52	34	—
2	TBAF 1M dans THF (1,1)	THF 0 °C, 1 h	80	49	31	—
3	TBAF sur silice (1,2)	THF t.a., 7 h	82	48	34	—
4	TBAF sur silice (2,0)	THF t.a., 7 h	88	51	37	—
5	TBAF (t-BuOH) ₄ (2,0)	CH ₃ CN 70 °C, 2,5 h	77	43	—	34

Tableau 5

Le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) est une source de fluorure classique, utilisée pour la déprotection de groupements silylés. Ce sel a l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques polaires et il réagit rapidement à température ambiante. Différentes formes de TBAF sont commercialisées.

L'oxime **202** a été mise en réaction avec 1,2 équivalent de TBAF trihydraté (*Tableau 5, entrée 1*). Après 1,5 heure dans le THF à température ambiante, l'oxime **202** était totalement consommée. De cet essai, la nitrone **201** a été isolée avec 52% de rendement, accompagné de l'oxime **Z-207** (34%). Cette source de fluorure n'est donc pas plus efficace que le TBAT.

La présence d'eau dans le réactif peut gêner le bon déroulement de la réaction. Des formes anhydres de TBAF sont commercialisées ou sont facilement préparées.

Le TBAF en solution 1M dans le THF a été employé (*Tableau 5, entrée 2*). En présence de 1,1 équivalent de fluorure dans le THF à 0 °C, l'oxime **202** a été consommée après 1 heure de

réaction. Cet essai n'a pas fourni de meilleur résultat que les précédents, la nitrone **201** et l'oxime **Z-207** ayant été isolées avec des rendements respectifs de 49% et 31%.

Le TBAF fixé sur silice est facilement préparé à partir de TBAF trihydraté.¹⁶⁰ Il s'agit d'une source de fluorure anhydre, facilement utilisable et facilitant le traitement des réactions (filtration). L'oxime **202** a été traitée par du TBAF fixé sur silice dans différentes conditions. En présence de 1,2 équivalent de fluorure dans le THF à température ambiante, 48% de nitrone **201** et 34% d'oxime **Z-207** ont été obtenues, après 7 heures de réaction (*Tableau 5, entrée 3*). L'augmentation du nombre d'équivalents de fluorure n'a pas conduit à un meilleur résultat (*Tableau 5, entrée 4*).

Récemment, l'équipe de D. W. Kim a décrit la synthèse et l'utilisation, dans des réactions de substitution nucléophile, de TBAF(*tert*-BuOH)₄.¹⁶¹ Il s'agit d'une source de fluorure nucléophile et très peu hygroscopique. L'oxime **202** a été traitée par 2 équivalents de ce réactif dans l'acétonitrile, conditions décrites comme étant les meilleures par l'équipe de D. W. Kim (*Tableau 5, entrée 5*). Après 2,5 heures à 70 °C, l'oxime de départ **202** était totalement consommée. Dans ces conditions la nitrone **201** a été obtenue avec 51% de rendement, accompagné de la 4,5,6,7-tétrahydro-1,2-oxazépine **210**.

Les différentes sources de fluorure utilisées n'ont donc pas permis d'améliorer la quantité de nitrone **201** obtenue. Leur prix a été étudié afin d'en sélectionner une pour la suite des travaux. Pour une millimole de réactif, le TBAT coûte 4,38 €, le TBAF trihydraté, comme le TBAF(*t*-BuOH)₄, 1,17 € et le TBAF 1M dans le THF 0,82 €. La solution de TBAF anhydre dans le THF est la source de fluorure la moins chère tandis que le TBAT est très cher. Pour reproduire cette réaction de cyclisation, nous avons cependant opté pour l'emploi de TBAF fixé sur silice (préparé à partir de TBAF.3H₂O) pour des raisons de facilité lors du traitement des mélanges réactionnels.

- Modification de la nature du groupe partant :

L'alcool sulfonylé en position 6 a été remplacé par un atome d'iode meilleur groupe partant (*Schéma 88*). L'iodure **211** a été préparé en présence de diiode, d'imidazole et de diphenylchlorophosphine¹⁶² avec 66% de rendement. La désilylation de l'oxygène de l'oxime

¹⁶⁰ Fieser, M.; Danheiser, R. L.; Roush, W. R. *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Ed. Wiley, **1981**, vol. 9, p. 446.

¹⁶¹ Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8404.

¹⁶² Classon, B.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6126.

par 2 équivalents de TBAF sur silice a conduit à la nitrone **201** et à l'oxime déprotégée **Z-212** avec 44 et 40% de rendement respectivement. Le rendement en nitrone **201** n'étant pas amélioré, cette voie a été abandonnée.

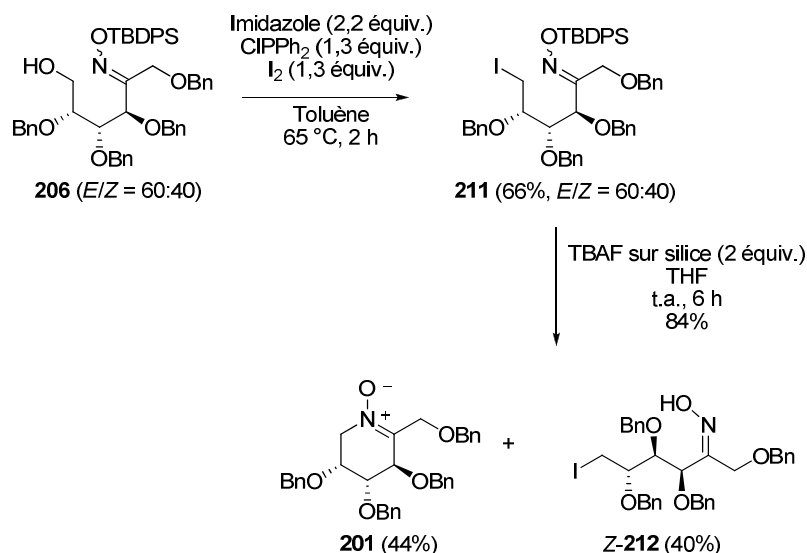


Schéma 88

- Modification du solvant :

Afin de pouvoir augmenter la température de la réaction et dans le but de favoriser l'isomérisation de l'oxime **Z-207**, le THF a été remplacé par le toluène (Schéma 89). Dans ces conditions, après 8 heures à 110 °C, la nitrone **201** a été obtenue avec 37% de rendement, l'oxime **Z-207** avec 13% de rendement, et la 4,5,6,7-tétrahydro-1,2-oxazépine **210** est à nouveau retrouvée avec un rendement de 31%.

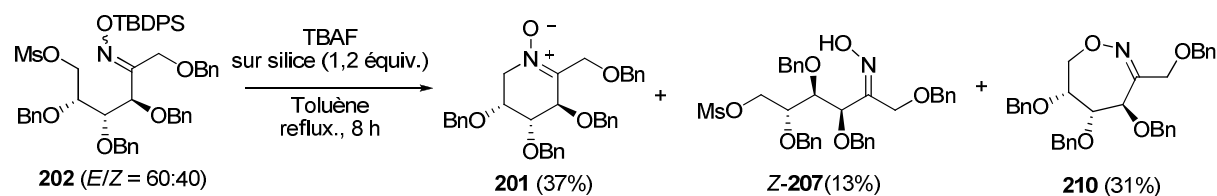


Schéma 89

A l'examen de l'ensemble de ces résultats, et plus particulièrement de la formation de la 4,5,6,7-tétrahydro-1,2-oxazépine **210**, il semble que la cyclisation par *O*-alkylation soit facilitée à plus haute température, par rapport à la réaction d'isomérisation de l'oxime *Z*-**207**.

- Ajout d'hydroxylamine :

L'équipe de A. Vasella, plutôt que d'induire une cyclisation directe par une source de fluorure, a d'abord déprotégé l'oxime silylée **72** (Schéma 30) par le fluorure de triéthylammonium, puis a traité l'oxime ainsi déprotégée par de l'hydroxylamine.¹¹⁴ Cette approche s'est aussi avérée efficace pour préparer une nitrone **58** à partir du D-xylose (Schéma 28).¹¹¹ Aussi, toujours dans le but de préparer la nitrone **201** plus efficacement, nous avons traité l'oxime *Z*-**207** par le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence ou en l'absence de bicarbonate de sodium comme base (Schéma 90, Tableau 6).

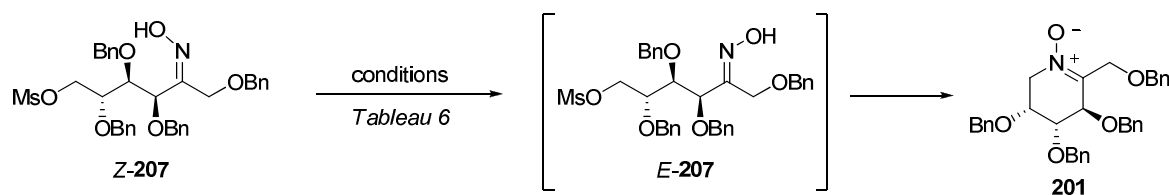


Schéma 90

Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Durée	Résultat (201 : Z-207) ^a
1	$\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (8 équiv.) NaHCO_3 (8 équiv.)	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1	65 °C	4 jours	1,5:1
2	$\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (8 équiv.) NaHCO_3 (8 équiv.)	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1	65 °C	8 jours	1,5:1
3	$\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (8 équiv.)	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1	65 °C	9 h	1:1
4	$\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (8 équiv.)	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1	65 °C	22 h	1:1

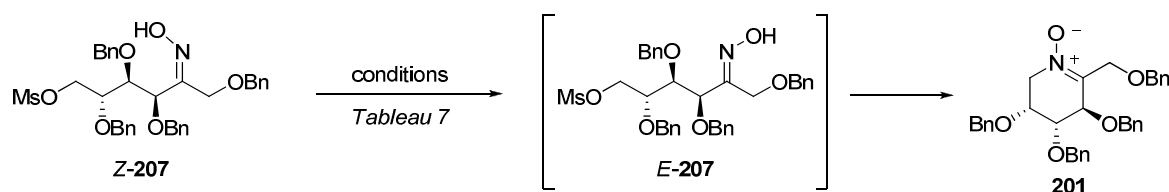
^a déterminé par RMN^1H du mélange réactionnel brut

Tableau 6

Malheureusement, même si une isomérisation de **Z-207** en **201** semble avoir lieu, les mélanges réactionnels ont été assez complexes et les réactions n'ont pas été reproduites à une échelle préparative.

I.3 Essais d'isomérisation de l'oxime **Z-207**/cyclisation en nitrone **201**:

Lors de la cyclisation du mélange d'oximes **202** ($E:Z = 60:40$) l'isomère *E*, dès qu'il est déprotégé, semble cycliser spontanément en nitrone **201** puisqu'aucune trace d'oxime **E-207** n'a été isolée. Nous avons donc essayé d'isomériser l'oxime **Z-207** en **E-207** pour obtenir plus de nitrone **201**. Ainsi, en nous basant sur des travaux présentés dans la littérature, l'oxime **Z-207** a été placée dans diverses conditions susceptibles d'induire son isomérisation (Tableau 7).

**Schéma 91**

Entrée	Inducteur d'isomérisation	Solvant	Température	Durée	Résultat (201:Z-207)
1 ¹⁶³	—	EtOH/H ₂ O 1:1	45 °C	24 h	Mélange complexe
2 ¹⁶⁴	AlCl ₃ (3 équiv.)	DCM	-40 °C à t.a.	12 h	Dégradation
3 ¹⁶⁵	ACS (0,2 équiv.)	THF/H ₂ O 4:1	65 °C	48 h	2:1
4	ACS (1 équiv.) micro-ondes	DCM	110 °C 7 bars	1 h	1:2
5 ¹⁶⁶	hν	DCM	t. a.	15 h	Dégradation
6 ¹⁶⁶	hν	CH ₃ CN	t. a.	15 h	Dégradation
7	KCN cat.	THF	t. a.	1 jour	Départ
8	I ₂ cat.	DCM	t. a.	6 jours	Dégradation

Tableau 7

L'isomérisation simple par chauffage dans une solution EtOH/H₂O a été décrite mais a conduit à un mélange complexe dans notre cas (Tableau 7, entrée 1).¹⁶³

L'isomérisation des oximes en présence d'un acide de Lewis est connue.¹⁶⁴ L'oxime Z-207 a été traitée par le trichlorure d'aluminium (AlCl₃) à basse température (Tableau 7, entrée 2). Seul un mélange complexe a été obtenu.

Il a été montré que l'eau jouait un rôle dans l'isomérisation des oximes par des acides.¹⁶⁵ En conditions acides, la fonction oxime est activée vis-à-vis de l'addition nucléophile par protonation de l'atome d'azote (Schéma 92). Une molécule d'eau peut alors s'additionner sur la fonction oxime pour conduire à un intermédiaire de type carbocation. L'élimination d'une molécule d'eau par cet intermédiaire conduit aux deux isomères (Z et E) de l'oxime. La

¹⁶³ Wan, X.; Doridot, G.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 977.

¹⁶⁴ (a) Konyo, N.; Yoneyoshi, Y.; Suzukamo, G. US Patent 5130486. (b) Chaminade, X.; Chiba, S.; Narasaka, K.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2384.

¹⁶⁵ Nsibabaka, S.; Harb, W.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2006**, 764, 161.

¹⁶⁶ Padwa, A.; Albrecht, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4849.

charge positive sur l'atome de carbone conduit à un allongement de la liaison C-N dont la rotation est alors facilitée.

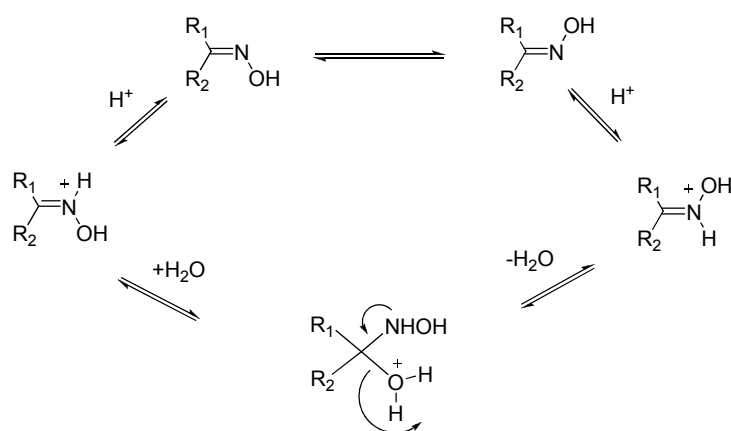


Schéma 92

L'oxime **Z-207** mise en réaction avec l'acide camphresulfonique (ACS) en présence d'eau a conduit à la formation de la nitrone **201** dans une proportion **Z-207:201** = 1:2 (*Tableau 7, entrée 3*). Ce résultat n'a malheureusement pas pu être reproduit sur plus grande échelle. Lorsque la réaction a été conduite sous micro-ondes, aucune amélioration n'a été constatée (*Tableau 7, entrée 4*).

L'isomérisation par irradiation photochimique a également été testée mais elle n'a conduit qu'à la dégradation du produit de départ (*Tableau 7, entrées 5 et 6*).¹⁶⁶

Une addition nucléophile sur la fonction oxime, analogue à celle de l'hydroxylamine, suivie d'une rotation de la liaison C-N et de l'élimination du nucléophile ajouté pourrait permettre d'isomériser l'oxime **Z-207**. Cependant, le traitement de **Z-207** par du cyanure de potassium n'a conduit à aucune transformation du produit de départ (*Tableau 7, entrée 7*).

Enfin, l'oxime **Z-207** a également été traitée par du diiode dans l'espoir qu'une addition-élimination de ce réactif sur la double liaison de la fonction oxime permettrait son isomérisation. Cependant, dans ces conditions, le produit de départ a été dégradé (*Tableau 7, entrée 8*).

I.4 Résumé

La nitrone **201** dérivée du D-fructose a été synthétisée en six étapes avec 9% de rendement. Une des étapes limitante de cette synthèse est l'acétalisation en position anomère. Cette transformation est la première étape de la synthèse et a été réalisée avec un réactif peu coûteux et abondant. Par contre, la transformation de l'oxime **202** en nitrone **201** est la dernière étape de la synthèse et elle a été réalisée sur un réactif nécessitant cinq transformations à partir du D-fructose. Tous nos essais pour améliorer le rendement de cette transformation ont malheureusement été infructueux.

Contrairement aux nombreux exemples décrivant l'instabilité des aldonitrones cycliques à six chaînons, la nitrone **201** est extrêmement stable, laissant entrevoir la possibilité de l'utiliser en synthèse.

Dans le paragraphe suivant, la réactivité de la nitrone **201** vis-à-vis de SmI_2 sera décrite, et dans le chapitre VI, nous verrons comment elle a été utilisée dans la synthèse d'iminosucres.

II Réactivité de la nitrone 201 vis-à-vis de SmI_2

Un des objectifs principaux de cette thèse, outre la synthèse de la nitrone **201**, était d'étudier sa réactivité vis-à-vis de SmI_2 . Le développement des couplages réducteurs, impliquant cette nitrone, notamment avec des esters α,β -insaturés, permettrait la préparation de nouveaux iminosucres pipéridiniques et indolizidiniques (*Schéma 93*). Ainsi, notre approche devait donner accès à plusieurs séries de composés aminés et *N*-hydroxylaminés, dont nous évaluerions l'affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL et de glycosidases.

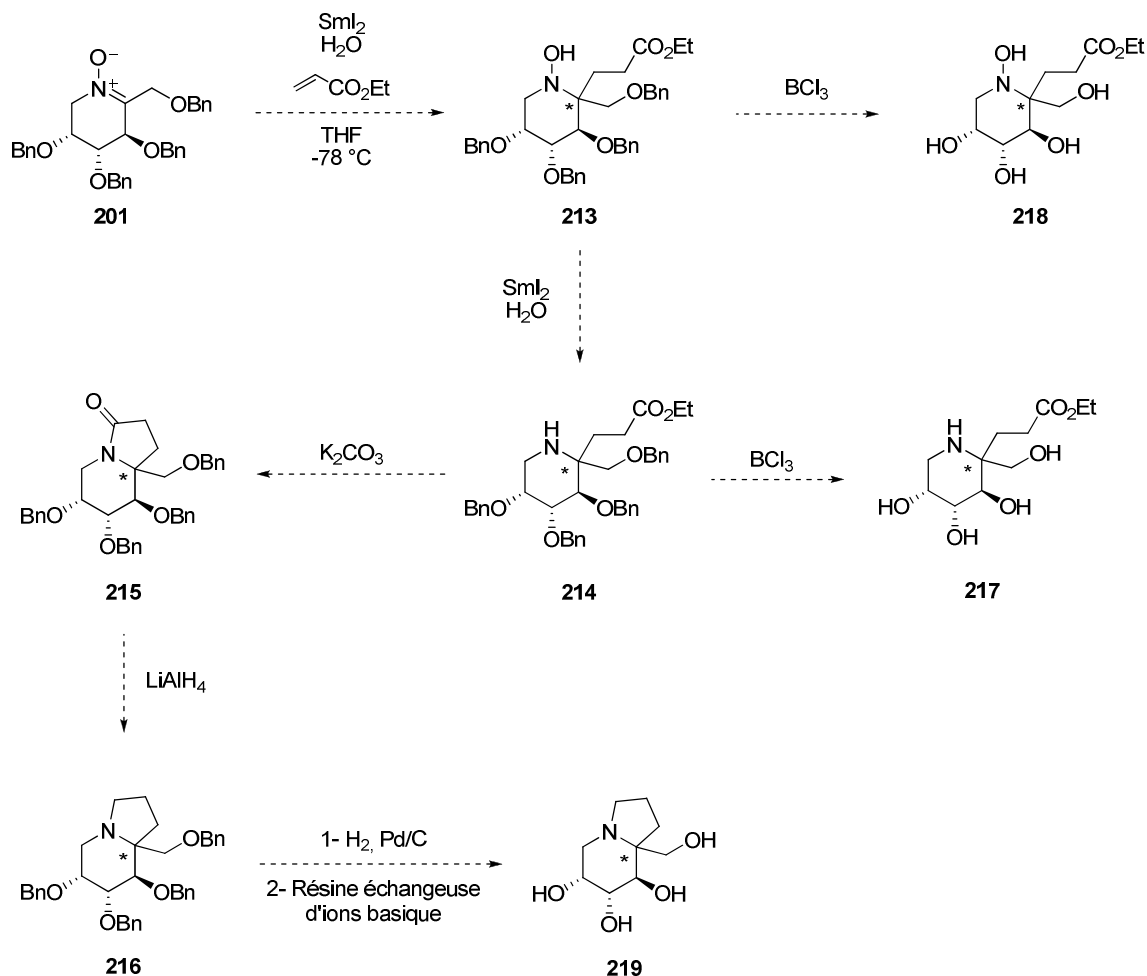


Schéma 93

Le couplage réducteur induit par SmI_2 entre la nitronne **201** et l'acrylate d'éthyle devait fournir la *N*-hydroxylamine **213**. Comme dans le cas des synthèses de pyrrolizidines, la réduction de la liaison N-O de la fonction hydroxylamine devait produire l'amine **214**, précurseur du lactame **215**. La réduction de la fonction lactame aurait donné accès à la structure indolizidinique **216**. La dernière étape de déprotection des éthers benzyliques devait conduire à l'amine polyhydroxylée **217** possédant un centre quaternaire en α de l'atome d'azote, à son analogue *N*-hydroxylé **218** et à l'indolizidine polyhydroxylée **219**.

II.1 Premiers essais de couplage réducteur avec la nitronne **201**

II.1.1 Observations et hypothèses

La nitronne **201**, préparée à partir du D-fructose, a été traitée dans les conditions expérimentales décrites précédemment pour le couplage d'aldonitrones avec des acrylates d'alkyle (Schéma 57, Schéma 73 et Schéma 74).^{84b,111} Une solution dans le THF de la nitronne

201 en mélange avec 1,4 équivalent d'acrylate d'éthyle et 8 équivalents d'eau a été portée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, et 4 équivalents de SmI_2 lui ont été additionnés (*Schéma 94*). Après 6 h de réaction et traitement, l'hydroxylamine **213** attendue n'a pas été décelée dans le mélange réactionnel. Le produit brut obtenu était pourtant très propre, et contenait un seul composé, plus polaire que la nitrone **201** de départ. Après purification rapide par chromatographie sur gel de silice, compte tenu de ses spectres de RMN ^1H et ^{13}C et de son spectre de masse (ESI), ce dernier fut identifié comme étant la nitrone **220**, obtenue avec 88% de rendement.

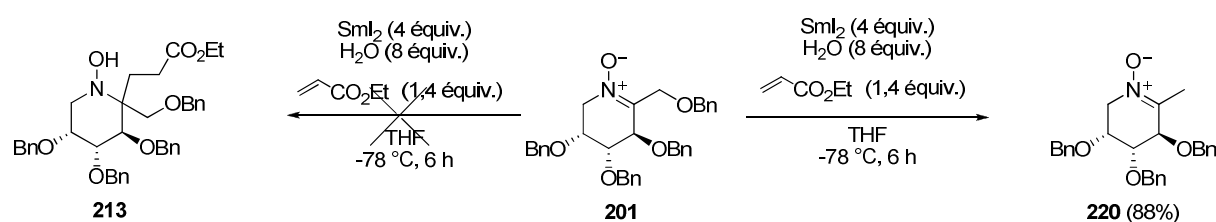


Schéma 94

Après réflexion sur l'origine de la formation de cette nouvelle nitrone, nous avons proposé qu'elle provienne d'une réaction de β -élimination du groupement benzyloxy en C-1, dans les conditions de couplage réducteur (*Schéma 95*). La réduction de la nitrone **201** par un équivalent de SmI_2 conduirait à l'anion radical **XII**. L'élimination d'un radical benzyloxy pourrait avoir lieu et conduire à un intermédiaire totalement inédit de type α -aminolate de samarium **XIII** (*Schéma 95*, *éq. 1*). Cet intermédiaire pourrait piéger un proton pour conduire à la nitrone **220** observée. Dans une deuxième voie, le radical anion **XII** pourrait être réduit par un deuxième équivalent de SmI_2 pour conduire à un intermédiaire dianionique **XIV** (*Schéma 95*, *éq. 2*). L'élimination de l'alcoolate de benzyle conduirait au même intermédiaire **XIII**. Le piégeage d'un proton par cet intermédiaire conduirait à la formation de la nitrone **220** observée.

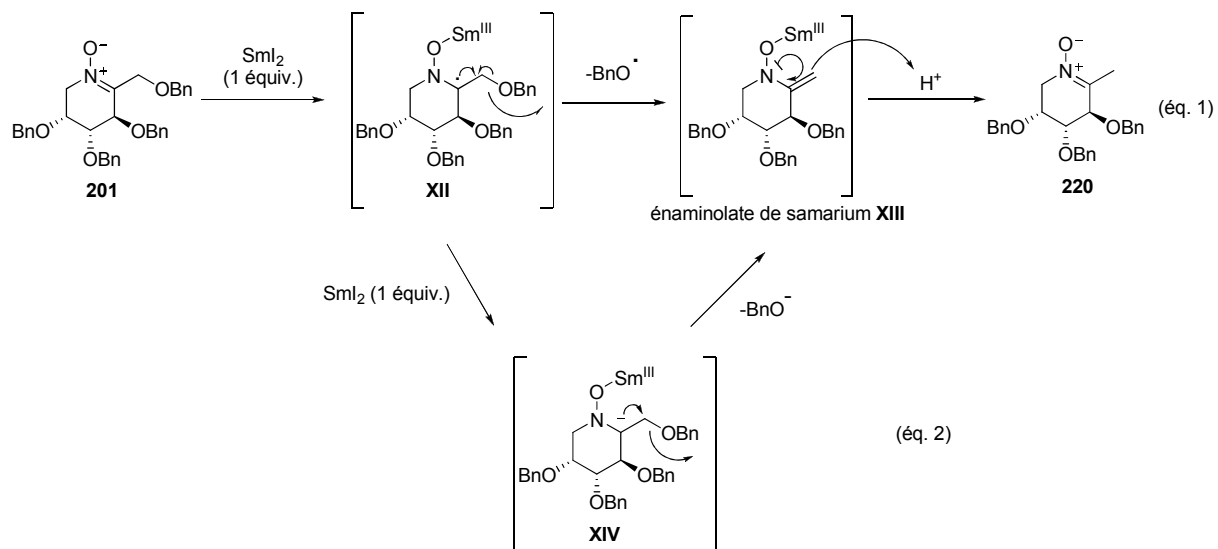


Schéma 95

Ce résultat était très inattendu. Plusieurs nitrones β -alcoylées avaient déjà été mises en réaction dans ce type de couplages sans qu'aucun produit de β -élimination n'ait été formé (Schéma 96).^{84,111,152}

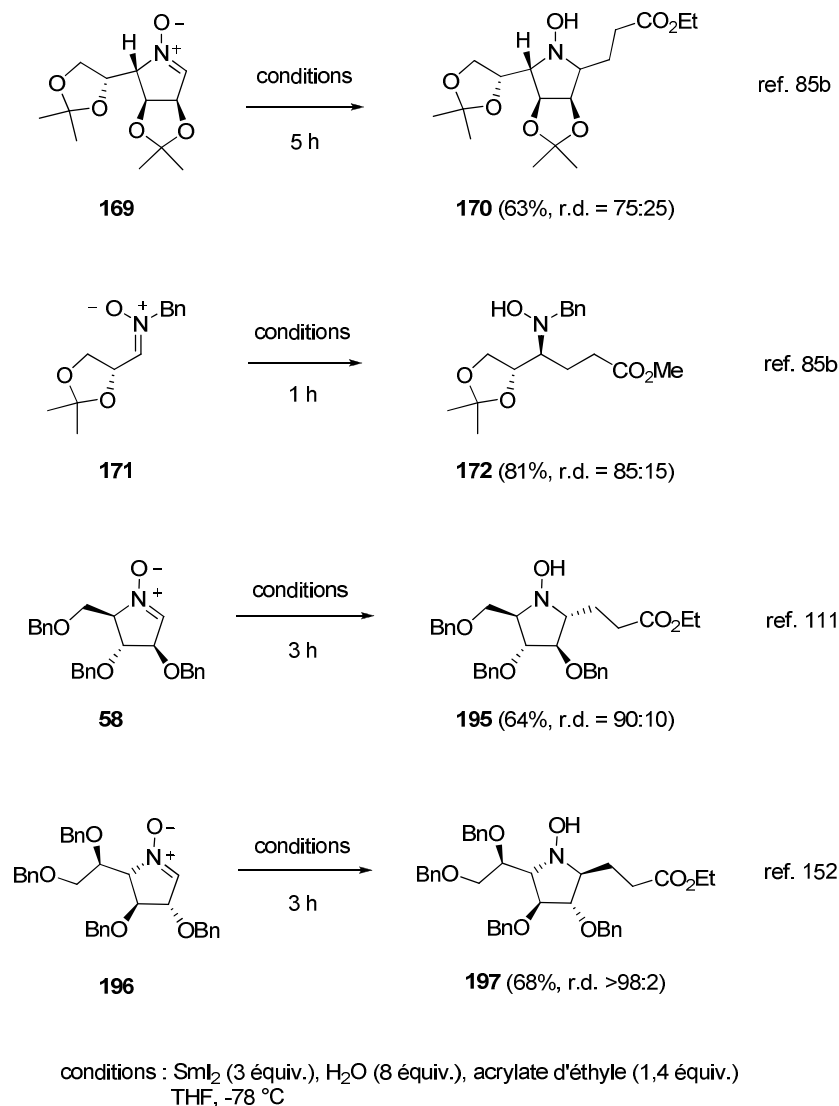
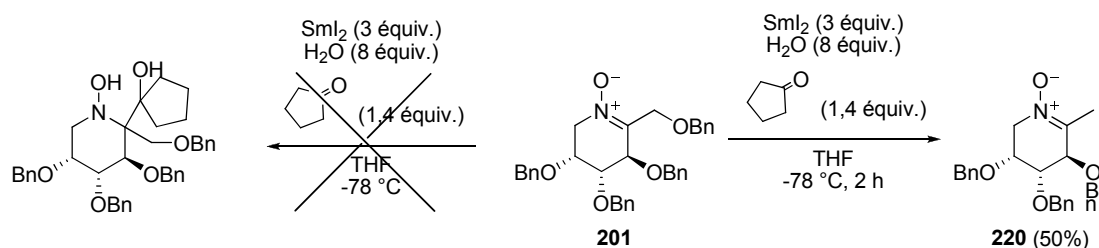


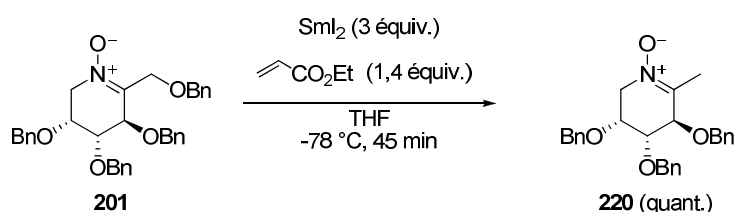
Schéma 96

La réaction de couplage croisé de nitrones avec des composés carbonylés induite par SmI_2 ^{84a} est plus rapide que celle avec les esters α,β -insaturés.^{84b}

Aussi, nous avons pensé que le couplage croisé entre la nitrone **201** et la cyclopentanone pourrait être plus rapide que la réaction de β -élimination (Schéma 97). Cependant, dans les conditions habituelles de couplage réducteur, la nitrone **220** a aussi été obtenue avec un rendement de 50% (Schéma 97). Aucun autre produit n'a pu être isolé.

**Schéma 97**

La présence d'une source de protons (en l'occurrence l'eau) peut favoriser la formation de la nitronne **220**, par exemple en protonant l'oxygène du groupe benzyloxy en C-1 et en augmentant son caractère «groupe partant». Aussi, un essai de couplage croisé a été réalisé en absence d'eau. La nitronne **220** a encore été le seul produit formé, avec un rendement quantitatif (Schéma 98).

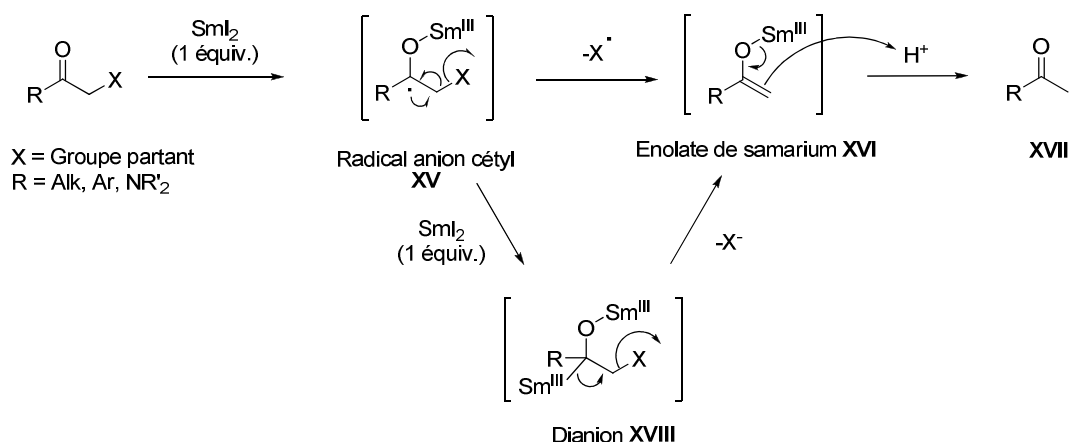
**Schéma 98**

Ainsi, la transformation observée a lieu même en absence de source de protons. La protonation de l'intermédiaire énaminoate proposé (**XIII**), ainsi que celle de l'alcoolate benzylique (l'alcool benzylique est systématiquement observé dans les RMN ^1H du mélange réactionnel brut), pourrait avoir lieu au moment du traitement. Une étude détaillée de cette transformation a été entreprise, après avoir comparé cette transformation à ce qui était connu dans la littérature concernant les réactions de β -éliminations induites par SmI_2 sur des composés carbonylés α -hétérosubstitués.

II.1.2 Comparaison avec la réactivité de composés carbonylés α -hétérosubstitués

Une transformation similaire à celle observée lorsque la nitronne **201** a été traitée par SmI_2 avait précédemment été décrite par plusieurs équipes sur des composés carbonylés α -

hétérosubstitués.¹⁶⁷ Le premier exemple a été rapporté par G. A. Molander et G. Hahn en 1986.^{167a} Cette transformation a été expliquée par la réduction initiale de la fonction carbonylée par le diiodure de samarium qui conduirait à un radical anion cétyle **XV** (Schéma 99). L' α -élimination radicalaire du groupe partant pourrait conduire à un énolate de samarium **XVI** qui pourrait être piégé par un proton pour conduire au carbonyle **XVII**. Dans une seconde voie, l'anion radical cétyle **XV** serait réduit par un deuxième équivalent de diiodure de samarium pour conduire au dianion **XVIII**. L' α -élimination du groupe partant conduirait également à un énolate de samarium **XVI**.



II.2 Etude de la réaction de β -élimination

Afin de mieux comprendre cette réaction de β -élimination nous avons étudié la quantité de SmI_2 nécessaire, et la température optimale. Afin de valider notre hypothèse d'intermédiaire de type ènaminate de samarium **XIII**, nous avons essayé de le piéger ou de l'identifier en spectroscopie RMN. Enfin, une étude sur la provenance du proton ou de l'atome d'hydrogène piégé a été réalisée.

II.2.1 Quantité de SmI_2 nécessaire à la β -élimination

¹⁶⁷ Exemples d'élimination de substituants en α de fonctions carbonylées induites par SmI_2 : (a) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135. (b) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596. (c) Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4437. (d) Kusuda, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2945. (e) Hugues, E.; Price, D. A.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1295.

Le mécanisme de β -élimination peut être de nature radicalaire ou anionique (Schéma 95). Dans le cas d'un mécanisme anionique, deux équivalents de SmI₂ sont nécessaires pour la transformation quantitative de la nitrone **201** en **220** (SmI₂ étant un agent de transfert mono-électronique). Dans le cas d'un mécanisme radicalaire, un seul équivalent de SmI₂ devrait permettre de transformer la totalité de la nitrone de départ, excepté si le radical benzyloxy est réduit plus rapidement que la nitrone. Différentes quantités de SmI₂ ont été introduites dans le mélange réactionnel (Schéma 100). A -78 °C, en présence de 2,2 équivalents de SmI₂, la nitrone **220** est obtenue avec 81% de rendement (Schéma 100, éq. 1). En présence de 1,1 équivalent de SmI₂ à la même température, la nitrone **220** n'a été formée qu'à hauteur de 32% (rendement isolé), 40% de la nitrone de départ **201** ayant été récupérés (Schéma 100, éq. 2). De meilleurs rendements ont été obtenus à -60 °C, mais seulement une quantité inférieure à 50% de nitrone **201** ont été convertie. Ces résultats suggèrent donc un mécanisme de β -élimination anionique.

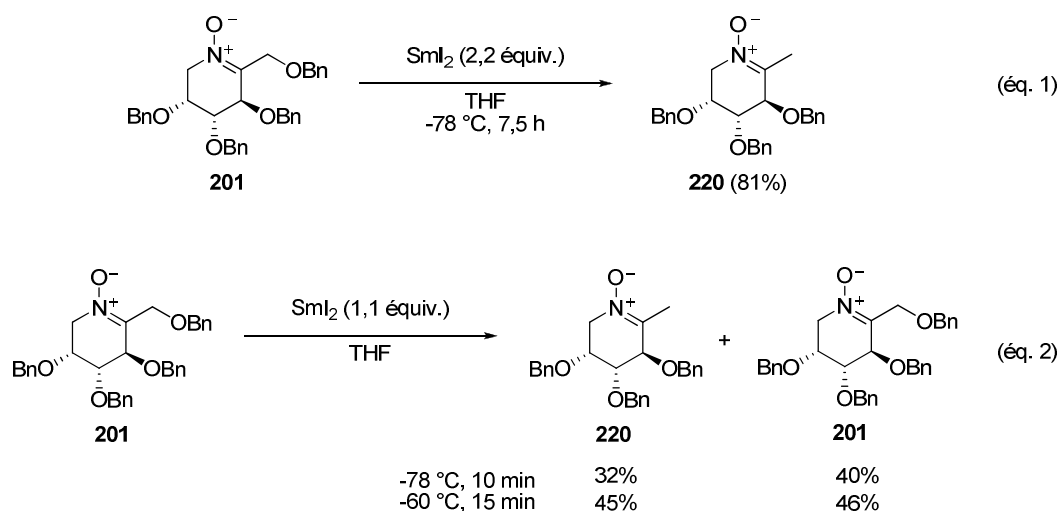


Schéma 100

II.2.2 Température optimale pour la réaction de β -élimination

Le Tableau 8 rassemble les résultats d'expériences réalisées afin de déterminer la température optimale à laquelle la réaction est la plus rapide et donne le meilleur rendement en nitrone **220**. Dans chaque essai, la réaction a été arrêtée et traitée lorsque le milieu réactionnel est devenu jaune, indiquant que tout le samarium II (bleu) avait été oxydé en samarium III (jaune).

A température ambiante, la réaction est très rapide mais seulement 50% de nitrone **220** est obtenue (*Tableau 8, Entrée 1*). La nitrone **201** n'a pas été consommée totalement (il en reste 14%) et le milieu réactionnel brut n'est pas propre, suggérant la formation de produits de dégradation qui n'ont pas été caractérisés.

La réaction a ensuite été menée à 0 °C (*Tableau 8, Entrée 2*). De bons rendements en nitrone **220** ont été obtenus rapidement, mais les résultats n'ont pas été reproductibles (*Tableau 8, Entrées 3 et 4*). Nous n'avons pas retenu ces conditions.

A -40 °C, la réaction est rapide et la nitrone **220** est obtenue avec un bon rendement (*Tableau 8, Entrées 5 et 6*). Ces conditions sont reproductibles et ont été retenues pour la suite de l'étude. A des températures plus basses, la réaction est beaucoup plus longue et la nitrone **201** n'est pas entièrement consommée (*Tableau 8, Entrées 7, 8, 9 et 10*).

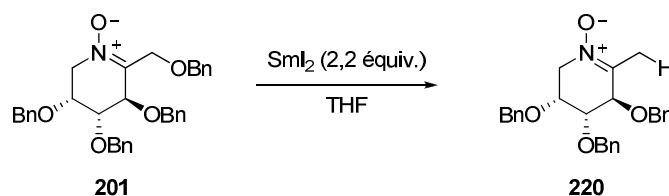


Schéma 101

Entrée	Température (°C)	Durée (min)	220 (%) ^a	201 (%) ^a
1	t. a.	5	50	14
2	0	10	86	-
3	0	10	48	40
4	0	35	37	-
5	-40	15	81	-
6	-40	15	86	-
7	-78	450	81	8
8 ^b	-78	330	83	-
9	-78 à -40	240	70	16
10	-78 à 0	10	71	10

^aRendements isolés^bréalisée avec 2,4 équivalents de SmI₂

Tableau 8

II.2.3 Identification de l'intermédiaire réactionnel XIII

II.2.3.1 Essais de piégeage par O-silylation

Afin de démontrer la nature de l'intermédiaire réactionnel **XIII**, nous avons essayé de le piéger sous forme d'éther silylé, en présence de chlorure de triméthylsilyle et de triéthylamine

(Schéma 102). Après réaction de la nitrone **201** avec SmI_2 pendant 2 heures à $-60\text{ }^\circ\text{C}$, un excès de chlorure de triméthylsilyl et la triéthylamine ont été additionnés au milieu réactionnel. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H et spectrométrie de masse (ESI) du produit brut a montré la formation exclusive de la nitrone **220**.

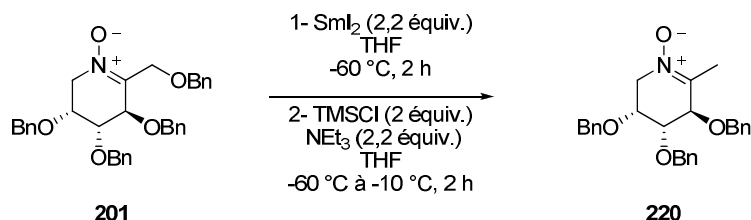


Schéma 102

Le groupement triméthylsilyl est fragile et ne résiste peut-être pas aux conditions réactionnelles ou au traitement. Nous avons donc utilisé le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyl, plus encombré et plus stable, dans le but de piéger l'énaminolate **XIII** (Schéma 103). Cependant, comme précédemment, après traitement et purification, seule la nitrone **220** a été isolée.

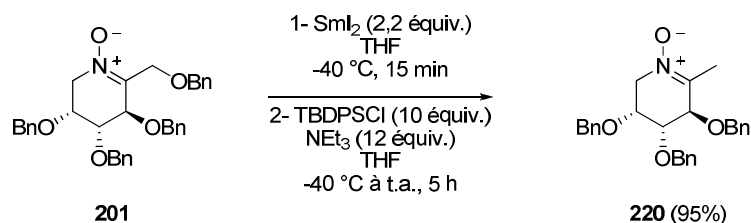


Schéma 103

Des conditions de silylation d'un énoate de samarium en présence de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyl sont décrites dans la littérature.¹⁶⁸ L'ajout de ce réactif et de triéthylamine au milieu réactionnel après traitement de la nitrone **201** par SmI_2 n'a pas permis d'isoler l'intermédiaire silylé non plus. Seule la formation de la nitrone **220** a été à nouveau observée dans le milieu réactionnel brut.

¹⁶⁸ Hong, X.; France, S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5962.

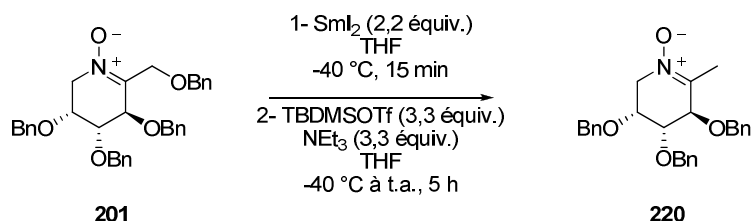


Schéma 104

La même réaction, réalisée en présence de triflate de triméthylsilyl, a conduit à la nitrone **220** en mélange avec des produits provenant de l'ouverture du THF.

Récemment, l'équipe de S. Kim a décrit la transformation de la nitrone **221** en *N*-silyloxyénamine **222** en présence de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyl et de triflate d'argent (Schéma 105).¹⁶⁹

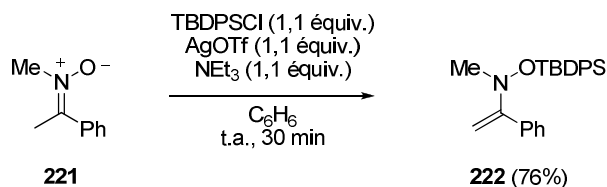


Schéma 105

Nous avons adapté ces conditions réactionnelles pour traiter le produit formé par réaction de la nitrone **201** avec SmI_2 (Schéma 106). Là encore, l'analyse du mélange réactionnel brut n'a montré que la formation de la nitrone **220**.

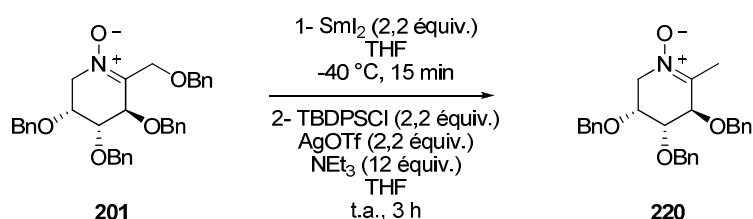


Schéma 106

¹⁶⁹ Song, H.-J.; Lim, C. J.; Lee, S.; Kim, S. *Chem. Commun.* **2006**, 2893.

II.2.3.2 Essais de piégeage par O-acylation

La deuxième stratégie envisagée pour piéger l'intermédiaire réactionnel **XIII** a été sa O-acylation. La nitrone **201** a été mise en réaction avec SmI_2 . Après sa consommation totale, de la triéthylamine et du chlorure d'acétyl ont été introduits dans le milieu réactionnel (*Schéma 107*). L'analyse par spectrométrie de masse (ESI) a montré la présence d'un composé de même masse que le composé désiré, mais l'analyse par spectroscopie RMN ^1H du mélange réactionnel brut a montré un mélange complexe. Un autre essai a été réalisé sans triéthylamine et à $-78\text{ }^\circ\text{C}$; il a conduit au même résultat.

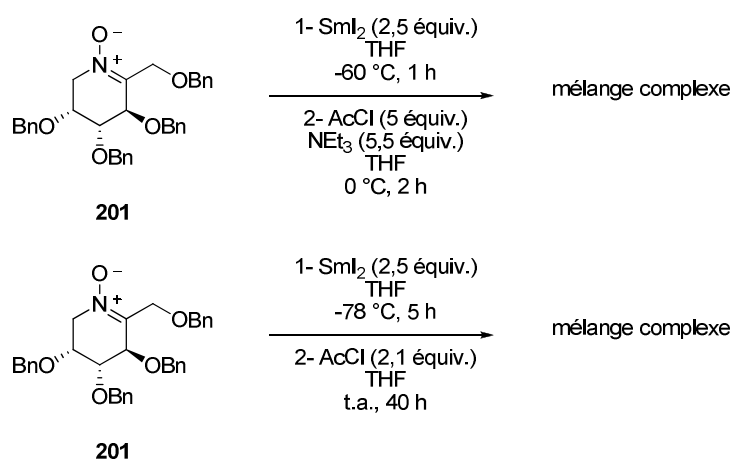


Schéma 107

L'acylation par le chlorure de 3,5-dinitrobenzoyl, employé dans le but de faciliter la cristallisation du produit espéré, a été envisagée (*Schéma 108*). L'ajout de ce réactif après réaction de la nitrone **201** avec SmI_2 n'a aussi conduit qu'à la formation de la nitrone **220**.

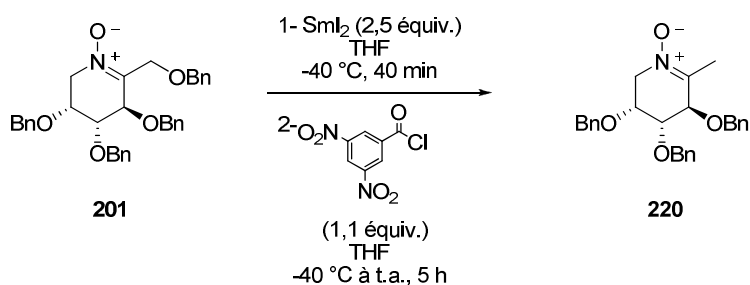


Schéma 108

L'ajout d'une quantité catalytique de DMAP dans le milieu réactionnel pour rendre le chlorure d'acide plus réactif n'a pas amélioré ce résultat (*Schéma 109*).

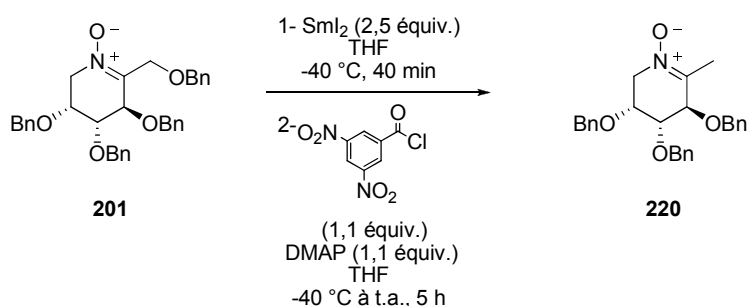


Schéma 109

II.2.3.3 Essai d'identification de l'intermédiaire XIII par spectroscopie RMN ^1H

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que l'intermédiaire **XIII** n'a pas pu être piégé chimiquement. Nous avons alors cherché à le caractériser par RMN ^1H , en réduisant la nitrone **201** par SmI_2 , dans les conditions décrites précédemment (*Schéma 101*, *Tableau 8*), puis en évaporant le solvant et en solubilisant le résidu dans le THF- d_8 , sans traitement (sans ajout d'eau) (*Schéma 110*).

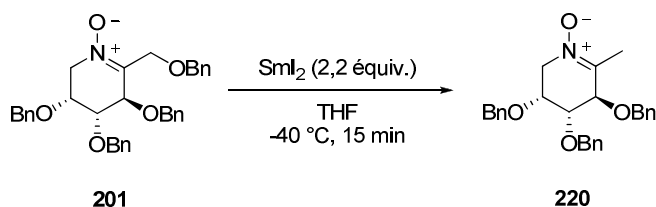


Schéma 110

Lorsque le suivi par CCM de la réaction a montré que toute la nitrone **201** avait réagi, le milieu réactionnel a été évaporé à sec et a été placé sous atmosphère inerte, avant resolubilisation dans du THF- d_8 pour obtenir une solution de concentration 0,03 M. Cependant, le samarium est un lanthanide paramagnétique, et le spectre de RMN ^1H de ce mélange a été difficilement interprétable. Il comporte 2 signaux larges à $\delta = 4,9$ et $7,4$ ppm qui n'ont pas pu être attribués (*Figure 20*). Afin de voir si le produit analysé était différent de la nitrone **220**, 10 mg (18 μmol) de cette nitrone isolée précédemment d'une autre expérience ont été ajoutés dans le tube de RMN (*Figure 21*). Aucun nouveau signal n'est apparu, ce qui semble indiquer que le spectre obtenu est celui de la nitrone **220** en présence de sels de

samarium. Cette expérience n'a donc pas permis d'identifier la présence de l'intermédiaire **XIII** dans le mélange réactionnel.

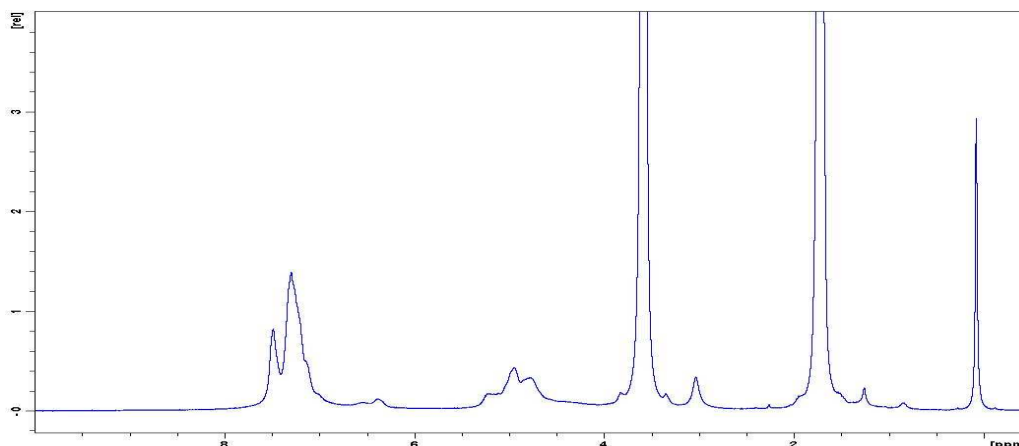


Figure 20

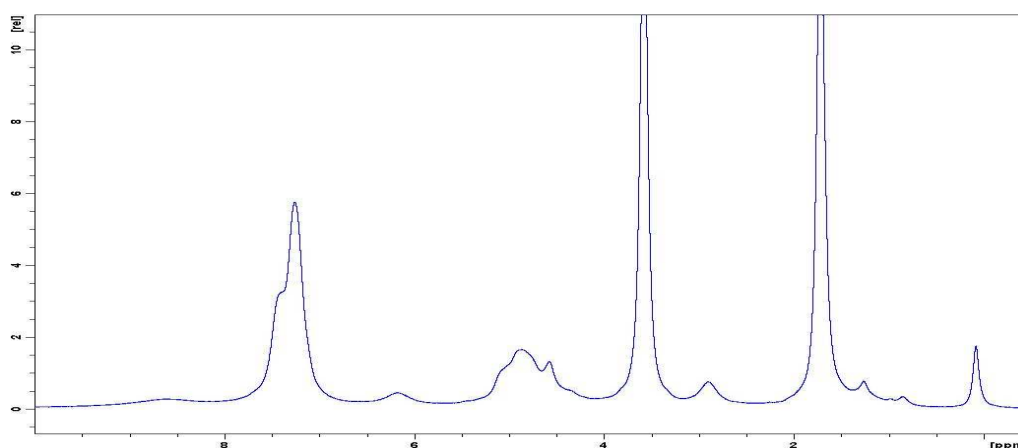


Figure 21

II.2.4 Deutériation de l'intermédiaire **XIII**

N'ayant pas pu isoler de dérivés silylés ou acylés de l'intermédiaire **XIII** et n'ayant pas non plus réussi à le caractériser par RMN, nous avons ensuite cherché à démontrer sa formation en analysant sa réactivité. Nous avons supposé que l'intermédiaire **XIII** piégeait un proton pour conduire à la nitrone **220**. Afin de déterminer la source de proton dans cette transformation, nous avons introduit de l'eau lourde (D_2O) soit *in situ* (dans les mélanges réactionnels) soit au cours du traitement. Une réaction en présence de THF- d_8 a aussi été réalisée, afin de prouver ou écarter la participation du solvant dans la formation de la nitrone **220**.

II.2.4.1 Expériences en présence de D₂O

La réaction de β -élimination a été réalisée en traitant la nitrone **201** par 2,2 équivalents de SmI₂ dans le THF à -40 °C, en présence ou en absence de 8 équivalents d'eau ou d'eau lourde. Le traitement des réactions induites par SmI₂ se fait généralement par addition d'une solution saturée de Na₂S₂O₃ puis d'une solution saturée de NaHCO₃. Des solutions saturées dans l'eau ou dans l'eau lourde seront utilisées. Ces expériences ont toutes conduit à la formation d'un produit de β -élimination, avec un taux de conversion de la nitrone **201** quantitatif. La proportion de deutériation a été déterminée sur le mélange réactionnel brut, par analyse par spectrométrie de masse basse résolution (LRMS-ESI), et haute résolution (HRMS-ESI). Le pourcentage de deutériation a été calculé en fonction de l'intensité du pic M+2, en déduisant la contribution isotopique des éléments autres que le deutérium. Les écarts observés entre les deux modes de détermination des pourcentages de deutériation sont relativement importants et nous imposent de signaler une incertitude de 5 à 10%.

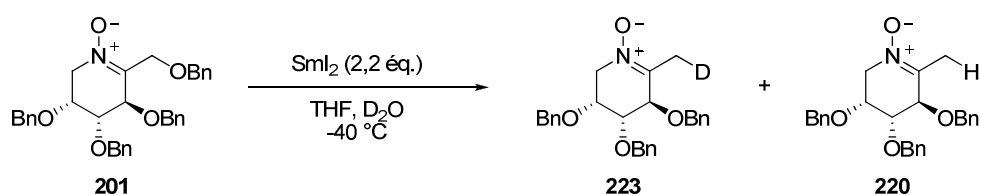


Schéma 111

Entrée	Durée de réaction (min)	Additif (8 équiv.)	Traitement ^a	Taux de conversion ^b (%)	Proportion de 223 (%) par LRMS ^d	Proportion de 223 (%) par HRMS ^d
1	15	H ₂ O	H ₂ O	100	0	0
2	15	D ₂ O	D ₂ O	100	74	64
3	15	H ₂ O	D ₂ O	100	14	17
4	15	D ₂ O	H ₂ O	100	63	59
5	45	H ₂ O	D ₂ O	100	0	0
6 ^c	45	D ₂ O	H ₂ O	100	71	69
7	15	—	D ₂ O	100	34	34
8 ^c	15	—	D ₂ O	100	28	30

^a Après traitement, le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 45 min.

^b D'après le spectre RMN ¹H du mélange réactionnel brut

^c Le produit de départ a été séché sur MgSO₄ avant d'être mis en réaction.

^d ESI

Tableau 9

Un «blanc» a été réalisé en présence d'eau dans le milieu et au traitement, et a conduit à la formation unique de la nitrone **220** (Tableau 9, Entrée 1). La même expérience en présence

d'eau lourde dans le milieu réactionnel et au traitement a fourni environ 70% de nitrone deutériée **223** (Tableau 9, Entrée 2). L'incorporation de deutérium n'est pas quantitative, mais ceci est assez fréquent en chimie organométallique.

Une expérience en présence d'eau dans le milieu, suivie du traitement de la réaction par des solutions de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et NaHCO_3 saturées dans D_2O , conduit majoritairement à la nitrone **220** (Tableau 9, Entrée 3). Une faible proportion de nitrone **223** est obtenue (15%). Ceci semble indiquer que la protonation de l'intermédiaire a lieu dans le milieu réactionnel, et non au traitement. Cependant, 15% du produit a incorporé un atome de deutérium au traitement, ce qui peut indiquer :

- soit une cinétique de protonation très lente (non totale après 15 min)
- soit une certaine acidité des protons portés par le C-1 dans **220**, permettant un échange proton-deutérium.

Lorsque la réaction a été menée en présence d'eau lourde et a été traitée par des solutions aqueuses non deutériées, la quantité de nitrone **223** obtenue a été inférieure à celle obtenue pour le blanc de réaction en présence d'eau lourde (Tableau 9, Entrée 4). Ceci peut aussi conforter les deux hypothèses ci-dessus.

Le temps de réaction a ensuite été augmenté de 15 à 45 minutes (Tableau 9, entrées 5 et 6). En présence d'eau dans le milieu et d'eau lourde au traitement, seule la nitrone non deutériée **220** a été formée (Tableau 9, comparer Entrées 3 et 5). Dans le cas où l'eau lourde est dans le milieu et la réaction est traitée par des solutions aqueuses, la proportion de nitrone deutérée **223** est équivalente à celle obtenue pour la réaction de blanc (Tableau 9, comparer Entrées 2 et 6). Ainsi, la réaction de protonation de l'intermédiaire **XIII** serait partielle après 15 minutes, mais totale après 45 minutes, ce qui validerait l'hypothèse d'une cinétique lente de protonation/deutériation.

Enfin, des expériences ont été réalisées sans additif dans le milieu. Les milieux réactionnels ont été traités par des solutions saturées dans l'eau lourde. La première expérience a conduit à la formation de 34% de nitrone deutérée **223** (Tableau 9, Entrée 7). Ce résultat est étonnant. Il signifie que l'intermédiaire est capable de piéger un proton dans le milieu réactionnel, même si celui-ci ne contient pas de source de proton externe. Nous avons alors envisagé la

possibilité que la nitrone de départ contienne de l'eau (cette nitrone étant une huile un mauvais séchage n'a pas été exclu). La nitrone **201** a donc été séchée rigoureusement sur MgSO_4 anhydre, juste avant d'être mise en réaction (Tableau 9, Entrée 8). Aucune amélioration dans la proportion de nitrone **223** n'a été constatée.

Il semble donc que l'intermédiaire réactionnel soit capable de piéger un proton dans le milieu (Tableau 9, Entrées 7 et 8) et que la réaction de piégeage soit relativement lente (Tableau 9, Entrées 3 et 4 vs Entrées 5 et 6).

Afin d'observer une incorporation totale de deutérium et éviter la formation de la nitrone non deutériée **220**, une expérience a été menée en augmentant considérablement la quantité d'eau lourde introduite dans le milieu (Schéma 112). Ainsi, la nitrone **201** a été dissoute dans un mélange THF/ D_2O (1:1) et a été traitée par 2 équivalents de SmI_2 à 0 °C (le milieu n'est plus homogène à une température inférieure). Après traitement par des phases aqueuses saturées en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et NaHCO_3 et purification sur colonne de gel de silice, la nitrone **223** est isolée avec un rendement de 81%. L'analyse du spectre de masse (ESI) et des spectres RMN ^{13}C de la nitrone **223** montre une totale incorporation de deutérium, la nitrone **220** n'étant pas observée en spectrométrie de masse (ESI) (voir partie expérimentale).

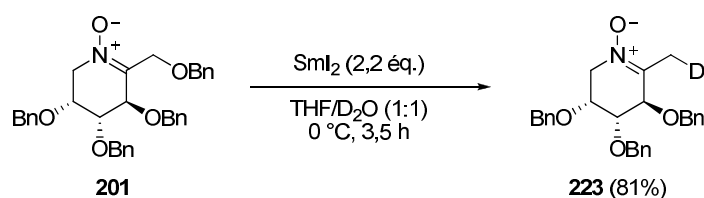


Schéma 112

II.2.4.2 Expérience dans le THF-d8

Une des sources possible de protons (ou d'atomes d'hydrogène) est le THF, solvant de la réaction. Pour exclure définitivement cette hypothèse, une expérience a été réalisée dans laquelle la réaction de la nitrone **201** avec SmI_2 a été conduite dans le THF-d8 (Schéma 113). Une solution de SmI_2 dans le THF-d8 a été préalablement préparée (à partir de samarium métallique, de diiode et de THF-d8), et du THF-d8 a été employé comme solvant. Après 1 h à -40 °C, la réaction a été traitée par les solutions aqueuses saturées ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et NaHCO_3 dans H_2O). L'analyse du mélange réactionnel brut par spectrométrie de masse (ESI) et RMN ^1H n'a montré que la formation de la nitrone **220** et aucune trace de la nitrone deutériée **223**. Le

proton (ou atome d'hydrogène) remplaçant le groupe partant dans la transformation de **201** en **220** ne provient donc pas du THF.

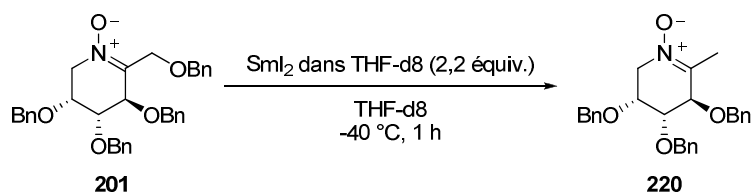


Schéma 113

La réaction de β -élimination se produisant lors du traitement de la nitrone **201** β -alcoylée par SmI₂ a été pour nous un résultat surprenant. Comme précédemment indiqué, plusieurs nitrones β -alcoylées ayant été traitées par SmI₂ dans notre équipe n'avait pas subi de réaction de β -élimination (Schéma 96). Cependant, récemment l'équipe de L. Fišera a aussi isolé des produits de β -élimination en traitant des nitrones α -alcoylées dérivées de sucres par SmI₂. Dans le paragraphe suivant, nous présenterons leurs résultats.

III Travaux de l'équipe de L. Fišera

L'équipe de L. Fišera s'est récemment intéressée à l'application du couplage réducteur de nitrones dérivées de sucres avec des acrylates d'alkyle, afin de synthétiser des dérivés de γ -amino acides.

Ainsi, ils ont préparé la nitrone **224** à partir du D-xylose, et l'ont traitée par 3 équivalents de SmI₂, 8 équivalents d'eau et 1,4 équivalent d'acrylate de méthyle (Schéma 114).¹⁷⁰ Dans ces conditions, l'hydroxylamine **225** attendue a été isolée avec un faible rendement (19%). Le produit formé majoritairement, la nitrone **226** (39%), résulte d'une réaction de β -élimination du groupement alcoxy en α de la fonction nitrone, réaction similaire à celle que nous observons. A notre connaissance, les auteurs n'ont pas rapporté d'étude mécanistique relative à cette transformation, ni d'hypothèse sur les facteurs qui la gouvernent. Ces facteurs semblent difficiles à identifier, compte tenu du fait que la nitrone **171** (Schéma 65Schéma 71), très proche structuellement de la nitrone **224**, ne subit pas ce type de transformation dans des

¹⁷⁰ Rehák, J.; Fišera, L.; Kožíšek, J.; Perašínová, L.; Steiner, B.; Koós, M. *Arkivoc* **2008**, viii, 18.

conditions similaires : en effet, aucun produit de β -élimination n'a été isolé lors de nos travaux concernant la synthèse formelle du S-vigabatratin.^{84,149}

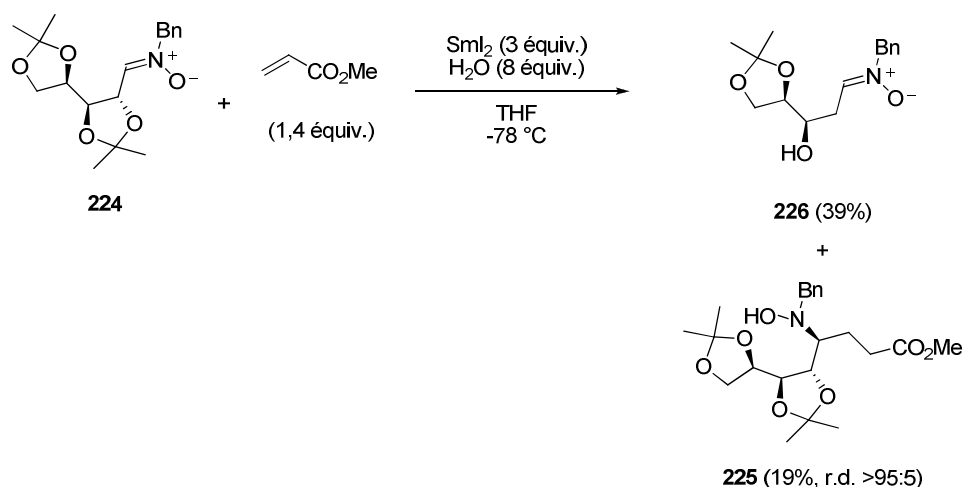


Schéma 114

L'équipe de L. Fišera a aussi décrit l'obtention de la nitron **227** (12%) à partir de la nitron **228** dérivée du D-érythrose (Schéma 115).¹⁷¹ Le couplage réducteur entre la nitron **228** et l'acrylate de méthyle a conduit à l'hydroxylamine attendue **229** avec seulement 5% de rendement. Les hydroxylamines **230** et **231**, issues respectivement de la réduction de la nitron et de son couplage avec l'acétaldéhyde, sont obtenues avec 13% et 5% de rendement.

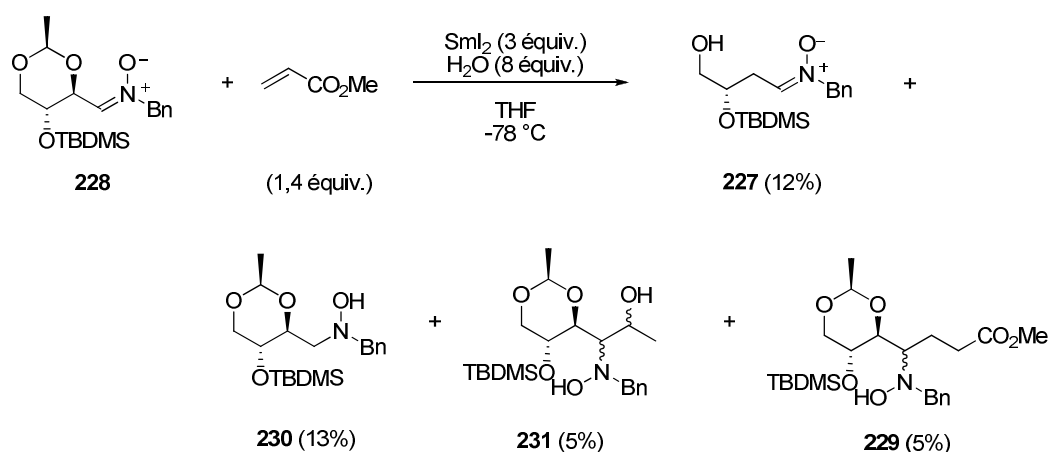


Schéma 115

¹⁷¹ Rehák, J.; Fišera, L.; Podolan, G.; Kožíšek, J.; Perašínová, L. *Synlett* **2008**, 1260.

Au contraire, la nitrone **232**, de structure proche de la nitrone **228**, a pu être couplée à l'acrylate de méthyle, dans les mêmes conditions, pour conduire à la *N*-hydroxylamine attendue **233**, sans aucune trace de produit de β -élimination (Schéma 116).¹⁷¹

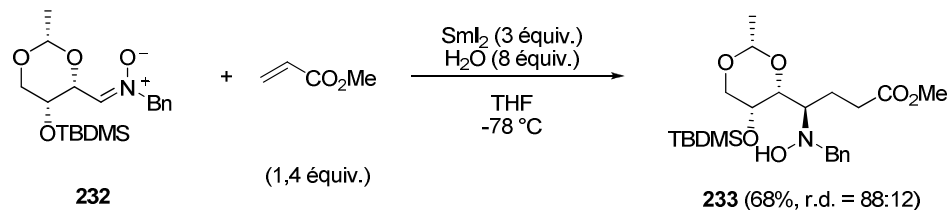


Schéma 116

Les nitrones **228** et **232** ne différant que par la seule configuration relative du carbone C-3, on peut supposer qu'un des facteurs gouvernant la β -élimination d'un groupe alcoxy dans les réductions de nitrones par SmI_2 est un facteur conformationnel. Ainsi, l'orientation du groupement alcoxy partant par rapport à l'angle formé par les liaisons C-N-O-Sm pourrait jouer un rôle. Ceci pourrait expliquer que, précédemment, aucune β -élimination de groupement alcoxy n'ait été observée lorsque les groupes susceptibles d'être des groupes partants étaient portés par un atome de carbone inclus dans un cycle (Schéma 96). Afin d'analyser la prévisibilité de l'occurrence de telles réactions de β -élimination lors du traitement par SmI_2 de nitrones α -hétérosubstituées, nous avons préparé quelques autres nitrones, non initialement prévues dans notre projet, et les avons traitées par SmI_2 .

IV Synthèse et réactivité vis-à-vis de SmI_2 d'autres nitrones α -hétérosubstituées

Afin d'évaluer le rôle de la nature du groupe partant sur le cours de la réaction de β -élimination induite par SmI_2 , nous avons préparé les nitrones **234** et **235**, acylées au niveau de l'atome d'oxygène en C-1 (Figure 22). Ces nitrones sont également dérivées du D-fructose. Si on suppose un mécanisme anionique pour la réaction de β -élimination observée, elle devrait être encore plus favorisée dans le cas où le groupe partant est un carboxylate, anion plus stabilisé que l'alcoolate benzylique.

Par ailleurs, en préparant la nitrone **235**, nous souhaitons aussi évaluer la régiosélectivité de l'élimination dans le cas où un meilleur groupe partant est aussi présent en C-3 (ici l'acétate).

Afin d'évaluer l'influence d'autres paramètres structuraux sur l'occurrence de la réaction de β -élimination induite par SmI_2 , d'autres nitrones ont été préparées. La nitrone **236** est dérivée du L-sorbose. Elle possède un éther benzylique en position C-1 mais le centre stéréogène en C-5 est inversé par rapport à celui de la nitrone **201**. La configuration de ce centre pourrait influencer sur les conformations adoptées par la nitrone **236** et modifier sa réactivité vis-à-vis de SmI_2 .

Les nitrones acycliques **171**, **237** et **238** préparées respectivement à partir du D-glycéraldéhyde, du L-érythrose et du D-glucose ont également été utilisées comme substrats pour tester la réactivité de nitrones acycliques α -hétérosubstituées par un groupement alcoxy vis-à-vis du diiodure de samarium.

Nos objectifs étaient d'essayer de comprendre les facteurs gouvernant la réaction de β -élimination induite par SmI_2 observée avec la nitrone **201** et de préciser la diversité des substrats susceptibles de subir cette transformation.

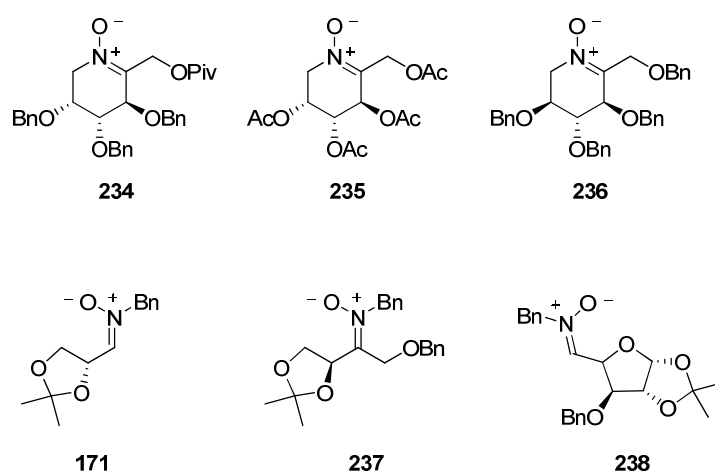


Figure 22

IV.1 Préparation des nitrones **171** et **234-238**

IV.1.1 Préparation de la nitrone **234**

Comme la nitrone **201**, la nitrone **234** a été préparée à partir du D-fructose avec comme grandes étapes les protections du D-fructose, la formation de l'oxime en position anomère et la cyclisation en nitrone. Les étapes de protection vont être adaptées afin de placer un groupement pivaloyloxy en position C-1.

IV.1.1.1 Protection du D-fructose

Dans la chimie du D-fructose, il est possible de différencier la position C-1 des positions C-3, C-4 et C-5 en protégeant ce sucre sous forme du diacétal **239** puis en déprotégeant sélectivement les hydroxyles en C-4 et C-5, pour obtenir le monoacétal **240**.^{172,173} Nous avons utilisé cette stratégie pour introduire en C-1 un groupement différent des éthers benzyliques en positions C-3, C-4 et C-5.

En présence de 2,2-diméthoxypropane et d'acide perchlorique en quantité catalytique, le diacétonide de D-fructose (**239**) est obtenu avec un rendement de 52% (*Schéma 117*).¹⁷²

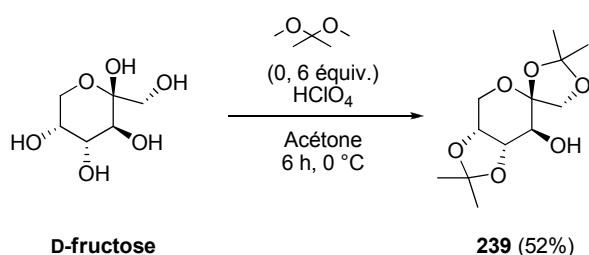


Schéma 117

L'équipe de I. Izquierdo a décrit l'hydrolyse sélective de l'acétonide en position C-4 et C-5 en présence d'acide acétique 75% aqueux à 45 °C.¹⁷³ Nous avons reproduit ces conditions mais avons augmenté le temps réactionnel et modifié le traitement. Le traitement décrit implique l'utilisation de carbonate de potassium pour neutraliser le milieu réactionnel. Nous avons préféré l'utilisation d'une résine basique échangeuse d'ions (DOWEX 1X8). Dans ces conditions, le monoacétonide **240** a été obtenu avec 98% de rendement (*Schéma 118*).

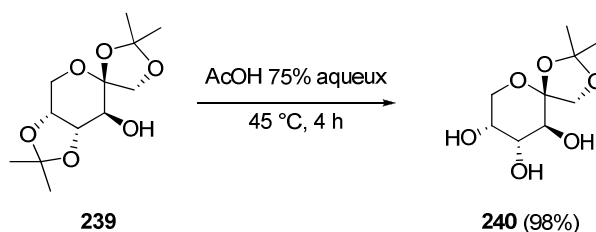


Schéma 118

Les groupements hydroxyle libres ont ensuite été benzylés, en employant les mêmes conditions que lors de la benzylation du β -D-fructopyranoside d'allyle (Schéma 79).^{158,111}

¹⁷² Tu, Y.; Frohn, M.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *Org. Synth.* **2003**, 80, 1.

¹⁷³ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11697.

Ainsi, le monoacétal **240**, en solution dans un mélange THF / DMF (1:3), a été traité par 6 équivalents d'hydruure de sodium et 6 équivalents de bromure de benzyle, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (*Schéma 119*). Après 9 heures à température ambiante, le D-fructose totalement protégé **241**¹⁷⁴ a été obtenu avec 77% de rendement sur une échelle de 5,5 grammes.

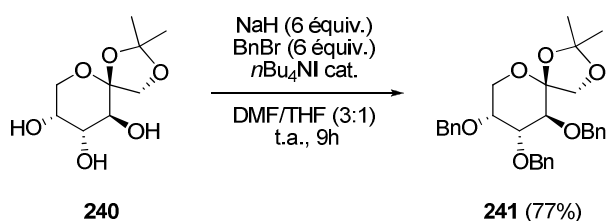


Schéma 119

L'étape suivante est l'hydrolyse du groupement isopropylidène en C-1/C-2. L'équipe de E. Kaji a décrit cette étape dans l'acide acétique 75% aqueux à 110 °C durant 30 minutes.¹⁷⁴ Lorsque nous avons utilisé ces conditions le produit **242** désiré n'a été obtenu qu'avec 65% de rendement. L'augmentation du temps réactionnel à une heure a permis d'augmenter le rendement à 90% sur une échelle de 3,3 grammes, et à 83% sur une échelle de 9,5 grammes (*Schéma 120*). Un produit secondaire, présent en faible quantité, a pu être identifié comme étant le dérivé **243** acétylé en position C-1.

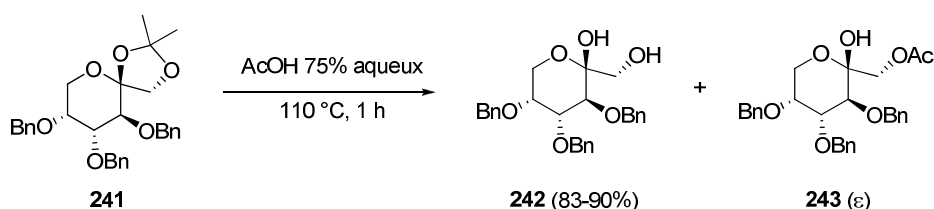


Schéma 120

La pivaloylation de la position C-1 a ensuite été effectuée en présence de chlorure de pivaloyle dans la pyridine.¹⁷⁵ Ainsi, le produit **244** a été obtenu avec 84% de rendement (*Schéma 121*).

¹⁷⁴ Kaji, E.; Kurimoto, E.; Saiga, R.; Matsuura, A.; Harada, K.; Nishino, T. *Heterocycles* **2005**, 66, 453.

¹⁷⁵ Chery, F.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6597.

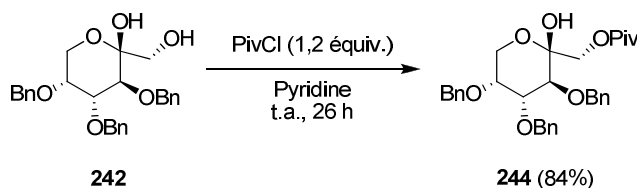


Schéma 121

IV.1.1.2 Formation de l'oxime

La formation de la fonction oxime sur le D-fructose tétraprotégé **244** a été effectuée par addition de l'hydroxylamine *O*-*tert*-butyldiphénylsilyle sur la fonction cétone masquée en position C-2 du sucre dans un appareillage de Dean-Stark en présence d'une quantité catalytique de *para*-toluènesulfonate de pyridinium. Après 20 h à reflux du toluène, l'oxime **245** a été obtenue avec 75% de rendement. 15% de réactif de départ **244** ont été retrouvés (Schéma 122). Les isomères *E* et *Z* de l'oxime **245** ont été obtenus en mélange dans un rapport de 2 pour 1. L'augmentation du temps réactionnel n'a conduit qu'à la dégradation de l'oxime **245**. La consommation totale du dérivé **244** n'a pas été possible.

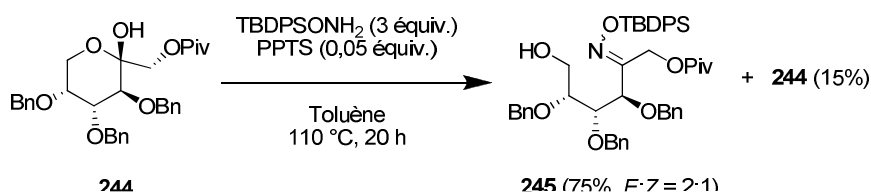


Schéma 122

IV.1.1.3 Cyclisation en nitrone

La cyclisation de l'oxime **245** en nitrone **234** nécessitait la transformation de la fonction alcool primaire en position C-6 en bon groupement partant. Pour cela, **245** a été sulfonylee en présence de chlorure de méthane sulfonyle et de triéthylamine (Schéma 123). L'oxime mésylée **246** a ainsi été obtenue avec un rendement de 89%, toujours sous forme d'un mélange d'isomères *E:Z* dans un rapport de 2 pour 1,5.

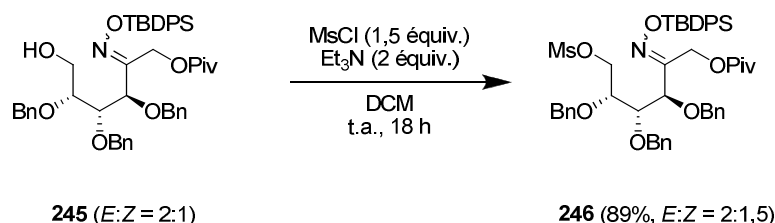


Schéma 123

La dernière étape est la cyclisation de l'oxime mésylée **246** en nitrone **234** par déplacement du groupement mésylate par l'atome d'azote (Schéma 124). Pour cela, l'atome d'oxygène de la fonction oxime a été déprotégé en présence de 1,2 équivalent de fluorure de tétrabutylammonium sur silice.¹⁶⁰ La nitrone **234** a ainsi été obtenue avec 59% de rendement, en mélange avec *Z*-**247** déprotégée (30%). Comme lors de la synthèse de la nitrone **201**, seul l'isomère *E* de l'oxime déprotégée a cyclisé en nitrone **234**, alors que l'isomère *Z*-**247** n'a pas réagi.

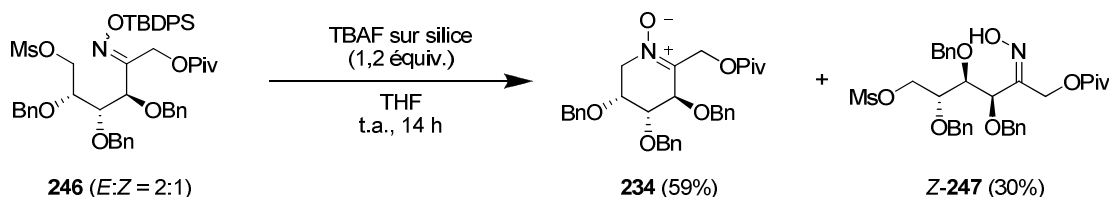


Schéma 124

Ainsi, la nitrone **234** a été synthétisée en 8 étapes à partir du D-fructose, avec 12% de rendement.

IV.1.2 Préparation de la nitrone 235

IV.1.2.1 Protection du D-fructose

La protection des hydroxyles primaires et secondaires du D-fructose par des groupements acétyle en une seule étape est décrite dans la littérature.¹⁷⁶ Le produit tétraacétylé **248** est isolé après recristallisation du D-fructose de départ n'ayant pas réagit. Selon ce protocole, décrit sur une échelle de 66 grammes de D-fructose et difficilement reproductible sur petites quantités,

¹⁷⁶ Pacsu, E.; Rich, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3018.

nous avons obtenu le D-fructose peracétylé **248** avec 48% de rendement en partant de 5 grammes de D-fructose (Schéma 125).

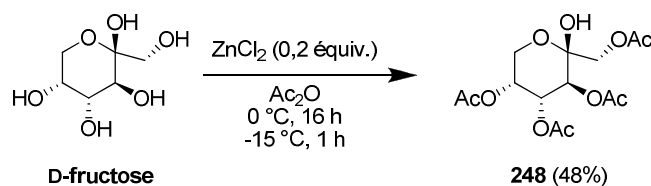


Schéma 125

IV.1.2.2 Préparation de la nitrone **235**

La méthodologie employée lors de la synthèse des nitrones **201** et **234** a été appliquée à la synthèse de l'oxime **249** (Schéma 126). Elle a été obtenue avec un rendement approximatif de 60%. Cependant, ce produit est difficilement purifiable et n'a pas pu être obtenu pur.

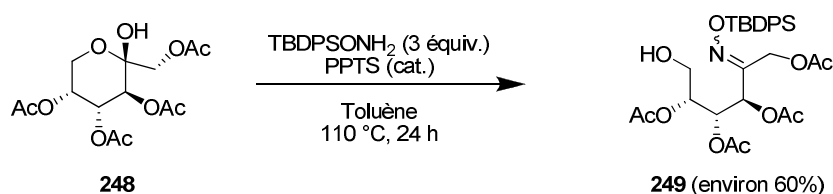


Schéma 126

L'oxime **249** tétraacétylée a ensuite été sulfonylée en la traitant par le chlorure de méthane sulfonyle et la triéthylamine. L'oxime **250** a été obtenue avec un rendement de 60% environ (Schéma 127). Là aussi, sa purification s'est révélée difficile et elle n'a pas été isolée pure.

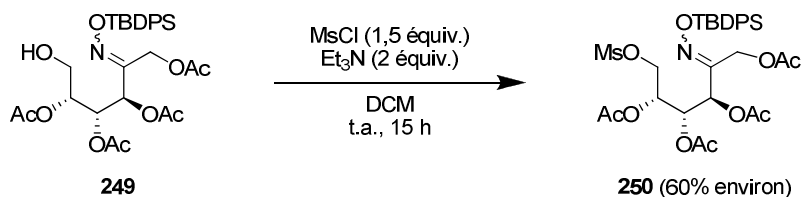


Schéma 127

L'oxime **250** a ensuite été traitée par du fluorure de tétrabutylammonium sur silice (Schéma 128). La formation de la nitrone **235** n'a pas été observée et un mélange complexe a été obtenu.

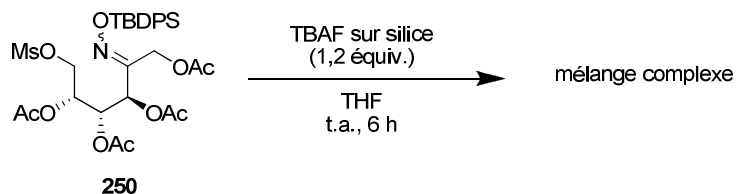


Schéma 128

Suite à ce résultat, la stratégie de synthèse de la nitrone **235** a été modifiée. Nous nous sommes intéressés aux travaux de l'équipe de C. Morin.¹⁷⁷ Ces travaux concernent l'iodation de la position C-6 du D-fructose peracétylé en dérivé iodé **251**, en présence de diiode, d'imidazole et de chlorodiphénylphosphine.¹⁶² Nous avons reproduit les conditions décrites et avons ainsi isolé le dérivé iodé **251** avec 55% de rendement sur une échelle de 3,6 grammes (Schéma 129).

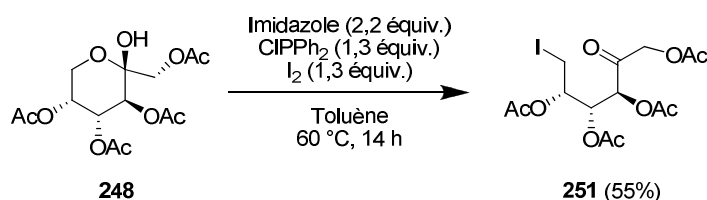


Schéma 129

Le dérivé iodé **251** a été mis en présence de *O*-tertbutyldiphénylsilylhydroxylamine et d'une quantité catalytique de *para*-toluènesulfonate de pyridium, au reflux du toluène (Schéma 130). L'élimination de l'eau formée peut être accomplie soit en introduisant dans le mélange réactionnel un excès de sulfate de magnésium, soit en utilisant un montage de Dean-Stark, ce qui conduit à des résultats similaires. Après 3 heures au reflux du toluène, l'oxime **252** a été obtenue avec un rendement de 86% (84% en présence de MgSO₄) sous la forme d'un mélange d'isomères *E:Z* dans un rapport de 9 pour 1.

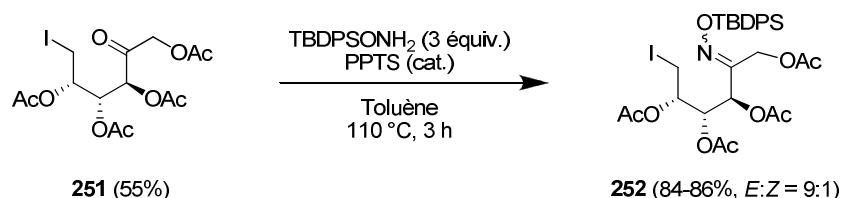


Schéma 130

¹⁷⁷ Fellahi, M.; Morin, C. *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 142.

Lorsque l'oxime **252** a été traitée par 2 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium fixé sur silice, la nitrone **235** a été obtenue avec un excellent rendement de 90% (*Schéma 131*). Dans ce cas, aucune trace de l'isomère Z de l'oxime déprotégée n'a été détectée.

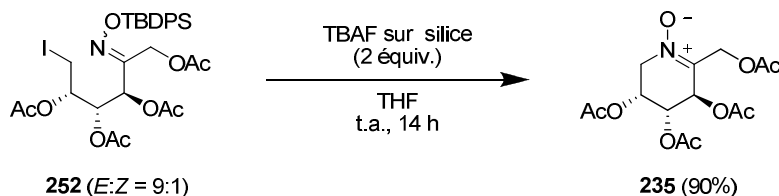


Schéma 131

La nitrone **235** a ainsi été synthétisée en 4 étapes à partir du D-fructose avec un rendement global de 20%.

IV.1.3 Préparation de la nitrone **236**

Le L-sorbose étant aussi un sucre naturel, abondant et peu coûteux (0,28 €/g), nous avons appliqué la méthode de préparation de la nitrone **201** à la synthèse de la nitrone **236**, ne différant de **201** que par la configuration relative de l'atome de carbone en position C-5. Notre objectif premier était de tester la réaction de β -élimination induite par SmI_2 sur d'autres nitrones que **201**. Comme nous le verrons dans le chapitre VI, cette nitrone pourrait aussi s'avérer être un intermédiaire intéressant pour la synthèse de nouveaux iminosucres.

IV.1.3.1 Protection du L-sorbose

(1) Protection du groupement hydroxyle en position anomère

La protection de la position anomère du L-sorbopyranose sous forme d'acétal méthylique est décrite par Helleur et coll.¹⁷⁸ En présence de HCl sec dans du méthanol à température ambiante, ces auteurs ont formé le α -L-sorbopyranoside de méthyle (**253**) avec un rendement de 70%.

Notre premier essai réalisé sur 0,5 gramme de L-sorbose a conduit au α -L-sorbopyranoside de méthyle (**253**) avec 76% de rendement. La réaction a ensuite été répétée sur 5 grammes, pour obtenir ce même produit avec 62% de rendement (*Schéma 132*). La réaction a pu être réalisée sur une échelle allant jusqu'à 10 grammes avec 53% de rendement.

¹⁷⁸ Helleur, R.; Rao, V. S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, 89, 83.

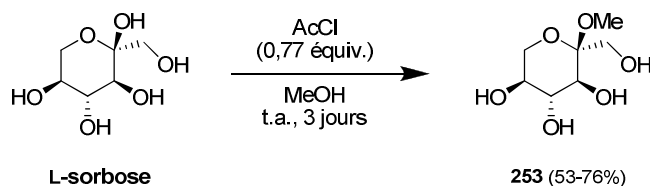


Schéma 132

Ces rendements non optimisés ont été considérés comme convenables pour la suite des expériences.

(2) Benzylolation des fonctions alcools

Après protection de la fonction hydroxyle en position anomère, les fonctions alcools libres ont été protégées sous la forme d'éthers benzyles. Cette étape a aussi été décrite par Helleur et coll.¹⁷⁸ (KOH, BnCl, dioxane) mais le protocole classiquement utilisé au laboratoire^{158,111} a été préféré. En partant de 2 grammes d' α -L-sorbopyranoside de méthyle (253) et en présence d'hydruure de sodium, de bromure de benzyle et d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium, le L-sorbose totalement protégé 254 a été obtenu avec 80% de rendement (Schéma 133). Sur 5 grammes de produit de départ, le rendement a été augmenté à 93%.

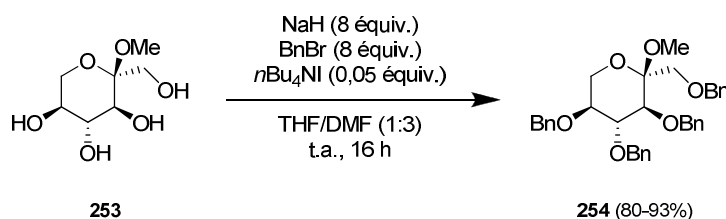


Schéma 133

(3) Hydrolyse de l'acétal

Helleur et coll.¹⁷⁸ ont également décrit l'hydrolyse de l'acétal en présence d'acide chlorhydrique 0,5 N dans le dioxane. Le produit attendu, 255, a été obtenu avec un rendement de 83% par les auteurs. Lorsque nous avons essayé de reproduire leur protocole, dans notre cas, une dégradation du milieu réactionnel et la formation d'un produit secondaire 255' qui

n'a pas été identifié ont été observés (*Tableau 10, Entrée 1*). Nous avons alors recherché de meilleures conditions d'hydrolyse de l'acétal **254** (*Tableau 10*).¹⁷⁹

Entrée	Conditions	Produits bruts ^a	255 (rdt isolé)
1	HCl (0,5 N)	255 (50%)	20%
	Dioxane	255' (50%)	
	110 °C, 10 h puis t.a., 66 h		
2	HCl (0,5 N)	254 (10%)	60%
	Dioxane	255 (70%)	
	110 °C, 4 h puis t.a., 1 h	255' (20%)	
3	HCl (0,5 N)	254 (30%)	40%
	Dioxane	255 (50%)	
	110 °C, 4 h	255' (20%)	
4	HCl (1 N)	254 (30%)	34%
	Dioxane	255 (40%)	
	110 °C, 3 h puis t.a., 1 h	255' (30%)	
5 ¹⁸⁰	H ₂ SO ₄ (1 N), AcOH	255 (10%)	8%
	110 °C, 1,25 h	255' (80%)	
6	AcOH 75% aqueux 110 °C, 2,5 h	255 (100%)	92%

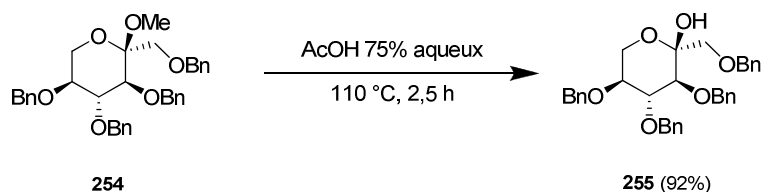
^a Composition approximative du mélange réactionnel brut par RMN ¹H.

Tableau 10

Le meilleur rendement a été obtenu lorsque l'hydrolyse a été conduite dans de l'acide acétique aqueux à 75% (*Tableau 10, Entrée 6*). Ainsi, en partant de 500 mg de l'acétal **254**, le 1,3,4,5-tétra-*O*-benzyl- α -L-sorbopyranose (**255**) a été isolé avec un rendement de 92% (*Schéma 134*). La réaction a été réalisée sur des quantités allant jusqu'à 8 grammes, et le produit **255** obtenu était suffisamment pur pour être utilisé sans purification.

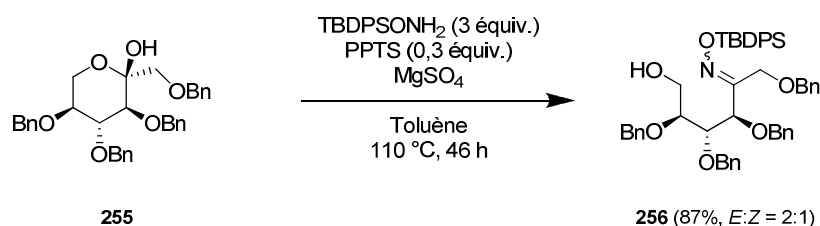
¹⁷⁹ L'optimisation des conditions d'hydrolyse de **254** a été effectuée par Rukiye Pamuk, stagiaire de Master 1 « Chimie et Vivant », Grenoble.

¹⁸⁰ Dondoni, A.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 36, 7327.

**Schéma 134**

IV.1.3.2 Formation de l'oxime en position anomère

Le 1,3,4,5-tétra-O-benzyl- α -L-sorbofuranose (**255**) a ensuite été transformé en oxime silylée par addition nucléophile de la *O*-*tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamine sur sa fonction cétone masquée (Schéma 135). En partant de 2 grammes du dérivé **255**, l'oxime **256** a été obtenue avec 87% de rendement. Le spectre RMN ^1H a permis de déterminer un rapport de 2 pour 1 entre les isomères *E* et *Z*.

**Schéma 135**

Afin d'améliorer ce rendement, des essais ont été réalisés en remplaçant le *para*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) par du trichlorure de fer ou du perchlorate de lithium, ou bien en remplaçant l'emploi de MgSO_4 comme agent desséchant par l'emploi d'un montage de Dean-Stark. Cependant, ces essais n'ont pas permis d'augmenter le rendement initial de 87%.

IV.1.3.3 Cyclisation en nitrone

La cyclisation de l'oxime **256** en nitrone **236** nécessitait, comme dans le cas des nitrones précédentes, de rendre le groupement hydroxyle en position C-6 bon groupement partant.

En présence de 1,5 équivalent de chlorure de méthanesulfonyle et de 2 équivalents de triéthylamine, l'oxime **257** a pu être obtenue en 7 heures à température ambiante avec un rendement de 94%, et un rapport entre les isomères *E* et *Z* constant de 2 pour 1. Nous avons noté cependant que l'oxime **257** semble plus fragile que les oximes **206** et **245** dérivées du D-

fructose. Ainsi, il est important de respecter les temps de 7 heures de réaction, car en 15 heures, dans les mêmes conditions, un mélange complexe de produits a été isolé. Au contraire, si la réaction est arrêtée au bout de 4 heures, la conversion de **256** en **257** n'est que de 65% (déterminée par RMN ^1H). Le suivi de cette réaction par CCM n'a pas été possible, le sulfonate **257** ayant la même polarité que l'alcool **256**.

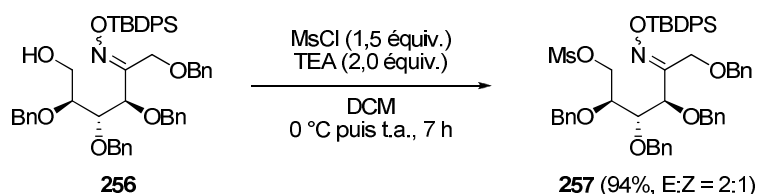


Schéma 136

La cyclisation de l'oxime **257** en nitrone **236** a été effectuée en présence de 2 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium sur silice, dans le THF à température ambiante pendant 20 h (Schéma 137). Comme dans la plupart des synthèses précédentes, la nitrone **236** a été obtenue (58%) en mélange avec l'oxime déprotégée d'isomérisation **Z-258** (32%).

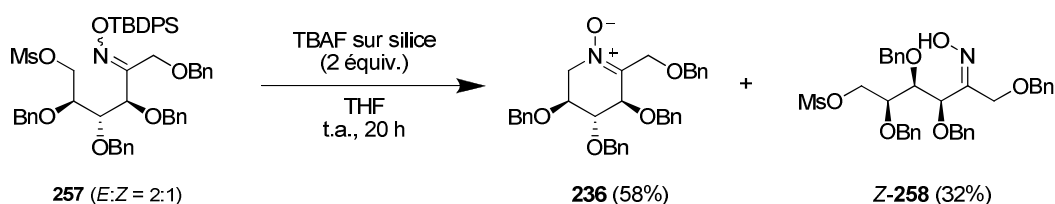


Schéma 137

IV.1.4 Préparation de la nitrone 171

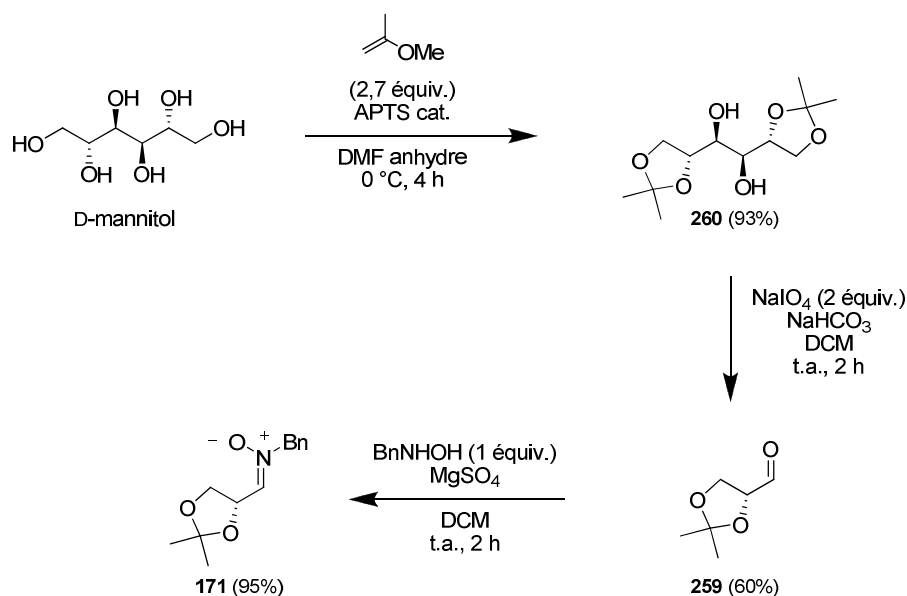
La nitrone **171** a été préparée au laboratoire à partir du (*R*)-2,3-*O*-isopropylidène-glycéraldéhyde (**259**), dans le cadre du stage de maîtrise de Walid Zeghida.^{181,149} Cet aldéhyde a été préparé par protection régiosélective du D-mannitol par des groupements isopropylidènes conduisant au mannitol protégé **260** avec un rendement de 93%,¹⁸² puis par coupure oxydante du diol vicinal par du périodate de sodium (Schéma 138).¹⁸³ L'aldéhyde **259**, fraîchement préparé et distillé, a été traité par la *N*-benzylhydroxylamine dans le

¹⁸¹ W. Zeghida, *Rapport de Stage*, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2002.

¹⁸² Debost, J. L.; Gelas, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1381.

¹⁸³ Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.

dichlorométhane, en présence d'un excès de MgSO_4 , pour former la nitrone **171** avec un rendement de 95% (Schéma 138).



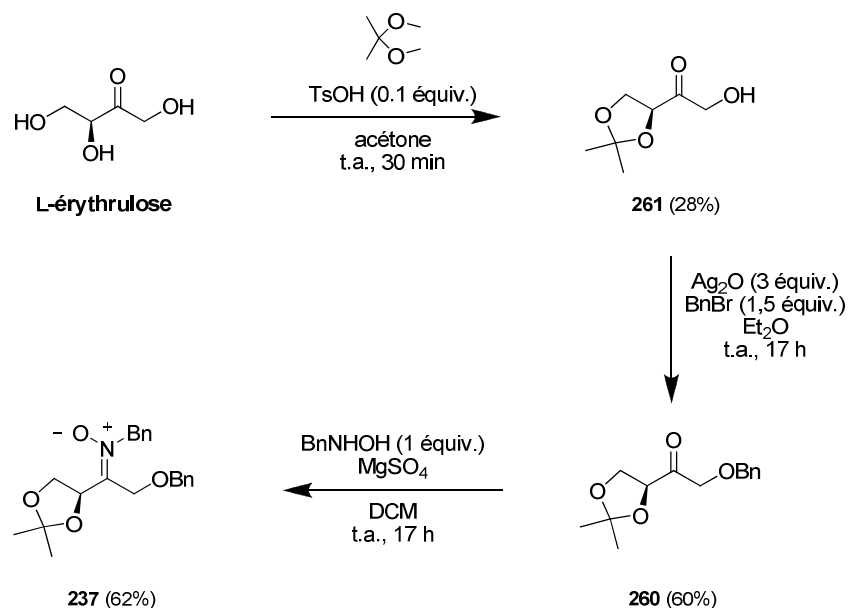
IV.1.5 Préparation de la nitrone **237**

La nitrone **237** a été préparée à partir de la cétone protégée **260**, obtenue en deux étapes à partir du L-érythrose (Schéma 139).¹⁸⁴ La protection par un groupement isopropylidène des deux groupements hydroxyles en position C-3 et C-4 du L-érythrose a conduit à l' α -hydroxy cétone **261**.¹⁸⁵ Puis la benzylation du groupement hydroxyle primaire en présence d'oxyde d'argent a produit la cétone **260** avec 60% de rendement. Celle-ci a été traitée par la *N*-benzylhydroxylamine dans le dichlorométhane en présence d'un excès de MgSO_4 , pour former la nitrone **237** avec un rendement de 62%.¹⁸⁶

¹⁸⁴ La nitrone **237** a été préparée au laboratoire par O. N. Burchak, post-doctorante.

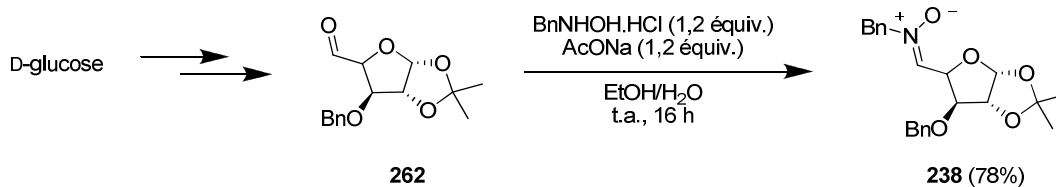
¹⁸⁵ Dequeker, E.; Compennolle, F.; Toppet, S.; Hoornaert, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5877.

¹⁸⁶ Portoles, R.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Uriel, S.; Marco, J. A. *Synlett* **2002**, 711.



IV.1.6 Préparation de la nitrone 238

La nitrone **238** a été préparée avec un rendement de 78 % à partir de l'aldéhyde **262** facilement accessible à partir du D-glucose (*Schéma 140*).¹⁸⁷ Cette nitrone nous a été fournie par O. Bande¹⁸⁸ et le Pr. D. D. Dhavale.



¹⁸⁷ Dhavale, D. D.; Desai, V. N.; Sindkhedkar, M. D.; Mali, R. S.; Castellari, C.; Trombini, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, 8, 1475.

¹⁸⁸ Omprakash Bande, doctorant de l'Université de Pune (Inde), stagiaire dans notre laboratoire.

IV.2 Réactivité des nitrones 171 et 234-238 vis-à-vis du diiodure de samarium

Dans ce chapitre, une nouvelle réaction de β -élimination induite par SmI_2 sur des nitrones α -hétérosubstituées a été présentée. Afin d'évaluer la diversité des substrats susceptibles de subir cette transformation nous avons traité les nitrones **171** et **234** à **238** par 2,2 équivalents de diiodure de samarium, dans le THF à -40°C .

Dans le cas de la nitrone **234**, après 45 minutes de réaction, le mélange réactionnel était jaune et toute la nitrone de départ avait disparu. Après traitement et purification, seule la nitrone **220** a été isolée du milieu avec 81% de rendement (*Schéma 141*).

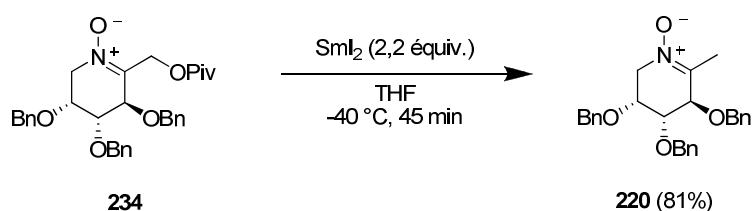


Schéma 141

Dans les mêmes conditions, la nitrone **235** a été totalement transformée en nitrone **263**, qui fut isolée après 45 minutes de réaction, avec 72% de rendement (*Schéma 142*).

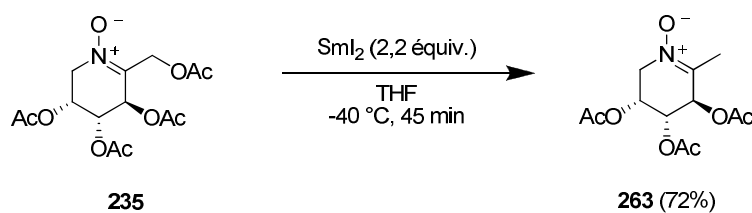


Schéma 142

Ces deux expériences montrent que les groupements pivaloyloxy et acétyloxy, peuvent être éliminés par traitement des nitrones **234** et **235** par du SmI_2 , tout comme le groupement benzyloxy.

La nitrone **236** a été également traitée par SmI_2 , dans les mêmes conditions (*Schéma 143*). Bien que la réaction ait semblé plus lente dans ce cas (1,5 heure pour que la réaction soit totale, d'après le suivi par CCM) la nitrone **264**, produit de la réaction de β -élimination étudiée, a été obtenue avec 80% de rendement.

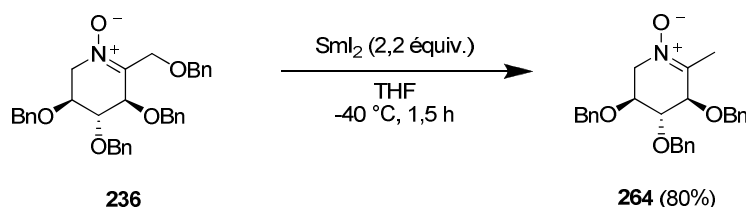


Schéma 143

La nitrone **171** a aussi été traitée par 2,2 équivalents de diiodure de samarium, à différentes températures (*Schéma 144*). Le premier essai a été réalisé à -78°C pendant 3 heures (*Schéma 144*, *éq. 1*). Dans ce cas, seule la nitrone de départ **171** a été identifiée dans le mélange réactionnel brut, en mélange avec de nombreux autres produits qui n'ont pas été identifiés. Le deuxième essai a été réalisé de -78°C à température ambiante pendant 3 heures. La nitrone **171** n'étant pas totalement consommée, un équivalent supplémentaire de SmI_2 a été ajouté. La réaction a été traitée après 1,5 heure à température ambiante (*Schéma 144*, *éq. 2*). De nombreux produits ont été détectés en RMN ^1H . Malgré une séparation sur colonne de gel de silice des principaux produits de la réaction, aucun n'a pu être identifié. Le dernier essai a été fait à température ambiante (*Schéma 144*, *éq. 3*). Après 10 minutes, tout le diiodure de samarium était consommé (milieu réactionnel jaune). Là aussi un mélange complexe a été obtenu et l'analyse du mélange réactionnel brut par spectrométrie de masse (ESI) n'a pas montré la formation du produit de β -élimination. La nitrone **171** ne semble donc pas subir de réaction de β -élimination bien que possédant un groupement alcoxy susceptible de réagir de la sorte (ou bien cette réaction n'a pas une vitesse suffisante pour outrepasser d'autres transformations conduisant à de nombreux produits). Cette nitrone avait été utilisée dans une synthèse formelle du *S*-vigabatrin par notre équipe.¹⁴⁹ Lors de l'étape clé de couplage réducteur entre la nitrone **171** et l'acrylate de méthyle, aucun produit de β -élimination n'avait en effet été détecté. Ici, nous avons confirmé que cette nitrone **171** n'était pas transformée en produit de β -élimination en présence de SmI_2 . Pourtant, rappelons que l'équipe de L. Fišera a montré que la nitrone **224** de structure proche de celle de la nitrone **171**, subissait cette

réaction de β -élimination avec un rendement de 39%.¹⁷⁰ Une faible différence de structure suffit donc à changer la réactivité des nitrones β -alcoylées vis-à-vis de SmI_2 .

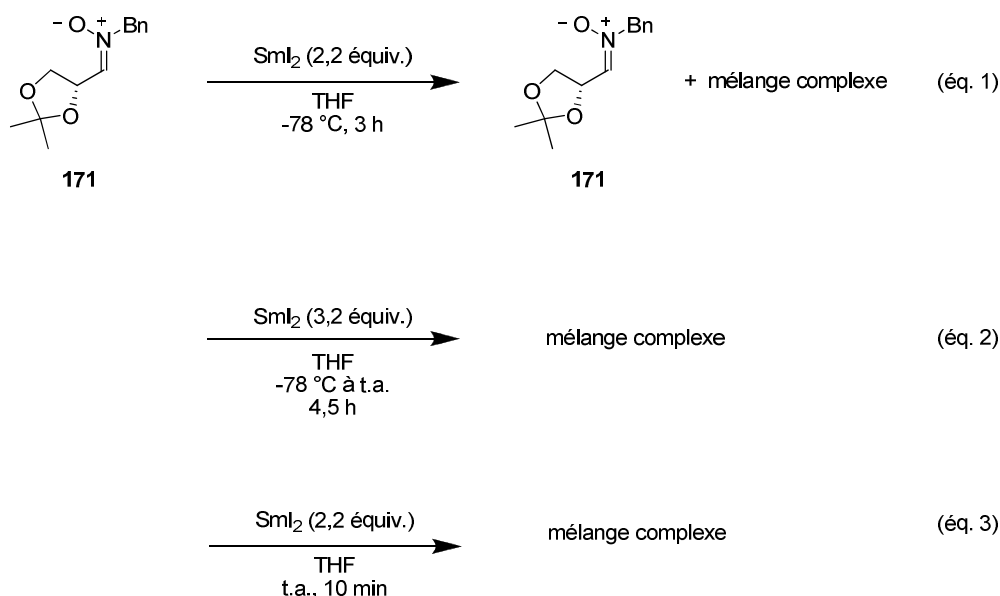


Schéma 144

La nitrone **237** est structurellement assez proche de la nitrone **171**, à ceci près que **237** est une cétonitronne, tandis que **171** est une aldonitronne. De plus, la nitrone **237** est doublement α -hétérosubstituée, en position C-3 par un oxygène impliqué dans un acétal cyclique, et en position C-1 par un groupe benzyloxy. Deux produits de β -élimination différents pouvaient donc être attendus lors du traitement de la nitrone **237** par SmI_2 , dans les conditions décrites précédemment (Schéma 145). Après 1 heure de réaction de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, seule la nitrone **237** de départ a été isolée (25%), le reste du milieu réactionnel étant un mélange complexe.

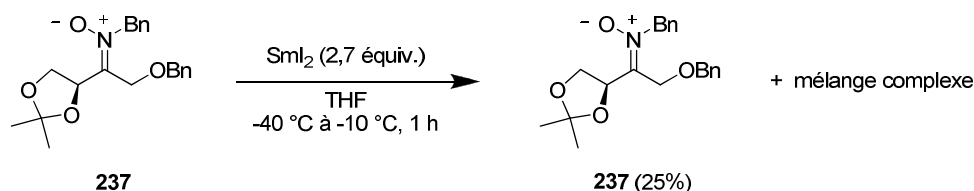
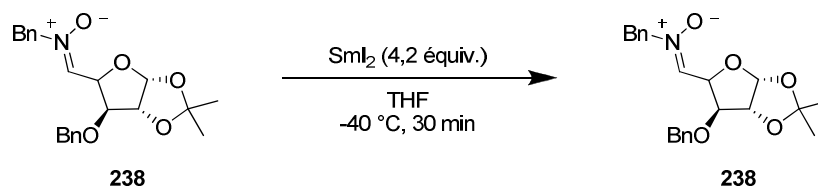


Schéma 145

La nitrone **238** n'a pas donné de meilleurs résultats (Schéma 146). En présence d'un excès de diiodure de samarium, seule la nitronne de départ **238** a été identifiée dans le milieu réactionnel après 30 minutes à $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

**Schéma 146**

Aussi, parmi les exemples étudiés, seules les nitrones cycliques à six chaînons subissent une réaction de β -élimination induite par SmI_2 . La mobilité de la chaîne alcoxyméthyl permet sans doute à ce groupement de prendre une orientation dans l'espace favorable à la réaction de β -élimination.

V Résumé

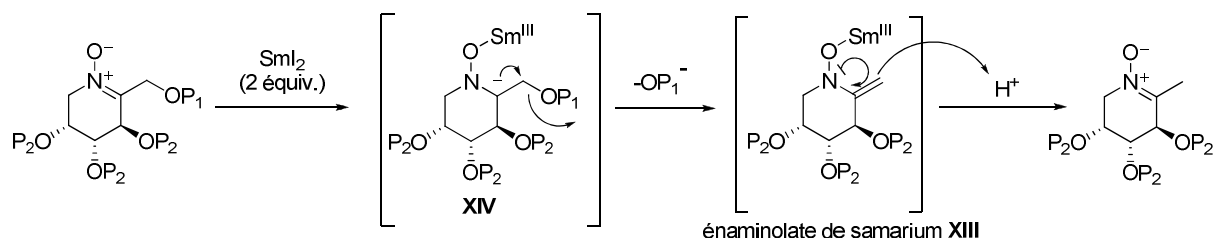
Dans ce chapitre, la synthèse d'une nouvelle cétonitrone cyclique à six chaînons dérivée du D-fructose a été décrite. L'étude de sa réactivité vis-à-vis de SmI_2 a conduit à un résultat totalement inattendu. En présence de diiodure de samarium et d'acrylate d'éthyle, l'hydroxylamine attendue **213** devant résulter du couplage réducteur induit par SmI_2 entre les deux partenaires, n'a jamais été observée. A la place, la nitrone **220** a été obtenue, provenant d'une réaction de β -élimination du groupement benzyloxy en α de la fonction nitrone. Cette réaction n'avait jamais été observée auparavant, bien que des nitrones α -alcoxylées aient déjà été traitées dans des conditions similaires. Aux vues de ces résultats, la généralisation de cette nouvelle réaction a été étudiée. Pour cela, trois nouvelles cétonitrones cycliques à six chaînons ont été synthétisées, puis traitées par SmI_2 . Dans tous les cas, les nitrones provenant de la réaction de β -élimination du groupement alcoxylé en α de la fonction nitrone ont été obtenues. Par contre, les réactions menées sur des nitrones α -hétérosubstituées acycliques n'ont jamais permis d'isoler les produits de la réaction de β -élimination.

Cette nouvelle réaction de β -élimination passe, après transfert de deux électrons à la nitrone de départ, par un intermédiaire de type énaminolate de samarium qui piège ensuite un proton pour conduire aux nitrones observées. Cette espèce n'avait jusqu'à présent jamais été postulée. Elle a ici été mise en évidence par des expériences de deutériation. Ce nouvel intermédiaire pourrait présenter une réactivité comparable à celle d'énamines ou d'énolates, dont la nucléophilie est bien connue. Dans le chapitre suivant, nous présenterons l'étude qui a été menée afin de développer des réactions de ce type d'intermédiaire avec divers électrophiles.

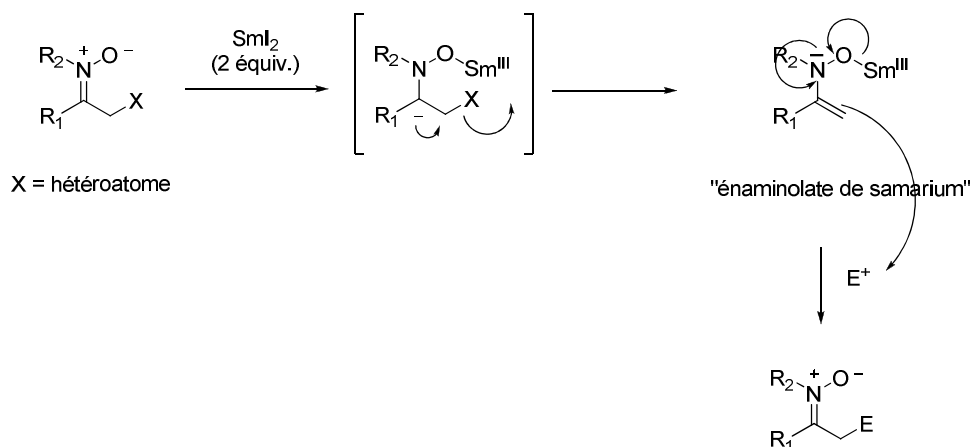
Chapitre IV

Etude de la réaction tandem β -élimination / aldolisation de nitrones α -alcoxylées

Dans le chapitre précédent, une nouvelle réaction de β -élimination impliquant des nitrones α -hétérosubstituées a été présentée. Cette réaction a lieu par réduction de fonctions nitrone par deux équivalents de SmI_2 , et passe par des intermédiaires de type «énaminolate de samarium» **XIII** (Schéma 147).



Nous avons souhaité exploiter ce nouvel aspect de la réactivité des nitrones, inattendu mais intéressant, pour développer une méthode de fonctionnalisation régiosélective de nitrones, en piégeant les intermédiaires de type «énaminolate» par des électrophiles (Schéma 148).



Ce type de réaction, s'il peut être développé en utilisant des nitrones comme substrats, s'apparenterait à des réactions d'alkylation ou aldolisation de composés carbonyles. L'équilibre nitrone/ N -hydroxyénamine, afin de réaliser ce type de réaction, a été très peu exploité. Pourtant, les nitrones possédant au moins un atome d'hydrogène en α peuvent être en équilibre avec leur forme tautomère N -hydroxyénamine (Schéma 149). Cette tautomérie est analogue à l'équilibre céto-énolique ou à l'équilibre imine-énamine. La formation d'un intermédiaire de type N -hydroxyénamine à partir d'une nitrone génère un atome de carbone

nucléophile en β de l'atome d'azote, qui devrait pouvoir s'additionner sur des composés carbonylés ou autres électrophiles.

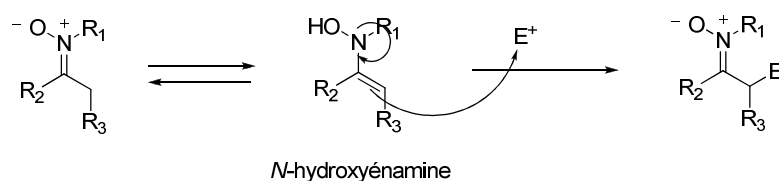


Schéma 149

A notre connaissance, un seul article fait référence à une alkylation d'énols de nitronne avec des cétones électro-déficientes (Schéma 150).¹⁸⁹ Une base n'est pas nécessaire pour initier la réaction. L'équipe de A. Jørgensen a montré que différentes nitrones pouvaient réagir avec le 1,1,1-trifluoropyruvate d'éthyle pour conduire à des nitrones fonctionnalisées en β de l'atome d'azote (Schéma 150, éq. 1). La nitronne **265** peut réagir avec différentes cétones, toutes très appauvries en électrons, en présence d'une quantité catalytique de L-proline (Schéma 150, éq. 2). Cette méthode n'est efficace que pour des cétones très activées, les temps réactionnels sont longs et les rendements modestes.

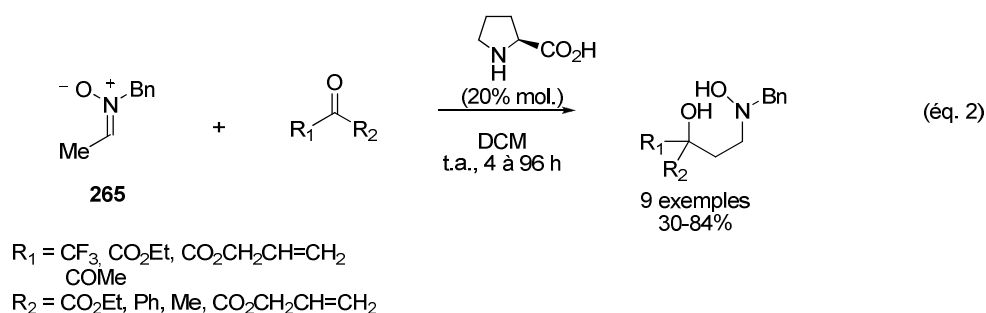
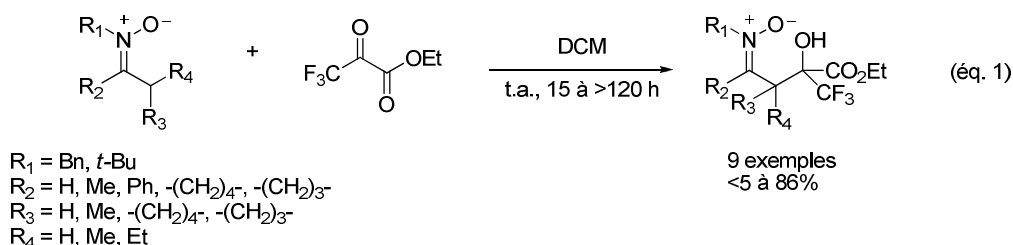


Schéma 150

¹⁸⁹ Bøgevig, A.; Gothelfand, K. V.; Jørgensen, A. *Chem., Eur. J.* **2002**, *8*, 5652.

Les intermédiaires **XIII** (Schéma 147), obtenus après l'étape de β -élimination observée sur les nitrones **201** et **234-236**, s'apparentent à des *N*-hydroxyénaminolates de samarium. Ils devraient donc aussi se comporter comme des espèces nucléophiles susceptibles de réagir avec des électrophiles pour conduire à des nitrones fonctionnalisées en β de l'atome d'azote.

Dans ce chapitre, nous présenterons l'ensemble de nos travaux visant à mettre au point des réactions efficaces de formation de nouvelles liaisons C-C, en faisant réagir les *N*-hydroxyénaminolates de samarium (**XIII**) avec différents électrophiles.

Au préalable, nous ferons un survol des précédents travaux décrivant la réactivité des énolates de samarium de composés carbonylés (cétones, amides, esters) ou de pyridines α -hétérosubstitués générés par β -élimination induite par SmI_2 .

I Réactions tandem β -élimination/alkylation induites par SmI_2 sur des composés carbonylés ou dérivés (rappels bibliographiques)

Par souci de concision, nous ne présenterons ici que les alkylations d'énolates de samarium générés par α -élimination à partir d'un radical anion cétyle ou de son dianion correspondant (Schéma 99). Nous ne traiterons pas des réactions débutant par la formation d'un organosamarium en α d'un carbonyle, suivie de la formation d'un énolate de samarium.¹⁹⁰

Comme nous l'avons vu dans le chapitre III, les β -éliminations induites par SmI_2 sur des substrats carbonylés α -hétérosubstitués sont connues depuis de nombreuses années.¹⁶⁷ Elles impliquent une première réduction de la fonction carbonyle en radical anion cétyle. Bien que ce type d'intermédiaire puisse lui-même évoluer par élimination d'un groupe partant en position α , les auteurs ont le plus souvent considéré que l'étape d'élimination avait lieu après transfert de deux électrons au composé carbonylé et qu'il s'agissait donc d'une élimination par coupure de liaison hétérolytique (mécanisme anionique plutôt que radicalaire).

Les espèces résultant de ces éliminations induites par SmI_2 sont des énolates de samarium, et plusieurs groupes se sont intéressés à l'alkylation de tels intermédiaires par divers électrophiles.

¹⁹⁰ Exemples d'énolates de samarium obtenus non pas par β -élimination mais par formation d'un organosamarium (a) Curran, D. P.; Wolin, R. L. *Synlett* **1991**, 317. (b) Enholm, E. J.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 313. (c) Enholm, E. J.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6069. (d) Enholm, E. J.; Jiang, S.; Abboud, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4061. (e) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2773. (f) Ricci, M.; Madariaga, L.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 242. (g) Ricci, M.; Blakskjaer, P.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413. (h) Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 189. (i) Lin, G.-J.; Luo, S.-P.; Zheng, X.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4007.

I.1 Réactions impliquant des cétones

L'équipe de E. J. Enholm s'est intéressée à la réactivité de cétones substituées par un cycle tétrahydropyranique en présence de SmI_2 (Schéma 151).¹⁹¹ Ainsi, la cétone **266** a été traitée par du diiodure de samarium en présence de HMPA (Schéma 151, éq. 1). Après 20 minutes à température ambiante, la cétone de départ avait disparu. Les auteurs ont stipulé que l'anion radical cétyle aurait d'abord été formé par réduction de la fonction cétone par un équivalent de SmI_2 , puis celui-ci aurait été réduit par un deuxième équivalent de diiodure de samarium. Le dianion ainsi obtenu aurait subi une β -élimination par ouverture du cycle tétrahydropyranique situé en α de la charge nouvellement créée, pour former un énolate de samarium **267**, capable de réagir avec des bromures d'alkyles activés (introduits dans un second temps, conditions dites «de Grignard»), pour produire des cétones α -alkylées (**268-270**). Les rendements de cette réaction tandem β -élimination/alkylation sont bons, mais aucun commentaire n'a été fait par les auteurs sur la stéréochimie du nouveau centre créé. D'autres électrophiles (composés carbonylés notamment) ont été employés dans ce type de réaction, mais avec moins de succès. Ainsi, la cyclohexanone s'est avérée être un électrophile conduisant à des alkylations peu efficaces dans ces conditions (**271** n'a été isolé qu'avec un rendement de 35%), ce que les auteurs expliquent par une possible réaction de rétroaldolisation (Schéma 151, éq. 2).

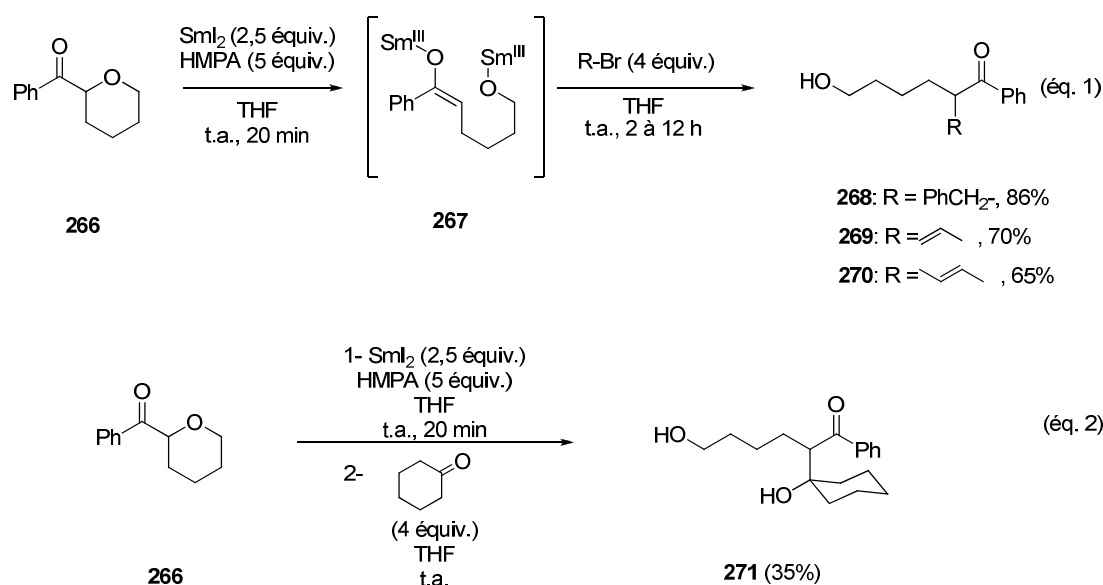


Schéma 151

¹⁹¹ Enholm, E. J.; Schreier, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1110.

Lorsque la réaction a été effectuée en présence d'un seul équivalent de SmI_2 , l'ouverture du cycle ne s'est produite qu'à hauteur de 4%, la cétone de départ ayant été récupérée à 90% (Schéma 152, éq. 1). Lorsqu'un deuxième équivalent de SmI_2 a été ajouté, la réaction d'ouverture de cycle a eu lieu immédiatement (Schéma 152, éq. 2). Les auteurs ont donc proposé un mécanisme anionique pour l'ouverture du cycle tétrahydropyranique.

La présence de HMPA dans les milieux réactionnels s'est avérée indispensable à l'étape d'alkylation. En son absence, aucun produit d'addition n'est obtenu. Les auteurs ont avancé que le HMPA permettrait de stabiliser les intermédiaires dianioniques obtenus après ouverture du cycle (énolates de samarium).

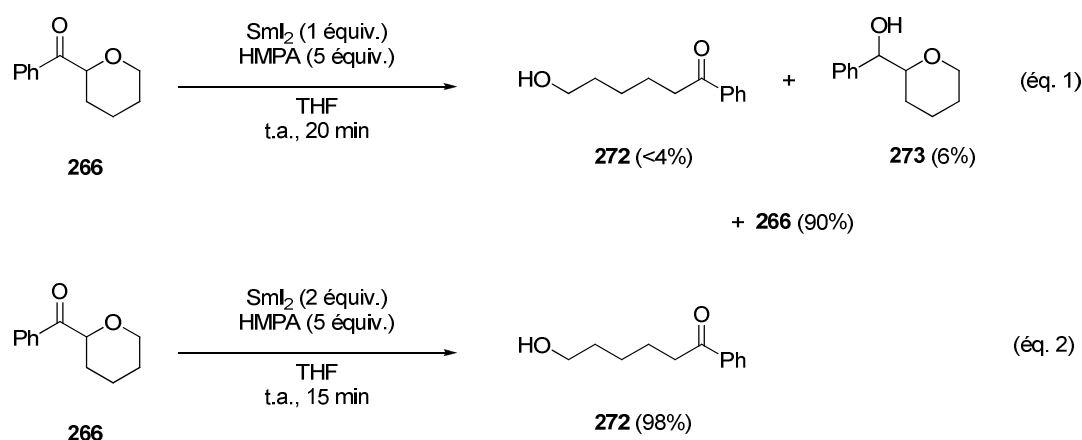


Schéma 152

Ces auteurs ont cherché à isoler l'énolate de samarium intermédiaire (267) par *O*-silylation par le chlorure de triméthylsilyle. A partir de 266, seul le composé silylé sur l'alcool primaire en bout de chaîne 274 a été obtenu (Schéma 153). Un intermédiaire disilylé a pu être observé en RMN ^1H mais n'a pas pu être isolé. L'éther d'énol silylé a certainement été clivé durant la purification par chromatographie sur gel de silice.

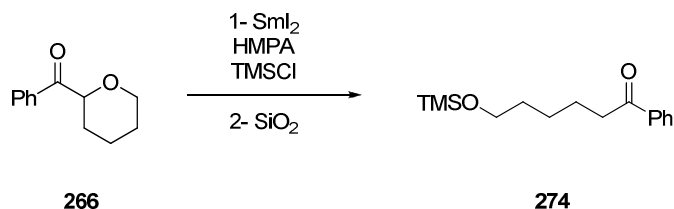


Schéma 153

Cette réaction tandem β -élimination/alkylation n'a été développée qu'à partir de la cétone aromatique **266** mais les auteurs ont aussi montré que l'étape de β -élimination pouvait avoir lieu à partir de cétones aliphatiques, conduisant à des cétone-alcools comparables à **272**.

L'élimination d'un groupement cyano en α d'une fonction cétone en présence de SmI_2 et de HMPA a aussi été décrite par l'équipe de H.-J. Liu, comme faisant intervenir la formation d'un énolate de samarium (Schéma 154).¹⁹² Les auteurs ont additionné à ce type d'intermédiaire différents électrophiles, tels que le bromure d'allyle ou l'iodure de méthyle, pour isoler des cétones α -substituées, avec de bons rendements (Schéma 154). Pour que les réactions soient complètes, 6 équivalents de SmI_2 se sont avérés nécessaires. Il semblerait que le cyanure formé suite à la réaction d'élimination consomme du diiodure de samarium en réagissant avec. Les auteurs ont testé la réaction de β -élimination en absence de HMPA. Elle a été possible (90% de cétone ayant éliminé le groupement cyano est isolée), mais s'est révélée difficile, nécessitant des températures élevées (reflux du THF) et un temps réactionnel relativement long (9 h). L'introduction dans les milieux réactionnels de 12 équivalents de HMPA a permis la complétion des réactions à température ambiante, en seulement 30 minutes.

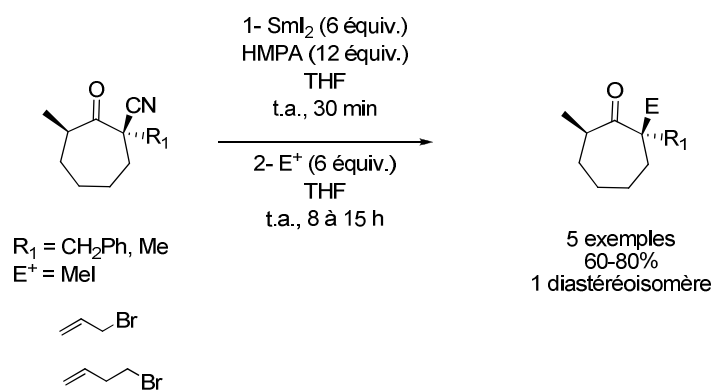


Schéma 154

Des énolates de samarium ont aussi été formés par ouverture d'un motif cyclopropyle activé, situé en α d'une fonction cétone (Schéma 155).¹⁹³ Par exemple, la réduction de la cétone **275** en dianion a provoqué l'ouverture régiosélective du cyclopropyle et la formation de l'énolate de samarium **276**. Le groupement sulfonyle augmente la réactivité du cyclopropyle vis-à-vis

¹⁹² Zhu, J.-L.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7055.

¹⁹³ Reutrakul, V.; Saeeng, R.; Pohmakotr, M.; Kongsaree, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1019.

de la réaction de β -élimination. De façon surprenante, cette réaction n'a nécessité que l'emploi d'un peu plus d'un équivalent de diiodure de samarium. Aussi, les auteurs ont postulé un mécanisme radicalaire et une coupure homolytique de la liaison C-C pour l'ouverture du cyclopropyle et la formation de l'énolate de samarium. Le radical formé au pied du groupement sulfonyle (**277**) semble abstraire un atome d'hydrogène, mais aucun commentaire n'est fait quant à sa source.

Les auteurs ont exploré brièvement la réaction de l'énolate de samarium néoformé **276** avec divers halogénures d'alkyle. Les électrophiles ont été cette fois introduits dans le milieu réactionnel en même temps que le diiodure de samarium et le HMPA (conditions de Barbier). Les cétones α -alkylées **278**, **279** et **280** ont été obtenues avec des rendements modestes.

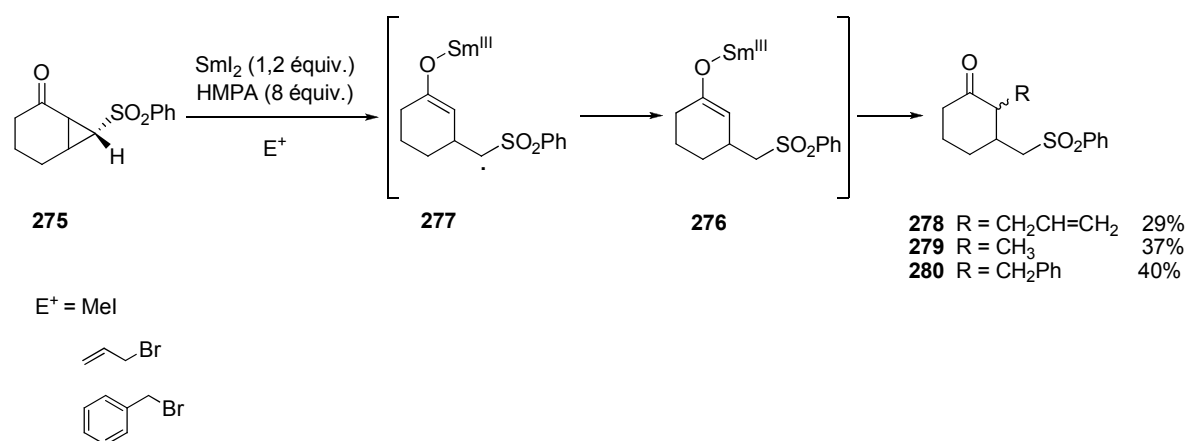


Schéma 155

La formation d'un énolate de samarium par ouverture d'un époxyde en α d'une cétone a aussi été décrite, notamment par l'équipe de I. Shiina (Schéma 156).¹⁹⁴ Suite à un double transfert monoélectronique par SmI_2 sur la fonction cétone, un dianion est formé et l'époxyde est ouvert par élimination pour former un énolate de samarium. Celui-ci peut alors réagir avec des aldéhydes pour conduire à des bis-aldols non-symétriques, obtenus de façon régiosélective (Schéma 156, éq. 1). Ces réactions ont été effectuées en présence de 2,2 équivalents de diiodure de samarium. La température doit être suffisamment basse pour éviter des réactions de rétroaldolisation ou de déshydratation des composés bis-aldoliques obtenus. De façon intéressante, la stéréochimie de la cétone optiquement pure **281** a été conservée lors de la synthèse de la cétone **282** (Schéma 156, éq. 2). Il faut noter que l'équipe de J. M.

¹⁹⁴ Mukaiyama, T.; Arai, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **2000**, 580.

Concellón a beaucoup travaillé sur les réactions d'ouverture et réduction par SmI_2 de fonctions époxydes en α de fonctions carbonylées.¹⁹⁵

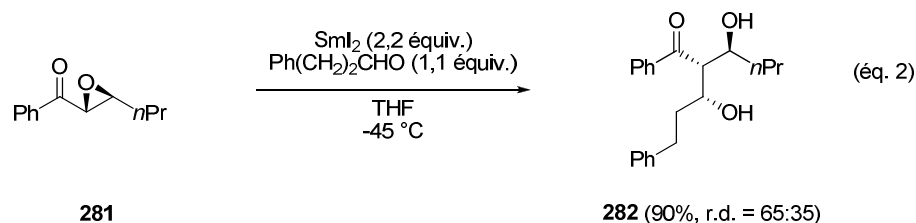
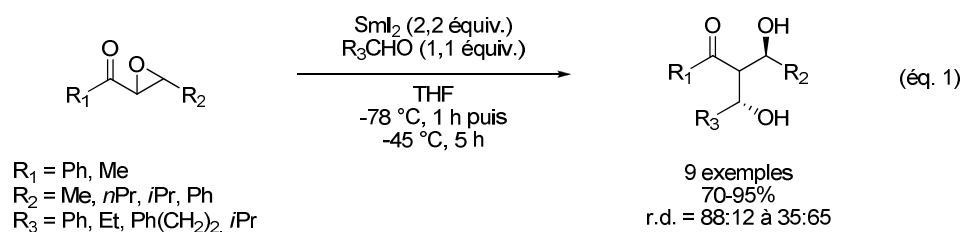


Schéma 156

L'équipe de D. J. Procter a aussi étudié la formation d'énolates de samarium par réduction par SmI_2 de cétones α -alcoylées.¹⁹⁶ En présence d'un excès de diiodure de samarium, la fonction cétone du composé **283** a été réduite en dianion. La β -élimination du groupement alcoxybenzyle en α de la fonction cétone a formé un énolate de samarium, qui a ensuite réagi avec des cétones pour conduire aux cétones α -substituées **284** et **285** avec de bons rendements (76-78%) (Schéma 157, éq. 1 et 2). La même réaction avec l'acrylate de méthyle comme électrophile s'est révélée moins efficace (Schéma 157, éq. 3). La cétone α -alkylée **286** n'a été obtenue qu'avec 11% de rendement, en mélange avec 86% de cétone **287**, provenant du piégeage d'un proton par l'énolate de samarium. Les auteurs ne commentent pas ce mauvais résultat.

Dans cette étude, aucun produit de la réaction tandem β -élimination/aldolisation n'a été formé si la réaction n'a pas été menée en conditions de Barbier. Il est donc primordial que l'électrophile soit déjà présent dans le milieu réactionnel lorsque l'intermédiaire énolate de samarium se forme. Par ailleurs, l'utilisation de DMPU comme additif s'est révélée essentielle pour l'obtention de bons rendements d'alkylation. Les auteurs ne fournissent pas

¹⁹⁵ (a) Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4783. (b) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Llavona, R. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 1585. (c) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Concellón, C. García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6923. (d) Concellón, J. M.; Huerta, M.; Bardales, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10059.

¹⁹⁶ McKerlie, F.; Rudkin, I. M.; Wynne, G.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2805.

d'explication mais il est probable que le DMPU active l'énolate de samarium formé, lui permettant ainsi de réagir avec les électrophiles présents dans le milieu.

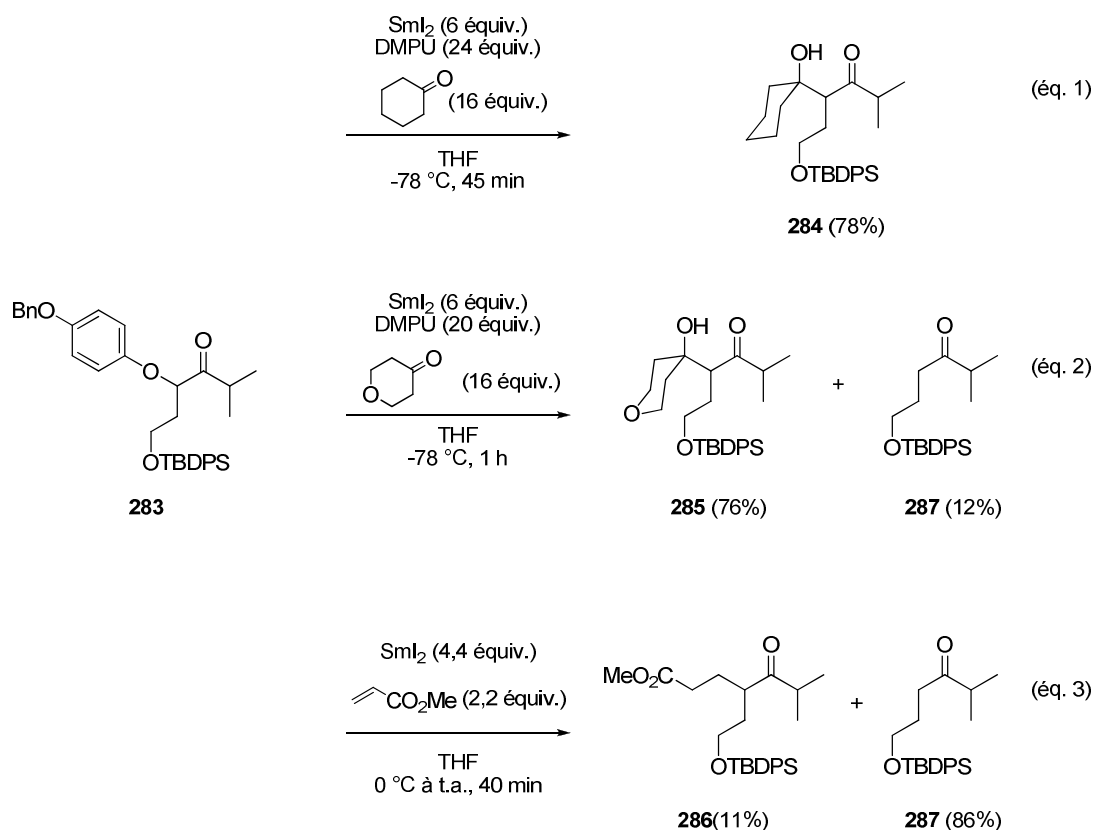


Schéma 157

L'équipe de G.-Q. Lin et M.-H. Xu a utilisé l'élimination de groupements méthoxy ou halogénures situés en α d'une fonction cétone pour synthétiser des cétones α -aminées possédant un carbone quaternaire (Schéma 158).¹⁹⁷ Comme dans les exemples précédents, en présence de SmI_2 et de HMPA comme additif, les cétones ont été réduites et la β -élimination de méthanolate ou d'halogénure a conduit à la formation d'énolates de samarium. Ces derniers ont été mis en réaction avec le di-*tert*-butylazodicarboxylate, un réactif équivalent à NH_2^+ . Cette réaction tandem β -élimination/amination a permis la synthèse de cétones α -aminées avec d'excellents rendements. La réaction a été efficace à partir de cétones cycliques à 5, 6 ou 7 chaînons (Schéma 158, éq. 1) ou de cétones acycliques (Schéma 158, éq. 2 et 3) et bicycliques (Schéma 158, éq. 4). Dans ce cas, en conditions de Barbier, les cétones α -aminées ont été obtenues avec des rendements très inférieurs à ceux observés dans les conditions de

¹⁹⁷ Sun, X.-W.; Wang, W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5807.

Grignard (20% vs 80%). La conduite de ces réactions à température ambiante et en présence de HMPA a permis encore d'augmenter leur rendement.

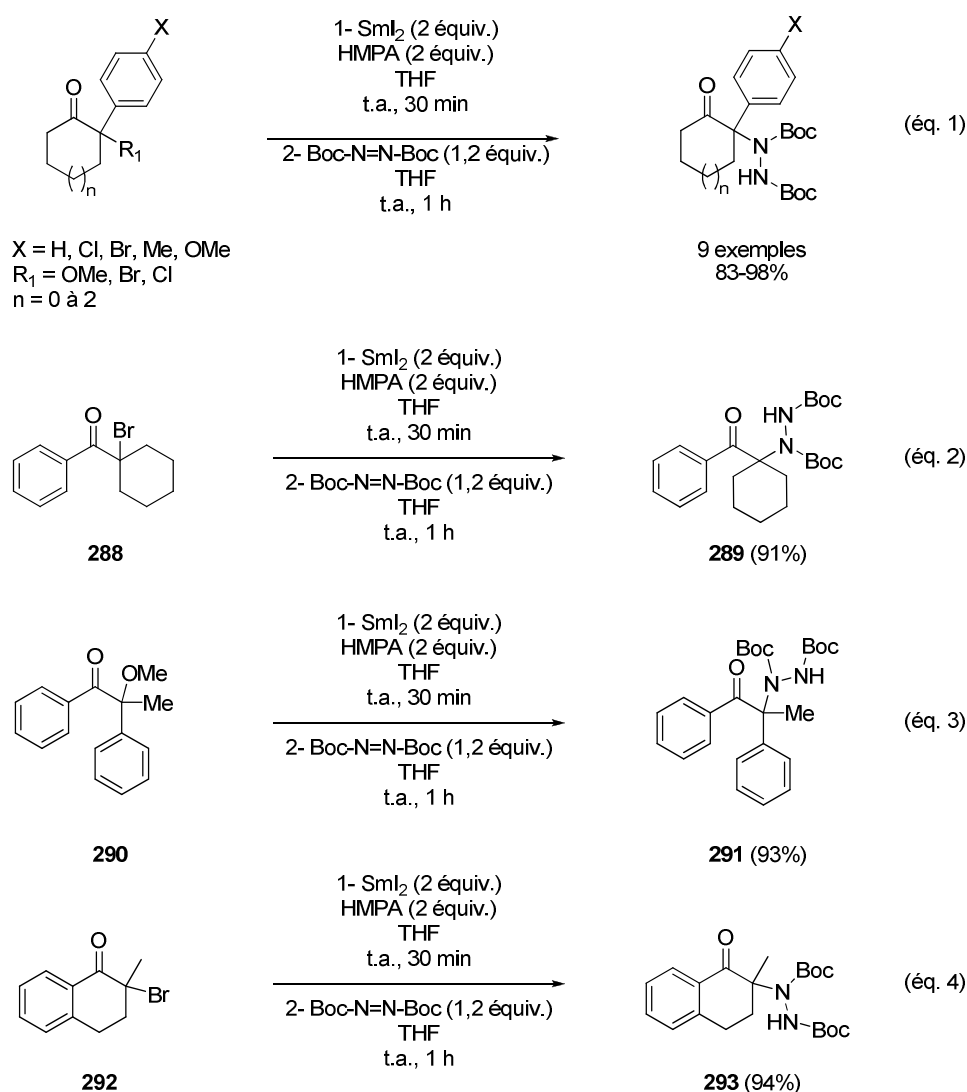


Schéma 158

I.2 Réactions impliquant des amides

L'équipe de D. J. Procter a montré que les oxindoles **294** et **295** pouvaient être réduits par SmI₂, puis subir une réaction de β-élimination (Schéma 159).¹⁹⁸ Le groupement soufré (portant une chaîne fluorée) est éliminé, ce qui conduit à la formation d'un énolate de samarium. Celui-ci peut réagir avec un alcène activé intramoléculairement pour conduire aux sulfones spirocycliques **296** et **297**.

¹⁹⁸ James, K. M.; Willetts, N.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1203.

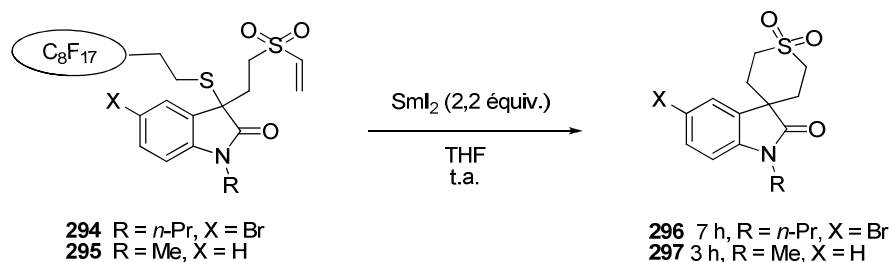


Schéma 159

Les auteurs se sont ensuite intéressés à la formation d'hétérocycles par création d'une liaison carbone-hétéroatome entre l'énolate de samarium et un groupement nitro (Schéma 160). L'oxoindole **298** a été réduit par SmI_2 . La réaction de β -élimination du groupement sulfonyle a conduit à un énolate de samarium, qui piège un proton pour former, après réduction de la fonction nitro, l'amide **299**. Aucune cyclisation n'a été observée. Deux intermédiaires réactionnels ont été isolés en quantité équivalente en arrêtant la réaction avant qu'elle ne soit terminée. Le premier intermédiaire est l'azaspirocycle **300**, formé par attaque de l'énolate de samarium intermédiaire sur l'atome d'azote du groupement nitro, puis réduction de la liaison N-O. Le deuxième intermédiaire est l'alcool tertiaire **301**, formé par attaque de l'énolate sur l'oxygène de la fonction nitro, suivie à nouveau de la réduction de la fonction N-O. Ces deux intermédiaires conduisent à l'oxoindole **299** après réduction de la fonction amide par deux équivalents de SmI_2 et réaction de β -élimination des groupements amine ou alcool. Il s'agit du premier exemple de piégeage d'un groupement nitro par un énolate de samarium.

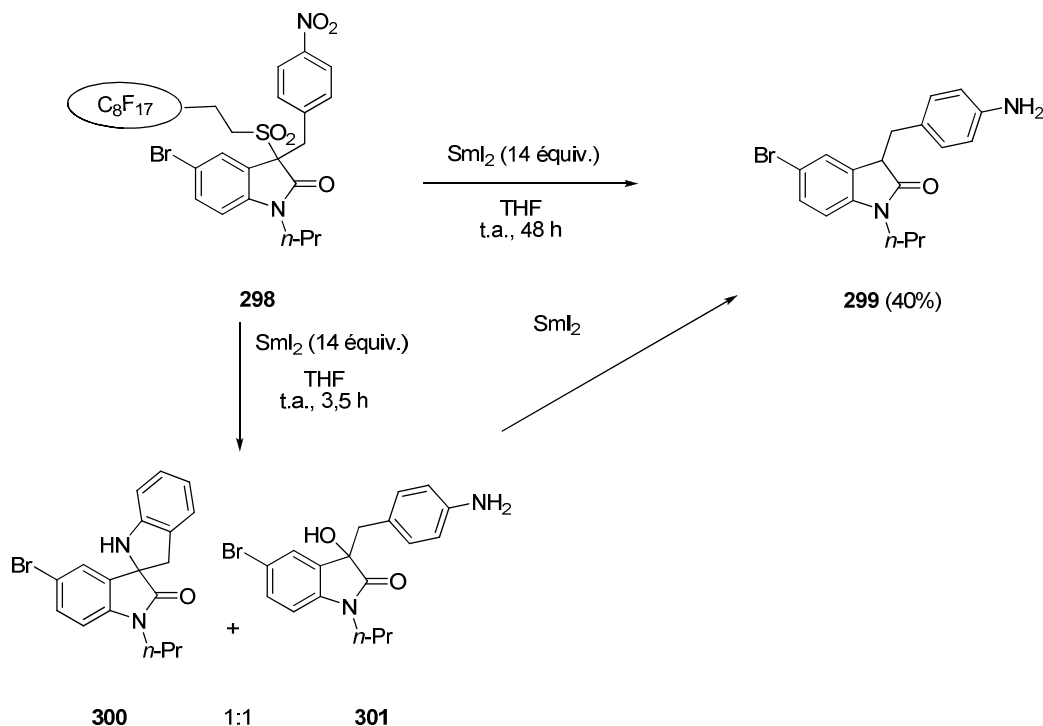


Schéma 160

I.3 Réactions impliquant le motif phénantroline

Un exemple de réaction de β -élimination/aldolisation a aussi été décrit sur la phénantroline **302** (Schéma 161).¹⁹⁹ La réduction du cycle phénantroline par SmI_2 engendre la β -élimination de l'acétate en β de l'atome d'azote. L'énolate de samarium ainsi obtenu a réagi avec différents aldéhydes ou cétones, pour conduire aux phénantrolines β -alkylées correspondantes.

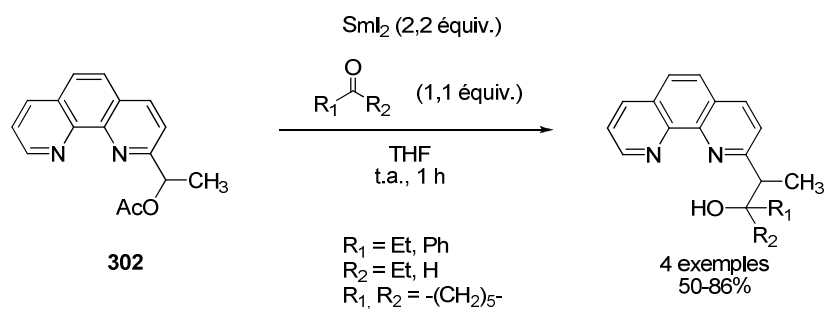


Schéma 161

La quinoline **303** a conduit par la même voie aux quinolines **304** et **305** (Schéma 162). L'isoquinoline **306** a conduit aux isoquinolines **307**, **308** et **309**.

¹⁹⁹ Weitgenant, J. A.; Mortison, J. D.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3609.

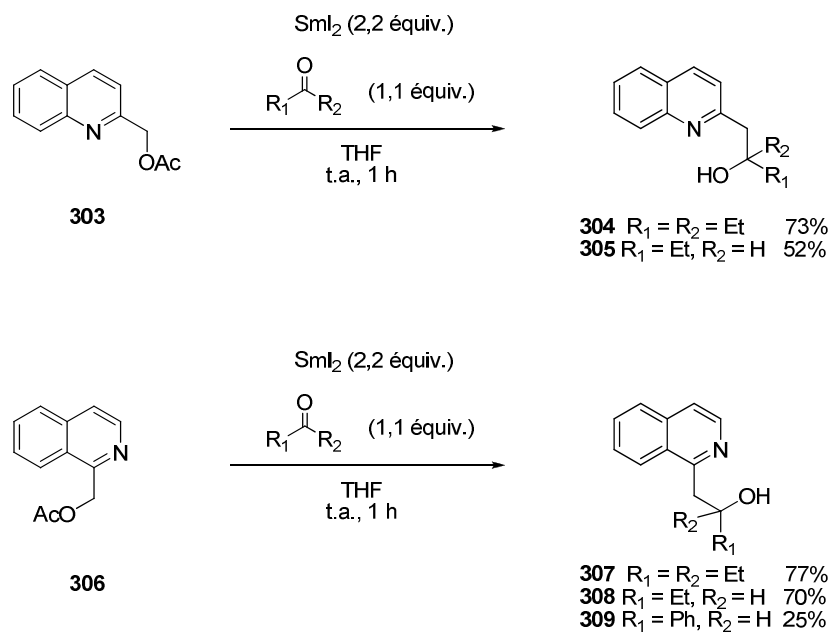


Schéma 162

II Réactivité de la nitrone **201** vis-à-vis de divers électrophiles en présence de SmI_2

Nous avons vu (Chapitre III) que dans les conditions classiques de couplage réducteur induit par SmI_2 , la nitrone **201** ne réagissait pas avec l'acrylate d'éthyle ou avec la cyclopentanone pour former les *N*-hydroxylamines initialement attendues, mais qu'une nouvelle nitrone, **220**, était produite par β -élimination du groupe benzyloxy en C-1 (Schéma 163).

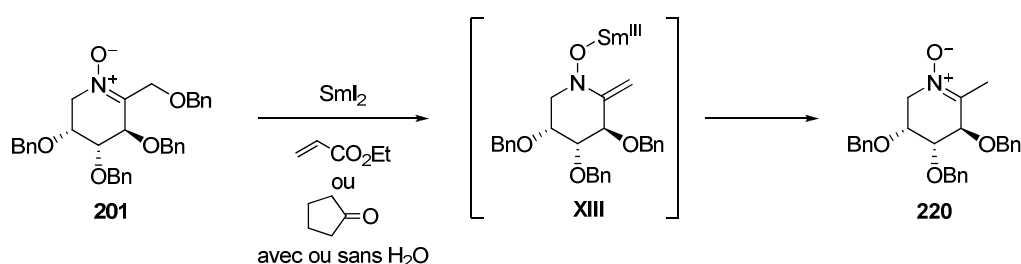


Schéma 163

De même, les nitrones **234-236**, traitées par SmI_2 ont subi une réaction de β -élimination, via des intermédiaires de type énaminolates de samarium. Ces intermédiaires pourraient, en théorie, se comporter comme des C-nucléophiles au même titre que les énolates (de samarium ou d'autres métaux) ou les énamines (Schéma 148). Ainsi, les énaminolates de samarium pourraient réagir avec des électrophiles (halogénoalcane, composés carbonylés ou autres) comme le font les énolates de samarium présentés dans le paragraphe précédent. Nous allons ici présenter l'étude de ce type de réactions, et les tentatives d'optimisation de leurs conditions qui ont été entreprises.

II.1 Premiers essais

Lors des premiers essais dans lesquels la nitrone **220** a été obtenue à partir de **201**, aucun produit d'addition de l'énaminate de samarium **XIII** sur l'acrylate d'éthyle ou la cyclopentanone n'a été isolé, seule la protonation de cet énaminate a eu lieu, que les réactions aient été conduites en présence d'eau ou en son absence (Schéma 164).

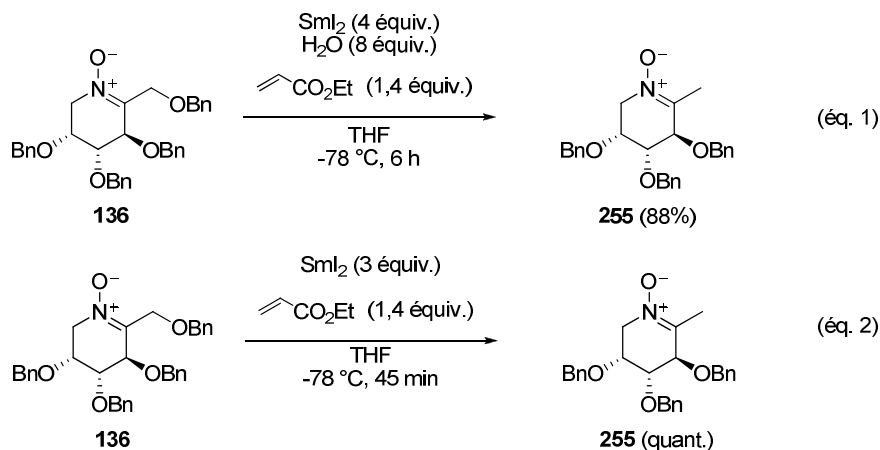


Schéma 164

Le manque de réactivité de l'intermédiaire **XIII** vis-à-vis de ces électrophiles semble être en cause dans l'échec de l'étape d'alkylation. Une liaison forte entre l'atome d'oxygène de l'énaminolate organique et le samarium(III) pourrait défavoriser le rabattement du doublet libre de l'atome d'azote, et donc l'attaque de la double liaison sur l'électrophile (Schéma 148). Aussi, nos premiers essais de mise au point de la réaction d'alkylation des énaminolates de samarium obtenus par réduction/ β -élimination de nitrones α -hétérosubstituées en présence de SmI_2 ont consisté à ajouter différents additifs dans le milieu réactionnel afin de fragiliser cette liaison (Schéma 165). Les réactions ont été menées dans des conditions de Grignard : le SmI_2 a d'abord été additionné sur une solution de nitrone **201** dans le THF à -78°C , puis quand toute la nitrone a été consommée (suivi par CCM), l'additif (2,0 équiv.) et de l'acrylate d'éthyle (1,4 équiv.) ont été ajoutés. La réaction a ensuite été laissée remonter en température, jusqu'à température ambiante.

Le premier additif employé a été le triflate de triméthylsilyle (Schéma 165). Il était anticipé que le groupement triflate pourrait se coordonner au samarium III (le samarium est très oxophile) et ainsi fragiliser la liaison O-Sm^{III} dans l'intermédiaire **XIII**. Le triflate de samarium(II), $\text{Sm}(\text{OTf})_2$, a un pouvoir réducteur supérieur à celui de SmI_2 ,²⁰⁰ ce qui semble indiquer que les ligands triflate forment avec le samarium des liaisons relativement fortes. De plus, le triméthylsilyle pourrait silyler l'oxygène de l'énaminolate **XIII**, afin de former une *O*-silyl-*N*-oxyénamine, qui pourrait avoir une réactivité se rapprochant de celle des éthers d'énols silylés. Cependant, lorsque la réaction a été mise en œuvre, seule la nitrone **220** a été

²⁰⁰ (a) Collin, J.; Giuseppone, N.; Machrouhi, F.; Namy, J. L.; Nief, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3161.
 (b) Parrish, J. D.; Little, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7767.

isolée, avec un rendement de 75%, sans aucune trace de produit d'addition de l'énaminolate **XIII** sur l'acrylate d'éthyle, ni d'énaminolate silylé.

L'iodure de lithium a ensuite été employé comme additif dans la réaction étudiée. L'iodure pourrait être échangé avec l'oxygène chargé négativement de l'énaminolate, pour coordonner le samarium III, toujours dans le but de fragiliser la liaison O-Sm^{III}. Un énaminolate de lithium serait ainsi formé, qui pourrait être plus réactif que l'énaminolate de samarium **XIII**. Dans les mêmes conditions que précédemment, mais en présence de 2 équivalents d'iodure de lithium, seule la nitrone **220** a été formée, avec un rendement de 85%. Une expérience similaire, conduite en présence de lithine (LiOH), n'a pas conduit aux produits de la réaction tandem β -élimination/alkylation non plus, mais la nitrone **220** a encore été isolée (avec un rendement de 90%).

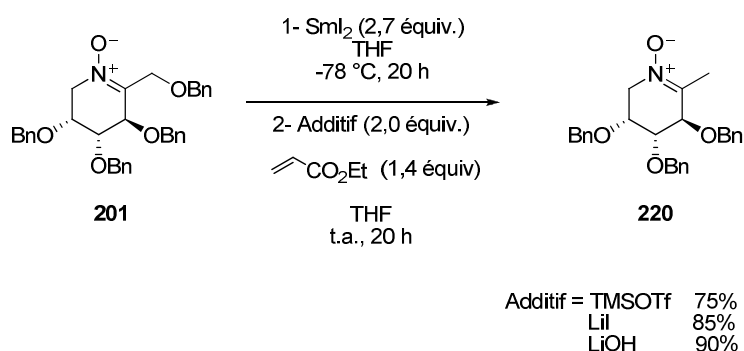


Schéma 165

Dans un deuxième temps, après avoir testé l'influence de l'ajout d'additifs dans le milieu de la réaction modèle impliquant la nitrone **201**, SmI₂ et l'acrylate d'éthyle, nous avons cherché à évaluer la possibilité de développer l'alkylation de l'énaminolate **XIII** par des électrophiles autres que l'acrylate d'éthyle, et notamment des aldéhydes et cétones qui avaient réagit efficacement avec des énolates de samarium.^{189,191,193,194,196}

Le premier électrophile essayé a été le benzaldéhyde (Schéma 166). La nitrone **201** a été traitée par 2,7 équivalents de SmI₂ à -78 °C, et après 8 heures de réaction, toute la nitrone **201** était consommée (suivi CCM). Le benzaldéhyde (1,1 équiv.) a alors été ajouté au milieu réactionnel (conditions de Grignard). Après 20 heures de réaction, traitement et purification, la nitrone désirée **310 a** provenant de la réaction tandem de β -élimination/aldolisation a été isolée avec 38% de rendement. Le sous-produit majoritaire est encore la nitrone **220** (50%).

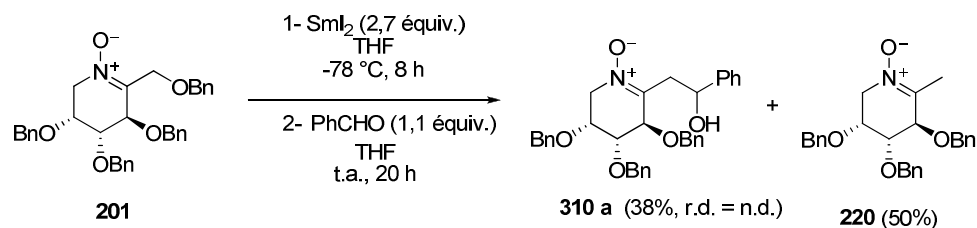


Schéma 166

A la suite de ce résultat très encourageant, la réaction a été reconduite avec d'autres électrophiles, toujours dans des conditions de Grignard (Schéma 167, Tableau 11).

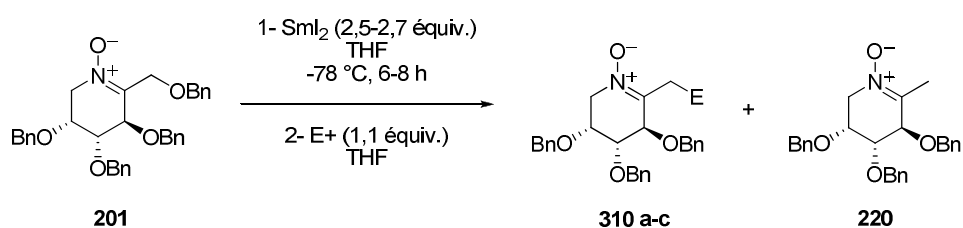


Schéma 167

Entrée	E ⁺	Conditions de l'étape 2	310a-c	220 (%)
1	PhCHO	t.a., 20 h	 310a (38%)	50
2	MeI	t.a., 20 h	—	77
3	NBS	t.a., 16 h puis 40 °C, 15 h	—	40
4		t.a., 16 h puis 40 °C, 15 h	 310b (14%)	72
5		t.a., 40 h	 310c (18%)	57

Tableau 11

Des dérivés halogénés ont d'abord été employés comme électrophiles. L'iodure de méthyle, qui avait donné de bons résultats lors d'alkylations d'énolates de samarium,^{192,193} n'a pas permis l'alkylation de l'énaminolate de samarium(III) provenant de la nitrone **201** (Tableau 11, entrée 2). La nitrone **220** a été le seul produit isolé de cette expérience, avec un rendement de 77%.

Le *N*-bromosuccinimide est un bon agent de bromation électrophile. Cependant, il n'a pas permis la bromation de l'énaminolate de samarium **XIII** (Tableau 11, entrée 3). La nitrone **201** a été mise en réaction dans les mêmes conditions que précédemment, et le *N*-bromosuccinimide a été additionné après qu'elle ait subi une β -élimination complète : de nouveau, seule la nitrone **220** a été isolée avec 40% de rendement.

L'emploi de la *N*-benzylpropylidène *N*-oxyde (nitrone dérivée du propanal) comme électrophile, dans les mêmes conditions que précédemment, a permis l'isolement de la nitrone **310b** issue de la réaction tandem de β -élimination/alkylation, avec 14% de rendement (Tableau 11, entrée 4). De même, avec le trifluoropyruvate d'éthyle comme électrophile, la nitrone α -substituée **310c** attendue a été isolée avec 18% de rendement (Tableau 11, entrée 5).

En conclusion, lors de ces premiers essais, il est apparu que les aldéhydes et cétones (et, dans une moindre mesure, la nitrone **149**) semblaient être de meilleurs partenaires électrophiles dans la réaction tandem de β -élimination/alkylation sur la nitrone **201**, par rapport à l'iodure de méthyle, au *N*-bromosuccinimide ou à l'acrylate d'éthyle. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants en termes de rendements en produits isolés. Une optimisation de cette réaction de β -élimination/alkylation induite sur la nitrone **201** par SmI_2 a alors été entreprise, en nous focalisant sur l'emploi de composés carbonylés comme électrophiles.

II.2 Optimisation de la réaction tandem β -élimination/aldolisation

L'influence de plusieurs paramètres sur l'efficacité de la réaction tandem de β -élimination/aldolisation a été étudiée, dans le but d'améliorer les rendements en composés **310**, et de limiter la formation du sous-produit principal de ces réactions, la nitrone **220**. L'influence de l'ordre d'introduction des réactifs (conditions de Grignard vs. Barbier), de la concentration de la nitrone **201** dans le milieu réactionnel et du nombre d'équivalents d'électrophile additionné a été étudiée.

Nous venons de le voir, les premiers essais ont été effectués à -78°C . Parallèlement à ces travaux, l'étude de la réaction de β -élimination a montré que la température optimale pour la

réaction de β -élimination (rapidité et quantité de nitrone **220** isolée) était de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A présent, les réactions seront menées à cette température

II.2.1 Influence de l'ordre d'introduction des réactifs

Les premiers essais visant à mettre en évidence la réaction tandem de β -élimination/alkylation induite par SmI_2 à partir de nitrones α -hétérosubstituées ont été conduits dans les conditions de Grignard, c'est à dire en attendant que la première étape d'élimination soit complètement terminée avant d'introduire l'électrophile dans le milieu réactionnel. Cependant, une proportion importante de produit de protonation de l'énaminolate de samarium **XIII**, était toujours isolée comme produit majoritaire. Nous avons alors pensé qu'il serait préférable d'introduire l'électrophile dès le début de réaction, afin que dès que l'énaminolate de samarium **XIII** est formé, il puisse réagir avec cet électrophile plutôt qu'avec un proton présent dans le milieu. Aussi, nous avons réalisé nos essais d'optimisation de la réaction dans des conditions de Barbier, avec l'électrophile présent dans le milieu réactionnel dès le début de la réaction.

Nous le verrons plus tard, les conditions de Barbier dans la réaction étudiée ne sont compatibles qu'avec des électrophiles qui ne sont pas réduits rapidement par SmI_2 . La cyclohexanone réagissant moins vite avec SmI_2 que les nitrones, elle était compatible avec ces conditions de Barbier, et elle a été choisie comme substrat modèle pour l'étude de cette réaction.

Ainsi, la nitrone **201** a été mise en réaction avec le diiodure de samarium et la cyclohexanone dans les conditions de Barbier et de Grignard (*Schéma 168*). La nitrone **310d**, produit de la réaction tandem β -élimination/aldolisation a été obtenue avec de meilleurs rendements dans le premier cas (50% vs 40%) où l'électrophile était directement présent dans le milieu lorsque l'intermédiaire de type énaminate de samarium a été formé. Ce dernier a pu réagir directement avec l'électrophile, la possibilité de piéger un proton présent dans le milieu étant moins importante que dans les conditions de Grignard.

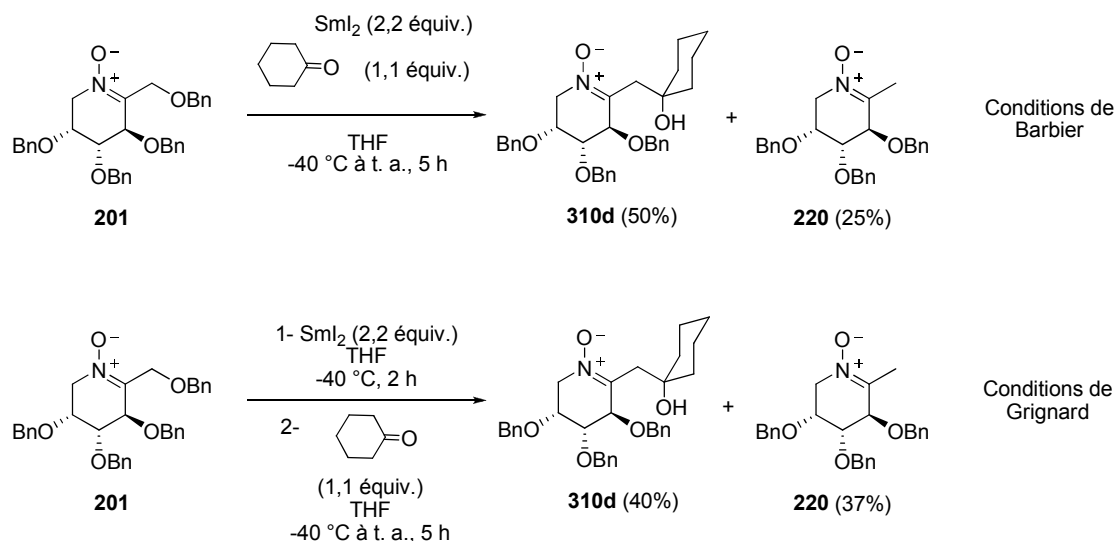
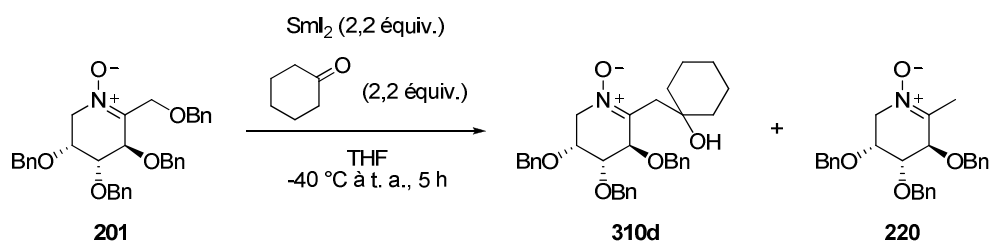


Schéma 168

Par la suite, les réactions ont donc été conduites en présence de nitrone **201**, de SmI_2 comme réducteur, de cyclohexanone comme électrophile, à -40°C , dans les conditions de Barbier.

II.2.2 Influence de la concentration de la nitrone **201** dans le milieu réactionnel

Les expériences initiales avaient été réalisées à une concentration en nitrone **201** dans le milieu réactionnel de 0,05 M. Dans le but d'augmenter la proportion de nitrone désirée **310d**, la concentration du mélange réactionnel a été augmentée en gardant les mêmes proportions entre réactifs (Schéma 169, Tableau 12). La réaction en présence de cyclohexanone a été réalisée à une concentration de 0,2 M. Le pourcentage de nitrone **310d** obtenue a été nettement amélioré (de 32 à 60%). Dans le but d'augmenter encore le rendement en nitrone **310d**, la réaction a été effectuée à une concentration de 0,3 M. Dans ce cas, la manipulation a été difficile à mettre en œuvre. La nitrone **210** n'a pu être totalement solubilisée et la réaction n'a pas été totale. Nous avons donc conservé la concentration de 0,2 M pour les études suivantes.

**Schéma 169**

Entrée	Concentration en nitrone 201 dans le milieu réactionnel (mol.L ⁻¹)	310d (%)	220 (%)	201 (%)
1	0,05	32	55	—
2	0,2	60	22	—
3	0,3	35	27	34

Tableau 12

II.2.3 Influence du nombre d'équivalents d'électrophile

Nous avons ensuite cherché à évaluer quelle était l'influence de la quantité d'électrophile présente dans la réaction (Schéma 170, Tableau 13). La réaction entre la nitrone **201** et la cyclohexanone a été conduite en présence de 2,2 équivalents de diiodure de samarium, de -40 °C à température ambiante pendant 5 heures en conditions de Barbier. Le meilleur rendement en nitrone **310d** a été obtenu pour 2,2 équivalents de cyclohexanone. En présence de 1,1 équivalent de cyclohexanone, le rendement en nitrone **310d** est de 50%, soit 10% inférieur à celui obtenu en présence de 2,2 équivalents de cyclohexanone. Les rendements en nitrone **310d** obtenus en présence de 5 et 10 équivalents de cyclohexanone sont similaires à ceux obtenus lors de la réaction en présence de 2,2 équivalents. Afin de ne pas ajouter inutilement de la matière dans le milieu réactionnel, nous avons décidé de conserver la quantité de 2,2 équivalents d'électrophile pour les expériences suivantes.

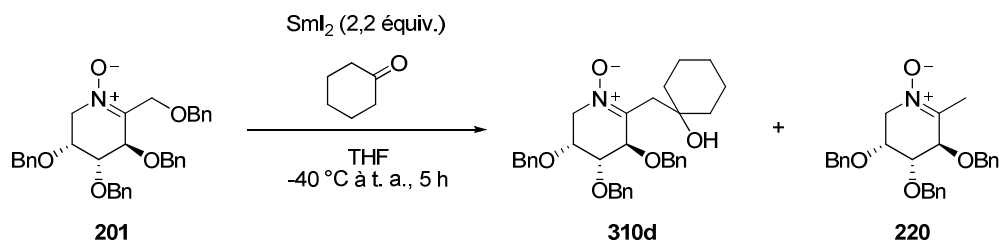


Schéma 170

Entrée	Nombre d'équiv. de cyclohexanone	310d (%)	220 (%)	201 (%)
1	1,1	50	25	—
2	2,2	60	22	—
3	5	65	27	—
4	10	61	39	—

Tableau 13

II.3 Résultats avec différents partenaires électrophiles

Après avoir étudié les conditions optimales de la réaction, des expériences ont été réalisées avec différents partenaires électrophiles (Tableau 14, Schéma 171). Des aldéhydes, cétones et esters α,β -insaturés ont été engagés dans la réaction. Les conditions de Grignard et de Barbier ont été comparées lorsque c'était possible (conditions de Barbier envisageables dans le cas où l'électrophile est moins réactif que la nitrone vis-à-vis de SmI_2).

Lorsque la réaction a été conduite dans les conditions de Barbier, la nitrone **201** et l'électrophile ont été mis en solution dans le THF et portés à -40 °C . Le diiodure de samarium a été additionné sur ce mélange, puis la réaction est remontée à température ambiante pendant 5 heures, avant traitement.

Dans les conditions de Grignard, la nitrone **201** a été mise en solution dans le THF et portée à -40 °C . Le diiodure de samarium a été additionné, et la réaction a été maintenue à -40 °C jusqu'à ce que la nitrone **201** soit entièrement consommée (milieu réactionnel jaune, environ 15 minutes, suivi par CCM). L'électrophile a ensuite été additionné, et la température du milieu réactionnel a été laissée remonter jusqu'à température ambiante pendant 5 heures.

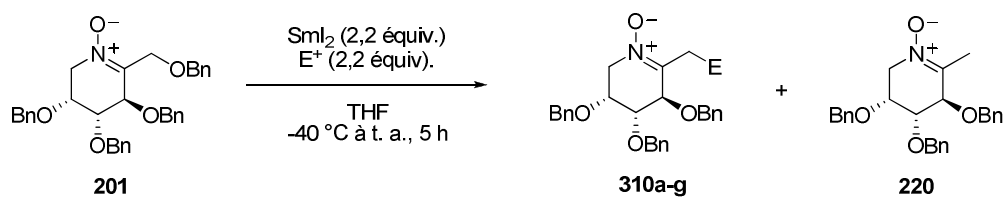
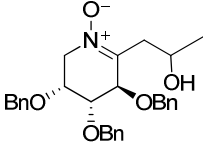
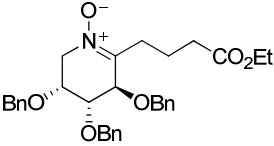
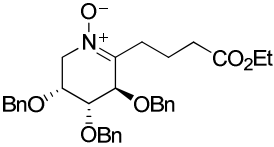


Schéma 171

Entrée	Electrophile	Conditions	310a-g	220 (%)	201
1		B	 310d (60%)	22	—
2		G	 310d (34%)	55	—
3		B	—	—	86
4		G	 310c (16%)	30	16
5	PhCHO	G	 310a (34%)	34	—
6	PhCHO	B	—	7	86
7		B	—	17	60
8		G	 310e (30%)	40	—

9		G		35	8
			310f (34%)		
10		B		55	–
			310g (20%)		
11		G		79	–
			310g (12%)		

B : conditions de Barbier
G : conditions de Grignard

Tableau 14

Comme nous l'avons vu au paragraphe II-2.2 (conditions de Barbier vs. conditions de Grignard), la réaction de β -élimination/alkylation de la nitrones **201** avec la cyclohexanone a donné de meilleurs résultats en conditions de Barbier (**310** : 60%) qu'en conditions de Grignard (**310** : 34%) (Tableau 14, entrées 1 et 2). Lorsque l'électrophile était compatible avec des conditions de Barbier (c'est-à-dire moins réactif vis-à-vis de SmI_2 que la nitrone **201**), le rendement obtenu a été systématiquement meilleur que celui observé dans les conditions de Grignard (Tableau 14, Entrée 1 vs 2, Entrée 10 vs 11).

La nitrone **201** a aussi été mise en réaction avec le trifluoropyruvate d'éthyle dans les deux conditions réactionnelles (Tableau 14, entrées 3 et 4). Il s'agit d'un électrophile plus réactif vis-à-vis de SmI_2 que la nitrone **201**. Dans les conditions de Barbier, la nitrone de départ a été retrouvée à hauteur de 86% de rendement et aucun produit provenant de sa transformation par le diiodure de samarium n'a été observé. Le diiodure de samarium a été consommé en réagissant avec l'électrophile. Les produits de réduction du trifluoropyruvate d'éthyle n'ont cependant pas pu être isolés. La même réaction a été menée dans les conditions de Grignard et dans ce cas, la nitrone **310** attendue a été isolée (16%), accompagnée de la nitrone **220** (30%) et de la nitrone de départ **201** (16%, dont la présence est probablement due à une quantité insuffisante de diiodure de samarium dans le milieu).

Certains aldéhydes sont plus réactifs vis-à-vis de SmI_2 que la nitrone **201**. Le glyoxylate d'éthyle et le benzaldéhyde ont montré le même type de réactivité que le trifluoropyruvate d'éthyle (Tableau 14, entrées 5-8). Les conditions de Grignard ont été les seules efficaces dans ce cas. Cependant, les rendements en nitrone **310** isolée dans ces conditions ont été meilleurs que dans le cas du trifluoropyruvate d'éthyle (30 et 34% contre 16%). Dans l'exemple employant l'acétaldéhyde, seules les conditions de Grignard ont été mise en œuvre (Tableau 14, entrée 9). 34% de nitrone **310** désirée et 35% de nitrone **220** provenant du piégeage d'un proton par l'intermédiaire énaminate de samarium ont pu être isolés.

Dans le cas où l'électrophile est l'acrylate d'éthyle, les conditions de Barbier ont donné un résultat légèrement meilleur (Tableau 14, entrées 10 et 11). Les rendements en nitrone **310** désirée sont cependant restés bas (respectivement 20 et 12%) alors que la nitrone **220** a été isolée avec de bons rendements (55 et 79%).

Etonnamment, la quantité de nitrone **310** obtenue ne semble pas dépendre de la réactivité de l'électrophile vis-à-vis de l'addition nucléophile. Le trifluoropyruvate d'éthyle est une cétone très activée et donne de moins bons rendements en nitrone **310** que la cyclohexanone qui est moins électrophile, même dans les conditions de Grignard. A ce jour, nous ne savons pas expliquer ces résultats.

Les rendements obtenus en nitrone **310** provenant de la réaction tandem β -élimination/aldolisation ne sont pas satisfaisants. Des améliorations vont devoir être faites. Les paragraphes suivants vont présenter les résultats obtenus dans cette optique.

II.3.1 Provenance de la nitrone 220

Dans toutes les expériences, la nitrone désirée **310** est obtenue en mélange avec la nitrone **220**. Cette dernière provient du piégeage d'un proton par l'intermédiaire de type énaminate de samarium. Ce proton a pu être piégé soit au traitement, soit dans le milieu réactionnel.

Afin de déterminer l'origine de ce proton, nous avons essayé de sécher parfaitement le milieu réactionnel et les réactifs de départ pour éviter au maximum la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Puis le traitement des réactions par des solutions saturées de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et NaHCO_3 dans D_2O devait nous permettre de voir si du deutérium était incorporé dans les produits (en particulier dans **220**) ou pas.

Différents agents desséchants ont été introduits dans le mélange réactionnel.

L'ajout de sulfate de magnésium, au lieu d'augmenter le rendement en nitrone **310d** obtenue dans des conditions de Barbier, l'a diminué (Schéma 172).

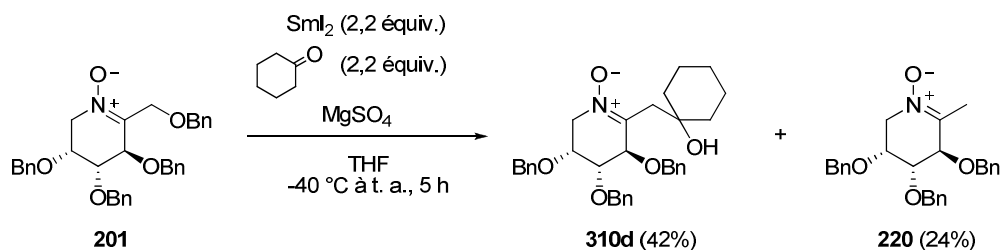


Schéma 172

Dans un second essai, du *n*-butyl lithium a été introduit dans le milieu réactionnel, pour le déshydrater (Schéma 173). Le *n*-butyl lithium est une base forte qui réagit avec l'eau pour former de la lithine (LiOH) et du *n*-butane. Dans ces conditions, seule une partie de la nitrone **201** a été transformée, et la proportion de nitrone **310d** obtenue par rapport à la nitrone **220** a été faible (environs 50%).

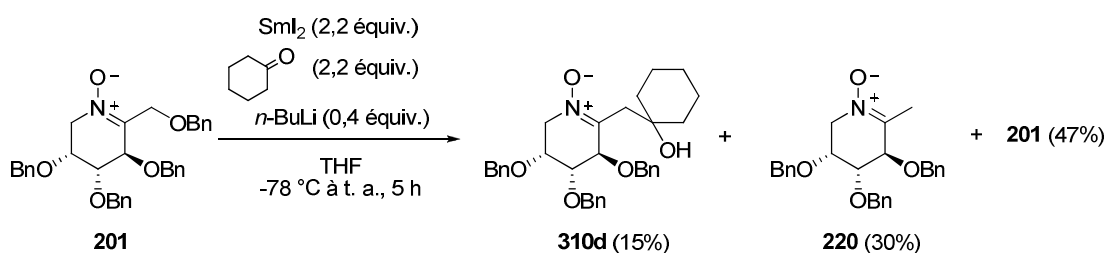


Schéma 173

Du sodium métal (en excès) a ensuite été introduit dans le milieu réactionnel, avec le même objectif (Schéma 174). Là aussi, il était attendu que le sodium réagisse avec l'eau résiduelle éventuellement présente dans le milieu, pour former du dihydrogène et de l'hydroxyde de sodium. Dans cette expérience, toute la nitrone **201** a réagi, mais la proportion de nitrone **310d** par rapport à **220** est moins importante que celle obtenue en absence de sodium.

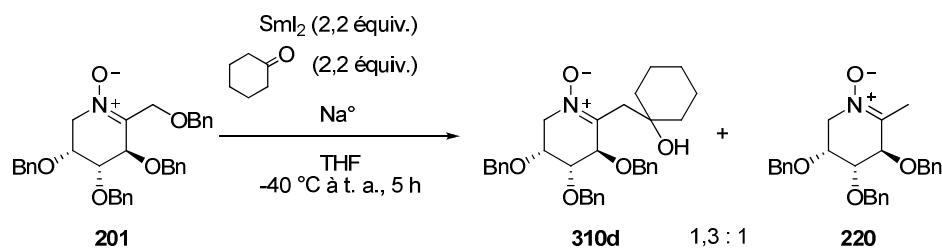


Schéma 174

Toujours avec le même objectif d'éliminer l'eau résiduelle éventuellement présente dans le milieu réactionnel, l'éponge à proton ou 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène lui a été ajouté (Schéma 175). Il s'agit d'un réactif possédant une très forte basicité mais étant peu nucléophile du fait de son fort encombrement stérique. La nitrone **201** a donc été mise en présence de la cyclohexanone, de 10 équivalents d'éponge à proton puis le diiodure de samarium a été ajouté. Dans ce cas, la nitrone **220** a été le seul produit isolé du milieu avec seulement 36% de rendement, sans formation apparente de **310d**.

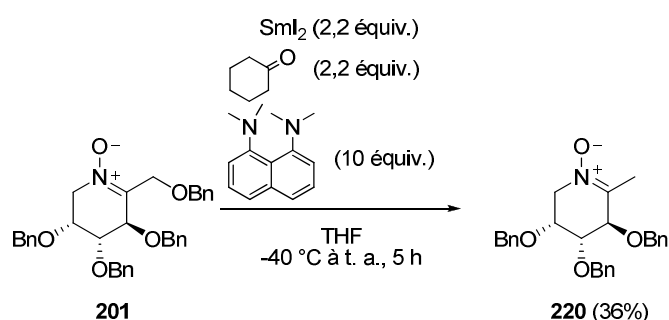


Schéma 175

Nous nous sommes aussi demandé si le proton responsable de la transformation de l'intermédiaire énaminate de samarium en nitrone **220** ne venait pas de la présence d'eau dans le THF, pourtant distillé sur sodium. Du THF percollé sur colonne de tamis moléculaire a ensuite été utilisé. Ce type de THF contient moins de 2 ppm d'eau contre 10 ppm pour un THF distillé sur sodium métal/benzophénone (d'après le fabricant). Le SmI₂ a également été préparé avec ce THF. La quantité de nitrone **310d** obtenue dans ces conditions a été augmentée de 5% (Schéma 176). Nous conserverons ce type de solvant pour la suite des expériences.

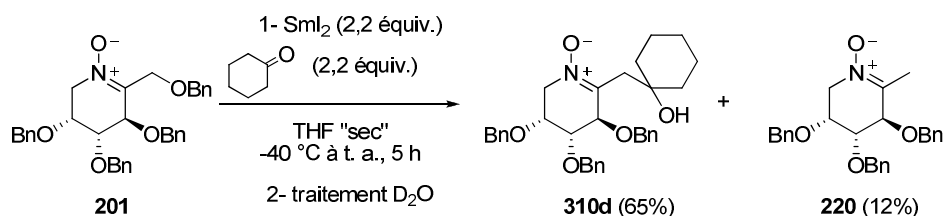


Schéma 176

Cette même expérience a confirmé le fait que le proton était piégé pendant la réaction, et non à son traitement, puisqu'un traitement à l'eau lourde n'a amené aucune incorporation de deutérium dans la nitrone **220** (Schéma 176).

II.3.2 Changement de température

Au cours de ces réactions, la présence d'un produit secondaire non identifié en faible quantité dans le mélange réactionnel brut a été notée. Nous avons réalisé à nouveau la réaction de la nitrone **201** avec la cyclohexanone, dans les conditions de Barbier à -60 °C. La quantité de nitrone **310d** obtenue a été la même que celle obtenue à -40 °C, mais la nitrone **220** a été formée avec un meilleur rendement. Le mélange réactionnel semblant «plus propre» à -60 °C, les réactions suivantes seront effectuées à -60 °C.

II.4 Réaction dans les conditions optimales développées

Afin d'éliminer au maximum d'éventuelles traces d'eau dans le produit de départ ou dans le milieu, toutes les réactions ont été menées dans des tubes de Schlenk parfaitement séchés, en présence de THF et de SmI_2 parfaitement anhydre (THF filtré sur tamis moléculaire), avec des électrophiles les plus anhydres possible (fraîchement distillés). La nitrone **201** de départ a été coévaporée trois fois avec du toluène avant de lancer la réaction pour s'assurer qu'elle ne contienne pas d'eau. Les conditions de Barbier ou de Grignard ont été utilisées (Schéma 177, Tableau 15). Dans les conditions de Grignard, la réaction d'élimination à -60 °C a été totale entre 1,5 heure et 2 heures (au lieu de 8 heures à -78 °C et 45 minutes à -40 °C). Après ajout de l'électrophile, le milieu a ensuite été ramené à température ambiante pendant 5 h. Dans les conditions de Barbier, la réaction a été mise en œuvre à -60 °C puis a été ramenée à température ambiante pendant 5 heures.

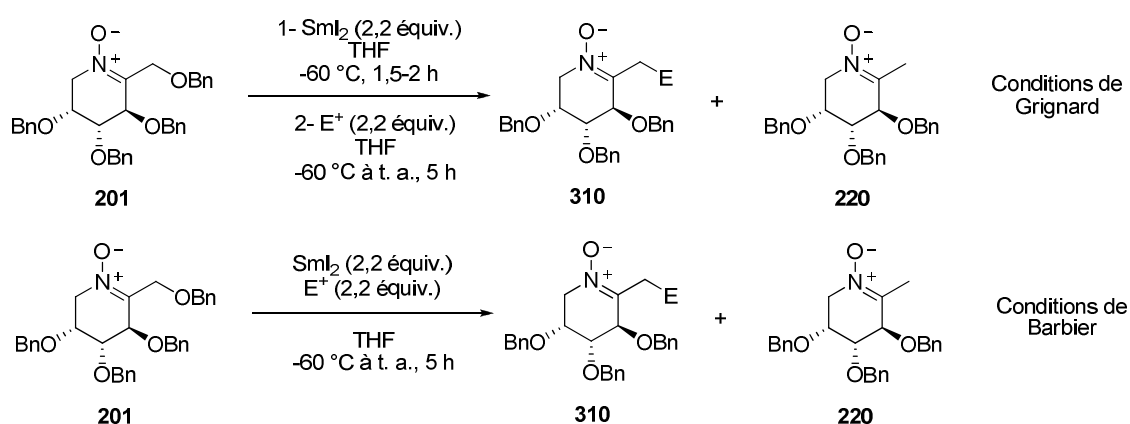
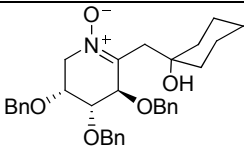
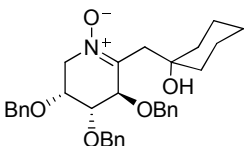
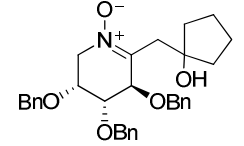
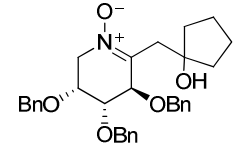
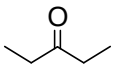
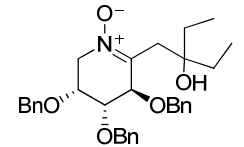
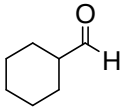
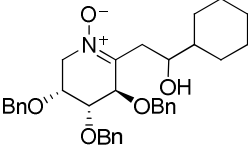
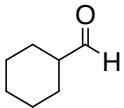
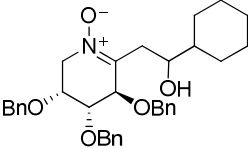


Schéma 177

Entrée	Electrophile	Conditions	310 (r.d.)	220 (%)	201 (%)
1		G	 310d (53%)	38	—
2		B	 310d (61%)	34	—
3		G	 310h (63%)	24	—
4		B	 310h (58%)	33	—
5		G	 310i (31%)	52	—
6		G	 310j (77%, 7:3)	14	—
7		B	 310j (78%, 8 :2)	7	—

8		G		28	—
			310c (27%, 1:1)		
9	PhCHO	G		16	—
			310a (56%, 9:1)		
10		G		48	—
			310k (14%)		
11		G		52	—
			310e (40%, 1:1)		
12		G		55	—
			310g (37%)		
13		B		50	—
			310g (37%)		
14		G	—	50	—

Tableau 15

A nouveau, l'efficacité de la transformation β -élimination/aldolisation (pourcentage de nitronne **310** formée) a été évaluée en employant différents électrophiles (Schéma 177, Tableau 15).²⁰¹

Comme précédemment, lorsque la cyclohexanone a été employée comme électrophile, les conditions de Barbier ont donné de meilleurs résultats (**310d** : 61%) que les conditions de Grignard (**310d** : 53%) (Tableau 15, entrées 1 et 2).

Dans le cas de la cyclopentanone, les conditions de Grignard (**310h** : 63%) se sont révélées plus efficaces que celle de Barbier (**310h** : 58%) (Tableau 15, entrées 3 et 4). Dans ces exemples, la nitronne **220** a également été isolée du milieu réactionnel (24-38%), malgré toutes les précautions prises pour éviter la présence de sources de protons dans le milieu réactionnel. A ce jour, nous ne savons pas d'où provient le proton piégé par l'intermédiaire réactionnel conduisant à cette nitronne **220**.

La réaction de la nitronne **201** avec la 3-pentanone n'a été réalisée que dans les conditions de Grignard, pour conduire à la nitronne désirée **310i** avec un rendement de 31%, accompagnée de la nitronne **220** (52%) (Tableau 15, entrée 5). A nouveau, la différence observée au niveau de la quantité de nitronne **310** obtenue en utilisant la cyclopentanone ou la 3-pentanone (63 et 31%) comme électrophiles n'est pas expliquée.

Dans le cas de l'addition de cyclohexane carboxaldéhyde, les conditions de Barbier et de Grignard ont conduit à des résultats similaires (respectivement 78 et 77% de nitronne **310j** isolée) (Tableau 15, entrées 6 et 7). Une légère amélioration a été apportée dans les conditions de Barbier concernant le rapport diastéréoisomérique observé (8 :2 contre 7 :3 dans les conditions de Grignard).

Le trifluoropyruvate d'éthyle n'est pas compatible avec les conditions de Barbier, celui-ci étant susceptible d'être réduit facilement par SmI_2 . La réaction tandem a été mise en œuvre dans les conditions de Grignard et a conduit à la formation de 27% de nitronne désirée **310c** et 28% de nitronne **220** (Tableau 15, entrée 8). Un rapport diastéréoisomérique de 1:1 a été obtenu entre les deux diastéréoisomères de la nitronne **310c**.

De même, le benzaldéhyde n'a été utilisé comme électrophile que dans les conditions de Grignard. Sa réaction avec l'énaminolate provenant de **201** a conduit à la formation de 56% de nitronne **310a** avec un bon rapport diastéréoisomérique de 9:1 (Tableau 15, entrée 9). La nitronne **220** a été isolée avec 16% de rendement dans cet essai.

²⁰¹ Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3385; voir Annexe 4.

De façon étonnante, la réaction mettant en œuvre la benzophénone dans des conditions de Grignard n'a conduit qu'à un rendement modeste de 14% en nitrone **310k** (*Tableau 15, entrée 10*). La nitrone **220** a été le produit obtenu majoritairement avec 48% de rendement. Pourtant, la benzophénone est un réactif très activé vis-à-vis de l'addition nucléophile. Son encombrement stérique a pu être défavorable à l'obtention de la nitrone **310k** avec un bon rendement.

La nitrone **310e** provenant de la réaction du glyoxylate d'éthyle avec l'énaminolate de samarium a été obtenue avec un rendement de 40% et un rapport diastéréoisomérique de 1 : 1 (*Tableau 15, entrée 11*). Le rendement a été augmenté de 10% par rapport aux conditions préalablement utilisées (*Tableau 14, entrée 8*). L'abaissement de la température et la coévaporation de la nitrone **201** avec du toluène avant la réaction ont donc été bénéfiques.

Les deux types de conditions (Grignard ou Barbier) ont conduit au même résultat dans le cas de l'addition d'acrylate d'éthyle (37% de nitrone **310g** isolés) (*Tableau 15, entrées 12 et 13*).

Enfin, une expérience mettant en œuvre le bromure d'allyle comme électrophile a été essayée (*Tableau 15, entrée 14*). Il ne s'agit pas ici d'une réaction d'aldolisation mais d'une alkylation par addition conjuguée de l'énaminolate de samarium **XIII** sur le bromure d'allyle. Dans ce cas, seules les conditions de Grignard sont envisageables, la liaison C-Br étant réduite par SmI₂ pour conduire à l'organosamarium correspondant. Aucun produit de la réaction tandem β-élimination/alkylation n'a été observé. Seule la nitrone **220** a pu être isolée avec un rendement de 50%. Il semble donc que seuls les composés de type carbonyles (cétones, aldéhydes, esters α,β-insaturés) soient efficaces dans ce type de réaction, alors que des halogénures d'alkyle avaient déjà été piégés par des énoles de samarium.^{191,192,193} Il s'agirait donc d'une réaction de type β-élimination/aldolisation.

Au cours de ces expériences, les quantités de nitrones **310** isolées ont été améliorées par rapport aux conditions précédemment décrites (*Tableau 14*). Cependant, ces rendements restent encore insatisfaisants. La formation de la nitrone **220** n'a jamais pu être évitée. Nous ne comprenons pas d'où vient le proton piégé par l'énaminolate de samarium. Par ailleurs, les rendements des différentes nitrones **310** ne sont pas proportionnels aux réactivités vis-à-vis de l'addition nucléophile des électrophiles ajoutés.

II.5 Nouvelles tentatives d'optimisation de la réaction

Afin d'améliorer la quantité de nitrones **310** obtenues et d'essayer de mieux comprendre cette réaction, l'ajout d'additifs a de nouveau été envisagé.

Le HMPA et le DMPU sont connus comme additifs dans les réactions mettant en œuvre le diiodure de samarium.¹³³ Ils agissent comme une base de Lewis vis-à-vis du samarium. En le coordonnant, ils en augmentent la densité électronique autour du métal. Ils pourraient donc favoriser la dissociation entre l'atome d'oxygène de l'énaminolate et le samarium III, et augmenter la réactivité de l'intermédiaire **XIII** vis-à-vis d'électrophiles. D'ailleurs, comme nous l'avons indiqué précédemment, plusieurs groupes ont noté l'importance de l'ajout de tels additifs (en particulier HMPA) pour l'efficacité des réactions d'alkylation d'énolates de samarium.^{191-193,196,197}

La réaction de **201** en présence de SmI_2 et d'acrylate d'éthyle, dans des conditions de Barbier, avait conduit à la nitronne désirée **310g** avec un rendement modeste (37 %, voir Tableau 15). Malheureusement, l'ajout de DMPU (Schéma 178, éq. 1) ou de HMPA (Schéma 178, éq. 2) n'a pas permis d'améliorer ce rendement, et la nitronne **220** a été le seul produit de la réaction.

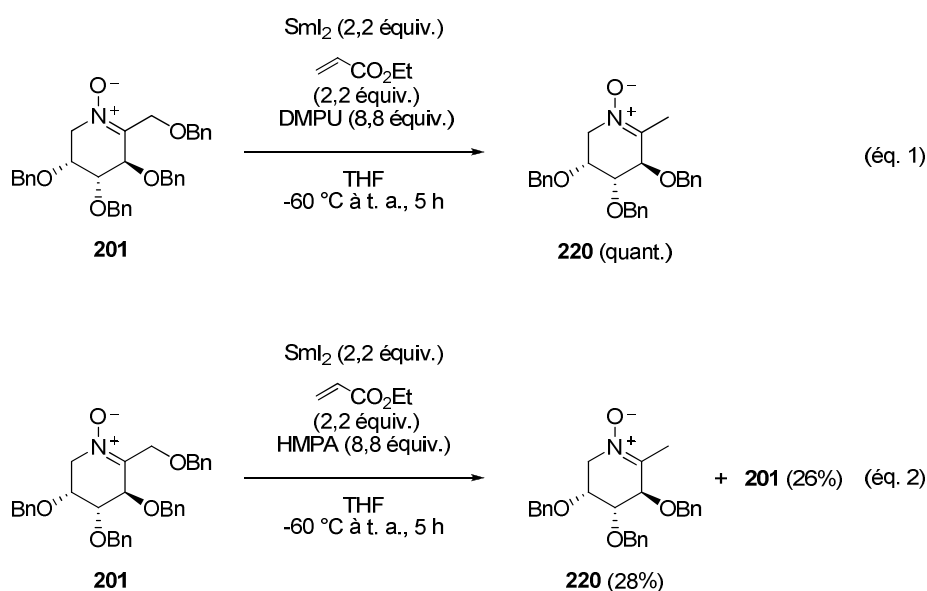


Schéma 178

L'emploi de diiodure de nickel, NiI_2 , comme additif dans des réactions mettant en jeu SmI_2 a aussi permis d'améliorer l'efficacité de certaines de ces réactions.²⁰² L'équipe de J. L. Namy et H. B. Kagan a d'abord décrit l'accélération de plusieurs réactions réalisées en présence de SmI_2 par l'ajout d'une quantité catalytique de NiI_2 (réduction des époxydes en alcènes, homocouplage des chlorures d'acides, réaction de Barbier entre un chlorure d'acide et une cétone...).^{202a} Plus tard, l'équipe de J. M. Beau a montré l'utilité de quantités catalytiques de NiI_2 (1%) dans des réactions de formation de C-glycosides à partir de sucres sulfonylés en position anomère **311** (Schéma 179).^{202b} En présence de 1 % de diiodure de nickel la réaction de β -élimination conduisant au glucal **312** est évitée et permet d'augmenter la quantité de C-glycoside **313** obtenu par couplage avec la cyclohexanone.

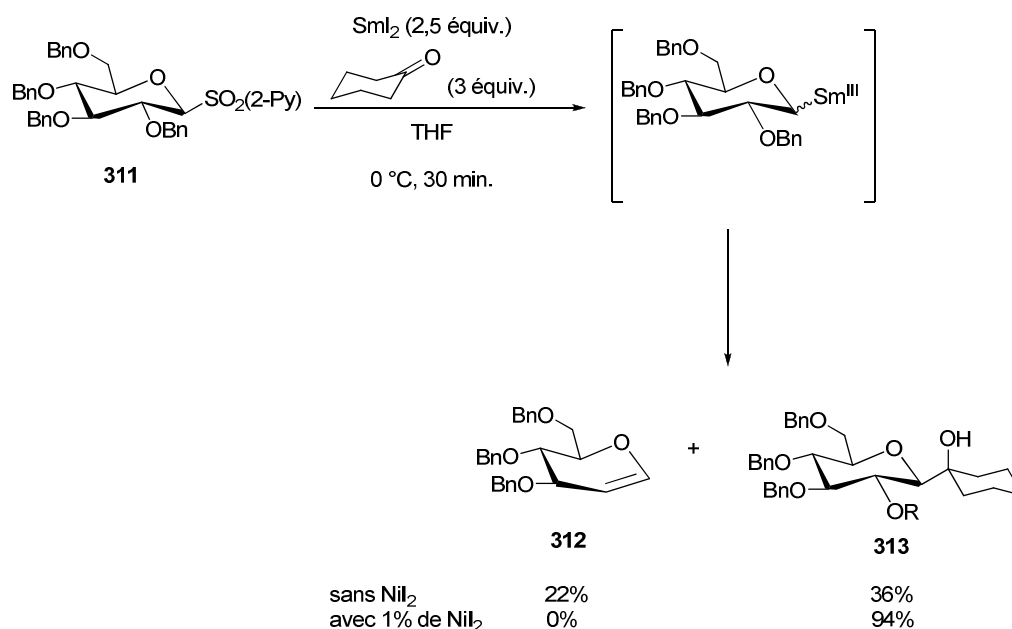


Schéma 179

Dans notre cas, l'ajout de 1% de NiI_2 au milieu réactionnel pourrait avoir deux conséquences :

- éviter la réaction de β -élimination et favoriser la réaction de couplage réducteur induit par SmI_2 entre la nitrone **201** et la cyclopentanone permettant d'accéder à la N-hydroxylamine correspondante
- accélérer la réaction d'alkylation de l'énaminolate de samarium par la cyclopentanone et augmenter les quantités obtenues en nitrone α -alkylée **310**.

²⁰² (a) Machrouhi, F.; Hamann, B.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633. (b) Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111.

Cependant, lorsque la réaction tandem de β -élimination/aldolisation de la nitronne **201** a été mise en œuvre en présence de 2,2 équivalents de SmI_2 , 2,2 équivalents de cyclopentanone et 1% de NiI_2 , la proportion de nitronne **310h** par rapport à la nitronne **220** a été sensiblement la même que celle obtenue suite à la même réaction sans NiI_2 (Schéma 180). Les nitrones n'ont ici pas été isolées, cette proportion a été déterminée par analyse en RMN ^1H du mélange obtenu brut.

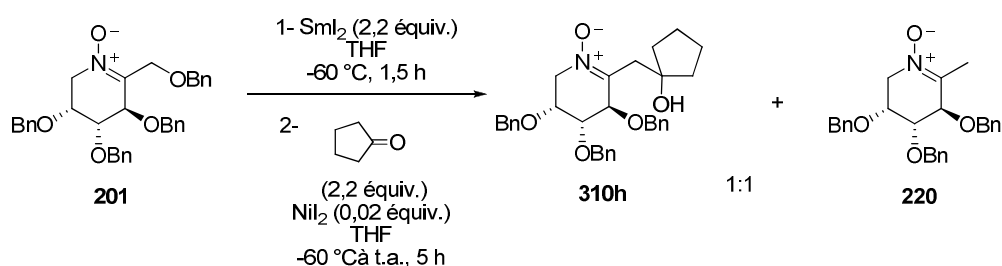


Schéma 180

L'équipe de P. Knochel a décrit l'activation de diverses espèces organométalliques par ajout d'une quantité catalytique de LiCl .²⁰³ L'anion chlorure du chlorure de lithium se coordine au métal rendant ainsi l'espèce organométallique plus réactive. Si la présence systématique de la nitronne **220** dans nos milieux réactionnels provient d'un manque de réactivité de l'énaminolate de samarium, l'ajout de LiCl pourrait être bénéfique. L'anion chlorure pourrait se coordonner au samarium et ainsi augmenter la réactivité de notre intermédiaire en fragilisant la liaison O-Sm^{III} . Malheureusement, l'ajout de 3 équivalents de LiCl dans notre cas a conduit à une augmentation de la proportion de la nitronne **220** par rapport à la nitronne **310h** ($220:310h = 3:1$) (Schéma 181).

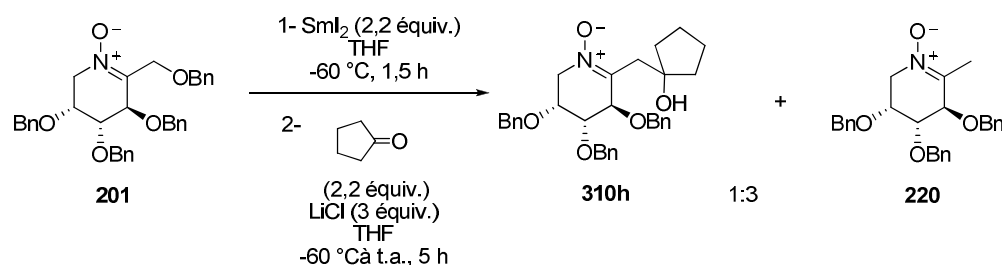


Schéma 181

²⁰³ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.

Enfin, nous avons pensé que l'obtention de la nitrone **220** comme sous-produit permanent pourrait provenir d'une réaction de rétroaldolisation. Après piégeage de l'électrophile par l'intermédiaire réactionnel **XIII**, un mécanisme de rétroaldolisation pourrait redonner l'énaminolate de samarium qui conduirait par protonation à la nitrone **220**. La réaction de **201** avec SmI_2 et le benzaldehyde a donc été conduite cette fois à basse température ($-60\text{ }^\circ\text{C}$) durant toute la réaction (sans laisser remonter la température du milieu réactionnel jusqu'à température ambiante), afin de limiter la rétro-aldolisation éventuelle. Elle a conduit en effet à une augmentation de la quantité de nitrone **310a** désirée (*Schéma 182*).

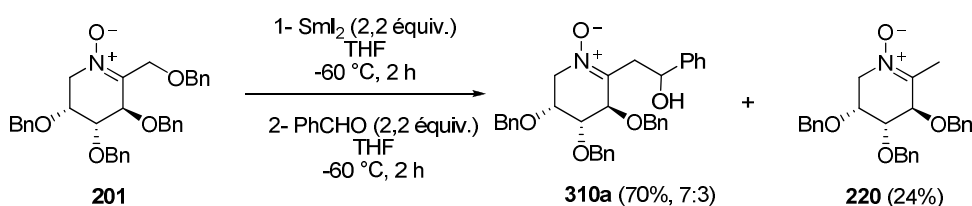


Schéma 182

Afin d'éviter la réaction parasite de rétro-aldolisation, l'ajout d'agents de silylation pour piéger l'alcoolate intermédiaire (formé par addition de l'énaminolate de samarium **XIII** sur les composés carbonylés) a alors été envisagée. Lorsque 1,1 équivalent de chlorure de triméthylsilyl et 1,2 équivalent de triéthylamine ont été ajoutés au milieu réactionnel aucune amélioration significative de la quantité de nitrone **310e** obtenue n'a été constatée (*Schéma 183*).

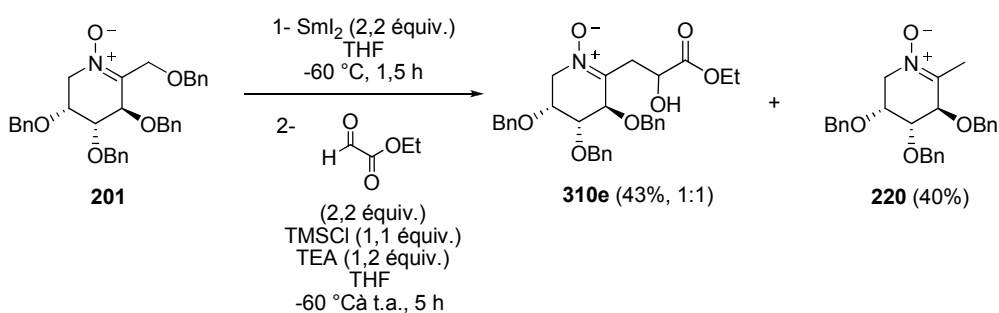


Schéma 183

III Réactivité de la nitrone 236 vis-à-vis de la cyclohexanone en présence de SmI_2

La réaction de β -élimination/aldolisation décrite dans les paragraphes précédents en employant la nitrone **201** comme substrat a été appliquée à la nitrone **236** dérivée du L-sorbose (*Schéma 184*).

En présence de 2,2 équivalents de SmI_2 et de 2,2 équivalents de cyclohexanone, en conditions de Barbier, la nitrone β -substituée **314** a été obtenue avec un bon rendement de 60%. Cependant, la nitrone **264** provenant du piégeage d'un proton par l'intermédiaire de type énaminate de samarium a aussi été isolée (20%).

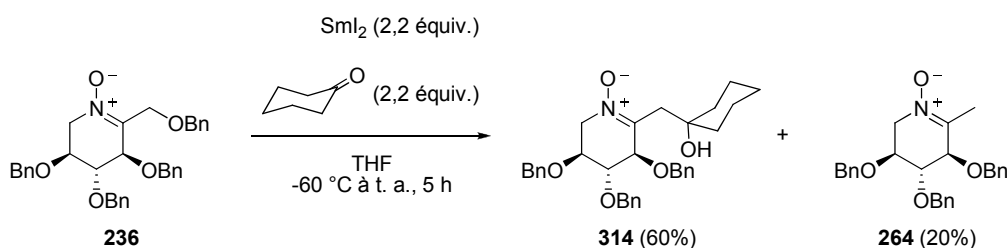


Schéma 184

IV Résumé

Dans ce chapitre, une nouvelle réaction tandem de β -élimination/aldolisation de nitrones α -hétérosubstituées a été décrite. Il s'agit d'une alkylation régiosélective de nitrones qui complète les réactivités déjà connues des nitrones que sont les réactions d'additions nucléophiles, les cycloadditions 1,3-dipôlaires et les couplages réducteurs induits par SmI_2 . Elle peut être comparée aux réactions bien décrites dans la littérature d'aldolisation d'énolates de samarium. Après réduction de la fonction nitrone par SmI_2 , une réaction de β -élimination du groupement alcoylé en α de la fonction nitrone conduit à un intermédiaire original : un énaminate de samarium. Ce dernier peut réagir avec des électrophiles de type carbonylés et avec l'acrylate d'éthyle par attaque nucléophile pour conduire à de nouvelles nitrones α -fonctionnalisées (14 à 78%). Malgré des tentatives d'optimisation des conditions réactionnelles, la nitrone **220**, provenant du piégeage d'un proton par l'énaminate de samarium, a été systématiquement isolée des mélanges réactionnels. Les rendements modestes parfois obtenus sont dus à la formation de cette nitrone dans le milieu. Jusqu'à

présent, cette réaction n'a été appliquée qu'aux cétonitrones cycliques polyalcoylées **201** et **236** en présence d'électrophiles carbonylés ou d'acrylate d'éthyle. Des travaux complémentaires auront pour but de diversifier les substrats applicables à cette nouvelle réaction tandem.

Chapitre V

Réactivité des nitrones dérivées du D-fructose et du L-sorbose vis-à-vis d'organomagnésiens et de réducteurs

Dans les chapitres précédents la réactivité des cétonitrones **201** et **234** à **236** vis-à-vis du diiodure de samarium a été présentée. Comme nous l'avons vu, ces nitrones ont eu dans les conditions d'*umpolung* un comportement différent de celui initialement attendu. Toujours dans l'objectif de générer un centre quaternaire en α de leur atome d'azote, il restait la possibilité de faire réagir ces cétonitrones soit dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipôlaires, soit dans des réactions d'additions nucléophiles. Ce sont ces dernières que nous avons choisi d'explorer en premier, alors que les cycloadditions dipôlaires sur ces cétonitrones n'ont pas encore été étudiées, par manque de temps.

Ainsi, dans la première partie de ce chapitre, nous présenterons la réactivité des cétonitrones cycliques à six chaînons dérivées de sucres **201** et **236** vis-à-vis d'organomagnésiens. L'addition d'un réactif nucléophile sur le centre électrophile de ces cétonitrones permettra d'accéder à des *N*-hydroxylamines différemment substituées possédant un nouveau centre asymétrique. Il était intéressant d'étudier la stéréosélectivité de ces réactions.

L'addition de réactifs nucléophiles sur les nitrones est bien décrite dans la littérature. De nombreuses revues y sont consacrées.⁸³ Cependant, les additions nucléophiles sur des cétonitrones dérivées de sucres, pouvant conduire à de nouveaux iminosucres, ont été assez peu explorées.^{204,205,186} Après avoir fait un survol de la littérature sur ce sujet, nous présenterons nos résultats préliminaires.

Dans une seconde partie, la réduction des nitrones **201** et **236** sera présentée. Cette étape permet d'accéder à de nouvelles *N*-hydroxylamines cycliques à six chaînons. Ce type de structure est peu décrit dans la littérature. Alors que les iminosucres pipéridiniques ont été largement étudiés, le seul exemple de *N*-hydroxy pipéridine bioactive rapporté dans la littérature est le SB-219383 développé par GlaxoSmithKline comme inhibiteur sélectif d'une tyrosyl ARN_t synthétase bactérienne.²⁰⁶ Notre stratégie de synthèse permet d'accéder aux *N*-hydroxy pipéridines en une seule étape à partir des nitrones **201** et **236** dérivées de sucres. Ces hydroxylamines pourront être précurseur d'iminosucres pipéridiniques *N*-hydroxylés.

²⁰⁴ Goti, A.; Cicchi, S.; Manucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4235.

²⁰⁵ Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 1807.

²⁰⁶ (a) Stefanska, A. L.; Coates, N. J.; Mensah, L. M.; Pope, A. J.; Ready, S. J.; Warr, S. R. *J. Antibiotics* **2000**, 53, 345. (b) Berge, J. M.; Catherine, S. V.; Houge-Frydrych, C. S. V.; Jarvest, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 20, 2521.

I Addition d'organomagnésiens sur les nitrones 201 et 236

I.1 Rappels bibliographiques

Les additions d'organomagnésiens sur des nitrones possédant un centre asymétrique alcoxylé en α de la fonction nitronne ont été très étudiées par les équipes de A. Goti, P. Merino, et A. Dondoni, dès la fin des années 1990.^{204,207} En général, en la seule présence de réactifs organométalliques tels que des organolithiens ou organomagnésiens, elles conduisent à des *N*-hydroxylamines de configuration relative *trans* si la nitronne de départ est cyclique, et à des *N*-hydroxylamines de configuration *syn* si la nitronne de départ est acyclique. Cependant, dans certains cas, la stéréosélectivité de ces réactions a pu être modulée, voire inversée, en présence d'additifs de type acides de Lewis (Et_2AlCl , BF_3/OEt_2 ou TiCl_4). Ainsi, lorsque la nitronne **171** dérivée du D-glycéraldéhyde a été traitée par 1,5 équivalent de bromure de vinylmagnésium, les hydroxylamines **315** et **316** ont été obtenues avec un rapport de 78 :22 en faveur du diastéréoisomère *syn* (Schéma 185).^{207h} L'introduction dans le milieu réactionnel d'un équivalent de chlorure de diéthylaluminium permet d'inverser totalement la sélectivité et d'obtenir l'isomère *anti* très majoritairement (Schéma 185).

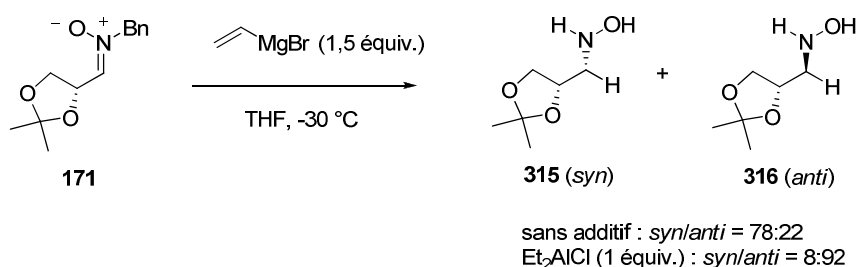


Schéma 185

²⁰⁷ Additions d'organomagnésiens sur des nitrones α -alcoxylées par les équipes de A. Goti, P. Merino et A. Dondoni : (a) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 1887. (b) Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 499. (c) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1725. (d) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371. (e) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2651. (f) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Francisco, L.; Tejero, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301. (g) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9252. (h) Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Gasco, J. M.; Martin, V.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Tunon, V. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2989. (i) Merino, P.; Franco, S.; Lafuente, D.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2877. (j) Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6552. (k) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3311. (l) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Goti, A. *Synlett* **2007**, 2651. (m) Merino, P.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3943.

Ici, nous présenterons plus particulièrement les exemples d'addition d'organomagnésiens sur des cétonitrones comportant des substituants alcoylés, beaucoup plus rares. En 2000, dans le cadre d'une étude méthodologique, Yamamoto et coll. se sont intéressés à l'addition d'organomagnésiens sur les cétonitrones cycliques à 5 chaînons **317-319** (Schéma 186).²⁰⁸ Ces nitrones comportent en position C-5 un centre stéréogène alcoxyméthylé susceptible d'orienter l'addition d'organomagnésiens. En effet, de très bonnes stéréosélectivités en faveur des *N*-hydroxylamines de configuration relative *cis* ont été observées.

Cette stéréosélectivité a été expliquée par la chélation de l'atome de magnésium par les atomes d'oxygène de la nitrone et du groupement méthoxyméthyle. L'attaque nucléophile a donc lieu préférentiellement sur la face opposée au groupement méthoxyméthyle en position C-5.

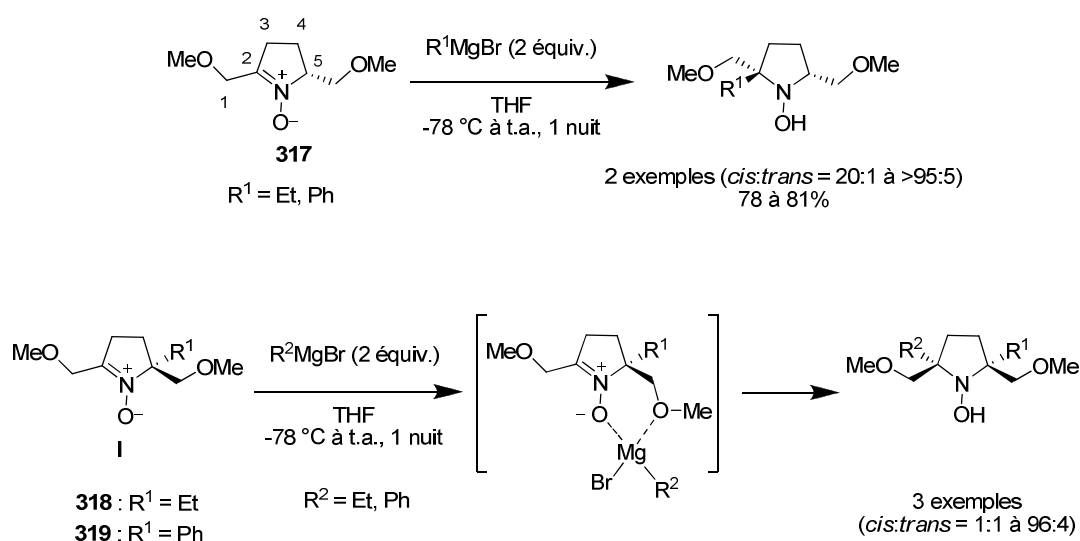


Schéma 186

Une étude intéressante pour nous, car elle a été menée sur une cétonitronne dérivée de sucres (donc polyalcoylée, mais acyclique), est celle réalisée par l'équipe de J. Murga, concernant l'addition de réactifs de Grignard sur la nitronne **320**, dérivée du L-érythrulose (Schéma 187).²⁰⁵ Cette nitronne est un bon modèle d'étude car le carbone en α de la fonction nitronne est asymétrique et est susceptible d'induire une stéréosélectivité lors de la formation du nouveau centre stéréogène. L'addition de différents organomagnésiens sur la nitronne **320** a conduit aux *N*-hydroxylamines correspondantes avec des rapports diastéréoisomériques moyens à bons, en faveur de l'isomère *anti*. Un état de transition de type Cram chélate explique son obtention. Le magnésium bidentate serait chélaté par les oxygènes de la fonction nitronne et du

²⁰⁸ Shibata, T.; Uemae, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2339.

groupement alcoxylé en α de la fonction nitronne. Une des faces serait encombrée et le nucléophile approcherait préférentiellement par la face opposée.

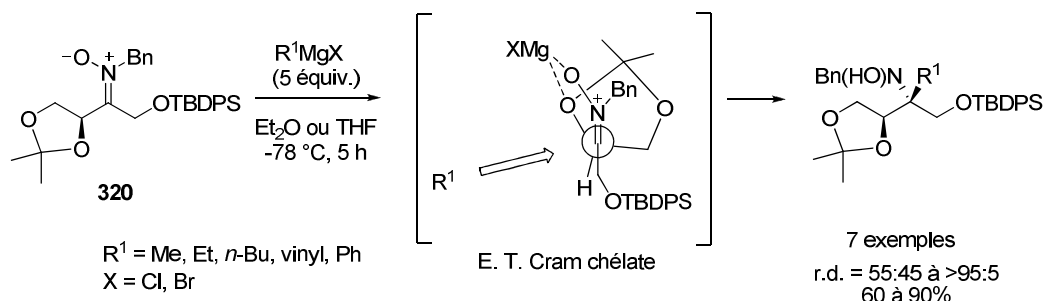


Schéma 187

L'ajout de dibromure de zinc (ZnBr_2) au milieu réactionnel permet d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction passant par un état de transition de type Cram chélate, grâce à l'acidité de Lewis supérieure du zinc par rapport à celle du magnésium (Schéma 188). L'addition nucléophile d'organomagnésiens sur la nitronne **320** en présence de ZnBr_2 conduit très majoritairement aux hydroxylamines correspondantes d'isomérisie *anti*. Dans tous les cas, la sélectivité observée correspond à un état de transition de type Cram chélate.

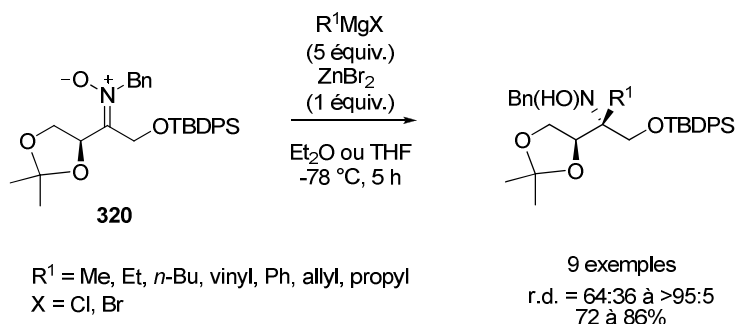


Schéma 188

Dans le cas de l'addition d'halogénures d'allyl- ou de propylmagnésium, la sélectivité est inversée (Schéma 189). Un état de transition de type Felkin-Ahn a été invoqué pour expliquer l'obtention majoritaire de l'isomère *syn*. Dans ce cas, le magnésium ne serait associé qu'à l'oxygène de la nitronne et le centre asymétrique en α de la fonction nitronne engendre un encombrement d'une des faces d'attaque. L'isomère obtenu provient de l'attaque du réactif par la face la moins encombrée. Il semble que cette différence soit due à un état d'agrégation

différent des bromures d'allyl- et propylmagnésium par rapport aux autres organomagnésiens utilisés.

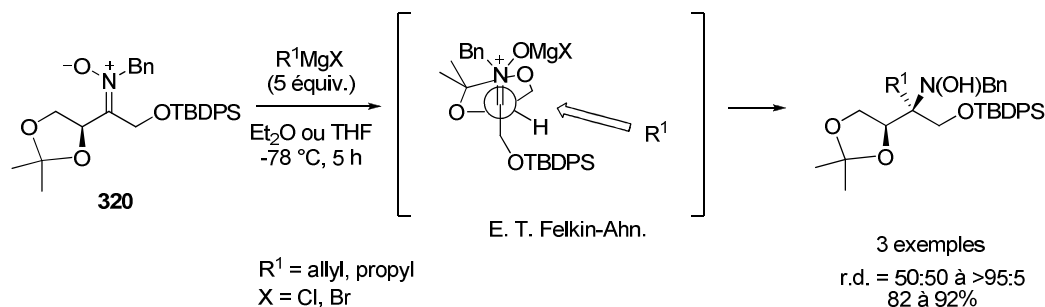


Schéma 189

L'emploi d'éther diéthylique ou de THF comme solvants a donné des résultats très similaires. L'ajout de chlorure de diéthylaluminium dans le milieu réactionnel a augmenté la proportion d'hydroxylamine issue de l'état de transition de type Felkin-Ahn (hydroxylamine *syn*) (Schéma 190). La fixation de l'aluminium à l'oxygène de la nitrone rend plus difficile la formation de l'état de transition de type Cram chélate. Cependant, l'hydroxylamine *anti* reste majoritaire dans la plupart des cas, l'acidité de Lewis de l'aluminium n'étant pas suffisante pour inverser totalement la sélectivité de la réaction.

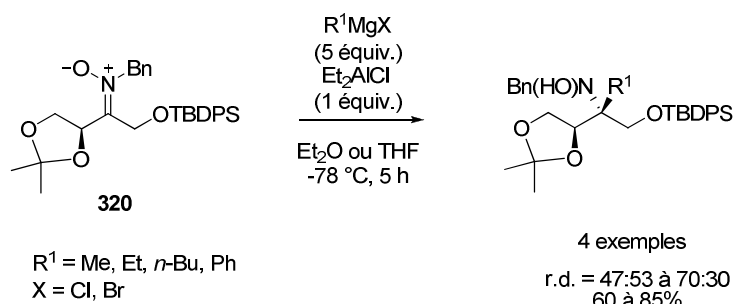


Schéma 190

I.2 Premiers essais d'addition d'organomagnésiens sur les nitrones 201 et 236

I.2.1 Addition d'organomagnésiens sur la nitrone 201

Les premiers essais d'addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur la nitrone **201** dérivée du D-fructose ont été réalisés dans les conditions décrites par P. Merino et A. Goti.^{207,209} Après 2,5 heures de réaction à 0 °C, la nitrone **201** a été complètement consommée et transformée en deux *N*-hydroxylamines diastéréoisomères, qui n'ont pas pu être séparées par chromatographie (Schéma 191). Leur spectre RMN ¹H s'est révélé difficile à interpréter et l'intégration de l'aire des pics n'a pas permis la détermination de leur proportion relative.

Ce mélange d'hydroxylamines a alors été traité par 3 équivalents de diiodure de samarium et 8 équivalents d'eau, pour les transformer en amines secondaires **321** et **322**.²¹⁰ A ce stade, un rapport diastéréoisomérique de 46:54 a été déterminé par spectroscopie RMN ¹H du mélange réactionnel brut. Après purification sur colonne de gel de silice, chacune des amines a été isolée avec un rendement de 31 et 34% respectivement, sur deux étapes. L'amine majoritaire **322**, provenant de l'addition du nucléophile sur la face *Si* de la nitrone, est légèrement plus polaire que **321**. Des expériences de NOESY ont permis de déterminer les configurations des amines **321** et **322**. Dans le cas de l'amine **322**, une corrélation claire dans l'espace entre le groupement méthyle en position C-2 et le proton en position C-3 a permis d'attribuer la configuration *S* au centre C-2. La configuration du centre C-2 de l'amine **321** a été déduite des observations en NOESY sur l'amine **322**.

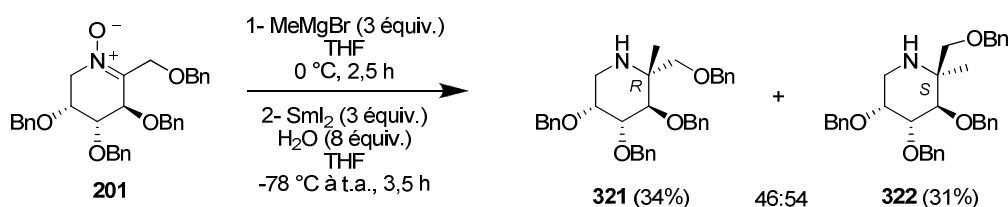


Schéma 191

²⁰⁹ Les réactions d'additions nucléophiles d'organomagnésiens sur les nitrones **201** et **236** ont été réalisées par Carla Delgado-Sanchis dans le cadre d'un stage Erasmus (Université de Valence-Espagne).

²¹⁰ Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1699.

Le rapport diastéréoisomérique de l'addition du bromure de méthylmagnésium sur la nitrone **201** est faible. Nous avons alors additionné à cette nitrone un réactif de Grignard plus encombré, et abaissé la température de réaction, en espérant observer une meilleure diastéréosélectivité de l'addition nucléophile. Ainsi, la nitrone **201** a été traitée par 3 équivalents de bromure de vinylmagnésium dans le THF à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (en-dessous de cette température, le milieu réactionnel n'est pas homogène) (Schéma 192). Après 1,5 heure, toute la nitrone de départ étant consommée, la réaction a été traitée. La réduction de la fonction *N*-hydroxylamine en fonction amine a été effectuée comme précédemment, par SmI_2 en présence d'eau, et a produit un mélange brut des deux amines diastéréoisomères **323** et **324** (r.d. = 64:36, déterminé par RMN ^1H). Après chromatographie sur colonne de gel de silice, l'amine **323** a été isolée avec 33% de rendement et son diastéréoisomère **324** avec 17% de rendement sur deux étapes. Dans ce cas, le diastéréoisomère majoritaire est celui pour lequel le nucléophile a été introduit sur la face *Re* de la nitrone, contrairement à l'addition de bromure de méthylmagnésium (Schéma 191). La détermination des configurations du nouveau centre créé a été réalisée à nouveau grâce à des études RMN par NOESY. Dans le cas de l'amine **324**, une corrélation spatiale entre le proton en C-7 et le proton en C-3 ont permis d'attribuer la configuration *S* au centre C-2. Dans le cas de l'amine **323**, la configuration *R* du centre C-2 a été déterminée par déduction des observations faites sur l'amine **324**.

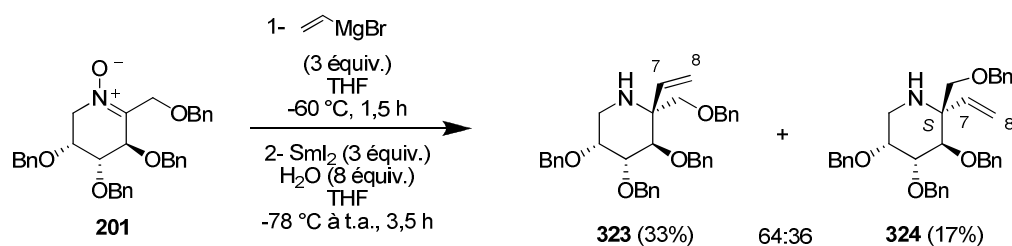


Schéma 192

Nous avons cherché des modèles stéréochimiques qui permettraient de prévoir la stéréosélectivité des additions nucléophiles sur la nitrone **201**. Cette nitrone peut présenter deux conformations en demi-chaise prédominantes en solution, **XIX** et **XX** (Schéma 193). La conformation **XIX** est favorisée car deux substituants sont en orientation équatoriale et un substituant est en orientation axiale contrairement à la conformation **XX** où deux substituants sont axiaux. Si on considère le conformère **XIX** de la nitrone comme majoritaire (de plus basse énergie), une addition nucléophile sur sa face *Si* (voie a) conduit à un état de transition

de type chaise alors qu'une addition du côté *Re* (voie b) conduit à un état de transition de forme bateau. L'état de transition de forme chaise est favorisé et conduit à l'hydroxylamine précurseur de l'amine **323**. Un tel modèle permet d'expliquer que ce diastéréoisomère soit majoritairement obtenu, mais on aurait pu espérer que la diastéréosélectivité faciale soit meilleure.

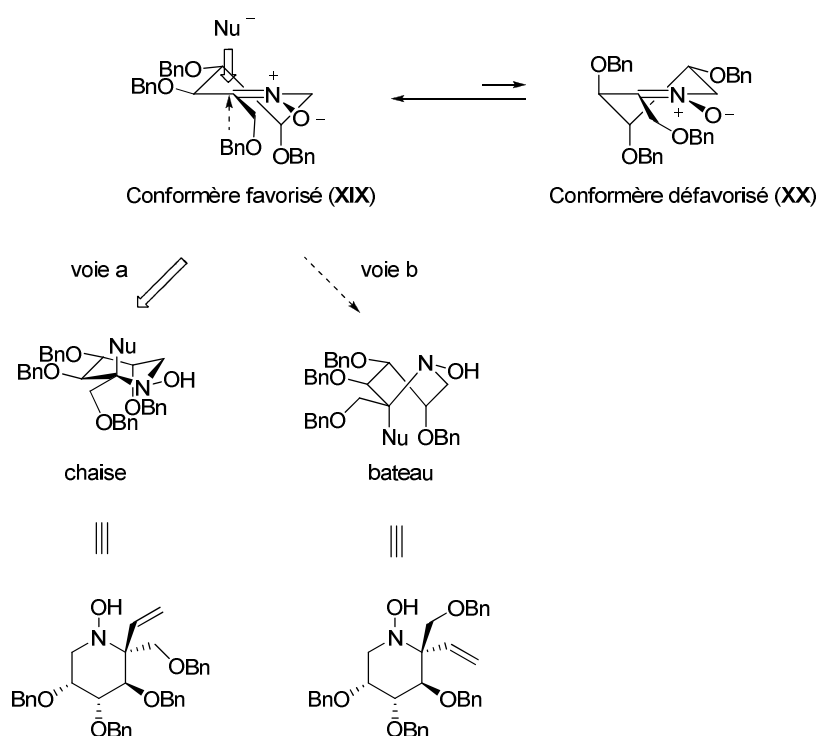
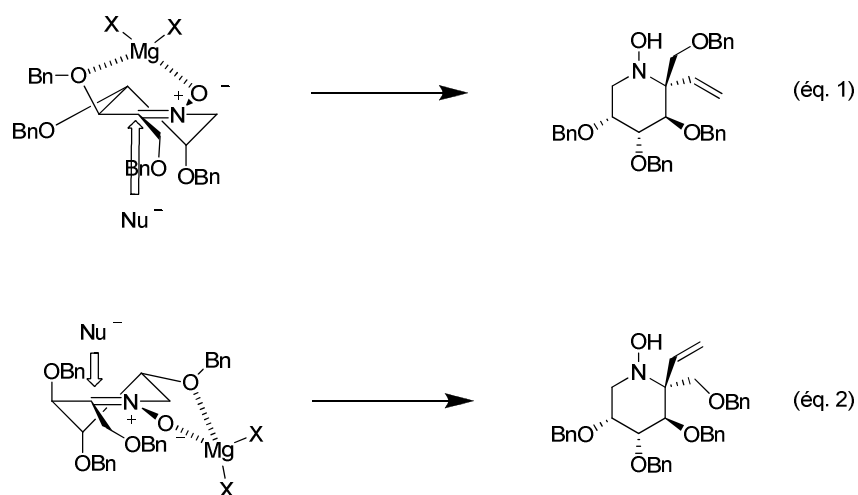


Schéma 193

Le magnésium est un métal bidentate, qui peut être chélaté par les oxygènes de la nitrone et d'un des substituants en C-1, C-3, C-4 ou C-5. Si l'oxygène en C-3 est lié au magnésium, la formation d'un cycle à six chaînons l'incluant est envisageable (Schéma 194, éq. 1). La face *Si* de la nitrone serait alors encombrée et le réactif nucléophile s'ajouterait du côté *Re* de la nitrone, favorisant la formation de l'hydroxylamine précurseur de l'amine **324**.

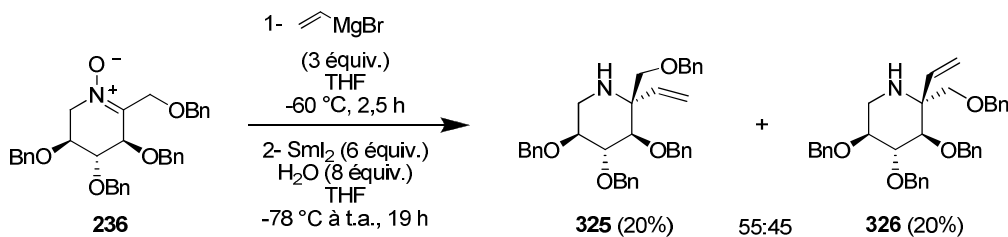
Au contraire, la chélation du magnésium par les oxygènes de la nitrone et du substituant en C-5 sur la conformation XX (Schéma 194, éq. 2) provoquerait un encombrement de la face *Re* et l'addition nucléophile aurait lieu préférentiellement sur la face *Si* de la nitrone, favorisant la formation de l'hydroxylamine précurseur de l'amine **323**.

**Schéma 194**

Si la conformation de la nitrone **201** n'est gouvernée qu'en partie par une association au magnésium (*Schéma 193* vs *Schéma 194*, *éq. 1*) ou si les deux types de chélation coexistent (*Schéma 194*), les deux faces d'attaque sont possibles et conduisent aux deux diastéréoisomères des hydroxylamines précurseurs des amines **323** et **324**.

I.2.2 Addition d'organomagnésiens sur la nitrone **236**

L'addition de bromure de vinylmagnésium, suivie d'une réduction par SmI_2 en présence d'eau, a aussi été effectuée sur la nitrone **236**, dérivée du L-sorbose, dans les mêmes conditions (*Schéma 195*). L'analyse par RMN ^1H du mélange réactionnel brut a indiqué la présence des deux amines **325** et **326** dans un rapport de 55:45. Après séparation par chromatographie sur gel de silice, les amines **325** et **326** ont été isolées avec un rendement de 20% chacune, sur deux étapes.

**Schéma 195**

Les hypothèses invoquées dans le cas des additions nucléophiles sur la nitrone **201** (*Schéma 193* et *Schéma 194*) peuvent être reprises ici pour tenter d'expliquer l'obtention en

proportions équivalentes des amines **325** et **326**. La nitrone **236** peut adopter deux conformations majoritaires (Schéma 196). La conformation **XXI** devrait être largement préférée, car les trois substituants du cycle pipéridinique sont en orientation équatoriale. Dans la conformation **XXII**, les trois substituants sont axiaux. L'addition du nucléophile sur la face *Si* de la nitrone (voie a) devrait conduire à un état de transition de forme chaise favorisé, alors que l'addition sur la face *Re* conduirait à une forme bateau. On pouvait donc s'attendre à l'obtention majoritaire de l'hydroxylamine précurseur de l'amine **326**. Or, le contraire a été observé.

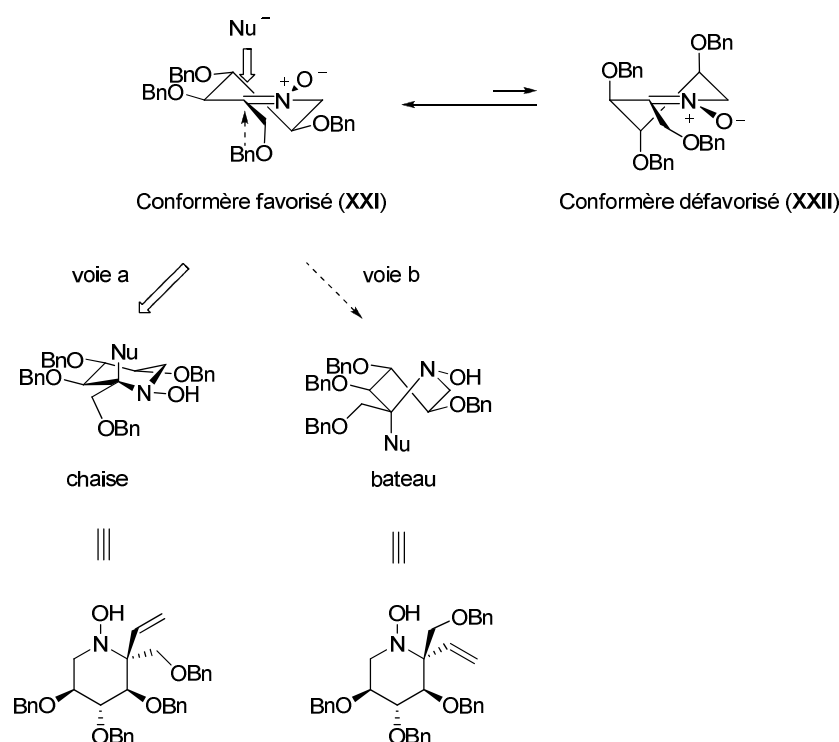
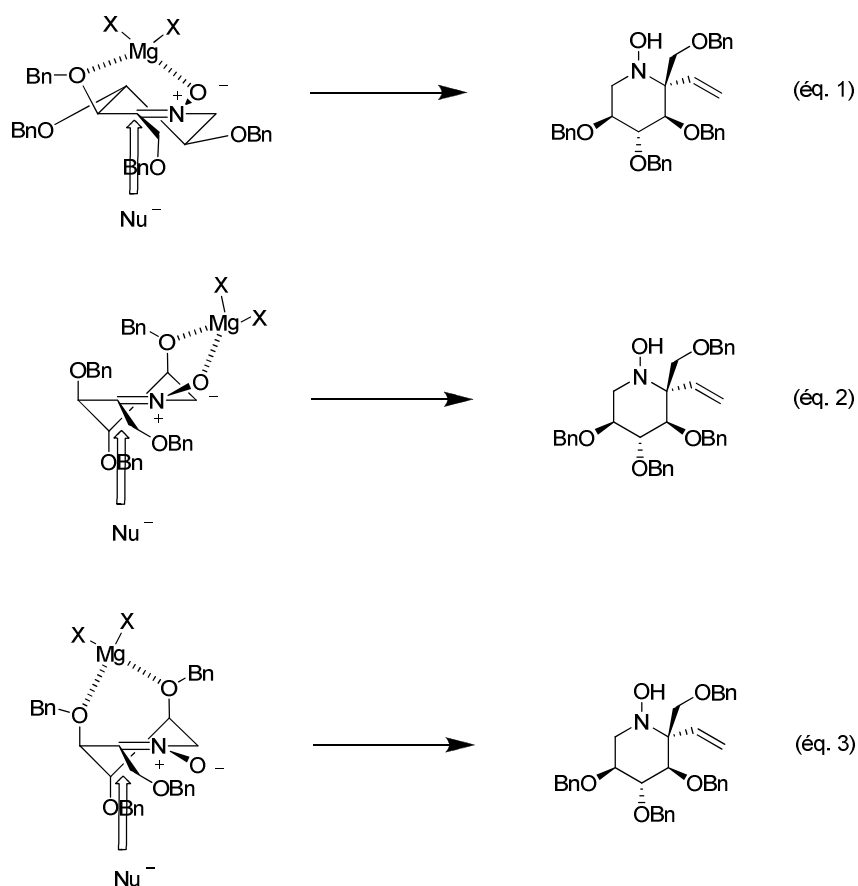


Schéma 196

Ici encore, la chélation du magnésium par l'atome d'oxygène de la nitrone et d'un des substituants oxygénés du cycle en C-3 ou en C-5 (Schéma 197, éq. 1 et 2) ou la chélation par deux oxygènes des substituants (Schéma 197, éq. 3) pourrait aussi encombrer la face *Si* de la nitrone. L'addition du nucléophile par la face *Re* conduirait alors majoritairement à l'hydroxylamine précurseur de l'amine **325**. A nouveau, si ces deux situations sont rencontrées elles pourraient expliquer l'obtention d'un mélange des deux diastéréoisomères des hydroxylamines.

**Schéma 197**

Les résultats de ces essais préliminaires ont montré que les additions d'organomagnésiens sur les cétonitrones **201** et **236** étaient des réactions efficaces (conversion totale de chacune des nitrones en moins de 3 heures de réaction) et permettaient d'accéder à des pipéridines (et *N*-hydroxy pipéridines) possédant un centre quaternaire en α de l'azote. Cependant, ils n'étaient pas satisfaisants en termes de diastéréosélectivité des additions (r.d. ≤ 64 :36). Une étude méthodologique rapide de ces réactions a été entreprise dans le but d'améliorer leurs résultats.

I.3 Etude méthodologique de la réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium sur la nitrone **201**

L'influence de la température, de la quantité de réactif nécessaire et du solvant de la réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium sur la nitrone **201** a été examinée.

I.3.1 Quantité d'organomagnésien nécessaire

Différentes quantités d'organomagnésien ont été utilisées dans la littérature pour les additions nucléophiles sur les nitrones (de 1,1 à 5 équivalents).²⁰⁴⁻²⁰⁸ Pourtant théoriquement, un seul équivalent devrait suffire. Si le magnésium est chélaté par deux atomes d'oxygène, cela pourrait mobiliser un équivalent de réactif de Grignard et deux équivalents seraient alors nécessaires.

Si l'amine **324** (minoritaire) provient de la chélation du magnésium par deux oxygènes, l'addition d'un seul équivalent d'organomagnésien sur la nitrone **201** devrait permettre d'éviter ou de diminuer la formation d'un état de transition chélaté (*Schéma 194*) et la proportion de l'amine **324** devrait ainsi être moindre, ou le rendement diminué.

Lorsque 1,2 équivalents de bromure de vinylmagnésium ont été additionnés sur la nitrone **201**, tout autre facteur restant identique aux conditions précédemment employées, la réaction est restée incomplète (d'après un suivi par CCM) même après 20 heures (*Schéma 198*). Un équivalent supplémentaire de réactif de Grignard a été additionné, et après encore 4 heures, la réaction a été traitée. La purification du mélange réactionnel par chromatographie a conduit à la récupération de 23% de la nitrone **201** de départ, accompagnée des deux diastéréoisomères de l'hydroxylamine attendue. Les spectres RMN ¹H n'ont pas permis de conclure sur le rapport diastéréoisomérique des hydroxylamines (spectres larges et peu résolus) mais elles ont été obtenues avec 70% de rendement environ.

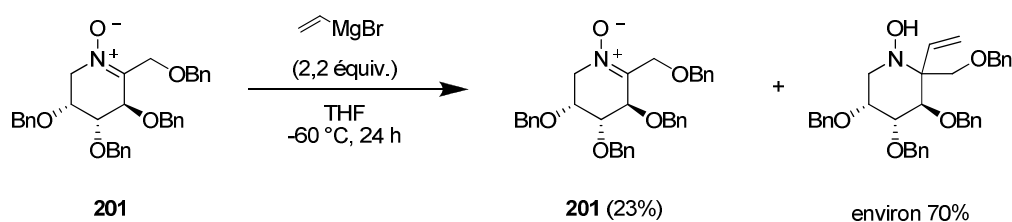


Schéma 198

Cette expérience, même si elle devra être répétée, suggère que 3 équivalents de bromure de vinylmagnésium sont nécessaires pour que la conversion de la nitronne **201** en *N*-hydroxypipéridines soit complète.

I.3.2 Température optimale

Les additions de réactifs de Grignard sur des nitrones décrites dans la littérature ont été effectuées à différentes températures (de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ²⁰⁵ à t.a.²⁰⁴). L'équipe de R. Britton a récemment décrit l'addition d'un réactif de Grignard sur un aldéhyde dérivé de sucre dans laquelle le rapport diastéréoisomérique observé à chaud est meilleur qu'à basse température.²¹¹

L'addition de bromure de vinylmagnésium sur la nitronne **201** a donc été réalisée à température ambiante afin d'évaluer l'effet d'une augmentation de la température de réaction sur le rapport diastéréoisomérique entre les amines **323** et **324** (Schéma 199). Celles-ci ont été isolées avec respectivement 53 et 28% de rendement sur deux étapes et un rapport entre les deux amines de 66:33, donc sensiblement identique au rapport observé à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

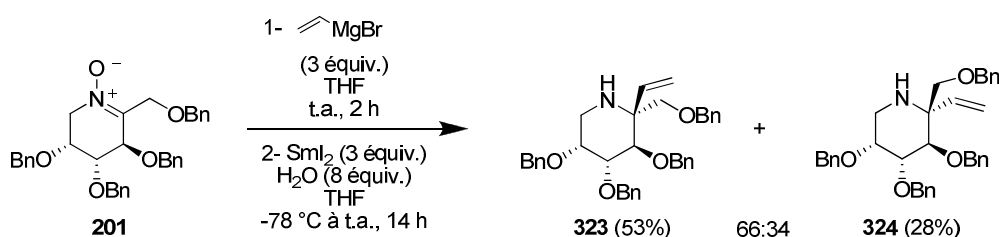


Schéma 199

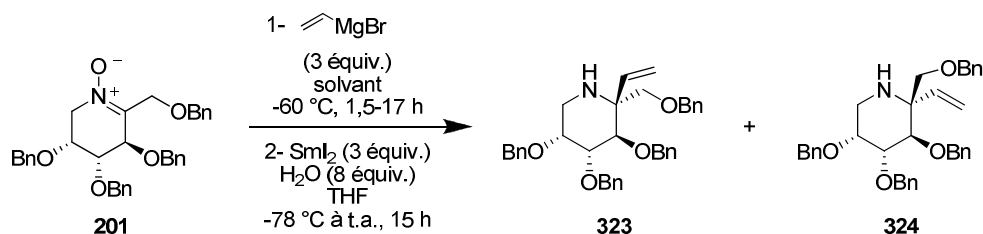
Aucune amélioration n'a été apportée par l'augmentation de la température de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ à température ambiante. La diminution de la température en dessous de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'est pas possible, le milieu réactionnel n'étant plus homogène à des températures inférieures.

I.3.3 Solvant de la réaction

Le THF est couramment employé dans les réactions d'addition nucléophile de réactifs de Grignard sur les nitrones.²⁰⁴⁻²⁰⁸ D'autres solvants comme l'éther²⁰⁵ ou le dichlorométhane ont

²¹¹ (a) Mowat, J.; Kang, B.; Fonovic, B.; Dudding, T.; Britton, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2057. (b) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchán, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1813.

également été employés pour ce type de réactions. Les premiers essais que nous avons réalisés dans le THF n'ayant pas apporté les résultats escomptés, l'utilisation d'autres solvants pour ces réactions a été entreprise (*Schéma 200*, *Tableau 16*).



Entrée	Solvant	Durée (h)	323 (% isolé)	324 (% isolé)	r.d. (323:324) ^a
1	THF	1,5	33	17	64:36
2	Toluène	3,5	61	32	66:33
3	DCM	3,5	50	26	55:45
4	Et ₂ O	17	—	—	43 :57

^a Déterminés sur le spectre RMN ¹H du mélange réactionnel brut

Tableau 16

Après le THF, le toluène a tout d'abord été utilisé comme solvant peu polaire et non coordonnant. Après 3,5 heures, la nitrone **201** dérivée du D-fructose était totalement consommée. Après avoir traité et purifié rapidement la réaction par une chromatographie sur gel de silice, le mélange d'hydroxylamines formées a été réduit en amines par SmI₂. Le spectre RMN ¹H du mélange brut de cette réduction a révélé la présence des amines **323** et **324** dans un rapport de 66:34, similaire à celui observé pour la réaction dans le THF (*Schéma 192*). Les amines **323** et **324** ont été obtenues avec 61 et 32% de rendement, respectivement, après purification.

Une deuxième réaction a été réalisée dans le dichlorométhane. Dans ce cas, selon le même protocole, les amines **323** et **324** ont été obtenues avec un rapport diastéréoisomérique de 55:45 et des rendements de 50 et 26% respectivement (produits purs isolés).

Enfin, l'éther diéthylique a été utilisé. Après deux étapes, les amines **323** et **324** ont été obtenues avec un rapport diastéréoisomérique de 43:57.

Tous ces essais de solvants n'ont pas conduit à l'amélioration du rapport diastéréoisomérique entre les amines **323** et **324**. Le résultat obtenu en présence de toluène est décevant. Les structures chélatées auraient dû être favorisées et nous nous attendions à l'augmentation de la

proportion de l'amine **324**. Suite à ces résultats, les essais suivants seront réalisés dans le THF.

I.3.4 Ajout d'additifs

Comme indiqué précédemment, des exemples de modulation de diastéréosélectivité d'additions d'organomagnésiens sur des nitrones sont décrits dans la littérature, en présence de dibromure de zinc.^{205,207c,207d,212} Le zinc est un acide de Lewis plus fort que le magnésium et est mieux chélaté par les atomes d'oxygène (*Schéma 188*). Dans notre cas, la proportion de l'amine **324** pourrait être accrue par l'augmentation de la contribution de l'état de transition chélaté lors de l'addition du réactif nucléophile (*Schéma 194*).

Ainsi, l'addition de bromure de vinylmagnésium (3 équivalents) sur la nitrone **201** a été réalisée en présence de 1 équivalent de dibromure de zinc (*Schéma 201*). Après 22 heures à -60 °C, la réaction n'était toujours pas complète, et 2 équivalents supplémentaires de réactif de Grignard ont été additionnés. Après 2 heures, la réaction a été traitée et purifiée par chromatographie sur gel de silice. 25% de nitrone **201** de départ ont été retrouvés. Un mélange complexe de produits qui n'ont pas été identifiés a été isolé en plus de la nitrone **201**. Le dibromure de zinc est un acide de Lewis relativement fort et il peut avoir provoqué une dégradation du milieu réactionnel.

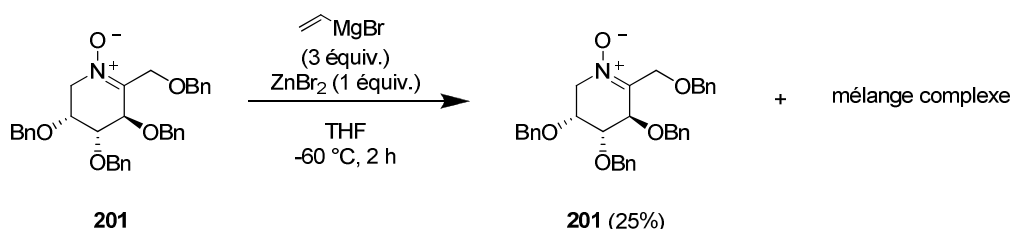


Schéma 201

En conclusion de cette partie, les réactions d'addition nucléophile d'organomagnésiens sur les nitrones **201** et **236** ont permis d'obtenir, après réduction par le diiodure de samarium, des pipéridines α,α -disubstituées avec des rapports diastéréoisomériques allant de 66:34 à 46:54. Malheureusement, à l'heure actuelle, nous n'avons pas trouvé de conditions permettant d'améliorer ces stéréosélectivités.

²¹² Merchán, F. L.; Merino, P.; Rojo, I.; Tejero, T.; Dondoni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 667.

II Réduction des cétonitrones 201 et 236

En parallèle de l'étude des additions d'organomagnésiens sur les cétonitrones dérivées du D-fructose (**201**) et du L-sorbose (**236**), nous nous sommes intéressés à la réduction par des hydrures de ces mêmes nitrones. Une partie bibliographique sur la réduction des nitrones et imines cycliques sera d'abord présentée. Dans un second temps, nous verrons les résultats obtenus pour la réduction des cétonitrones **201** et **236** par le borohydrure de sodium ou le L-sélectride.

II.1 Rappels bibliographiques

Différentes méthodes de réduction des nitrones en hydroxylamines sont rencontrées dans la littérature. Nous présenterons ici la réduction des cétonitrones et cétimines cycliques à six chaînons par hydrogénation catalytique ou addition d'hydrure.

La nitrone **85** a été réduite par hydrogénation catalysée par du palladium pour fournir l'hydroxylamine **327** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (*Schéma 202*).²¹³ L'encombrement stérique sur la face *Re* de la nitrone **85** par une copule chirale gêne l'approche de la nitrone sur le catalyseur par cette même face. L'addition exclusive de l'hydrogène sur la face *Si* conduit au diastéréoisomère *cis* observé.

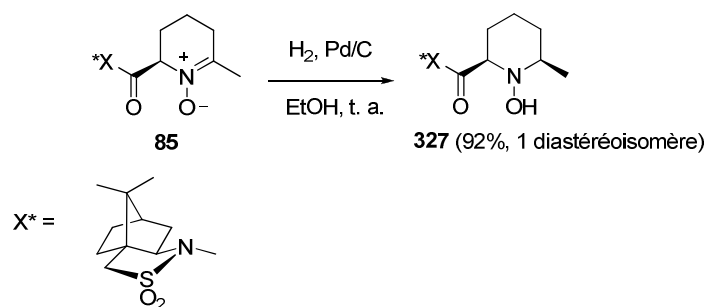


Schéma 202

L'utilisation de borohydrure de sodium s'est révélée efficace pour transformer la nitrone **328** en hydroxylamine **329** (*Schéma 203*).²¹⁴ Là encore, l'approche de l'hydrure a eu lieu du côté le moins encombré de la nitrone, produisant un seul diastéréoisomère avec 96% de rendement.

²¹³ Oppolzer, W.; Merifield, E. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 957.

²¹⁴ Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4954.

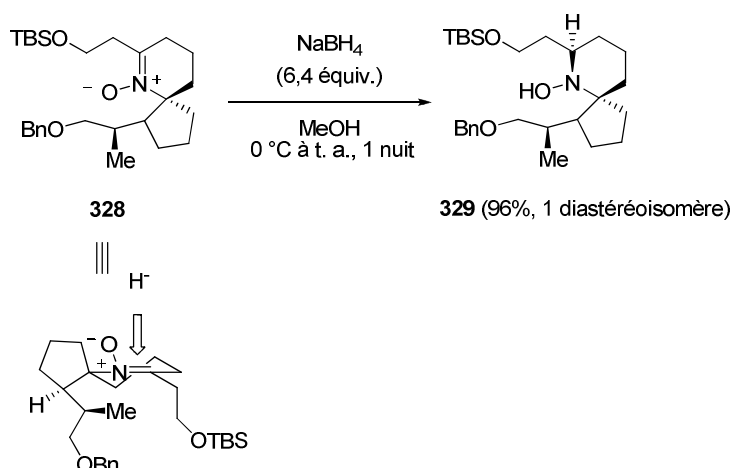


Schéma 203

Comme les imines cycliques à 6 chaînons, les nitrones adoptent des conformations de type demi-chaise, à partir desquelles il est plus ou moins aisé d'interpréter les diastéréosélectivités observées lors des réductions. Ainsi, l'équipe de C. H. Wong a expliqué la totale stéréosélectivité de la réduction en amine **331** de l'imine **XXIII** obtenue à partir de l'azoture **330** par approche de l'hydrogène sur la conformation majoritaire **XXIII** de l'imine, qui peut se faire par la voie a ou b (Schéma 204).²¹⁵ La première mène à un état de transition de forme chaise et sera favorisée par rapport à l'état de transition en forme de bateau que ferait intervenir une approche par la voie b.

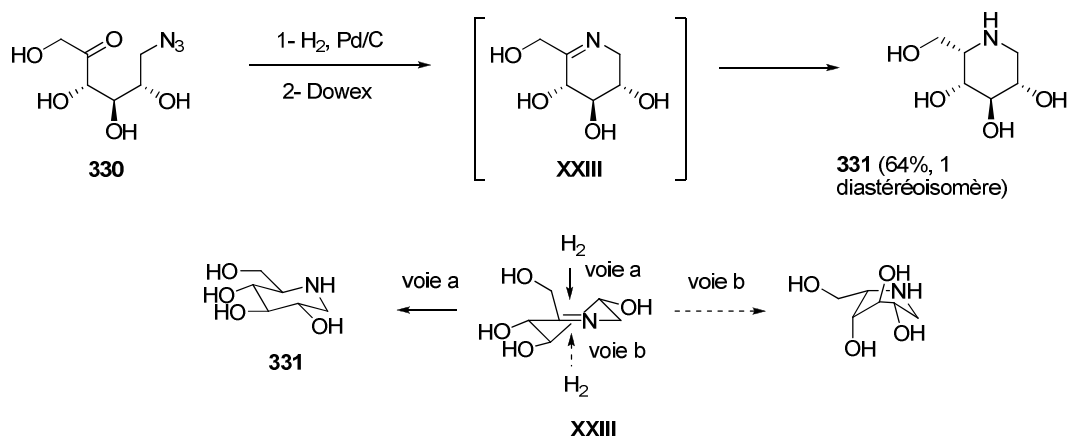


Schéma 204

²¹⁵ (a) Von der Osten, C. H.; Sinskey, A. J.; Barbas III, C. F.; Pederson, R. L.; Wang, Y. F.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3924. (b) Kajimoto, T.; Liu, K. K.-C.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Porco Jr, J. A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187.

L'étude de l'hydrogénation de l'imine, obtenue à partir de l'azoture **332**, en amine **333** a permis de montrer que le groupement hydroxyle d'orientation axiale (en C-5) encombrait la face *Si* de l'imine **XXIV** (Schéma 25).²¹⁶ L'hydrogène approche donc du côté opposé à ce groupement hydroxyle, conduisant exclusivement à l'amine **333**.

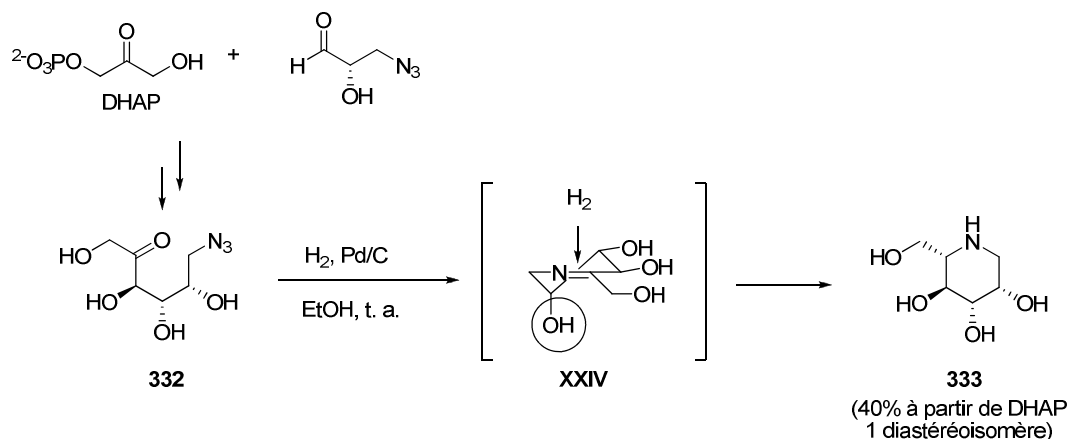


Schéma 205

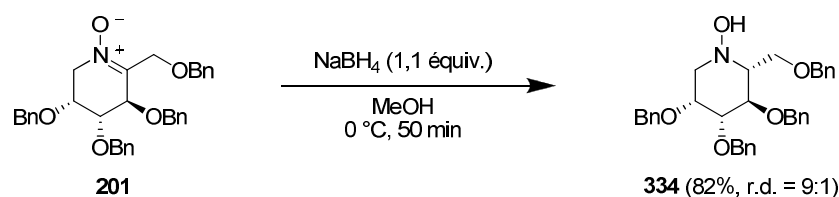
II.2 Réduction des nitrones **201** et **236**

Différents agents réducteurs ont été utilisés pour la réduction des nitrones **201** et **236** en hydroxylamines correspondantes afin d'obtenir le meilleur rapport diastéréoisomérique possible.

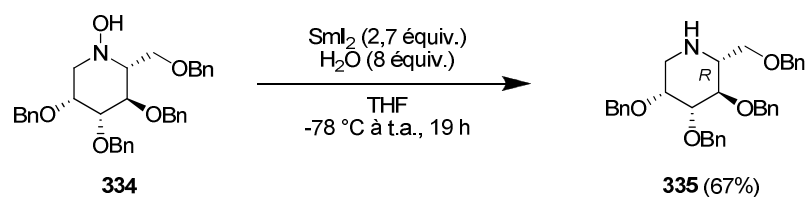
II.2.1 Réduction de la nitrone **201**

La nitrone **201** a d'abord été traitée par 1,1 équivalent de borohydrure de sodium dans le MeOH à 0 °C (Schéma 206).²¹⁴ L'hydroxylamine **334** a été obtenue avec un rendement de 82% et un rapport diastéréoisomérique de 9 pour 1. Ce rapport a été déterminé par l'intégration de l'aire des pics sur le spectre de RMN ¹³C (DEPT 135), les spectres en RMN ¹H n'étant pas assez définis.

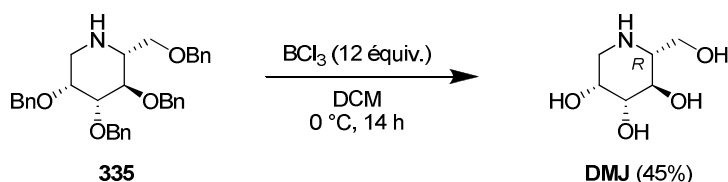
²¹⁶ Liu, K. K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6280.

**Schéma 206**

A ce stade, nous ne savions pas quel était l'isomère majoritaire. Afin de le déterminer, l'hydroxylamine **334** a été transformée en 1-désoxymannonojirimycine **G** (DMJ), décrite dans la littérature. Pour cela, l'hydroxylamine **334** a été réduite en amine **335** en présence de 2,7 équivalents de diiodure de samarium et de 8 équivalents d'eau (Schéma 207).²¹⁰ Après 2 heures à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et 17 heures à température ambiante, l'amine **335** a été obtenue avec 67% de rendement.

**Schéma 207**

La déprotection des groupements hydroxyles par le trichlorure de bore (BCl_3) (nous reviendrons sur cette méthodologie dans le dernier chapitre) a conduit à la 1-désoxymannonojirimycine (DMJ, **G**) avec 45% de rendement (Schéma 208). Nous avons pu ainsi conclure que l'isomère majoritaire de l'hydroxylamine **334** était de stéréochimie *R* sur le centre C-2.

**Schéma 208**

La *N*-hydroxypipéridine substituée **334** a été cristallisée dans un mélange de solvants pentane/éther diéthylique. L'analyse des cristaux obtenus par diffraction des rayons X a

permis de confirmer la stéréochimie du centre C-2 nouvellement créé (*R*), et a montré que le groupement *N*-hydroxyle était en relation *trans* avec le centre C-2 (Figure 23).²¹⁷

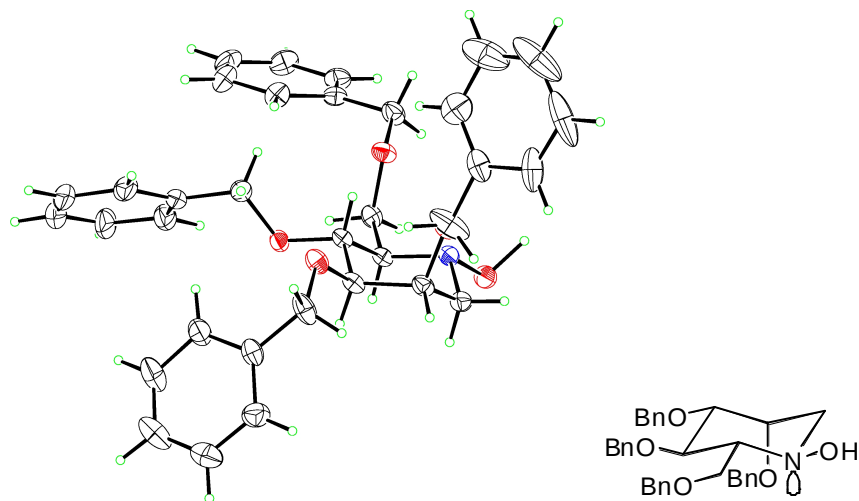


Figure 23

Le rapport diastéréoisomérique (9:1) obtenu lors de la réduction de la nitronne **201** par le borohydrure de sodium a pu être amélioré en employant le L-sélectride comme source d'hydrure.²¹⁸ En présence de 2 équivalents de L-sélectride, la nitronne **201** a été réduite en hydroxylamine **334** (Schéma 209). Un seul diastéréoisomère a été observé, mais les spectres de RMN ¹¹B du produit, même après purification par chromatographie sur silice, montrent la présence de composés borés qui n'ont pas été identifiés. L'hydroxylamine **334** pourrait être complexée au bore par l'oxygène de la fonction hydroxylamine.

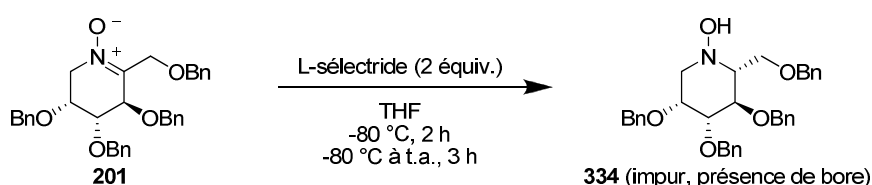


Schéma 209

Cette réaction a été reproduite mais cette fois-ci, le traitement incluait un lavage de la phase

²¹⁷ Racine, E.; Philouze, C.; Py, S. *J. Chem. Cryst.* **2009**, 39, 494; voir Annexe 3.

²¹⁸ Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929.

organique par une solution aqueuse saturée de KHF_2 (voir partie expérimentale). Là, l'hydroxylamine **334** a été obtenue avec un rendement de 86% sous la forme d'un seul diastéréoisomère et sans trace de bore (Schéma 210).¹⁵⁸

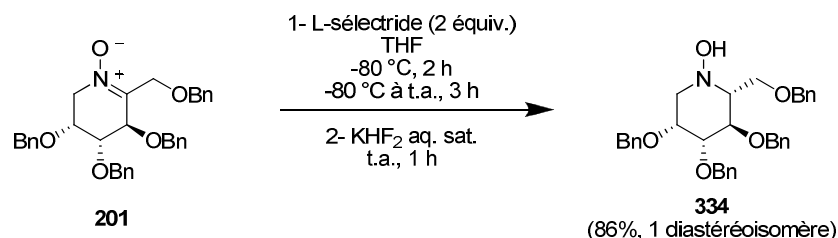


Schéma 210

L'hydrogénation de la nitrone **201** en présence de 20% de catalyseur de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)²¹⁹ a ensuite été réalisée dans un mélange de méthanol et d'acide acétique (Schéma 211). L'hydroxylamine **334** n'a pas été observée, mais l'amine **335** a été obtenue avec 71% de rendement et un rapport diastéréoisomérique supérieur à 9 pour 1. Ceci confirme que l'hydrogénolyse de la fonction hydroxylamine (obtenue suite à la réduction de la fonction nitrone) est plus facile que celle des éthers benzyliques.

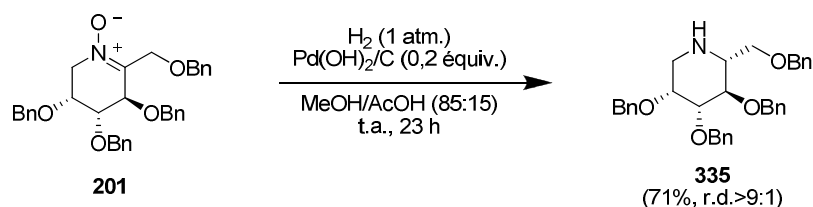


Schéma 211

Ainsi, la réduction de la nitrone **201** en hydroxylamine **334** conduit très majoritairement (voire uniquement dans le cas du L-sélectride) à un diastéréoisomère de configuration (*R*) en C-2. La formation de ce diastéréoisomère s'explique très bien par le modèle stéréochimique des réactions d'addition nucléophile sans état de transition chélaté, représenté dans le Schéma 193. Ce résultat est également en accord avec les résultats obtenus par l'équipe de C.-H. Wong lors de l'hydrogénation de la cétimine **XXIV** (Schéma 205).

²¹⁹ Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 17, 1663.

II.2.2 Réduction de la nitron 236

Le borohydrure de sodium et le L-sélectride ont aussi été utilisés pour réduire la nitron **236** en hydroxylamine **336**.

Comme précédemment, lorsque la nitron **236** a été traitée par 1,1 équivalent de borohydrure de sodium dans le méthanol à 0 °C, l'hydroxylamine **336** a été obtenue avec un rendement de 88% et un rapport diastéréoisomérique de 9 pour 1 (Schéma 212). Le diastéréoisomère majoritaire a pu être isolé pur, par chromatographie sur gel de silice.

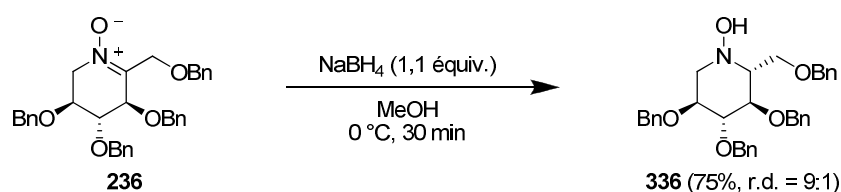


Schéma 212

Afin à nouveau d'identifier quelle était la configuration de l'hydroxylamine formée, le diastéréoisomère majoritaire de l'hydroxylamine **336** a été réduit en amine correspondante par 2,2 équivalents de diiodure de samarium en présence de 8 équivalents d'eau (Schéma 213).²¹⁰ L'amine **337** a été obtenue avec 85% de rendement.

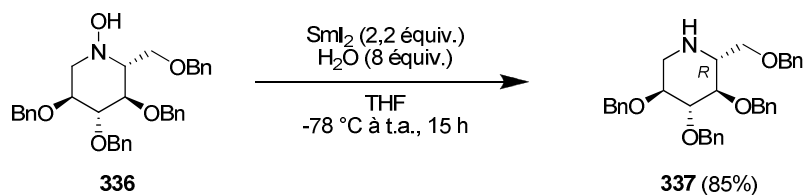


Schéma 213

La tétrabenzyl-1-désoxynojirimycine (tétrabenzyl-DNJ)²²⁰ et son épimère en C-2 (2-épi-tétrabenzyl-DNJ)²²¹ sont décrits dans la littérature (Schéma 214). Le spectre de RMN ¹H obtenu suite à la réaction de réduction par SmI₂ a été comparé à ceux décrits dans la littérature. L'amine **337** correspond bien à la tétrabenzyl-1-désoxynojirimycine. Le

²²⁰ Wennekes, T.; Van den Berg, R. J. B. H. N.; Donker, W.; van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1088.

²²¹ Sawada, D.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3085.

diastéréoisomère majoritaire obtenu lors de la réduction de la nitrone **236** par le borohydrure de sodium est donc celui de configuration *R* sur le centre C-2.

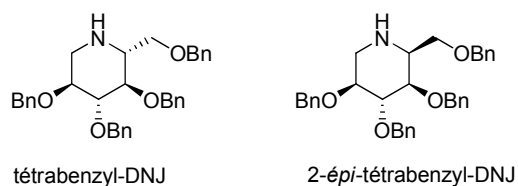


Schéma 214

Afin d'améliorer le rapport diastéréoisomérique entre les deux hydroxylamines, la nitrone **236** a aussi été traitée par 2 équivalents de L-sélectride dans les mêmes conditions que la nitrone **201** (Schéma 215). Après 5 heures de réaction et un traitement par une solution aqueuse saturée de KHF_2 , l'hydroxylamine **336** a été obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, dans un rapport de 7 pour 3, et avec un rendement global de 74%. Cette méthode étant moins efficace que celle utilisant le borohydrure de sodium, elle ne sera pas plus développée.

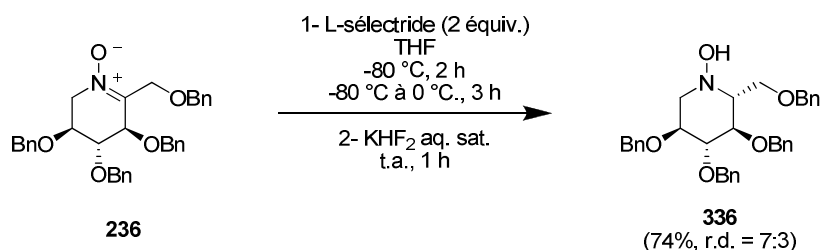


Schéma 215

Dans le cas de la nitrone **236**, la conformation **XXI** est très majoritaire (trois groupements en orientation équatoriale) (Schéma 196). L'attaque de l'hydrure du côté de la face *Si* de la nitrone conduit à un état de transition de forme chaise et à l'hydroxylamine majoritairement observée. L'attaque de l'hydrure du côté *Re* de la nitrone conduit à un état de transition de forme bateau et à l'hydroxylamine minoritaire. Il est étonnant que la diastéréosélectivité de la réaction de réduction de la nitrone **236** soit inférieure à celle observée pour la nitrone **201**. Le conformère **XXI** devrait être largement favorisé par rapport au **XXII** (trois groupements en orientation équatoriales contre trois en orientation axiale). La différence d'énergie des deux conformères devrait être plus importante qu'entre les conformères **XIX** et **XX** de la nitrone **201**.

De plus, la nitrone **236** est assez proche de l'imine **XXIII** dont le groupe de C.-H. Wong a décrit une hydrogénation totalement diastéroselective, formant exclusivement le produit de configuration *R* en C-2. On pouvait donc s'attendre à un meilleur résultat dans ce cas.

III Résumé

L'addition de réactifs nucléophiles sur les nitrones **201** et **236** a permis d'accéder à différentes *N*-hydroxypipéridines substituées. Les rapports diastéréoisomériques observés lors de ces additions varient de très bons dans le cas des réductions de nitrones en hydroxylamines à moyens dans le cas des additions d'organomagnésiens. L'optimisation des additions d'organométalliques reste à poursuivre afin d'améliorer leur stéréosélectivité.

En effet, les amines **322** et **323** sont des produits intéressants. Elles pourraient nous permettre d'accéder à des indolizidines facilement fonctionnalisables (*Schéma 216*). En effet, si les amines **322** et **323** sont acylées par du chlorure d'acryloyle, une réaction de métathèse entre la double liaison de l'acryloyle et celle du groupement vinyle pourrait conduire à des indolizidines insaturées qui seraient d'excellents précurseurs d'autres indolizidines plus fonctionnalisées.

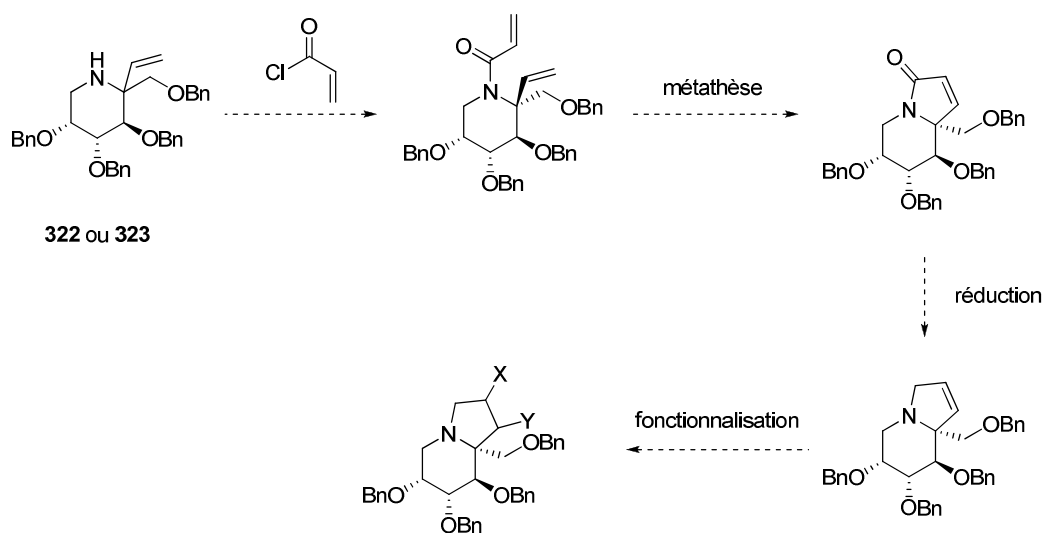


Schéma 216

Les hydroxylamines **334** et **336** provenant de la réduction des nitrones **201** et **236** sont des précurseurs d'iminosucres pipéridiniques *N*-hydroxylés.

Tout au long de ces travaux, différentes pipéridines et *N*-hydroxypipéridines polyalcoylées ont été obtenues. Dans le chapitre suivant, nous présenterons leur transformation en pipéridines polyhydroxylées (iminosucres) ainsi que l'évaluation biologique de ces nouvelles structures.

Chapitre VI

Synthèse et évaluation biologique d'iminosucres et de dérivés *N*-oxygénés

L'intérêt des iminosucres comme inhibiteurs de glycosidases et/ou glycosyltransférases n'est plus à démontrer. Par contre, leur activité en tant qu'inhibiteurs de la reconnaissance entre les lectines et leurs ligands naturels (oligosaccharides) n'a jamais été étudiée.

Dans le cadre d'un projet en collaboration avec les équipes d'A. Imberty (CERMAV, Grenoble), V. Desvergnès (ICOA, Orléans) et H. Jamet (DCM, Grenoble), l'activité d'iminosucres provenant de la nitrone **201** comme mimes potentiels du L-fucose a été étudiée.⁶⁶ Un des objectifs de ce projet était de préparer de nouveaux iminosucres et analogues *N*-oxygénés à partir de la nitrone **201**, et d'évaluer leur reconnaissance par la lectine PA-IIL de la bactérie *Pseudomona aeruginosa*. Si leur affinité vis-à-vis de cette lectine était compétitive avec celle du L-fucose, ils pourraient alors perturber l'adhérence de cette bactérie aux cellules pulmonaires et limiter sa pathogénicité. Dans ce dernier chapitre, nous décrirons la préparation d'iminosucres à six chaînons et de dérivés *N*-oxygénés à partir des nitrones **201** et **236**, et l'évaluation de leur interaction avec la lectine PA-IIL, ainsi que les études de modélisation moléculaire menées par H. Jamet en parallèle de nos travaux, pour nous aider à définir les facteurs structuraux favorables à une interaction de nos molécules avec la lectine PA-IIL. Enfin, une fois ces nouveaux produits préparés, leur activité biologique en tant qu'inhibiteurs de glycosidases a aussi été évaluée dans l'équipe de P. Vogel et S. Gerber-Lemaire (EPFL, Lausanne).

I Obtention d'iminosucres à partir des nitrones 201 et 236

Les nitrones **201** dérivée du D-fructose et **236** dérivée du L-sorbose ont donné accès à différents iminosucres monocycliques de type pipéridiniques. Une étape de déprotection des fonctions hydroxyles des nitrones donne accès aux nitrones polyhydroxylées. Une étape supplémentaire de réduction sera nécessaire pour accéder aux iminosucres pipéridiniques et *N*-hydroxypipéridiniques correspondants. La méthode de déprotection des fonctions hydroxyles sera présentée, avant de développer les synthèses des différentes cibles.

I.1 Intérêt de BCl₃

L'obtention de composés polyhydroxylés à partir des molécules précédemment synthétisées implique la coupure des éthers benzyliques protégeant les fonctions hydroxyles. Une méthode classique pour transformer les éthers benzyliques en fonctions hydroxyles est leur hydrogénéolyse en présence d'une quantité catalytique de métaux de transition (palladium en

particulier). Cependant, nous désirions synthétiser des nitrones et *N*-hydroxylamines polyhydroxylées et, dans les conditions d'hydrogénation catalytique, la liaison N-O de ces fonctions ne résiste pas. Récemment, au laboratoire, une méthodologie de déprotection des éthers benzyliques en présence de fonctions nitronne ou *N*-hydroxylamine a été développée.²²² En présence de 3 équivalents de trichlorure de bore (BCl_3) par éther à enlever, les groupements hydroxyles sont déprotégés sans affecter les fonctions nitrones ou hydroxylamines (Schéma 217). La coupure d'éthers benzyliques et de groupements isopropylidènes a été possible.

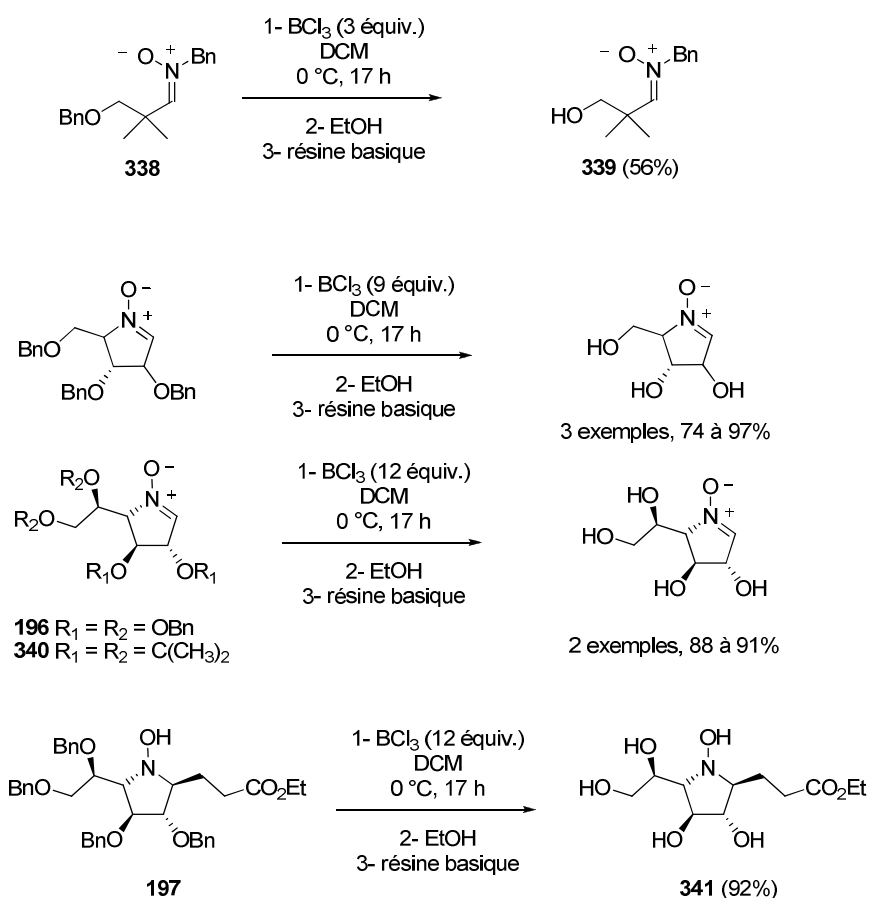


Schéma 217

L'emploi de trichlorure de bore pour transformer des éthers benzyliques en fonctions hydroxyles a également été mis à profit par différentes équipes pour préparer des dérivés de

²²² (a) Desvergnès, S.; Vallée, Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2967. (b) Nouveau procédé de préparation de nitrones et de *N*-hydroxylamines comportant au moins un groupe hydroxyle, et produits tels qu'obtenus. Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. Brevet Université Joseph Fourier—CNRS, FR2902097, 2007 [*Chem. Abstr.* **2007**, 148:54460].

sucres,²²³ de cyclitols,²²⁴ de nucléosides,²²⁵ d'imidazoles²²⁶ ou d'iminosucres dans la famille des pyrrolidines²²⁷ et pyrrolines.²²⁸

Par exemple, le groupe de Eustache a pu obtenir grâce à cette méthode plusieurs phosphonylméthylpyrrolidines polyhydroxylées avec d'excellents rendements (*Schéma 218*).^{227a}

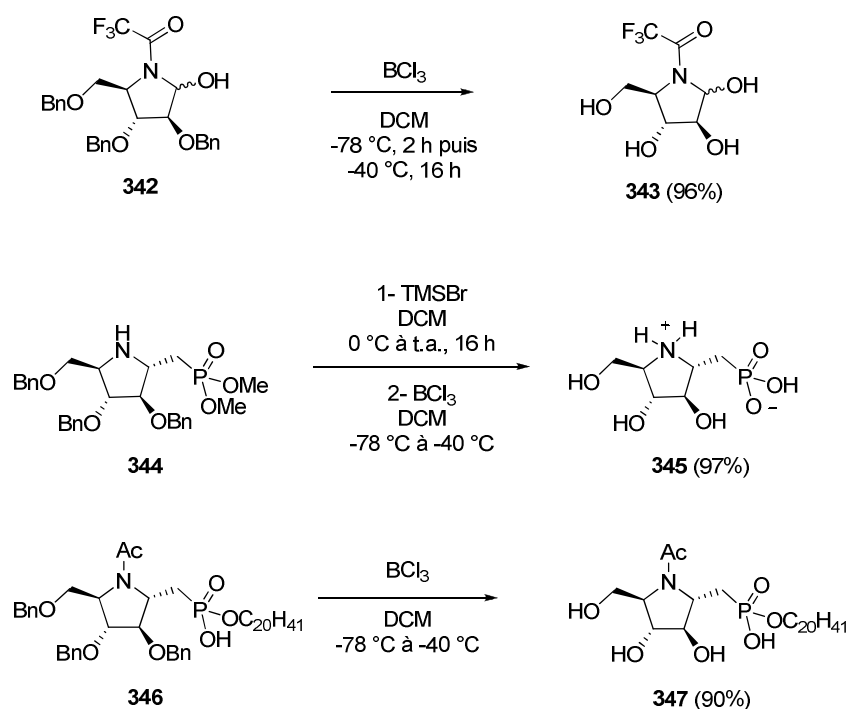


Schéma 218

L'équipe de V. Desvergnès et O. R. Martin a aussi accédé à des iminosucres phosphonylés grâce à cette méthode au cours de leur recherche d'inhibiteurs d'UDP-Gal mutase.^{227b} Les pyrrolidines 353-357 ont été obtenues par débenzylation par BCl₃ du carbamate présent sur l'atome d'azote du cycle pyrrolidinique, et des éthers benzyliques protégeant les fonctions hydroxyles substituant le cycle. Le groupement isopropylidène est également déprotégé dans ces conditions (*Schéma 219*).

²²³ (a) Hanna, N. B.; Ramasamy, K.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1899. (b) Xie, J.; Ménand, M.; Valery, J. M. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 481.

²²⁴ Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5668.

²²⁵ (a) Meade, E. A.; Wotring, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 526. (b) Meade, E. A.; Wotring, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 794. (c) Sureshan, K. M.; Trusselle, M.; Tovey, S. C.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1682.

²²⁶ Magdolen, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 2454.

²²⁷ (a) Bosco, M.; Bissret, P.; Bouix-Peter, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7949. (b) Liautard, V.; Desvergnès, V.; Itoh, K.; Liu, H.-w.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3103.

²²⁸ Behr, J.-B.; Kalla, A.; Harakat, D.; Plantier-Royon, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3612.

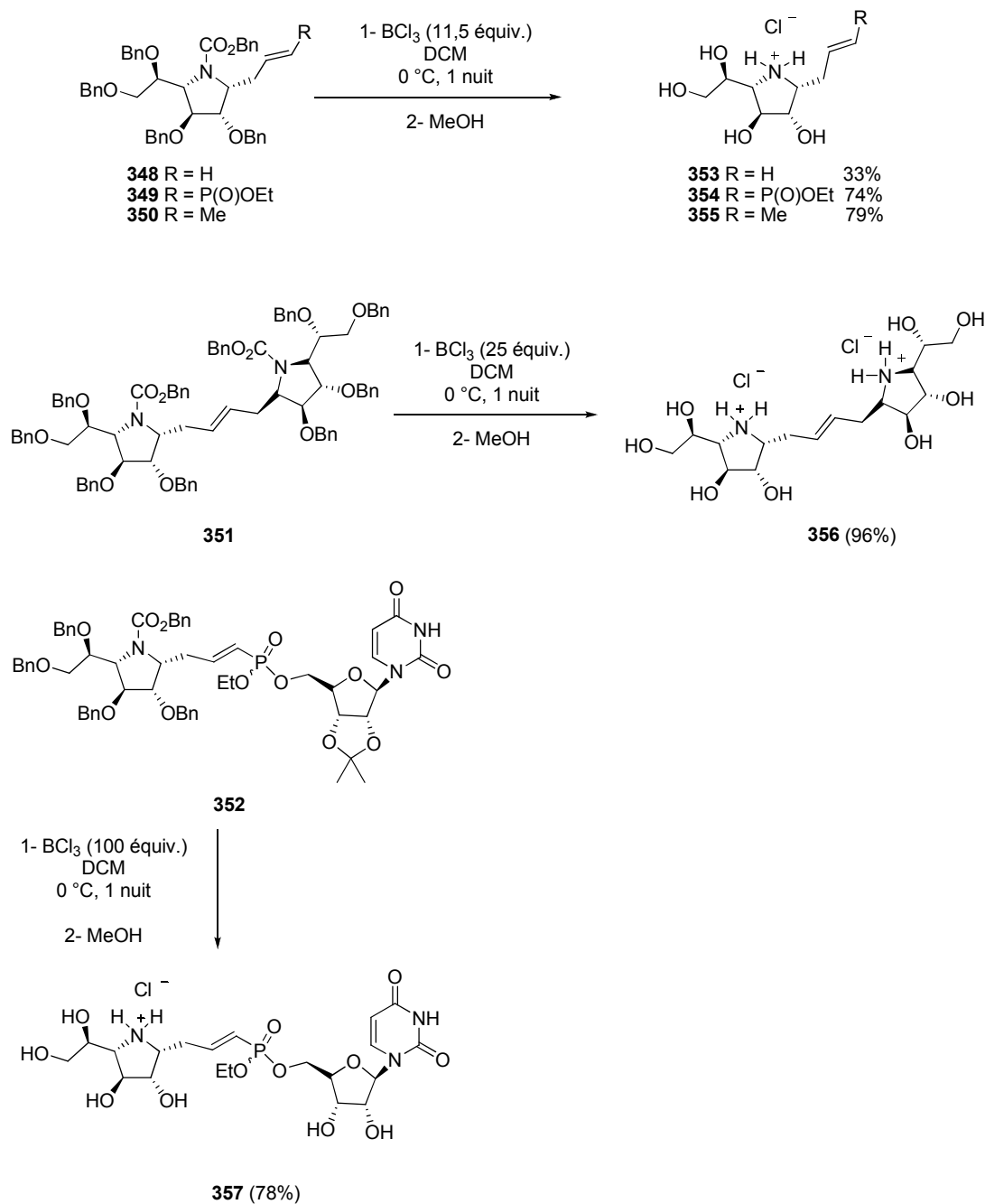


Schéma 219

La présence d'une fonction imine (sensible aux conditions d'hydrogénolyse) dans les substrats est aussi bien tolérée lors de l'emploi de BCl_3 pour débenzyler. Ainsi, J. B. Behr et coll. ont synthétisé des iminosucres de type cétimines **359** avec un bon rendement, sans que la fonction imine ne soit affectée par l'utilisation de BCl_3 ou par les conditions acides qui en résultent (Schéma 220).²²⁸

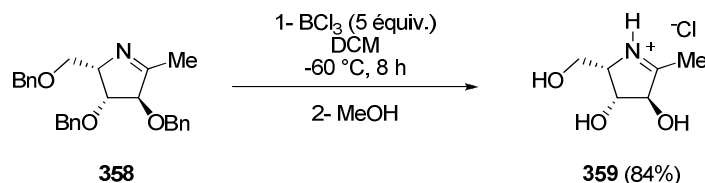


Schéma 220

L'utilisation de BCl_3 est donc compatible avec les fonctions amine, imine, nitrone et hydroxylamine et permet de couper les éthers benzyliques aussi bien que les groupements isopropylidènes et carbamates de benzyle. Les structures mises en réaction jusqu'à présent étaient toutes de types pyrrolidiniques ou nitrones acycliques. Nos travaux ont concerné la déprotection des fonctions hydroxyles portées par des nitrones, hydroxylamines ou amines cycliques à 6 chaînons.

I.2 Synthèse des nitrones polyhydroxylées

En comparaison aux nombreux travaux décrits concernant les iminosucres et leurs relations structure-activité, peu d'attention a été portée à leurs dérivés *N*-oxygénés. Tandis qu'une seule *N*-hydroxypipéridine polyhydroxylée était connue avant nos travaux (le SB-219383)²⁰⁶ aucune nitrone à six chaînons polyhydroxylée n'avait été décrite. Pourtant, les nitrones polyhydroxylées partagent avec les imines le caractère de liaison sp^2 en position pseudoanomère (bénéfique pour mimer les états de transitions de type oxocarbénium). Les imines dérivées de sucres ont montré des propriétés d'inhibition équivalentes ou supérieures à leurs analogues saturés.²²⁹ Par exemple, la nectrisine (**P**) est un puissant inhibiteur d' α -mannosidases et glucosidases et a montré une activité immunomodulatrice (Figure 24).²³⁰ Son analogue saturé, le 1,4-didésoxy-1,4-imino-D-arabinitol (DAB, **360**) est un inhibiteur puissant d' α -glucosidase de levure (50% d'inhibition à $0,18\ \mu\text{M}$) (Figure 24).²³¹

²²⁹ (a) Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J. A.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492. (b) Takayama, S.; Martin, R.; Wu, J. Y.; Laslo, K.; Siuzdak, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8146.

²³⁰ (a) Hibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Ohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296. (b) Kim, Y. J.; Takatsuki, A.; Kogoshi, N.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8353.

²³¹ Fleet, G. W. J.; Nicholas, S. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3127.

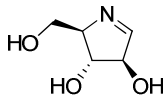
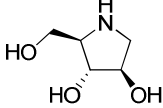
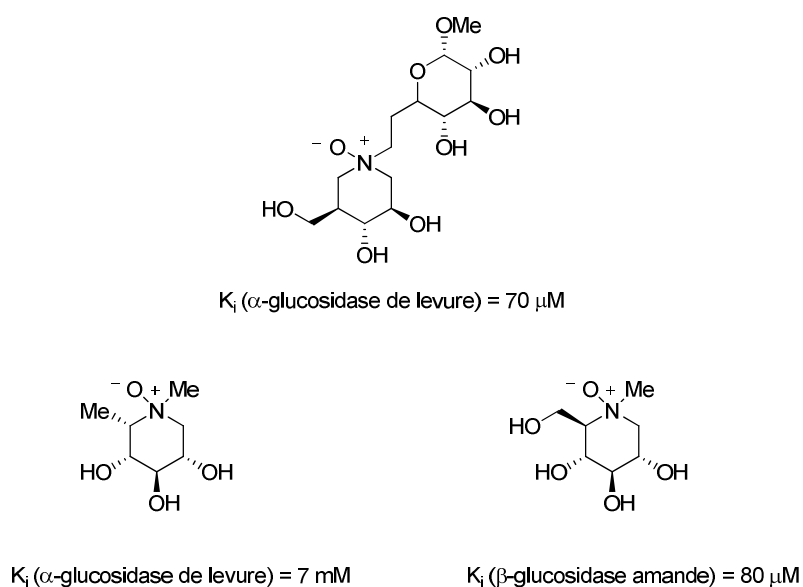
		
	nectrisine	DAB, 360
IC ₅₀ (μM)		
α-glucosidase (levure)	0,15	0,18
α-mannosidase (jack bean)	200	100

Figure 24

Les nitrones polyhydroxylées possèdent également le caractère zwitterionique des *N*-oxides d'amines tertiaires. Ce caractère zwitterionique a été supposé permettre une meilleure interaction avec les résidus carboxylates et acides carboxyliques dans les sites actifs des glycosidases en raison d'interactions électrostatiques fortes. Cependant, cette hypothèse doit encore être validée étant donné que les *N*-oxides de pipéridines polyhydroxylées préalablement préparés présentent une activité faible vis-à-vis des glycosidases (*Figure 25*).^{232,215b}

**Figure 25**

L'activité biologique des nitrones pipéridiniques polyhydroxylées étant à l'heure actuelle totalement inconnue, nous avons souhaité évaluer leurs propriétés vis-à-vis d'enzymes ayant des sucres ou oligosaccharides comme substrats (en l'occurrence des glycosidases) et de protéines s'associant aux oligosaccharides, telles que les lectines. C'est pourquoi, grâce à

²³² Dong, W.; Jespersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierk, M. R. *Biochemistry* **1996**, 35, 2788.

l'emploi de BCl_3 , nous avons préparé les nitrones **361** et **362** à partir de **201** et **236**, afin d'évaluer leurs éventuelles propriétés biologiques.

La synthèse de la nitronne **361** a été réalisée à partir de la nitronne **201** par déprotection des groupements hydroxyles par 12 équivalents de trichlorure de bore dans le dichlorométhane à 0 °C (Schéma 221). Après 15 heures de réaction, la neutralisation du milieu par une résine basique échangeuse d'ions (DOWEX 1X4-50) a conduit à l'obtention d'un mélange réactionnel brut impropre. La présence de bore a été décelée par RMN ^{11}B . Les purifications successives sur colonne de gel de silice afin d'obtenir la nitronne **361** pure ont conduit à une diminution significative du rendement et la nitronne **361** n'a pu être obtenue qu'avec 30% de rendement (Schéma 221).

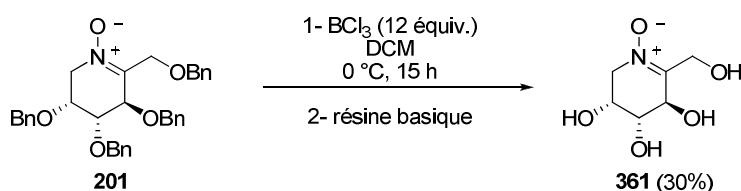


Schéma 221

Des coévaporations successives du mélange réactionnel brut avec du méthanol ont permis d'éviter ce problème. Par ce traitement, du triméthyl borate est formé par réaction entre les dérivés borés et le méthanol. Son point d'ébullition est de 68 °C ce qui permet de l'éliminer par évaporation sous vide. Les coévaporations successives avec le méthanol permettent peu à peu d'éliminer tout le bore du milieu. Après neutralisation du milieu par une résine (DOWEX 1X4-50) basique échangeuse d'ions, la nitronne **361** a été obtenue pure à partir de la nitronne **201**, sans purification sur colonne de gel de silice, avec un rendement de 97% (Schéma 222).¹⁵⁸

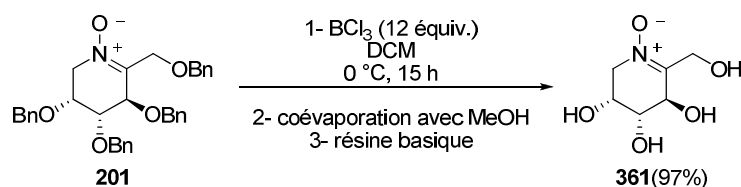


Schéma 222

La nitronne **361** a été synthétisée par la même méthode, à partir de la nitronne **234** avec 54% de rendement (Schéma 223). Aucune trace de bore n'a été détectée par RMN du ^{11}B , grâce aux

coévaporations successives du mélange réactionnel brut avec le méthanol. L'utilisation de trichlorure de bore a permis la coupure des éthers benzyliques et de l'ester *tert*-butylique en une seule étape.

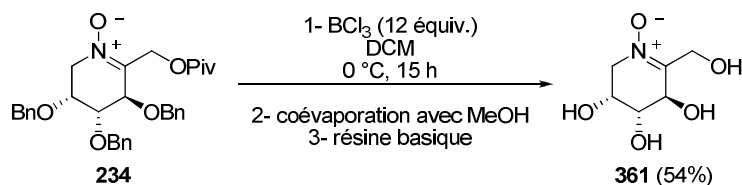


Schéma 223

La nitrone **236**, obtenue à partir du L-sorbose, a été transformée de la même façon en nitrone **362** avec 66% de rendement (Schéma 224). Malgré les coévaporations successives avec le méthanol, la nitrone **362** n'a pas pu être obtenue pure après traitement. Des composés non identifiés ont été détectés par RMN ^1H dans le produit brut. Une purification sur colonne de gel de silice a été nécessaire pour obtenir la nitrone **362** pure, et a entraîné une perte de rendement, la nitrone **362** étant peu stable sur la silice.

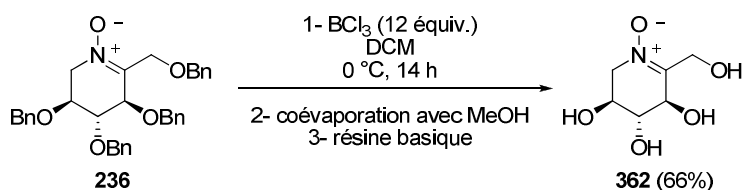


Schéma 224

La nitrone **220**, provenant de la réaction de β -élimination sur la nitrone **201** présentée au chapitre III, a été transformée en nitrone polyhydroxylée **363** par la même méthode (Schéma 225). La nitrone **220** a été traitée par 9 équivalents de BCl_3 (3 équivalents par fonction hydroxyle à déprotéger) dans le dichlorométhane à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Suite à des coévaporations avec le méthanol et à une neutralisation du milieu par une résine basique échangeuse d'ions (DOWEX 1X4-50) la nitrone **363** a été obtenue avec 82% de rendement. Aucune purification par chromatographie n'est nécessaire dans ce cas.

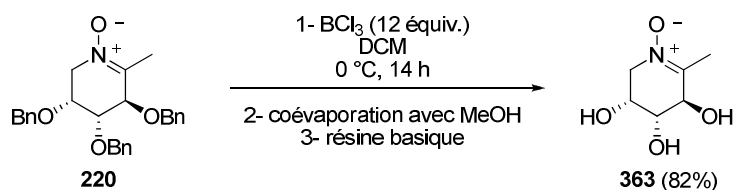


Schéma 225

I.3 Synthèse de *N*-hydroxylamines polyhydroxylées

Les activités biologiques des *N*-hydroxylamines polyhydroxylées ont été très peu décrites. A notre connaissance, le seul composé étudié est le SB-219383 (Figure 26).²⁰⁶ Il s'agit d'un produit naturel extrait d'une espèce de *Micromonospora*, développé par GlaxoSmithKline comme inhibiteur sélectif d'une tyrosyl ARN_t synthétase bactérienne.

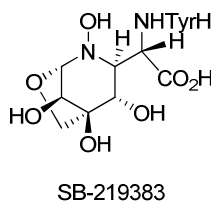
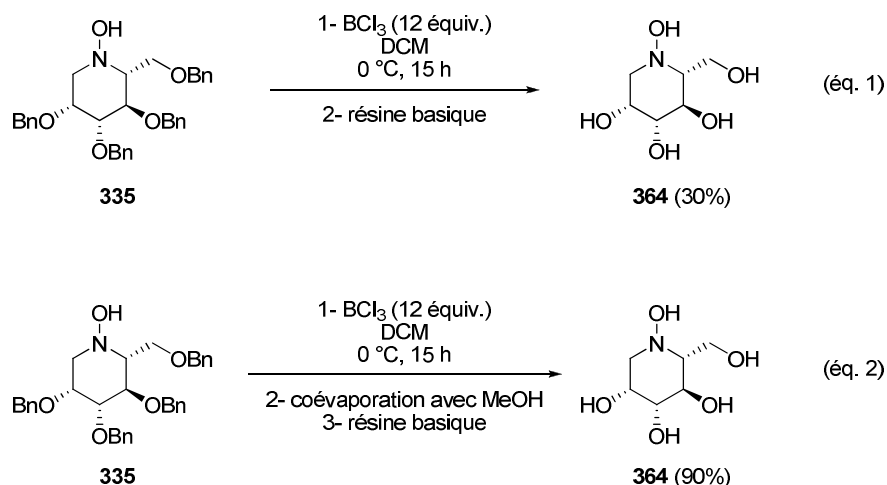
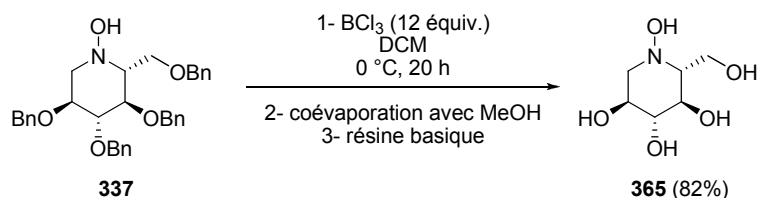


Figure 26

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de *N*-hydroxylamines polyhydroxylées dans le but d'étudier leur activité en tant que mimes de sucres. La *N*-hydroxylamine polyhydroxylée **364** a été obtenue à partir de l'hydroxylamine **335**, elle-même synthétisée à partir de la nitrone **201** (Schéma 210). L'hydroxylamine **335** a été traitée par 12 équivalents de BCl₃ dans le dichlorométhane à 0 °C, pendant 15 heures (Schéma 226). Le mélange obtenu après concentration sous vide du milieu réactionnel contenait du bore. Après traitement par une résine basique échangeuse d'ions (DOWEX 1X4-50), plusieurs purifications sur colonne de gel de silice ont été nécessaires pour obtenir l'hydroxylamine **364** pure. Ces purifications successives n'ont conduit qu'à un rendement de 30% en hydroxylamine **364** (Schéma 226, éq. 1). Comme dans le cas des synthèses de nitrones polyhydroxylées, des coévaporations successives avec le méthanol ont permis l'obtention de l'hydroxylamine **364** pure, après traitement par une résine basique (DOWEX 1X4-50), avec 90% de rendement (Schéma 226, éq. 2).

**Schéma 226**

L'hydroxylamine **365** a été synthétisée par la même méthode à partir de l'hydroxylamine **337** elle-même obtenue à partir de la nitrone **236** (Schéma 212). Suite à son traitement par 12 équivalents de BCl_3 , des coévaporations avec du méthanol ont été effectuées et le mélange réactionnel a été traité par une résine échangeuse d'ions (DOWEX 1X4-50) (Schéma 227). L'hydroxylamine **365** a été obtenue en mélange avec d'autres produits non identifiés et une purification sur colonne de gel de silice a été nécessaire. L'hydroxylamine **365** a ainsi été isolée avec 82% de rendement.

**Schéma 227**

I.4 Synthèse de pipéridines polyhydroxylées

Nous l'avons vu dans le premier chapitre, les pipéridines polyhydroxylées ont été très étudiées pour leur activité en tant que mimes de sucres, notamment pour leurs propriétés d'inhibition de glycosidases et de glycosyltransférases. Récemment, deux pipéridines polyhydroxylées N-substituées ont reçu leur Autorisation de Mise sur le Marché. Le Zavesca[®] (N-butyl-désoxynojirimycine ou Miglustat) et le Glyset[®] (N-hydroxyéthyl-désoxynojirimycine ou Miglitol) sont prescrit respectivement pour le traitement de la maladie

de Gaucher de type 1 et du diabète de type II (*Figure 3*).¹ Le Miglustat est un inhibiteur de glucosylcéramide synthase et le Miglitol d' α -glucosidase.

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté la synthèse de la 1-désoxymannonojirimycine (DMJ) à partir de la nitrone **201**, en trois étapes (*Schéma 208*). Ce même iminosucre peut être obtenu en une seule étape à partir de la nitrone **201**, par l'hydrogénéolyse des éthers benzyliques et hydrogénation diastéréosélective de la fonction nitrone en amine, en présence de dihydrogène et d'une quantité catalytique de palladium sur charbon dans un mélange de méthanol et d'acide chlorhydrique (*Schéma 228*). Après 13 heures à température ambiante, la DMJ a été obtenue avec 83% de rendement, après purification sur colonne de résine acide DOWEX 50W-X8 et élution par une solution d'ammoniaque à 0,5 N. La nitrone **201** a donc donné accès à la DMJ en une seule étape avec un excellent rendement et une excellente diastéréosélectivité, confirmée par le spectre RMN ^1H du mélange réactionnel brut (un seul diastéréoisomère détectable). Ce résultat est tout à fait comparable à celui décrit par C.-H. Wong et coll. lors de l'hydrogénation d'une cétimine (*Schéma 205*).²¹⁶ Il diffère un peu de celui obtenu lors de l'hydrogénation ménagée de la nitrone **201** en présence du catalyseur de Pearlman : dans ce cas, le diastéréoisomère de configuration *S* en C-2 avait été détectable dans une proportion approximative de 1:9 par rapport à son épimère de configuration *R* en C-2 (*Schéma 211*).

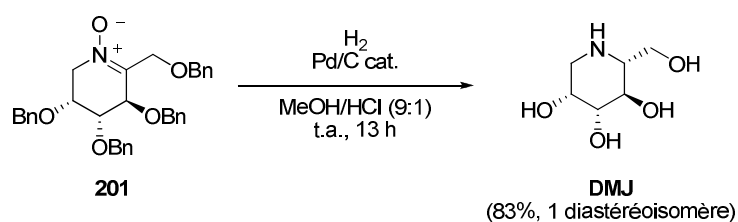
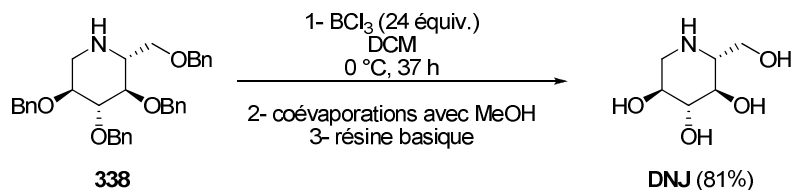
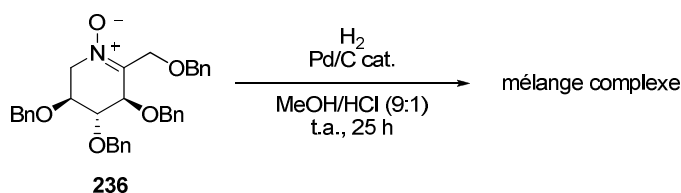


Schéma 228

La 1-désoxynojirimycine (DNJ) a pu être obtenue en une étape à partir de l'amine **338**, elle-même obtenue à partir de la nitrone **236** (voir chapitre précédent). La déprotection des fonctions hydroxyles de l'amine **338** a été possible en la traitant par 24 équivalents de BCl_3 (*Schéma 229*). Après traitement et neutralisation, la 1-désoxynojirimycine **F** a été obtenue avec 81% de rendement. L'utilisation de 24 équivalents de BCl_3 (quantité théorique sur la base du volume de solution utilisée) est due à la mauvaise qualité du lot utilisé.

**Schéma 229**

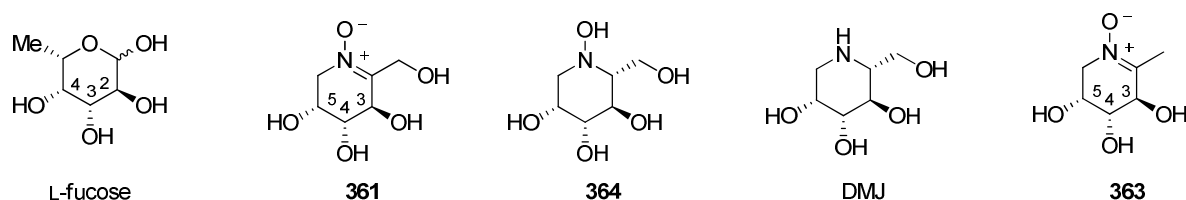
Afin d'accéder à la 1-désoxynojirimycine en une seule étape à partir de la nitrone **236**, celle-ci a été traitée par du dihydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (*Schéma 230*). Cette fois, un mélange complexe de composés non identifiés a été obtenu et la DNJ n'a pas pu être isolée. Ce résultat est étonnant, compte tenu du fait que l'imine **XXIII**, très proche de **236**, a été hydrogénée de façon très efficace par le groupe de C.-H. Wong pour conduire seulement au diastéréoisomère de configuration *R* en C-2 (*Schéma 204*).²¹⁵

**Schéma 230**

II Evaluation de l'interaction des iminosucres avec la lectine PA-IIL

II.1 Introduction

Les produits polyhydroxylés synthétisés à partir de la nitrone **201** possèdent les configurations du L-fucose au niveau des groupements hydroxyles en C-3, C-4 et C-5 (*Figure 27*).

**Figure 27**

Ils pourraient donc se comporter comme des fucomimétiques. Si c'était le cas, ils pourraient inhiber le phénomène de reconnaissance entre la lectine PA-IIL et le L-fucose et pourraient être de nouveaux agents d'anti-adhérence cellulaire. Ils pourraient alors trouver des applications thérapeutiques dans les traitements contre les infections par *Pseudomonas aeruginosa*, par d'autres bactéries ou virus pour lesquels l'adhérence et l'infection implique la reconnaissance d'oligosaccharides fucosylés, voire contre les cancers (anti-métastases). Durant la thèse de S. Desvergnès,⁷⁷ des iminosucres à 5 chaînons comportant en positions C-2, C-3 et C-4 les configurations du L-fucose ont été testés, mais ils n'ont malheureusement pas montré d'affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL (Schéma 7).

L'affinité des iminosucres provenant de la nitrone **201** vis-à-vis de la lectine PA-IIL a été évaluée par le biais d'un test ELLA (Enzyme Linked Lectin Assay).⁶⁵ Cette lectine a été choisie comme cible dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr A. Imberty du CERMAV à Grenoble. Nous avons vu dans le premier chapitre que ce groupe a été le premier à isoler et à élucider la structure de la lectine PA-IIL.⁷² Des quantités suffisantes de lectine PA-IIL étaient disponibles pour que nous puissions tester nous-même nos iminosucres dans leur laboratoire par le biais du test ELLA.

II.2 Description du test ELLA

Le test ELLA est un test biochimique comparable au test ELISA. Il est réalisé dans des plaques de microtitration à 96 puits (voir *partie expérimentale*).

L' α -L-fucose (ligand naturel de la lectine PA-IIL) couplé à un polymère polyacrylamide (capable de se lier au fond des puits) est fixé aux puits (Figure 28). Une solution de sérumalbumine bovine (BSA) est ajoutée afin de bloquer les espaces laissés libres au fond des puits. Les produits synthétisés à partir de la nitrone **201** (compétiteurs) sont ensuite introduits dans les puits, en solution tamponnée (pH = 9,6). Ainsi que la lectine PA-IIL conjuguée à la biotine. La lectine va se lier à l' α -L-fucose fixé au fond des puits et à nos compétiteurs s'ils sont de bons ligands. Plus nos composés seront de bons ligands de la lectine, moins celle-ci se liera à l' α -L-fucose fixé au fond des puits. Après incubation à 37 °C pour laisser le temps à la lectine de se lier, les plaques sont lavées. Le complexe entre les compétiteurs et la lectine est éliminé alors que celui entre le L-fucose et la lectine reste fixé au fond des puits. Une solution de conjugué streptavidine-péroxydase est alors ajoutée. Tandis que la streptavidine se fixe à la biotine (donc à la lectine associée au L-fucose dans les puits), la peroxydase servira de révélateur en catalysant une réaction chimique colorante. Un substrat chromogène (o-

phényldiamine dihydrochloride, OPD) de la streptavidine-péroxydase est alors ajouté (Schéma 231). La peroxydase oxyde l'OPD pour conduire à un composé coloré. Ainsi, plus nos composés seront affins pour la lectine, moins il y aura de complexe L-fucose-lectine-biotine-streptavidine peroxydase dans les puits, et donc moins les puits seront colorés. La lecture des microplaques a été effectuée par mesure de densité optique à 490 nm.

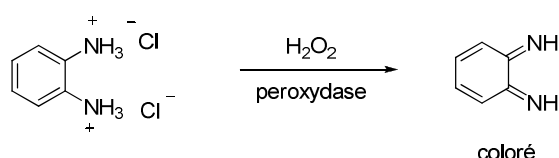


Schéma 231

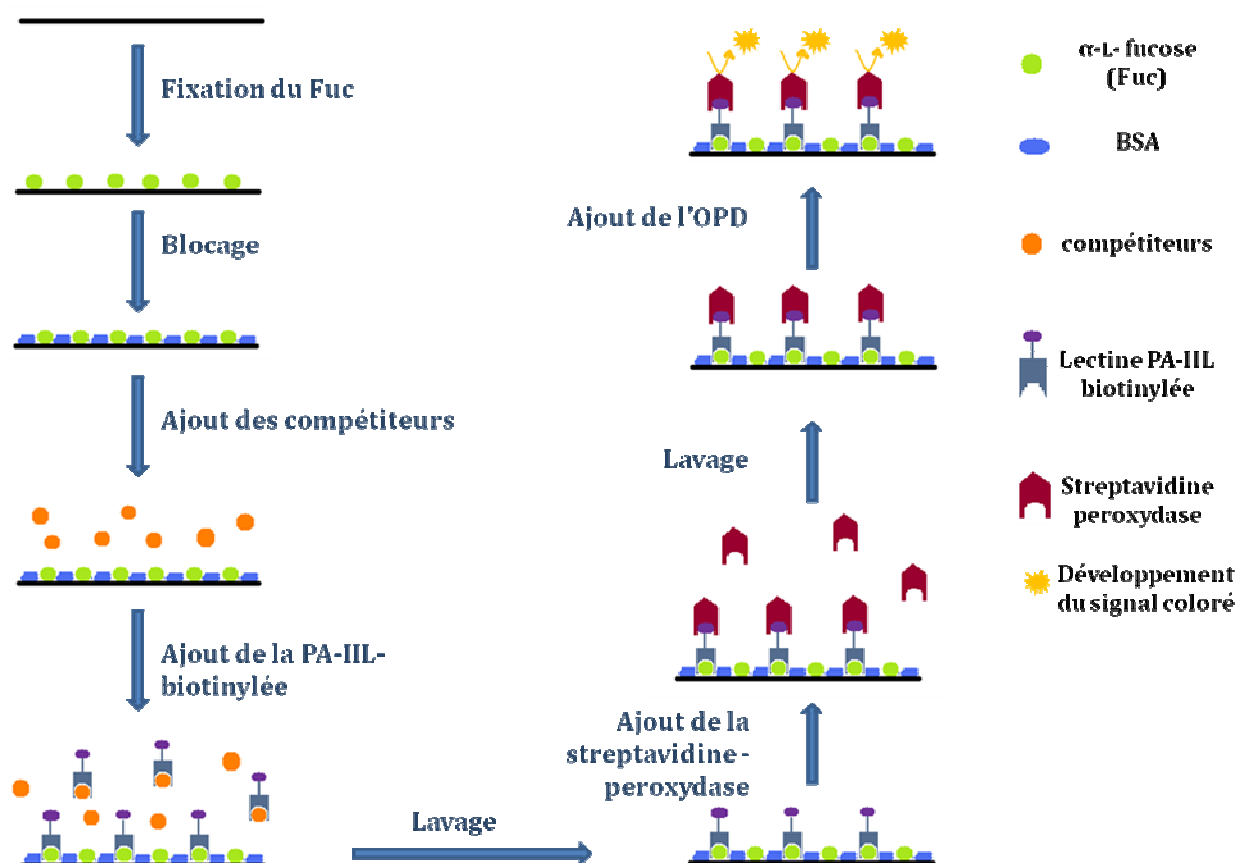


Figure 28

II.3 Résultats

Les nitrones **361** et **363**, l'hydroxylamine **364** et la 1-désoxymannonojirimycine (DMJ) ont été testées. Les résultats sont présentés dans la Figure 29. Un témoin a été testé parallèlement

à nos composés. Il s'agit de l' α -fucoside de méthyle qui est connu pour être très affiné vis-à-vis de la lectine PA-IIL. Il nous servira à vérifier qu'il n'y a pas eu d'erreurs lors de la préparation des plaques. Le graphe représente la densité optique des solutions dans les puits en fonction de la concentration des composés polyhydroxylés (compétiteurs) ajoutés (*Figure 29*). Le zéro d'interaction (100% sur la courbe) est arbitrairement choisi pour la valeur de densité optique (D.O.) obtenue pour le puits le moins concentré en compétiteur.

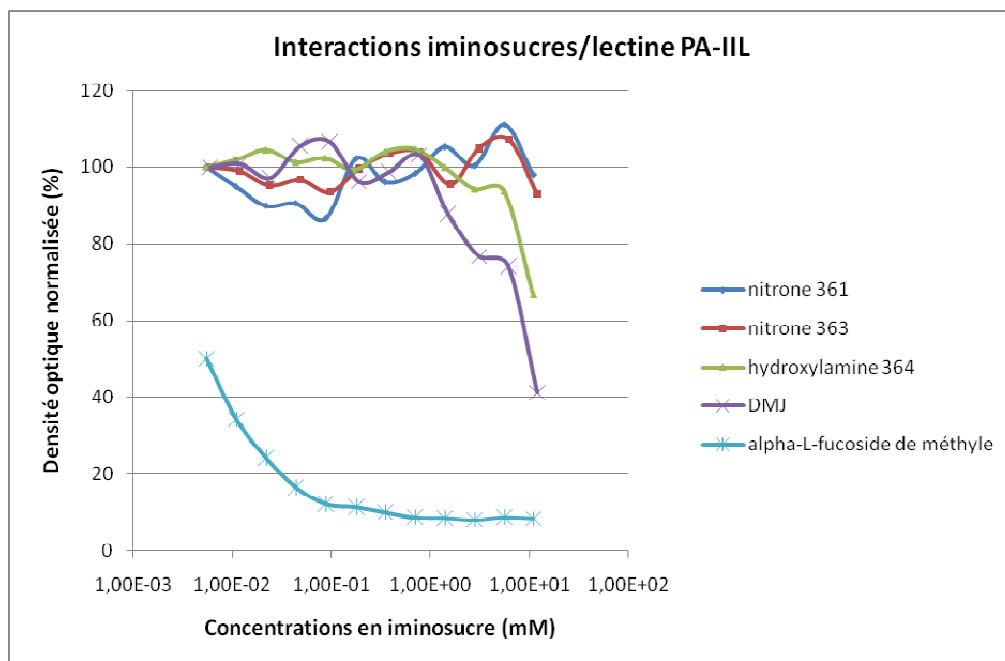


Figure 29

Dans le cas de l' α -L-fucoside de méthyle, qui est notre témoin, on observe la diminution de la densité optique, donc de la coloration des plaques, au fur et à mesure de l'augmentation de sa concentration. Cela signifie que l' α -L-fucoside de méthyle s'est lié à la lectine PA-IIL et que plus il est concentré, plus il se lie à la lectine. Les puits sont donc moins colorés au fur et à mesure que sa concentration augmente. Cependant, la densité optique maximale n'est jamais observée indiquant que ces concentrations sont trop élevées pour l' α -L-fucoside de méthyle.

Les nitrones polyhydroxylées **361** et **363** ne se lient pas à la lectine PA-IIL. On voit sur le graphe que même lorsque leur concentration atteint 10 millimolaires, la densité optique ne diminue pas, signifiant que toute la lectine introduite s'est liée à l' α -L-fucose fixé au fond des puits, avec lequel les nitrones **361** et **363** n'entrent pas en compétition.

L'hydroxylamine **364** interagit légèrement avec la lectine PA-IIL. A une concentration de 6 millimolaires, la densité optique diminue un peu, montrant qu'à cette concentration,

l'hydroxylamine **364** est capable de se lier légèrement à la lectine. Cependant, cette activité n'est pas significative en comparaison de celle de l' α -L-fucoside de méthyle.

La 1-désoxymannonojirimycine semble être plus efficace. A 3 millimolaires, la densité optique commence déjà à diminuer et à 10 millimolaires, elle n'est plus qu'à 40% de la densité optique de départ. Là aussi, cette activité est faible en comparaison de l' α -L-fucoside de méthyle mais commence à devenir significative.

En conclusion, la 1-désoxymannonojirimycine interagit avec la lectine PA-IIL à partir de 3 millimolaires. L'hydroxylamine **364** ne commence à interagir qu'à partir de 6 millimolaires. Dans le cas des nitrones polyhydroxylées **361** et **363** aucune interaction n'est observée. Ainsi, il semble que ces iminosucres de type pipéridinique miment légèrement le L-fucose dans son interaction avec la lectine PA-IIL, en tout cas mieux que ne le font les iminosucres à 5 chaînons. Cependant, les concentrations auxquelles une reconnaissance de **364** et de la DMJ semble avoir lieu ne permettent pas d'espérer compromettre la reconnaissance des oligosaccharides fucosylés par la lectine PA-IIL dans l'objectif de perturber l'adhérence des bactéries aux cellules hôtes.

II.4 Interaction iminosucres/lectines : modélisation moléculaire

L'interaction entre la lectine PA-IIL avec différents iminosucres dérivés de la nitrone **201** (Figure 30) a été étudiée par modélisation moléculaire. Ces travaux se sont déroulés en collaboration avec H. Jamet de l'équipe «Chimie Théorique» (DCM, Grenoble).⁶⁶ L'objectif de cette étude était d'évaluer *in silico* l'affinité de ces iminosucres pour la lectine et de la comparer avec celle de l' α -L-fucoside de méthyle, bon ligand de la protéine.

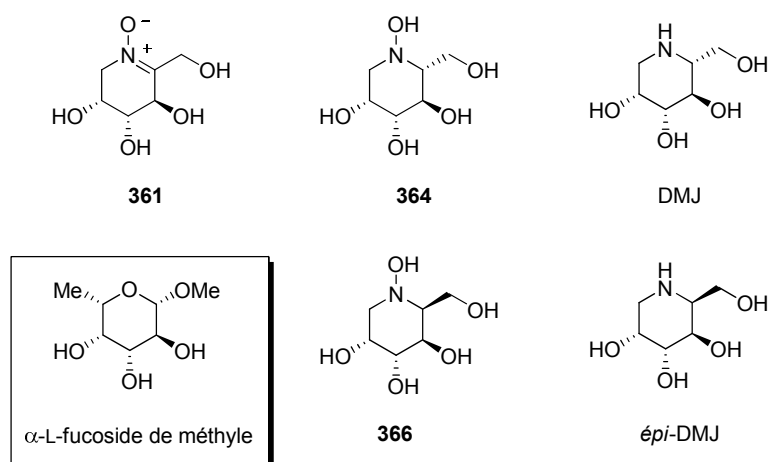


Figure 30

L'étude a été réalisée avec le logiciel Autodock.²³³ Ce programme permet d'obtenir des solutions de docking d'un ligand flexible sur une macromolécule cible rigide. Un calcul approché de l'énergie d'interaction entre la lectine qui reste fixe, et les ligands dans différentes positions et conformations prises au hasard, a été réalisé.²³⁴ A la fin de la simulation, les différentes positions prises par le ligand sont superposées à une position de référence (la position du α -L-fucoside de méthyle dans la lectine dans notre cas) et classées par groupe de positions voisines. La meilleure position pour le ligand dans la protéine est celle qui revient le plus souvent et dont l'énergie est la plus basse.

La structure de la lectine PA-IIL co-cristallisée avec l' α -L-fucoside de méthyle a été résolue par l'équipe du Dr A. Imberty (PDB 1GZT).**Erreur ! Signet non défini.** Afin de tester les calculs, l'interaction entre la lectine PA-IIL et l' α -L-fucoside de méthyle a d'abord été étudiée. La position de l' α -L-fucoside de méthyle dockée dans la lectine ne diffère que d'un Ångstrom au maximum de la position de l' α -L-fucoside de méthyle relevée dans l'étude de diffraction des rayons X,**Erreur ! Signet non défini.** ce qui valide notre protocole de docking. Les distances entre les atomes d'oxygène en position C-3, C-4 et C-5 de l' α -L-fucoside de méthyle et les atomes de calcium du site de reconnaissance de la lectine ont été mesurées. Elles sont comprises entre 2,20 et 2,45 Ångstroms (*Figure 31*). Ces valeurs sont très faibles, reflétant la forte interaction électrostatique entre les atomes d'oxygène de l' α -L-fucoside de méthyle et les cations Ca^{2+} à l'origine de la grande affinité existant entre l' α -L-fucoside de méthyle et la lectine PA-IIL.

²³³ Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 1639.

²³⁴ A.-S. Falletti; H. Jamet, *Rapport de stage de licence*, Université Joseph Fourier, Grenoble, **2009**.

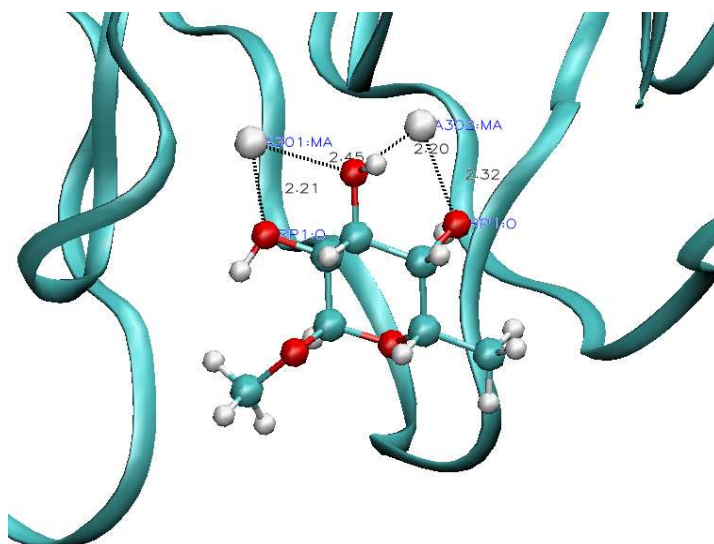


Figure 31

Par la suite, les valeurs des distances entre les deux ions calciums situés à l'intérieur du site de reconnaissance de la lectine et les trois atomes d'oxygène en C-3, C-4 et C-5 seront également prises comme critère, au même titre que le calcul de l'énergie d'interaction, pour caractériser l'interaction entre le ligand et la lectine. Ces valeurs devront être les plus faibles possible pour avoir le meilleur mime du L-fucose.

La nitrone polyhydroxylée **361**, l'hydroxylamine **364** et son épimère en C-2 **366**, ainsi que le 1-désoxymannonojirimycine (DMJ) et son épimère en C-2, ont été ensuite dockés selon la même méthode (*Figure 30, Tableau 17*).

Sucre/iminosucre	Positions des oxygènes	Distance O-Ca ₁ (Å)	Distance O-Ca ₂ (Å)	Energie (kcal/mol)
α -L-fucoside de méthyle	O C-2	2,21		
	O C-3	2,45	2,20	-7,35
	O C-4		2,32	
Hydroxylamine 366	O C-3	2,20		
	O C-4	2,16	2,44	-8,69
	O C-5		2,80	
Hydroxylamine 364	O C-3	2,25		
	O C-4	2,22	2,23	-8,75
	O C-5		2,88	
DMJ	O C-3	3,15		
	O C-4	2,26	2,78	-6,27
	O C-5		2,39	
2-épi-DMJ	O C-3	2,24		
	O C-4	2,17	2,34	-10,55
	O C-5		2,30	
Nitron 361	O C-3	2,52		
	O C-4	2,42	2,22	-6,24
	O C-5		2,52	

Tableau 17

D'après les valeurs des énergies d'interaction (Tableau 17), on distingue deux classes de molécules. La nitron **361** et la DMJ donnent les moins bons résultats et les hydroxylamines et 2-épi-DMJ les meilleurs. Ces dernières ont une énergie inférieure à celle de l' α -L-fucoside de méthyle.

La 2-épi-DMJ donne des résultats particulièrement intéressants avec une énergie basse et des distances oxygène-calcium similaires à celles de l' α -L-fucoside de méthyle. Cette pipéridine est donc potentiellement un bon mime du L-fucose. L'analyse des positions dockées dans la protéine montre que le groupement hydroxyméthyle en C-2 fait une liaison hydrogène avec l'asparagine 96 de la lectine.

Dans le cas de la DMJ, on retrouve pour ce même groupement une liaison hydrogène avec l'asparagine 96 mais aussi avec la sérine 22. Cette dernière pourrait expliquer l'augmentation de la distance entre O C-3 et Ca₁ qui passe à 3,15 Ångstroms, rejetant cette molécule comme mime du L-fucose.

Les tests ELLA sur la lectine PA-IIL ont été réalisés sur la nitrone **361**, l'hydroxylamine **364** et la DMJ. L'hydroxylamine **364** a montré un signal faible dans les tests ELLA. Si on prend comme référence l'énergie du complexe obtenu par docking, cette molécule serait un bon ligand. Par contre, les distances oxygène-calcium sont grandes. Ceci expliquerait qu'elle soit moins bon ligand de la lectine que l' α -L-fucoside de méthyle et donc qu'elle réponde faiblement au test.

Pour la nitrone **361**, le test ELLA est négatif. L'énergie de la position dockée est plus importante que celle de l' α -L-fucoside de méthyle et les distance oxygène-calcium sont plus grandes que celle de référence. Ces résultats sont donc cohérents avec l'expérience des tests ELLA.

Dans le cas de la DMJ, lors des tests expérimentaux (ELLA), une interaction est détectée. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans le docking puisque d'après cette modélisation, la molécule se lierait faiblement à la lectine (fortes distances oxygène-calcium et énergie élevée). La différence observée provient probablement des approximations utilisées dans le docking et notamment le fait que la protéine soit rigide. Des études théoriques complémentaires, comme une dynamique moléculaire tenant compte de la flexibilité de la protéine, sont à envisager pour comprendre ces résultats.

Enfin l'*épi*-DMJ a donné de très bons résultats en modélisation moléculaire. Cette molécule n'a pour le moment pas été synthétisée. Il serait intéressant de la préparer et d'évaluer son affinité vis-à-vis de la lectine PA-IIL par des tests ELLA pour confirmer ou infirmer ces résultats.

III Tests d'inhibition de glycosidases

Comme précédemment indiqué, ce travail a été réalisé dans le cadre d'une étude visant à évaluer les possibilités d'interaction d'iminosucres avec la lectine PA-IIL. Cependant, une fois les produits synthétisés et compte tenu de l'intérêt reconnu des iminosucres en tant qu'inhibiteurs de glycosidases, il était logique de tester également nos produits nouveaux vis-à-vis de glycosidases «classiques». Nous l'avons vu dans la première partie de ce chapitre, les pipéridines polyhydroxylées ont présenté des activités très intéressantes vis-à-vis de ces cibles enzymatiques. Cependant, l'activité de nitrones ou de *N*-hydroxylamines correspondantes restait totalement inconnue. Ainsi, les composés polyhydroxylés dérivés des nitrones **201** et **236** ont été testés en tant qu'inhibiteurs sur un panel de 13 glycosidases. Ces tests ont été réalisés dans l'équipe de P. Vogel et S. Gerber-Lemaire de l'EPFL à Lausanne.

III.1 Description du test d'inhibition de glycosidases

Le test d'inhibition d'un panel de 13 glycosidases a été réalisé selon une méthode désormais classique,²³⁵ s'inspirant d'un protocole décrit par R. Saul et *coll.*²³⁶ L'enzyme étudiée est mise en présence des inhibiteurs potentiels à un pH optimal pour l'enzyme et le mélange est incubé 5 minutes à 20 °C pour laisser le temps aux inhibiteurs potentiels de se lier à l'enzyme (*Figure 32*). Là, un substrat connu de l'enzyme est ajouté, et le mélange est incubé 20 minutes à 37 °C. Ce substrat est composé d'un glycoside, bon substrat de l'enzyme étudiée, lié à un groupement *p*-nitrophényle. Lorsque ce substrat est hydrolysé par l'enzyme, la partie glycosidique est libérée, ainsi que le *para*-nitrophénolate. Celui-ci est détectable à la longueur d'onde de 410 nanomètres. Moins l'enzyme sera liée aux inhibiteurs potentiels, plus la densité optique (D.O.) provenant du *p*-nitrophénolate sera importante. Cela signifie que plus les inhibiteurs seront affins de l'enzyme, moins le *p*-nitrophénylglycoside sera hydrolysé et moins la densité optique sera importante.

²³⁵ Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.

²³⁶ Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593.

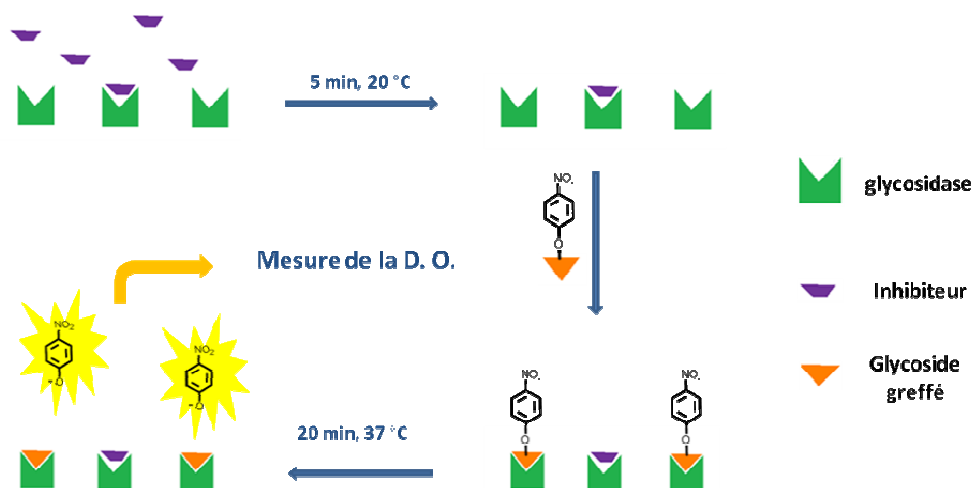


Figure 32

III.2 Résultats

III.2.1 Résultats concernant les composés issus de la nitrone 201

La nitrone polyhydroxylée **361** issue de la nitrone **201** possède au niveau des centres en C-3, C-4 et C-5 les configurations du L-fucose (*Figure 33*). On pourrait ainsi s'attendre à ce qu'elle inhibe les fucosidases ou fucosyltransférases. L'hydroxylamine **364** possède à la fois les configurations du L-fucose en positions 3, 4 et 5 et celles du D-mannose en positions 2, 3, 4 et 5 (*Figure 33*). Il sera donc intéressant d'étudier son activité vis-à-vis de mannosidases et des fucosidases et fucosyltransférases. Avant de présenter les pouvoirs inhibiteurs de glycosidases de nos produits, nous ferons quelques rappels bibliographiques sur les inhibiteurs de fucosidases actuellement connus.

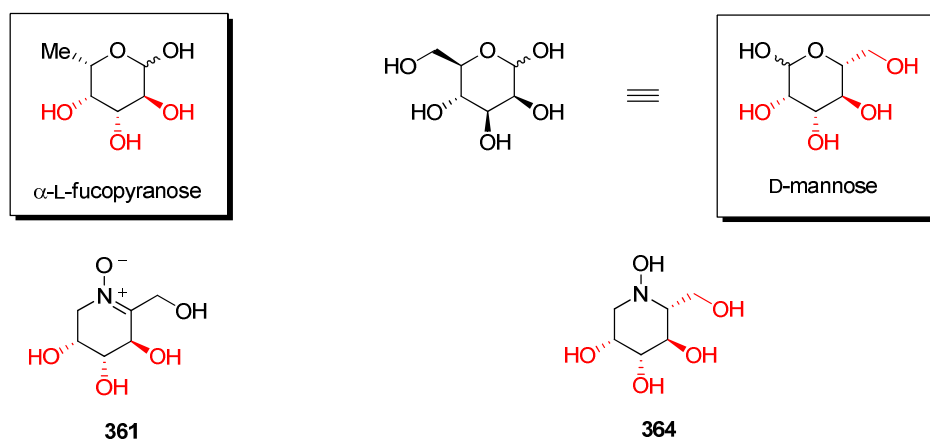


Figure 33

III.2.1.1 Inhibiteurs de fucosidases

Les fucosidases sont impliquées dans la biosynthèse de glycoprotéines fucosylées présentes à la surface des cellules. Ces glycoprotéines sont impliquées dans la reconnaissance cellule-cellule ou cellule-envahisseur et donc dans les phénomènes d'inflammation ou de formation de métastases cancéreuses.²³⁷ Dans les cellules cancéreuses, l'activité des α -fucosidases est importante et leur distribution anormale.²³⁸ Ainsi, les fucosidases pourraient être des marqueurs pour la reconnaissance précoce des cancers colorectaux et des cellules hépatiques.²³⁹

La recherche de nouveaux inhibiteurs de ces enzymes a suscité, et suscite toujours, beaucoup d'intérêt pour découvrir de nouveaux traitements anti-inflammatoires ou anti-métastatiques.

Les principaux inhibiteurs connus sont de la famille des iminosucres. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, ils sont capables de mimer la distribution de charge et la topographie des groupements hydroxyles de l'état de transition dans le site actif de l'enzyme.

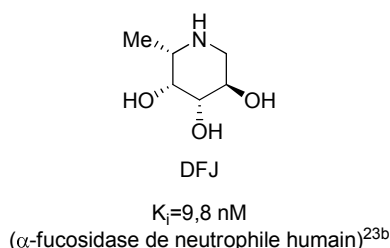
L'inhibiteur d' α -fucosidase humaine le plus puissant connu actuellement est la 1-désoxy-L-fuconojirimycine (DFJ) dont les substituants du cycle pipéridinique possèdent les mêmes configurations que le L-fucose (*Figure 34*).²⁴⁰ D'autres inhibiteurs, plus puissants en termes de K_i ont été décrits par la suite, mais leurs constantes d'inhibition ont été décrites sur des enzymes non humaines (le plus couramment sur des fucosidases de rein bovin (EC 3.2.1.51)).

²³⁷ (a) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, 3, 97. (b) Sperandio, M. *FEBS J.* **2006**, 273, 4377.

²³⁸ (a) Ayude, D.; Fernandez-Rodriguez, J.; Rodriguez-Berrocal, F. J.; Martinez-Zorzano, V. S.; de Carlos, A.; Gil, E.; de la Cadena, M. P. *Oncology* **2000**, 59, 310. (b) Fernandez-Rodriguez, J.; Ayude, D.; de la Cadena, M. P.; Martinez-Zorzano, V. S.; de Carlos, A.; Caride-Castro, A.; de Castro, G.; Rodriguez-Berrocal, F. J. *Cancer Detect. Prev.* **2000**, 24, 143.

²³⁹ Laroche, C.; Behr, J. B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schutz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4047.

²⁴⁰ (a) Ho, C. W.; Lin, Y. N.; Chang, C. F.; Li, S. T.; Wu, Y. T.; Wu, C. Y.; Chang, C. F.; Liu, S. W.; Li, Y. K.; Lin, C. H. *Biochemistry* **2006**, 45, 5695. (b) Andrews, M.; Bird, M. I.; Cunningham, M. M.; Ward, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2533. (c) Winchester, B.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G.; Namgoong, S. K.; Fleet, G. W. J. *Biochem. J.* **1990**, 265, 277. (d) Fleet, G. W.; Shaw, A. N.; Evans, S. V.; Fellows, L. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 841.

**Figure 34**

Les équipes d'A. Asano, G. W. J. Fleet et R. J. Molyneux ont extrait 15 iminosucres d'une légumineuse et ont testé leurs activités en tant qu'inhibiteurs de différentes fucosidases.²⁴¹ Trois iminosucres, de type pyrrolidine, pipéridine et pipéridine liée à un sucre (*Figure 35*, *Tableau 18*), ont montré de bonnes activités d'inhibition de trois fucosidases, la β -homofuconojirimycine étant le meilleur. Une étude de relation structure-activité a permis à ces auteurs d'identifier les motifs structuraux importants dans la reconnaissance des alcaloïdes pipéridiniques par les fucosidases:

- les groupements hydroxyles en position C-3, C-4 et C-5 du cycle pipéridine doivent avoir les mêmes configurations que celles du L-fucose
- la position et la configuration du groupement méthyle en position C-6 du L-fucose doivent être retrouvées dans les pipéridines polyhydroxylées (lorsque ce groupement est remplacé par un groupement hydroxyméthyle, le pouvoir d'inhibition de fucosidases est 80 fois inférieur)
- les substituants en position pseudo-anomère n'ont pas d'importance pour le pouvoir d'inhibition.

Ce dernier point a ensuite été contredit par des études ultérieures.

²⁴¹ 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.

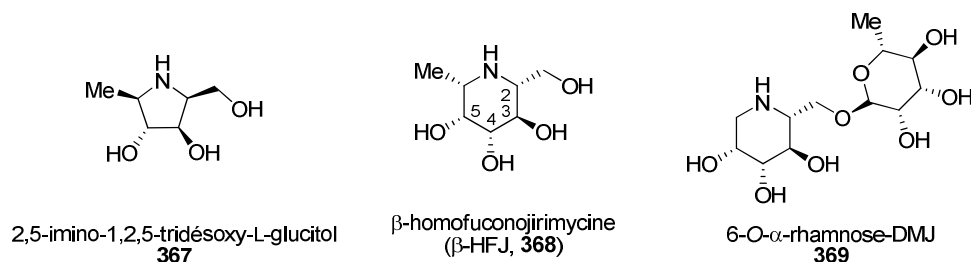


Figure 35

α -L-fucosidase	IC ₅₀ (μ M) de 367	IC ₅₀ (μ M) de 368	IC ₅₀ (μ M) de 369
Epididyme bovin	1	0,01	0,8
Rein bovin	3,7	0,08	0,92
Placenta humain	47	0,18	2,5

Tableau 18

En effet, les homologues de la DFJ possédant un groupement hydroxyméthyle en C-2, l' α -homo-DFJ²⁴² et la β -homo-DFJ,²⁴³ se sont révélés être de bons inhibiteurs d' α -fucosidases (Figure 36). La substitution par un carbone en position C-2 n'affecte pas le pouvoir d'inhibition de ces iminosucres tant que la stéréochimie absolue des groupements hydroxyles secondaires est la même que dans le L-fucose.

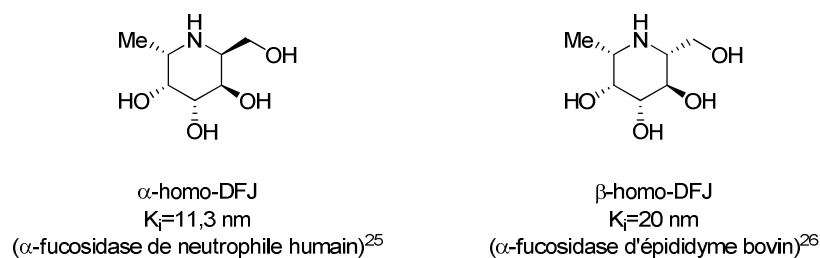


Figure 36

La synthèse d'une bibliothèque de 60 composés par chimie combinatoire a conduit à l'isolement de deux composés puissants et sélectifs vis-à-vis de l' α -fucosidase de rein bovin.^{244,240a} Les pipéridines **370** et **371** présentent un K_i de 0,5 et 0,6 nanomolaires respectivement (Figure 37). Là aussi, ce screening a amené à la conclusion que la présence de

²⁴² Jung, M.; Park, M.; Lee, H. C.; Kang, Y. H.; Kang, E. S.; Kim, S. K. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1203.

²⁴³ Fleet, G. W. J.; Namgoong, S. K.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G. S.; Winchester, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4439.

²⁴⁴ Wu, C. Y.; Chang, C. F.; Chen, J. S. Y.; Wong, C.-H.; Lin C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4661.

substituants aromatiques et plus précisément hétéroaromatiques en C-2 de ces iminosucres non seulement n'affectait pas leur activité d'inhibition et même l'améliorait dans certains cas. Ces deux composés sont les plus puissants et sélectifs connus à ce jour pour l'inhibition de fucosidases.

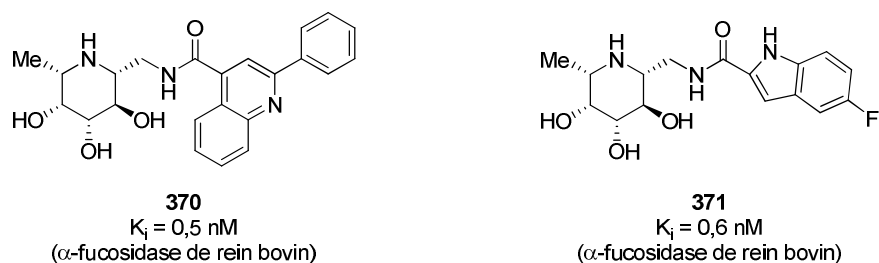


Figure 37

L'équipe de G. W. J. Fleet a synthétisé des iminosucres pipéridiniques possédant un groupement méthyle en position C-4 (numérotation des sucres) du cycle pipéridinique (Figure 38).²⁴⁵ La présence du groupement méthyle en C-4 nuit énormément à l'activité de l'iminosucre comme inhibiteur de fucosidase. La pipéridine **372** possède une IC_{50} de 50 μM pour l' α -L-fucosidase de placenta humain alors que son analogue non méthylé en C-4 (la DFJ) a un K_i de l'ordre du nanomolaire pour l' α -L-fucosidase de foie humain.^{240c}

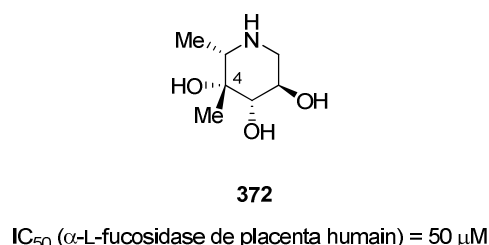
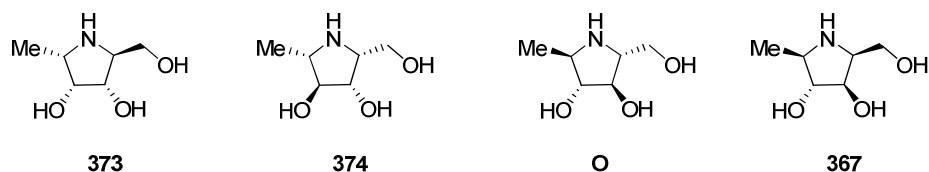


Figure 38

Les pyrrolidines **O**, **367**, **373** et **374** substituées par un groupement hydroxyméthyle en position pseudo-anomère possèdent sensiblement la même activité d'inhibition de l' α -L-fucosidase de rein bovin (Figure 39, Tableau 19).²⁴⁶

²⁴⁵ Hotchkiss, D. J.; Kato, A.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 500.

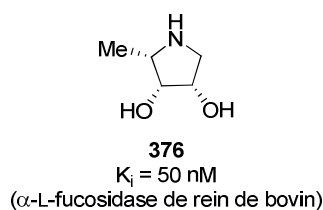
²⁴⁶ Wang, Y.-F. ; Dumas, D. P.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 403.

**Figure 39**

Pyrrolidine	K_i (μ M), α -L-fucosidase de rein bovin
373	1,4
374	8
O	22
367	4

Tableau 19

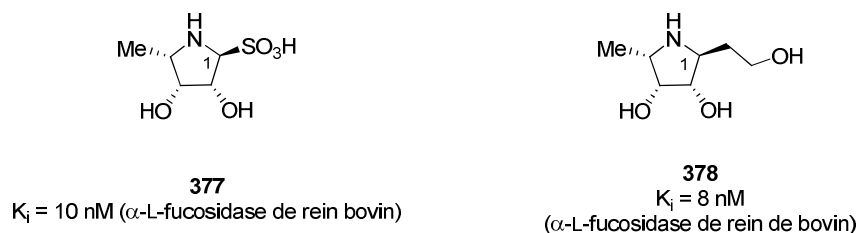
La pyrrolidine **376** a présenté une bonne activité d'inhibition de l' α -L-fucosidase de rein bovin (Figure 40).²⁴⁷ Le profil de substitution en C-2, C-3 et C-4 du cycle pyrrolidine est celui retrouvé en positions C-3, C-4 et C-5 du L-fucose.

**Figure 40**

Le pouvoir d'inhibition de fucosidases n'est pas diminué par la présence de substituants en position C-1 (pseudo-anomère). L'équipe de A. Defoin et C. Tarnus a synthétisé la pyrrolidine sulfonylée **377**, un précurseur d'imine, et la pyrrolidine possédant un groupement hydroxyéthyle en position C-1 **378** (Figure 41). Ces iminosucres ont présenté un K_i de 10 nanomolaires et 8 nanomolaires pour l' α -L-fucosidase de rein bovin.²⁴⁸ Ces activités sont similaires à celles de la pyrrolidine **376**. Aux vues de ces résultats, la faible activité inhibitrice de la pyrrolidine **373** vis-à-vis de la même enzyme est étonnante.

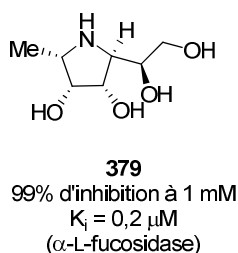
²⁴⁷ Chevrier, C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5363.

²⁴⁸ Joubert, M.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Synlett* **2000**, 1366.

**Figure 41**

Ces trois composés (**376-378**) sont les meilleurs inhibiteurs de fucosidases de la série des iminosucres pyrrolidiniques. Même si les configurations du cycle sont moins importantes que dans la série des pipéridines, les composés les plus efficaces possèdent donc les configurations du L-fucose en C-4, C-5 et C-6.

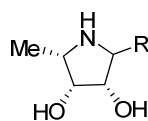
L'équipe de J. B. Behr a montré que la pyrrolidine **379** présentait une bonne activité d'inhibition de l'α-L-fucosidase de rein bovin, cependant moins bonne que la pyrrolidine **378** possédant un groupement hydroxyéthyle en position pseudo-anomère (*Figure 42*).²⁴⁹

**Figure 42**

Récemment, J. B. Behr a testé l'intérêt de groupements hydrophobes fixés en position pseudo-anomère des pyrrolidines (**380**) (*Figure 43, Tableau 20*).²⁵⁰ Ces structures inhibent l'α-L-fucosidase de rein bovin.

²⁴⁹ Behr, J. B.; Pearson, M. S. M.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1829.

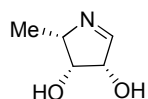
²⁵⁰ Behr, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4498.

**380****Figure 43**

Entrée	Composé	IC ₅₀ (μM)
		α-L-fucosidase de rein bovin
1	a (R = Ph)	2,7
2	b (R = Tol)	0,65
3	c (R = 4-F-C ₆ H ₄)	1,2
4	d (R = CH ₂ Ph)	150
5	e (R = CH ₂ CH ₂ Ph)	2,3

Tableau 20

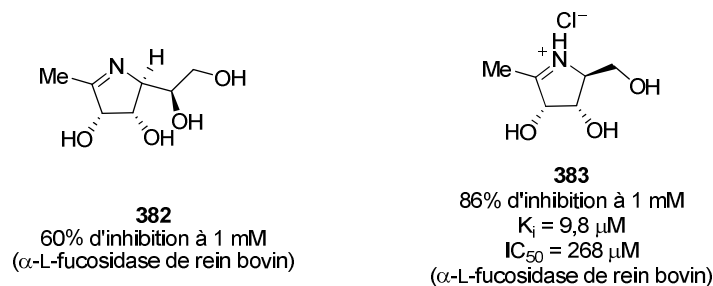
Les imines, plus proches structurellement de l'état de transition de type oxonium, ont donné de bons résultats. L'équipe de Defoin a synthétisé l'imine **381** qui a présenté une activité d'inhibition de l'α-L-fucosidase de rein bovin tout aussi intéressante que la pyrrolidine saturée **376** correspondante (Figure 44).²⁴⁸

**381**

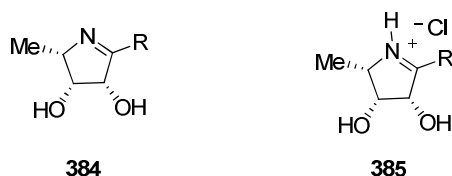
K_i = 10 nM (α-L-fucosidase de rein bovin)

Figure 44

L'équipe de J. B. Behr a synthétisé les imines substituées **382** et **383** (Figure 45).²⁴⁹ L'imine **382** est inhibitrice de l'α-L-fucosidase de rein bovin, cependant son homologue saturé **379** a donné de meilleurs résultats (Figure 42). De même, l'imine **383** a présenté un K_i de 9,8 micromolaires pour cette α-L-fucosidase, elle est donc un inhibiteur légèrement inférieur à son homologue saturé (Figure 39).

**Figure 45**

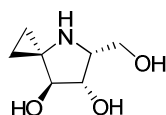
Des imines et chlorhydrates d'imines substitués par des groupements hydrophobes en C-2 ont également été synthétisées (Figure 43, Tableau 21).²⁵⁰ Ces structures présentent des activités d'inhibition systématiquement inférieures à leurs analogues saturés (Tableau 20, Figure 43)

**Figure 46**

Entrée	Composé	IC ₅₀ (μM , α -L-fucosidase)	
		384	385
1	a (R = Ph)	813	312
2	b (R = Tol)	262	157
3	c (R = 4-F-C ₆ H ₄)	381	181
4	d (R = CH ₂ Ph)	1360	556
5	e (R = CH ₂ CH ₂ Ph)	142	46

Tableau 21

Il semble que le groupement méthyle en position C-5 du cycle pyrrolidine soit important. Les équipes de J. B. Behr et R. Plantier-Royon ont introduit un groupement spirocyclopropyle à la place de ce groupement.²³⁹ La pyrrolidine **386** possédant un groupement spirocyclopropyle en position C-5 a montré de moins bonnes inhibitions que la pyrrolidine **374** correspondante (Figure 39). Cette structure inhibe l' α -L-fucosidase de rein bovin à 41% pour une concentration de 1mM alors que la pyrrolidine méthylée en position C-5 **374** présente un K_i de 8 μM (Figure 47).

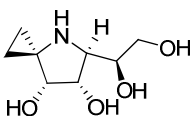


386

41% d'inhibition de l' α -L-fucosidase
de rein bovin à 1 mM

Figure 47

La pyrrolidine **387** s'est révélée être un inhibiteur meilleur et sélectif de l' α -L-fucosidase de rein de bovin présentant un K_i de 1,6 μ M et une IC_{50} de 13 μ M (Figure 48). Cependant, là encore, son analogue méthylé en C-5 **379** possède une meilleure activité (Figure 42).



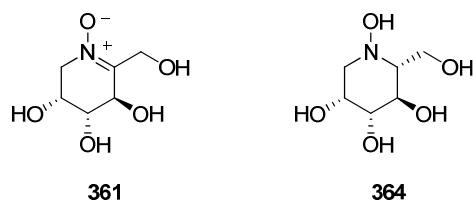
387

$K_i = 1,6 \mu\text{M}$, $IC_{50} = 13 \mu\text{M}$
(α -L-fucosidase)

Figure 48

III.2.1.2 Résultats

L'activité de la DMJ étant déjà connue, seules la nitrone polyhydroxylée **361** et l'hydroxylamine **364** ont été testées sur un panel de 13 glycosidases en collaboration avec l'équipe de P. Vogel et S. Gerber-Lemaire (EPFL, Lausanne) (Figure 49, Tableau 22). Malheureusement, la nitrone **363** obtenue à partir de **201** et les produits de réaction tandem β -élimination/aldolisation n'étaient pas encore préparés lorsque la campagne de tests biologiques a été effectuée.

**Figure 49**

Enzyme	Pourcentage d'inhibition à [inhibiteur] = 1 mM	
	361	364
α -L-fucosidase (EC 3.2.1.51, rein bovin)	–	–
α -galactosidase (EC 3.2.1.22, grains de café)	–	–
β -galactosidase (EC 3.2.1.23, <i>Escherichia coli</i>)	–	–
β -galactosidase (EC 3.2.1.23, <i>Aspergillus orizae</i>)	–	–
α -glucosidase (EC 3.2.1.20, levure)	–	–
α -glucosidase (EC 3.2.1.20, riz)	–	19
amylglucosidase (EC 3.2.1.3, <i>Aspergillus niger</i>)	–	–
β -glucosidase (EC 3.2.1.21, amandes)	–	32
α -mannosidase (EC 3.2.1.24, Jack beans)	–	–
β -mannosidase (EC 3.2.1.25, escargot)	–	43
β -xylosidase (EC 3.2.1.37, <i>Aspergillus niger</i>)	–	37
β -N-acetylglucosaminidase (EC 3.2.1.30, Jack beans)	–	–
β -N-acetylglucosaminidase (EC 3.2.1.30, rein bovin)	–	–

Tableau 22

La nitrone **361** n'a montré aucune activité vis-à-vis des différentes glycosidases testées. Malgré la configuration des groupements hydroxyles en C-3, C-4 et C-5, similaire à celle du L-fucose, la nitrone **361** n'est pas reconnue par l' α -L-fucosidase de rein bovin. Nous avons vu précédemment des exemples d'inhibiteurs de fucosidases. Toutes ces structures possèdent le groupement méthyle retrouvé en position C-5 du L-fucose (ou un mime cyclopropyle). Nos structures n'ont pas ce groupement méthyle ce qui est peut-être à l'origine de ce manque d'activité. Par ailleurs, la forte polarisation de la fonction nitrone, associée à une certaine rigidité de la structure a peut-être gêné la reconnaissance de cette nitrone par les enzymes.

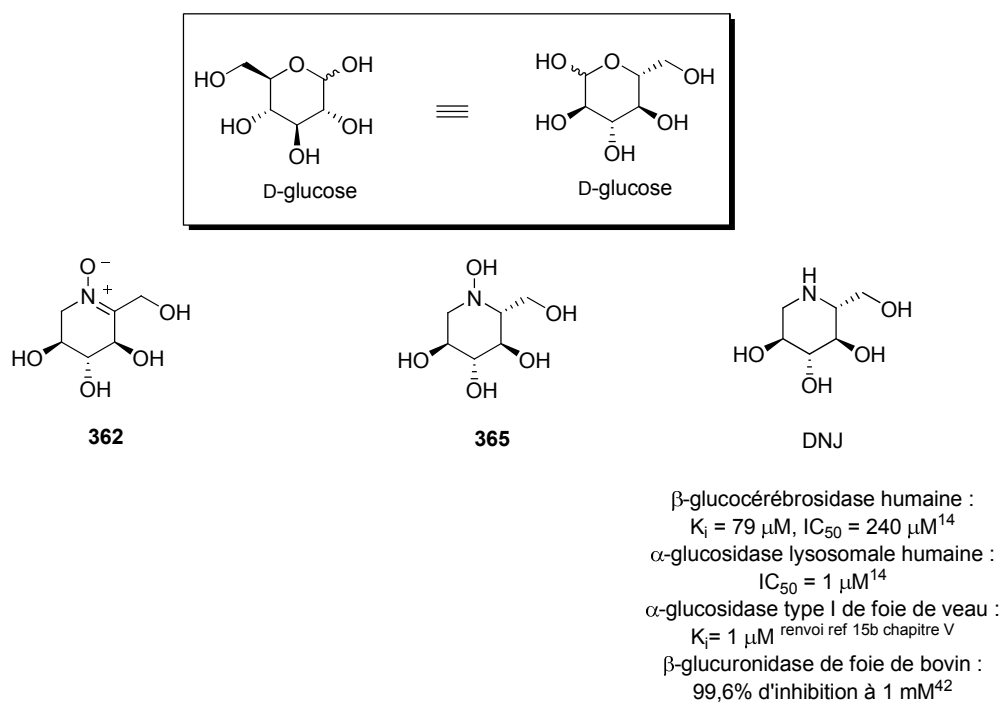
L'hydroxylamine **364** a montré un léger pouvoir inhibiteur vis-à-vis d'une α -glucosidase, d'une β -glucosidase, d'une β -mannosidase et d'une β -xylosidase. Cette hydroxylamine possède les configurations du D-mannose. Il est logique qu'elle possède une activité vis-à-vis d'une β -mannosidase étant donné que le substrat naturel de ces enzymes est le mannose. Par contre, elle n'a montré aucune activité vis-à-vis de l' α -L-fucosidase alors qu'elle possède les configurations du L-fucose en C-3, C-4 et C-5. Là aussi, l'absence du groupement méthyle en C-6 est peut-être responsable de ce manque d'activité.

III.2.2 Résultats pour les composés issus de la nitrone **236**

L'hydroxylamine **365** et la 1-désoxynojirimycine possèdent les configurations du D-glucose en C-2, C-3, C-4 et C-5. La nitrone **362** possède ces configurations sur les positions C-3, C-4 et C-5. Ainsi, les produits préparés à partir de la nitrone **236** pourraient tous se révéler être de bons inhibiteurs de glucosidases.

L'équipe de P. Vogel et S. Gerber-Lemaire (EPFL, Lausanne) a réalisé les études d'inhibition de 13 glycosidases par la nitrone **362**, l'hydroxylamine **365** et la 1-désoxynojirimycine (DNJ) (*Tableau 23*). La DNJ était déjà connue comme étant un bon inhibiteur de différentes glycosidases (*Figure 50*).^{13,215b,251} En la testant sur des glycosidases pour lesquelles son activité d'inhibition était déjà connue, nous avons vérifié que les iminosucres obtenus par débenzylation en employant BCl_3 avaient les mêmes activités que s'ils avaient été préparés par une autre méthode.

²⁵¹ Inhibition de β -glucuronidase de foie de bovin : Tsuruoka, T. ; Fukuyasu, H. ; Ishii, M. ; Usui, T. ; Shibahara, S. ; Inouye, S. *J. Antibio.* **1996**, 2, 155.

**Figure 50**

Enzyme	Pourcentage d'inhibition à 1 mM		
	DNJ	365	362
α -L-fucosidase (EC 3.2.1.51, placenta humain)	-	-	-
α -galactosidase (EC 3.2.1.22, graines de café)	93	-	-
β -galactosidase (EC 3.2.1.23, <i>Escherichia coli</i>)	-	-	-
β -galactosidase (EC 3.2.1.23, <i>Aspergillus orizae</i>)	-	-	-
α -glucosidase (EC 3.2.1.20, levure)	41	-	-
α -glucosidase (EC 3.2.1.20, riz)	99	99	73
amyloglucosidase (EC 3.2.1.3, <i>Aspergillus niger</i>)	93	-	-
β -glucosidase (EC 3.2.1.211, amande)	77	67	-
α -mannosidase (EC 3.2.1.24, Jack beans)	33	-	-
β -mannosidase (EC 3.2.1.25, serpent)	-	-	-
β -xylosidase (EC 3.2.1.37, <i>Aspergillus niger</i>)	71	71	41
β -N-acetylglucosaminidase (EC 3.2.1.30, Jack beans)	-	-	-
β -N-acetylglucosaminidase (EC 3.2.1.30, rein bovin)	-	-	-

Tableau 23

Les résultats obtenus sont meilleurs que dans le cas des iminosucres dérivés de la nitrone **201**. A une concentration de 1 mM, la DNJ est inhibitrice de différentes enzymes. Elle inhibe fortement l' α -glucosidase de riz (99%), elle inhibe également une amyloglucosidase (93%), dont le substrat naturel est aussi un glucoside. L'inhibition de la β -glucosidase d'amande (77%) est moins importante mais reste significative. Dans le cas de l' α -glucosidase de levure l'inhibition observée n'est que de 41%. La DNJ inhibe également l' α -galactosidase de café (93%) et une β -xylosidase (71%). Si on compare la structure des substrats naturels de ces enzymes (galactose et xylose, *Figure 51*), on remarque que la DNJ possède les mêmes configurations que ces sucres au niveau des centres en C-2, C-4 et C-5 et en C-3, C-4 et C-5 respectivement.

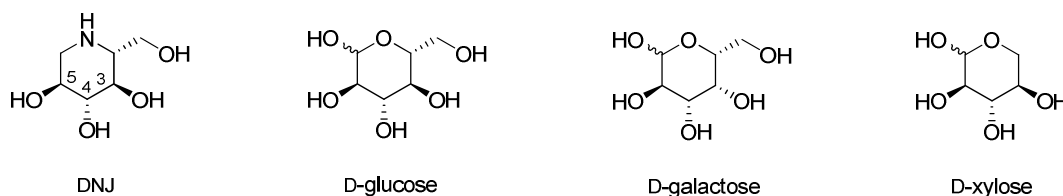


Figure 51

L'activité de la DNJ sur l' α -mannosidase est faible (33% d'inhibition à 1 mM). Aucune activité n'a été détectée sur l' α -L-fucosidase, la β -galactosidase, la β -mannosidase et la β -N-acétylglucosaminidase. La DNJ a donné de bons résultats d'inhibition de glycosidases. Cependant, elle inhibe un grand nombre d'enzymes. Le pourcentage d'inhibition de trois enzymes est supérieur ou égal à 93%. Elle n'est donc pas sélective. Dans ce type de molécules, la sélectivité est aussi importante que l'activité d'inhibition.

Diverses équipes ont étudié l'activité de la DNJ en tant qu'inhibiteur de glycosidases (*Tableau 24*). Cette pipéridine est un bon inhibiteur de glucosidases mais s'est montrée moins efficace sur les galactosidase et les mannosidases. Aucune activité n'a été relevée sur l' α -L-fucosidase d'épididyme bovin.

Enzyme	IC ₅₀ (μM)	K _i (μM)	Pourcentage d'inhibition à 1mM
α-glucosidase (EC 3.2.1.20, levure) ²⁵²	-	25	-
α-glucosidase (EC 3.2.1.20, riz) ^{2,17}	0,03	0,015	-
α-glucosidase (EC 3.2.1.20, lysosomale) ^{13,253}	1,0	0,15	-
α-glucosidase (EC 3.2.1.20, intestin de rat) ¹⁷	0,65	-	-
β-glucosidase (EC 3.2.1.211, amande) ^{1,17}	80	47	-
β-glucosidase (EC 3.2.1.211, lysosomale humaine) ¹³	240	79	-
α-galactosidase (EC 3.2.1.22, graines de café) ¹⁷	880	-	-
β-galactosidase (EC 3.2.1.23, foie bovin) ¹⁷	-	-	Pas d'inhibition
α-mannosidase (EC 3.2.1.24, Jack beans) ^{1,17}	Pas d'inhibition à 1 mM	270	-
β-mannosidase (EC 3.2.1.25, épидидyme de rat) ¹⁷	Pas d'inhibition à 1 mM	-	-
α-L-fucosidase (EC 3.2.1.51, épидидyme bovin) ¹⁷	-	-	Moins de 50%

Tableau 24

La *N*-hydroxypipéridine **365** présente un profil plus avantageux. A la concentration de 1 mM, elle présente un excellent pourcentage d'inhibition de l'α-glucosidase de riz (99%) et est peu active sur les autres enzymes testées. Son activité sur la β-glucosidase d'amande et la β-xylosidase est plus modeste (67% et 71% respectivement). L'hydroxylamine **365** est donc un puissant inhibiteur d'α-glucosidase de riz et semble plus sélective que la DNJ. Sa constante d'inhibition (K_i) de l'α-glucosidase de riz et son IC₅₀ (concentration en hydroxylamine **365** nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition) ont été calculées. L'hydroxylamine **365** présente un K_i de 0,2 μM et une IC₅₀ de 1,7 μM sur l'α-glucosidase de riz.

La nitrone **362** possède un profil similaire. Elle inhibe l'α-glucosidase de riz mais à un degré moindre que l'hydroxylamine **365**. La β-xylosidase est également inhibée par la nitrone **362** mais à faible hauteur (41%). Aucune autre enzyme testée dans ce panel n'est inhibée par cette nitrone. La nitrone **362** est donc sélective, mais elle présente une capacité d'inhibition inférieure à celle de l'hydroxylamine **365**.

²⁵² Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1778.

²⁵³ Lesur, B.; Ducep, J.-B.; Lalloz, M.-N.; Erhard, A.; Danzin, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 355.

III.3 Résumé

Aucun des produits dérivés de la nitrone **201** (dérivée du D-fructose) n'inhibe l' α -L-fucosidase humaine. Il semble, au vu des inhibiteurs existants, que le groupement méthyle en position C-5 des cycles pipéridiniques ou en C-4 des cycles pyrrolidiniques soit important pour inhiber les fucosidases. Ce groupement méthyle n'est pas présent sur nos molécules ce qui explique peut-être ce manque d'activité. Son introduction dans nos produits représente malheureusement des difficultés de synthèse importantes. En effet, la synthèse de nitrones telles que nous l'avons développée implique une substitution nucléophile en C-5, qui n'a encore jamais été réalisée pour former des cycles à 6 chaînons lorsque le groupe partant se trouve sur un carbone secondaire. La préparation d'iminosucres de type **388** et **389** impliquerait la synthèse d'une nitrone **390** à partir de l'oxime **391**. Cette oxime **391** serait accessible à partir d'un sucre « exotique » (heptose), qui n'est pas commercial (*Schéma 232*).

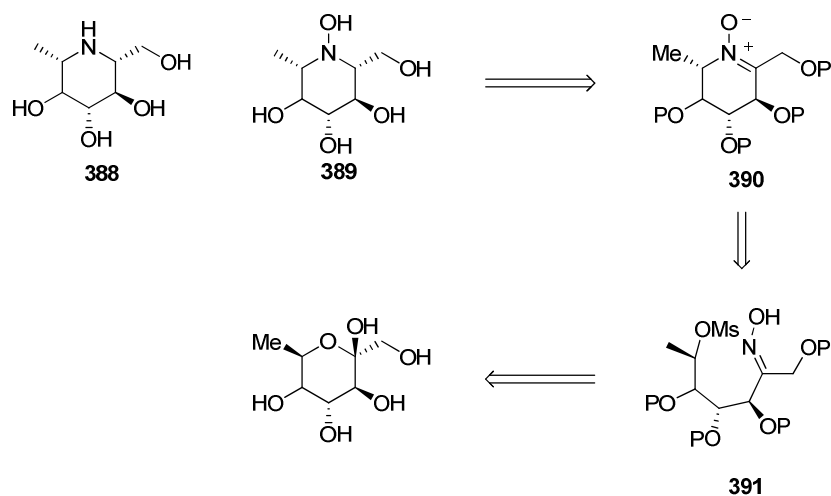


Schéma 232

L'introduction du groupement méthyle en position C-6 en cours de synthèse semble difficile à réaliser.

Par contre, à partir de la nitrone **236** (dérivée du L-sorbose) nous avons obtenu des résultats intéressants avec la *N*-hydroxylamine **365**, qui semble être un bon inhibiteur sélectif de l' α -glucosidase de riz. Cette *N*-hydroxypipéridine présente vis-à-vis de l' α -glucosidase de riz un pouvoir inhibiteur légèrement moindre ($IC_{50} = 1,7 \mu M$) que la DNJ ($IC_{50} = 0,03 \mu M$, *Tableau*

24).¹⁷ Ce résultat devra être reproduit pour être confirmé. S'il l'est, alors nous aurons mis en évidence le premier exemple d'inhibiteur de glycosidases ayant une structure N-hydroxypipéridinique.

Conclusion

Durant ce travail de thèse, une série de nouvelles cétonitrone cycliques à six chaînons dérivées de sucres ont été synthétisées. Le but était d'étudier leur réactivité vis-à-vis de SmI_2 et d'accéder à de nouveaux iminosucres de type pipéridiniques et indolizidiniques.

Jusqu'ici, peu de cétonitrones avaient été mises en réaction avec SmI_2 alors que la réactivité des aldonitrones (notamment dérivées de sucres) était bien documentée. Par ce travail, nous souhaitons mieux définir le champ d'application de la réaction de couplage réducteur induit par SmI_2 entre une cétonitronne et un réactif électrophile. En parallèle, nous souhaitons accéder à de nouveaux iminosucres en utilisant les cétonitrones préalablement synthétisées comme intermédiaires clés. Un de nos projets était notamment l'accès à de nouvelles structures potentiellement mimes du L-fucose dans le but d'éviter l'interaction entre une lectine (PA-IIL de *Pseudomonas aeruginosa*) et ses ligands naturels (oligosaccharides fucosylés).

Dans un premier temps, la synthèse de la nitrone **201** a été réalisée à partir du D-fructose, sucre commercial et peu onéreux, par *N*-alkylation d'une fonction oxime (*Schéma* 233). Sa réactivité vis-à-vis du diiodure de samarium a été surprenante. Au lieu d'accéder à une *N*-hydroxypipéridine issue du couplage réducteur induit par SmI₂ entre la nitrone **201** et l'acrylate d'éthyle, la nitrone **220**, totalement inédite, a été le seul produit de la réaction (*Schéma* 233). Elle provient d'une réaction de β-élimination d'un des groupements benzyloxy situé en α de la fonction nitrone. Ce type de réactivité a été étonnant, étant donné que de nombreuses nitrones α-alcoylées avaient déjà été traitées par SmI₂ et n'avaient pas conduit à ce résultat.

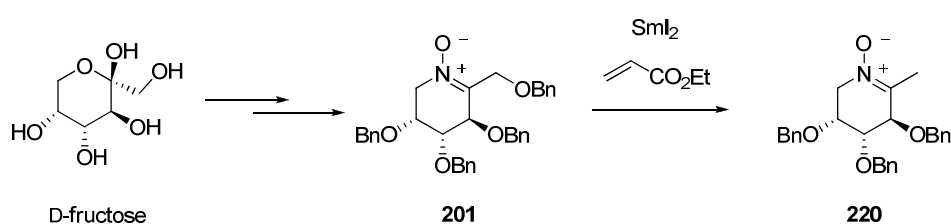


Schéma 233

Dans le but d'étudier la portée et les limites de ce nouveau type de réactivité, trois autres nitrones cycliques à six chaînons et trois nitrones acycliques, toutes dérivées de sucres, ont été synthétisées et traitées par SmI_2 (*Schéma 234*). L'étude de la réactivité en présence de SmI_2 des nitrones **234** et **235**, issues du D-fructose, a montré que les groupements acétoxy et

pivaloyloxy pouvaient également subir une réaction de β -élimination. Lors du traitement de la nitrone **236** (obtenue à partir du L-sorbose) par SmI_2 , l'obtention de la nitrone **264** issue de la réaction de β -élimination nous a permis de conclure que la configuration du groupement benzyloxy en position C-5 du cycle n'influe pas sur le cours de la réaction. Par contre, lorsque les nitrones acycliques **171**, **237** et **238** ont été traitées par SmI_2 , aucune réaction de β -élimination n'a été observée.

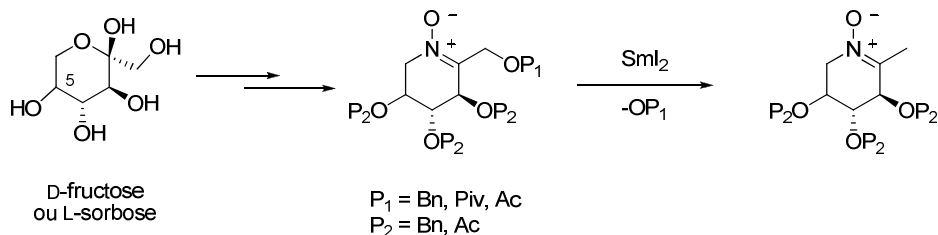


Schéma 234

Un intermédiaire totalement original de type énaminate de samarium **XIII** a été postulé (Schéma 235). Nous avons cherché à exploiter la réactivité de ce type d'intermédiaire en développant une réaction tandem de β -élimination/aldolisation de nitrones α -alcoylées en présence de SmI_2 . Après avoir analysé en détail l'influence de différents paramètres sur l'efficacité de cette réaction, nous avons pu accéder à de nouvelles nitrones β -hétérosubstituées avec des rendements modestes à bons.

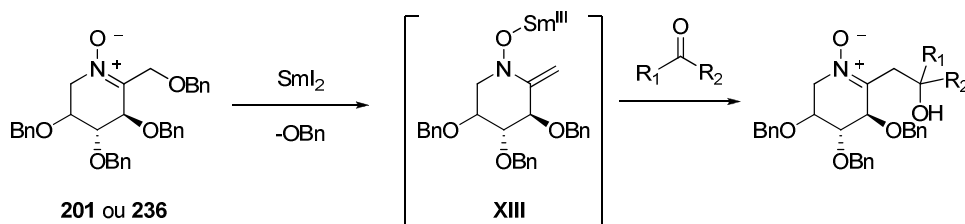


Schéma 235

Dans un second temps, la réactivité des nitrones **201** et **236** vis-à-vis de réactifs nucléophiles a été étudiée (Schéma 236). L'addition d'organomagnésiens sur ces nitrones nous a permis d'accéder, après réduction, à des amines cycliques à six chaînons possédant un centre quaternaire en α de l'atome d'azote. La diastérosélectivité de cette réaction n'a pas été satisfaisante, même après l'étude méthodologique menée afin de l'améliorer. En parallèle, l'addition d'hydrures sur ces deux nitrones a donné accès à des *N*-hydroxypipéridines originales et à des pipéridines avec, cette fois, des diastérosélectivités excellentes.

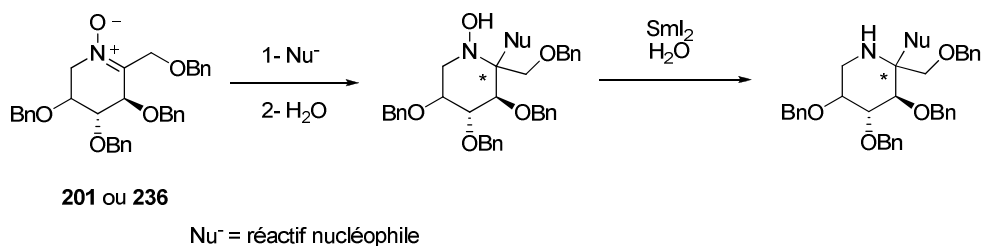


Schéma 236

Enfin, différents iminosucres pipéridiniques et leurs dérivés *N*-oxygénés ont été synthétisés à partir des nitrones **201** et **236** (Schéma 237). La déprotection de groupements benzyles par le trichlorure de bore nous a permis d'accéder à diverses structures, notamment des *N*-hydroxypipéridines et des nitrones polyhydroxylées jusqu'alors peu ou pas étudiées. L'évaluation biologique de ces iminosucres a été effectuée sur plusieurs cibles. Les structures provenant de la nitronne **201** (dérivée du D-fructose et possédant les configurations du L-fucose en position C-3, C-4 et C-5) ont été testées comme inhibiteurs de la lectine PA-IIL. Les résultats obtenus ont été décevants, aucune de ces structures ne présentant d'affinité forte pour cette lectine. Par ailleurs, les iminosucres provenant des nitrones dérivées du D-fructose et du L-sorbose ont été testés en tant qu'inhibiteurs de glycosidases. Là, des résultats intéressants ont été obtenus. Les activités de la désoxynojirymicine (DNJ) sur des α- et β-glucosidases, une α-galactosidase et une β-xylosidase ont été confirmées. Son dérivé *N*-oxygéné, la *N*-hydroxypipéridine polyhydroxylée **365**, a montré une bonne activité d'inhibition de l'α-glucosidase de riz plus sélective que celle de la DNJ, présentant un K_i de 0,2 μM et une IC₅₀ de 1,7 μM sur cette enzyme.

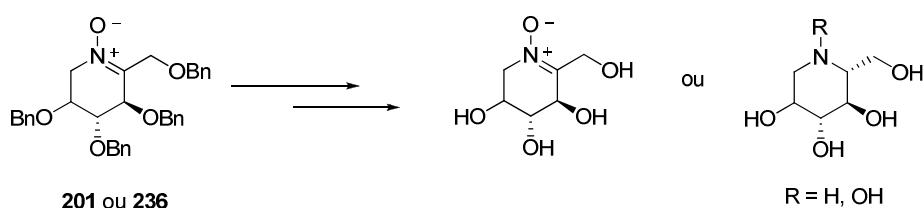


Schéma 237

Partie expérimentale

General experimental methods

Reactions were performed under a positive pressure of dry argon in oven-dried, or flame-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using commercial aluminum-backed silica gel plates. TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with either a 1% ethanolic solution of phosphomolybdic acid or a 3% solution of potassium permanganate in 10% aqueous potassium hydroxide (w/v). *N,N*-disubstituted hydroxylamines were detected with 1% triphenyl tetrazolium chloride (TTC) in ethanol (red color).

Solvents and reagents: Toluene was freshly distilled from sodium, DCM and MeOH from CaH₂, allylic alcohol and acetone from K₂CO₃, and dioxane from NaBH₄. Dry THF for tandem elimination/aldolisation reaction was obtained by filtration through activated molecular sieves. H₂O and D₂O (99.97% D) used in these reactions were deoxygenated by refluxing under a current of argon during 30 min. Cyclohexanone and benzaldehyde were distilled over MgSO₄. Cyclopentanone was distilled over 4 Å MS. 3-pentanone was refluxed during 2 hours over CaCl₂, stirred with fresh CaCl₂ during 15 h and distilled. Ethyl glyoxylate in toluene was distilled prior to use then its concentration was measured by ¹H NMR. Cyclohexanecarboxaldehyde, ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate and ethyl acrylate were also freshly distilled prior to use. Benzophenone was recrystallised from EtOH then dried over P₂O₅. Other purchased reagents were used without purification.

Preparation of SmI₂ 1M solutions: Distilled THF (50 mL) was added to carefully deoxygenated powder of samarium (4 g). The suspension was frozen at 0 °C then pure iodine (5 g) and distilled THF were added. The mixture was stirred until the typical blue color appeared.

Purification: Product purification by gravity column chromatography was performed using Silica Gel 60 (70-230 mesh).

Analysis:

Melting points were obtained on a Büchi B35 apparatus and are uncorrected.

Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter.

Infrared (IR) spectra were recorded on a Fourier Transform infrared spectrometer (FTIR, Nicolet Impact-400) as neat films or as a thin film of a DCM solution of the compound on sodium chloride discs, or as KBr suspensions. The data are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}) and are assigned as following: br (broad), s (strong), m (medium), w (weak).

Mass spectra (MS) were recorded on an ESI spectrometer (Brücker Esquire 3000 plus).

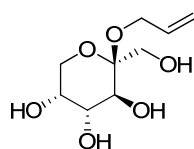
^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on either a Brücker Advance300 (^1H : 300MHz, ^{13}C : 75 MHz) or Advance400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) spectrometers. They were recorded in CDCl_3 (unless otherwise stated). Chemical shifts for ^1H spectra are values from tetramethylsilane in CDCl_3 (δ 0.00), HOD in D_2O (δ 4.78) or CH_3OH in CD_3OD (δ 3.31). Chemical shifts for ^{13}C spectra are values from CDCl_3 (δ 77.16) and CD_3OD (δ 49.00). ^1H NMR spectra are reported as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (br: broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quadruplet; m: multiplet), coupling constants (Hz) and integration. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and ^{13}C mult experiments.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris on Thermoquest Orbitrap spectrometer (ESI).

Elemental analyses were performed at the Service d'Analyse Elementaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

Experimental part for chapter III

1. Preparation of nitrone 201

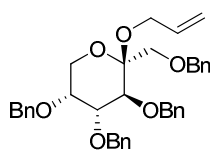


Allyl β-D-fructopyranoside (204)

Acetyl chloride (0.79 mL, 11.1 mmol) was added dropwise to allylic alcohol (49.30 mL, 721.6 mmol). D-fructose (10.00 g, 55.5 mmol) was added. The mixture was stirred 18 h at room temperature, then filtered. The solid was rinsed with cold EtOH then cold Et₂O. Crystallization in a EtOH/ammoniac mixture afforded allyl β-D-fructopyranoside **204** (2.71 g, 22%) as a beige powder that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁵⁵

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.64-4.15 (m, 9H, ^{1'}CH₂ + ¹CH₂ + ³CH + ⁴CH + ⁵CH + ⁶CH₂), 5.12 (ddd, *J* = 1.6, 3.3, 10.5 Hz, 1H, ^{3'a}CH₂), 5.31 (ddd, *J* = 1.8, 3.6, 17.2 Hz, 1H, ^{3'b}CH₂), 5.88-6.01 (m, 1H, ^{2'}CH);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ: 62.9, 63.5 and 65.3 (CH₂, ^{1'}CH₂ + ¹CH₂ + ⁶CH₂), 70.5, 71.0 and 71.5 (CH, ³CH + ⁴CH + ⁵CH), 102.0 (C_q, ²C), 116.1 (CH₂, ^{3'}CH₂), 136.4 (CH, ^{2'}CH).

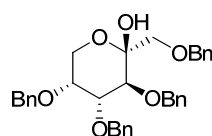


Allyl 1,3,4,5-tetra-O-benzyl β-D-fructopyranoside (205)

Sodium hydride (4.36 g of a 60% suspension in oil, 108.8 mmol) was washed three times with pentane (30 mL), then 18 mL of THF was added. A solution of **204** (2.99 g, 13.6 mmol) in DMF (60 mL) was added to the suspension of NaH at 0 °C. The suspension was stirred for 1 h at room temperature, then tetrabutylammonium iodide (250 mg, 0.7 mmol) and benzyl bromide (13 mL, 108.8 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred 20 h at room temperature. After addition of methanol (10 mL) and water (10 mL), the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O (100 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ then concentrated to give a residue which upon column

chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 5:1 to 1:1), afforded **205** (7.39 g, 93%) as a sticky oil, that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁵⁶

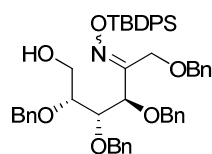
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 61.2 (CH₂, ⁶CH₂), 62.2 (CH₂, ^{1'}CH₂), 70.2 (CH₂, ¹CH₂), 71.1, 72.2, 73.4 and 75.4 (CH₂, OCH₂Ph), 73.7 (CH, ⁵CH), 76.2 (CH, ⁴CH), 78.8 (CH, ³CH), 101.9 (C_q, ²C), 116.1 (CH₂, ^{3'}CH₂), 127.2-128.2 (CH, CH_{ar}), 135.1 (CH, ^{2'}CH), 138.0, 138.5, 138.6 and 138.9 (C_q, C_{ar}).



1,3,4,5-tetra-O-benzyl β-D-fructopyranoside (**203**)

A solution of **205** (4.60 g, 7.9 mmol) in dioxane (12 mL) and 2 N aqueous HCl (13.20 mL) was heated at 85 °C for 16 h. After cooling, the mixture was neutralised with 1 M aqueous NaOH. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt (50 mL). The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to afford **203** (4.13 g, 96%), that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁵⁹

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 57.3 (CH₂, ^{6α}CH₂), 60.8 (CH₂, ^{6β}CH₂), 71.9 (CH, ⁵CH), 71.2, 72.1, 73.2, 73.7 and 75.4 (CH₂, OCH₂Ph), 75.7 (CH, ⁴CH), 78.9 (CH, ³CH), 97.7 (C_q, ^{2α}C), 98.1 (C_q, ^{2β}C), 127.5-128.3 (CH, CH_{ar}), 137.5, 138.1 and 138.3 (C_q, C_{ar}).



1,3,4,5-tetra-O-benzyl D-fructose O-tert-butyldiphenylsilyloxime (**206**)

O-tert-butyldiphenylsilylhydroxylamine¹⁵⁹ (4.67 g, 17.2 mmol) and pyridinium *para*-toluenesulfonate (144 mg, 0.6 mmol) were added to a solution of **203** (3.10 g, 5.73 mmol) in dry toluene (50 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature in a Dean-Stark apparatus for 12 h. The mixture was then cooled and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O (100 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue,

which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 9:1 to 3:1) yielded the oxime **206** (4.21 g, 92%, *E:Z* = 60:40) as an oil.

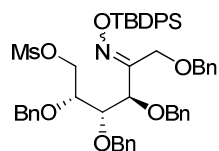
MS (ESI) m/z 816 $[M+Na]^+$;

IR (neat) ν 3487 (br), 3066 (m), 3026 (m), 2927 (s), 2855 (s), 1455 (m), 1424 (m), 1209 (m), 1121 (s), 1070 (s);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.11 and 1.14 (2 s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.45 (q, J = 4.2 Hz, 0.6H, ^{5E}CH), 3.57-3.71 (m, 1.6H, $^{5Z}CH + ^{6E}CH_2$), 3.84 (qd, J = 3.5, 12.1 Hz, 0.8H, $^{6Z}CH_2$), 4.14-4.80 (m, 12H, $^1CH_2 + ^4CH + OCH_2Ph$), 5.38 (d, J = 4.9 Hz, 0.4H, ^{3Z}CH), 7.15-7.27 (m, 26H, CH_{ar}), 7.31-7.66 (m, 4H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 19.5 (C_q , $C(CH_3)_3$), 27.3 (CH_3 , $C(CH_3)_3$), 60.7 and 60.9 (CH_2 , 6CH_2), 63.1 and 67.7 (CH_2 , 1CH_2), 74.7 (CH , 3CH), 71.2, 71.4, 71.8, 72.5, 73.3, 74.1 and 75.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 79.1 (CH , 5CH), 80.7 and 81.8 (CH , 4CH), 127.6-128.5 (CH , CH_{ar}), 129.9 (CH , CH_{ar}), 133.3 and 133.4 (C_q , C_{ar}), 135.7 and 135.8 (CH , CH_{ar}), 137.8, 138.1 and 138.7 (C_q , C_{ar}), 160.9 (C_q , ^{2E}C), 162.6 (C_q , ^{2Z}C);

Anal. Calcd for $C_{50}H_{55}NO_6Si$: C, 75.63; H, 6.99; N, 1.77. Found: C, 75.34; H, 7.12; N, 1.57.



1,3,4,5-tetra-*O*-benzyl-6-*O*-methanesulfonyl-D-fructose *O*-*tert*-butyldiphenylsilyloxime (**202**)

To a solution of oxime **206** (9.28 g, 11.7 mmol) in DCM (50 mL) placed at 0 °C, were added successively triethylamine (1.77 mL, 17.5 mmol) and mesyl chloride (1.6 mL, 14.0 mmol). The solution was stirred 19 h at room temperature, and water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt (100 mL), washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 6:1 to 1:1) yielded **202** (9.60 g, 94%, *E:Z* = 60:40) as a pale yellow oil.

MS (ESI) m/z 872 $[M+H]^+$;

IR (neat) ν 3063 (m), 3033 (m), 2929 (s), 2855 (s), 1450 (m), 1354 (s), 1172 (s), 1111 (s), 738 (s), 691 (s);

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.12 and 1.15 (2s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.65 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.69-3.73 (m, 0.6H, 5E CH), 3.87 (br dt, $J = 2.0, 5.4$ Hz, 0.4H, 5Z CH), 4.15-4.66 (m, 13H, $^{1aE}CH_2 + ^{1Z}CH_2 + ^{3E}CH + ^4CH + ^6CH_2 + OCH_2Ph$), 4.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 0.6H, $^{1bE}CH_2$), 5.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.4H, ^{3Z}CH), 7.12-7.40 (m, 26H, CH_{ar}), 7.66-7.72 (m, 4H, CH_{ar});

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 19.5 and 19.6 (C_q , $C(CH_3)_3$), 27.3 and 27.4 (CH_3 , $C(CH_3)_3$), 37.2 and 37.4 (CH_3 , SO_2CH_3), 63.6 (CH_2 , $^{1E}CH_2$), 67.7 (CH_2 , $^{1Z}CH_2$), 69.2 and 69.4 (CH_2 , 6CH_2), 72.0 (CH, 4E or Z CH), 74.1 (CH, 3E or Z CH), 71.9, 72.1, 72.5, 73.5, 74.5, 75.2, 75.4 and 79.1 (CH_2 , OCH_2Ph), 77.4 and 77.9 (CH, 5CH), 79.2 (CH, 3E or Z CH), 80.7 (CH, 4E or Z CH), 127.6-128.5 (CH, CH_{ar}), 130.0 (CH, CH_{ar}), 133.2 and 133.4 (C_q , C_{ar}), 135.7 and 135.8 (CH, CH_{ar}), 137.6-138.4 (C_q , C_{ar}), 161.0 (C_q , ^{2E}C), 162.7 (C_q , ^{2Z}C);

Anal. Calcd for $C_{51}H_{57}NO_8SSi$: C, 70.24; H, 6.59; N, 1.61. Found: C, 70.02; H, 6.78; N, 1.48.



To a solution of mesylates **202** (6.71 g, 7.7 mmol) in distilled THF (250 mL) was added, at 0 °C, TBAF on silica gel¹⁶⁰ (15.4 g, 15.40 mmol). The reaction was stirred at room temperature during 14 h. The mixture was filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the obtained residue by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt/MeOH : 3:1:0 to 0:8:1) afforded pure nitron **201** (2.32 g, 55%) as a yellow oil and oxime **Z-207** (1.80 g, 37%) as a pale yellow oil.

(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (201)

$[\alpha]_D^{20} = -60.0$ (c 1.00, $CHCl_3$);

MS (ESI) m/z 538 $[M+H]^+$;

IR ν (neat) 3414 (br), 3062 (m), 3033 (m), 2919 (m), 2865 (m), 1599 (m), 1456 (s), 1202 (s), 1112 (s), 1055 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.79-3.81 (m, 1H, ^3CH), 3.87-3.97 (m, 1H, $^6\text{aCH}_2$), 4.05-4.17 (m, 2H, $^5\text{CH} + ^6\text{bCH}_2$), 4.40-4.72 (m, 11H, $^1\text{CH}_2 + ^4\text{CH} + \text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.09-7.13 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23-7.36 (m, 18H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 58.4 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 66.7 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 70.9 (CH , ^5CH), 72.2 (CH , ^3CH), 72.6 (CH , ^4CH), 71.8, 72.8, 73.5 and 73.6 (CH_2 , OCH_2Ph), 127.9-128.7 (CH , CH_{ar}), 137.5, 137.6 and 137.9 (C_q , C_{ar}), 144.5 (C_q , ^2C);

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_5$: C, 75.96; H, 6.57; N, 2.61; Found: C, 75.71; H, 6.60; N, 2.74.

(3R,4R,5R)-3,4,5-tri-O-benzyl-6-O-methanesulfonyl-D-fructose oxime (Z-207)

$[\alpha]_D^{20} = -32.5$ (c 0.2, CHCl_3);

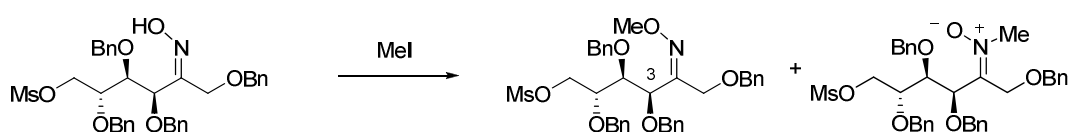
MS (ESI) m/z 634 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 656 $[\text{M}+\text{Na}^+]$;

IR (neat) ν 3345 (br), 3028 (m), 2929 (m), 2872 (m), 1497 (m), 1454 (s), 1350 (s), 1181 (s), 1072 (s), 699 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.81 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.79-3.83 (m, 1H, ^5CH), 4.14-4.69 (m, 13H, $^1\text{CH}_2 + ^4\text{CH} + ^6\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, ^3CH), 7.17-7.30 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 37.4 (CH_3 , SO_2CH_3), 68.0 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 70.1 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 72.2, 73.3, 73.6 and 75.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 74.8 (CH , ^3CH), 77.8 (CH , ^5CH), 79.1 (CH , ^4CH), 127.8-128.5 (CH , CH_{ar}), 137.3, 137.5, 137.8 and 137.9 (C_q , C_{ar}), 157.2 (C_q , ^2C);

Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{S}$: C, 66.34; H, 6.21; N, 2.22. Found: C, 66.51; H, 6.43; N, 2.16.



To a solution of Z-207 (60 mg, 0.1 mmol) in dry acetone (2 mL), Cs_2CO_3 (30 mg, 0.1 mmol) and methyl iodide (24 μL , 0.4 mmol) were added. The suspension was stirred at the reflux temperature for 3 h. Methyl iodide (10 μL , 0.2 mmol) was added and the suspension was stirred at room temperature for 11 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was diluted in AcOEt and the solution was washed with water, 1N HCl then brine. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel

(pentane/AcOEt: 3:1 to 0:1) yielded the oxime **Z-208** (26 mg, 42%) and the nitrone **209** (22 mg, 35%).

(3R,4R,5R)-3,4,5-tri-O-benzyl-6-O-methanesulfonyl-D-fructose O-methyloxime (Z-208)

MS (ESI) m/z 648 $[M+H]^+$, 670 $[M+Na]^+$;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.83 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.73-3.76 (m, 1H, 5CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.10-4.70 (m, 13H, $^1CH_2 + ^4CH + ^6CH_2 + OCH_2Ph$), 4.94 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, 3CH), 7.16-7.37 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 37.3 (CH_3 , SO_2CH_3), 62.5 (CH_3 , OCH_3), 67.9 (CH_2 , 1CH_2), 70.7, 72.1, 73.3 and 75.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.6 (CH_2 , 6CH_2), 75.2 (CH , 3CH), 78.0 (CH , 5CH), 79.4 (CH , 4CH), 127.8-128.7 (CH , CH_{ar}), 137.6, 137.7, 138.0 and 138.2 (C_q , C_{ar}), 156.1 (C_q , 2C).

Anal. Calcd for $C_{36}H_{41}NO_8S$: C, 66.75; H, 6.38; N, 2.17. Found: C, 66.91; H, 6.80; N, 1.93.

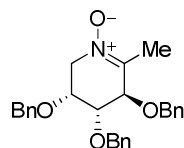
A clear correlation appeared between 1H of the O-methyl oxime group ($\delta = 3.92$ ppm) and 3CH ($\delta = 4.94$ ppm) in a 2D nOe experiment (400 MHz, mixing time: 300 ms).

(Z)-N-((3R,4R,5R)-1,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)-6-(methylsulfonyloxy)hexan-2-ylidene)methanamine oxide (209)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.90 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $^{1a}CH_2$), 3.86 (td, $J = 2.7$ and 7.3 Hz, 1H, 5CH), 4.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $^{1b}CH_2$), 4.19 (dd, $J = 5.0$ and 7.1 Hz, 1H, 4CH), 4.33-4.69 (m, 9H, $^{6a}CH_2 + OCH_2Ph$), 4.76 (dd, $J = 2.8$ and 15.2 Hz, 1H, $^{6b}CH_2$), 5.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 3CH), 7.18-7.32 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 37.6 (CH_3 , SO_2CH_3), 49.3 (CH_3 , OCH_3), 63.4 (CH_2 , 1CH_2), 70.1 (CH_2 , 6CH_2), 72.4, 73.5, 73.6 and 75.1 (CH_2 , OCH_2Ph), 77.1 (CH , 3CH), 77.4 (CH , 4CH), 78.2 (CH , 5CH), 127.8-128.7 (CH , CH_{ar}), 137.0, 137.5 and 137.8 (C_q , C_{ar}), 146.2 (C_q , 2C).

2. Preparation of nitrones 220 and 223



(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-methyl-piperidine 1-oxide (220)

To a solution of carefully deoxygenated nitron **201** (50 mg, 0.1 mmol) in THF/H₂O (1:1, 0.6 mL) a 0.1 M solution of SmI₂ (2.00 mL, 0.2 mmol) was added at 0 °C under argon. The temperature was allowed to reach the room temperature in a period of 3.5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (2 mL) were then added. The phases were separated then the aqueous phase was extracted two times with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 3:1, 1:1 then AcOEt/MeOH: 1:0 then 8:1) yielded **220** (34 mg, 81%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -54$ (c 1.00, CHCl₃);

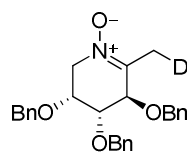
MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺;

IR ν (neat) 3422 (br), 3029 (m), 2869 (m), 1612 (m), 1446 (s), 1198 (s), 1071 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 3H, ¹CH₃), 3.86 (dd, $J = 1.9$ and 4.6 Hz, 1H, ⁴CH), 3.94 (br d, $J = 17$ Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 4.03-4.16 (m, 3H, ³CH + ⁵CH + ^{6b}CH₂), 4.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52-4.66 (m, 4H, OCH₂Ph), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.21-7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.38 (m, 13H, CH_{ar});

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.0 (CH₃, ¹CH₃), 58.8 (CH₂, ⁶CH₂), 71.0 (CH, ⁵CH), 71.9, 72.7 and 73.9 (CH₂, OCH₂Ph), 74.1 (CH, ⁴CH), 76.8 (CH, ³CH), 127.9-128.7 (CH, CH_{ar}), 137.2, 137.5 and 137.8 (C_q, C_{ar}), 143.5 (C_q, ²C);

Anal. Calcd for C₂₇H₂₉NO₄: C, 75.16; H, 6.78; N, 3.25; Found: C, 74.89; H, 6.80; N, 3.14.



(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-monodeuteriomethyl-piperidine 1-oxide (223)

Nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) was coevaporated three times with toluene (1 mL) at 35 °C and was carefully deoxygenated. To a dry solution of deoxygenated nitrone **1** in THF/D₂O (1:1, 0.6 mL) a 0.1 M solution of SmI₂ (2.00 mL, 0.2 mmol) was added at 0 °C under argon. The temperature was allowed to reach the room temperature in a period of 3.5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (2 mL) were then added. The phases were separated then the aqueous phase was extracted two times with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (AcOEt/MeOH: 1:0 then 8:1) yielded **223** (34 mg, 81%) as a beige oil.

$[\alpha]_D^{20} = -55$ (*c* 0.74, CHCl₃);

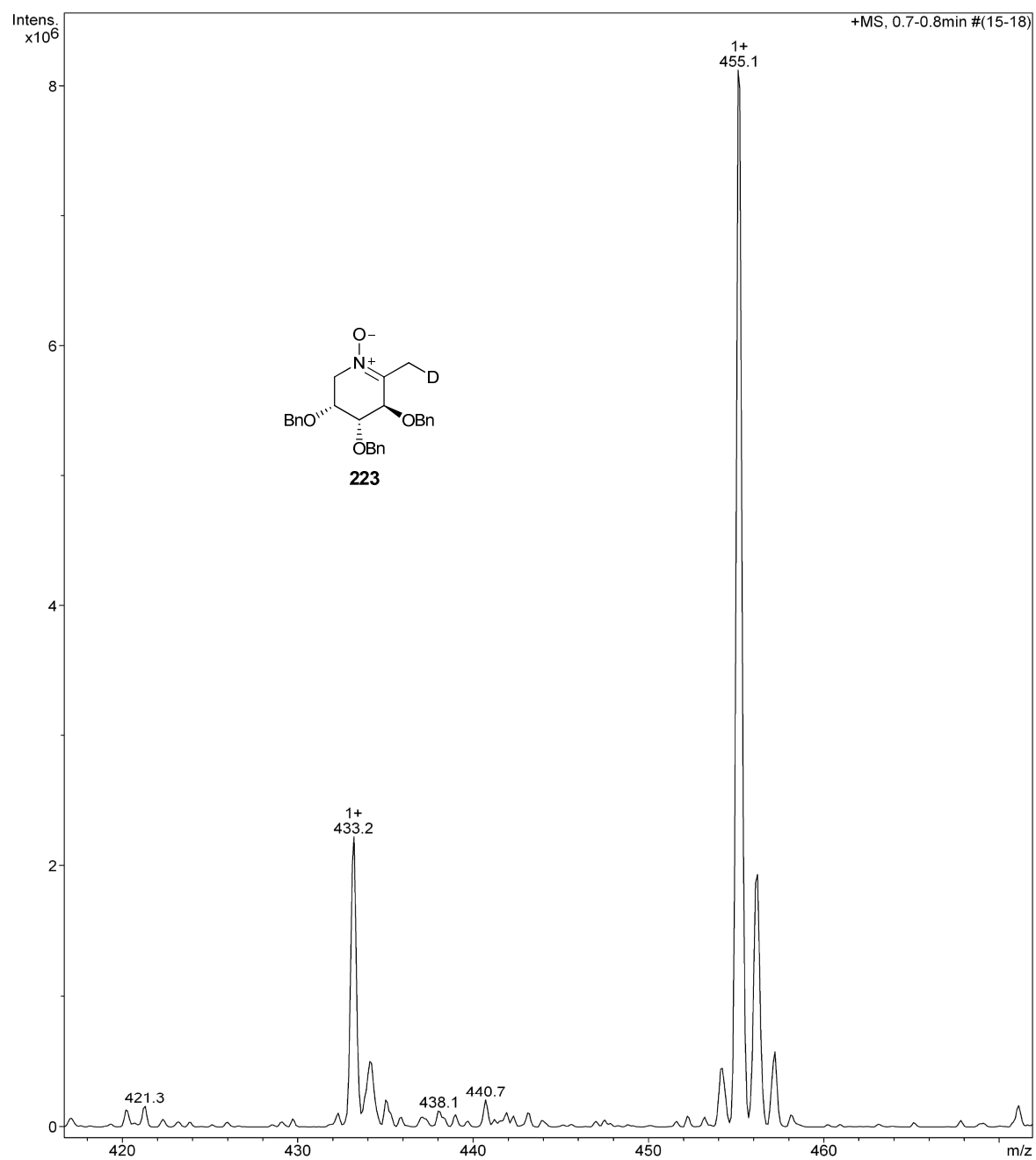
MS (ESI) *m/z* 455 [M+Na]⁺ (Figure 52);

IR *v* (neat) 3033 (m), 2894 (m), 2868 (m), 1606 (m), 1497 (m), 1454 (s), 1194 (m), 1120 (s), 1090 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 2H, ¹CH₂D), 3.86 (dd, *J* = 1.9 and 4.6 Hz, 1H, ⁴CH), 3.94 (br d, *J* = 19 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 4.02-4.16 (m, 3H, ³CH + ⁵CH + ^{6b}CH₂), 4.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55-4.64 (m, 4H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.21-7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27-7.38 (m, 13H, CH_{ar});

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 15.7 (t, CH₂D, ¹CH₂D), 58.9 (CH₂, ⁶CH₂), 71.1 (CH, ⁵CH), 72.0, 72.7 and 73.9 (CH₂, OCH₂Ph), 74.1 (CH, ⁴CH), 76.9 (CH, ³CH), 127.9-128.7 (CH, CH_{ar}), 137.3, 137.5 and 137.8 (C_q, C_{ar}), 143.0 (C_q, ²C).

Generic Display Report (all)



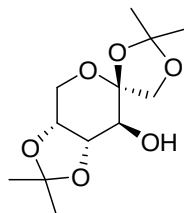
Bruker Daltonics DataAnalysis 3.3

printed: 4/6/2009 3:59:04 PM

Page 1 of 1

Figure 52

3. Preparation of nitrone 234



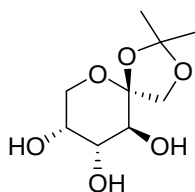
1,2,4,5-di-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose (239)

2,2-dimethoxypropane (2.50 mL, 20.0 mmol) was added at 0 °C to a solution of D-fructose (6.00 g, 33.3 mmol) in acetone (110 mL). The mixture was stirred 15 min at 0 °C then HClO_4 (70% in water, 2.33 mL, 16.28 mmol) was added. The mixture was stirred 6 h at 0 °C then NH_4OH (28% in water, 1.60 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. A beige sticky oil was obtained then dissolved in DCM (70 mL). The organic solution was washed twice with brine (30 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 then concentrated under vacuum to afford a sticky oil. A pure white powder (4.51 g, 17.3 mmol, 52%) was obtained after recrystallisation from hexane (50 mL). This powder exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁷²

IR ν 3457 (br), 3056 (m), 2985 (s), 2938 (s), 1455 (s), 1367 (s);

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.60-4.19 (m, 8H, $^1\text{CH}_2 + ^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^5\text{CH} + ^6\text{CH}_2 + \text{OH}$);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 26.4, 26.6 and 28.1 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.9 and 70.5 (CH_2 , $^1\text{CH}_2 + ^6\text{CH}_2$), 72.5, 73.5 and 77.4 (CH , $^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^5\text{CH}$), 104.7 (C_q , ^2C), 109.6 and 112.0 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).



1,2-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose (240)

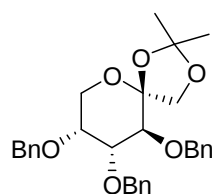
1,2,4,5-di-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose (239) (1.21 g, 4.6 mmol) was dissolved in AcOH (75% in water, 18 mL). The solution was stirred during 4 h at 45 °C. The mixture was concentrated under vacuum to give syrup. Dissolution in MeOH, treatment with a DOWEX

1X8 (OH⁻ form) until pH 9 then filtration gave a residue, which upon column chromatography over silica gel (DCM/MeOH: 9:1 to 7:3) yielded **240** (1.02 g, 98%) as a white powder that exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.¹⁷⁴

mp 118-119 °C, Lit.¹⁷⁴ mp 122-123 °C;

IR ν 3397 (br), 2924 (m), 1385 (m), 1221 (m), 1178 (m), 1081 (s);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.4 and 26.5 (CH₃, C(CH₃)₂), 64.2 (CH₂, ⁶CH₂), 69.1 (CH, ⁵CH), 69.4 (CH, ³CH), 72.1 (CH₂, ¹CH₂), 72.2 (CH, ⁴CH), 105.9 (C_q, ²C), 112.1 (C_q, C(CH₃)₂).



3,4,5-tri-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose (**241**)

THF (25 mL) was added to sodium hydride (5.98 g of a 60% suspension in oil, 149.7 mmol). A solution of **240** (5.52 g, 25.0 mmol) in DMF (86 mL) was added to the suspension of NaH at 0 °C. The suspension was stirred for 15 min at room temperature, then tetrabutylammonium iodide (cat.) and benzyl bromide (17.80 mL, 149.7 mmol) were added. The mixture was stirred 9 h at room temperature. After addition of methanol (30 mL) and water (30 mL), the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ then concentrated to give a residue which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 1:0 to 0:1), afforded **241** (9.52 g, 77%) as a white powder, that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁷⁴

mp 74-75 °C; Lit.¹⁷⁴ 81-82 °C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -103.2 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); Lit.²⁵⁴ **$[\alpha]_D$** = -98.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

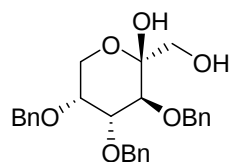
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.72-3.83 (m, 3H, ⁵CH + ⁶CH₂), 3.88-4.01 (m, 4H, ¹CH₂ + ³CH + ⁴CH), 4.58-4.77 (m, 5H, OCH₂Ph), 5.03 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 7.23-7.40 (m, 15H, CH_{ar});

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.3 and 27.2 (CH₃, C(CH₃)₂), 61.5 (CH₂, ⁶CH₂), 71.7 (CH₂, OCH₂Ph), 72.0 (CH₂, ¹CH₂), 73.6 (CH, ⁵CH), 75.4 (CH, ³CH), 80.3 (CH, ⁴CH), 72.1 and 75.5

²⁵⁴ Benito, J. M.; Rubio, E.; Gómez-García, M.; Mellet, C. O.; García Fernández, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5899.

(CH₂, OCH₂Ph), 106.0 (C_q, ²C), 111.9 (C_q, C(CH₃)₂), 127.6-128.5 (CH, CH_{ar}), 138.4, 138.6 and 138.7 (C_q, C_{ar});

Anal. Calcd for C₃₀H₃₄O₆: C, 73.45; H, 6.99. Found: C, 72.99; H, 7.11.



3,4,5-tri-O-benzyl-β-D-fructopyranose (**242**)

3,4,5-tri-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose (**241**) (9.5 g, 19.3 mmol) was dissolved in AcOH (80% in water, 193 mL). The solution was stirred during 1 h at 110 °C. The mixture was concentrated under vacuum then coevaporated four times with cyclohexane (200 mL) to give a syrup which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt 6:1 to 0:1) yielded **242** (7.21 g, 83%, α:β = 1:2) as a white powder that exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.¹⁷⁴

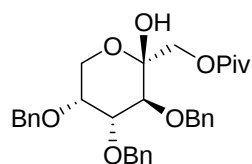
mp 73-74 °C;

[α]_D²⁰ = -36.0 (c 1.0, CHCl₃), Lit.¹⁷⁴ (for α:β = 1:4) [α]_D = -40.2 (c 1.0, CHCl₃);

MS (ESI) *m/z* 473 [M+Na⁺];

IR ν 3440 (br), 3028 (m), 2924 (m), 2877 (m), 1497 (m), 1454 (s), 1359 (m), 1202 (m), 1124 (s), 1090 (s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 57.8 and 61.3 (CH₂, ^{6α+β}CH₂), 64.9 and 66.1 (CH₂, ^{1α+β}CH₂), 71.6 (CH₂, OCH₂Ph), 71.8 (CH₂, OCH₂Ph), 71.8 and 73.3 (CH, ^{5α+β}CH), 73.5 (CH₂, OCH₂Ph), 74.3 (CH₂, OCH₂Ph), 74.3 and 75.8 (CH, ^{3α+β}CH), 74.6 and 79.2 (CH, ^{4α+β}CH), 75.7 (CH₂, OCH₂Ph), 97.3 and 98.0 (C_q, ^{2α+β}C), 127.8-128.7 (CH, CH_{ar}), 137.1, 137.5, 138.1, 138.3 and 138.4 (C_q, C_{ar}).



1-O-pivaloyl-3,4,5-tri-O-benzyl- β -D-fructopyranose (**244**)

3,4,5-tri-O-benzyl- β -D-fructopyranose (**242**) (1.85 g, 4.1 mmol) was dissolved in pyridine (19 mL) and freshly distilled pivaloyl chloride (0.61 mL, 4.9 mmol) was added. The solution was stirred during 18 h at room temperature. The mixture was concentrated under vacuum then DCM (200 mL) was added. The organic phase was washed with a 5% aqueous HCl solution (100 mL) then water (300 mL) and with a 5% NaHCO₃ aqueous solution (100 mL). It was then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a syrup which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt 6:1 to 0:1) yielded **244** (1.85 g, 84%, α : β = 2:3) as a white solid.

mp 102-103 °C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -40 (*c* 1.0, CHCl₃);

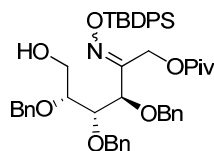
MS (ESI) *m/z* 557 [M+Na⁺];

IR ν 3427 (br), 3027 (w), 2966 (m), 2926 (m), 2866 (m), 1728 (s), 1449 (m), 1284 (m) 1154 (s), 1090 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 and 1.21 (2s, 9H, C(CH₃)₃), 3.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.38H, ^{3 α} CH), 3.72-3.80 (m, 1.75H, ^{5 β} CH + ^{6a β} CH₂ + ^{6aa}CH₂), 3.86-3.93 (m, 2H, ⁴CH + ^{5 α} CH + ^{6b β} CH₂), 3.98-4.11 (m, 2H, ^{1a}CH₂ + ^{3 β} CH + ^{6ba}CH₂), 4.17-4.24 (m, 1H, ^{1b}CH₂), 4.32 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.38H, OCH₂Ph), 4.43-4.68 (m, 4.24H, OCH₂Ph), 4.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.62H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.38H, OCH₂Ph), 5.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.62H, OCH₂Ph), 7.13-7.15 (m, 0.8H, CH_{ar}), 7.25-7.40 (m, 14.5H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 27.2 and 27.3 (CH₃, C(CH₃)₃), 38.8 and 38.9 (C_q, C(CH₃)₃), 57.6 (CH₂, ^{6 α} CH₂), 60.8 (CH₂, ^{6 β} CH₂), 65.1 (CH₂, ^{1 α} CH₂), 65.6 (CH₂, ^{1 β} CH₂), 71.6 (CH, ^{5 α} CH), 72.9 (CH, ^{5 β} CH), 75.2 (CH, ^{4 α} CH), 74.4 (CH, ^{3 α} CH), 75.6 (CH, ^{3 β} CH), 78.9 (CH, ^{4 β} CH), 71.1, 71.8, 71.9, 73.5, 74.6 and 75.8 (CH₂, OCH₂Ph), 96.5 (C_q, ^{2 α} C), 97.3 (C_q, ^{2 β} C), 127.7-128.8 (CH, CH_{ar}), 137.2, 137.5, 138.0, 138.2, 138.3 and 138.4 (C_q, C_{ar}), 177.7 and 178.2 (C_q, COC(CH₃)₃);

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₈O₇: C, 71.89; H, 7.17. Found: C, 71.63; H, 7.28.



1-O-pivaloyl-3,4,5-tetra-O-benzyl D-fructose O-tert-butyldiphenylsilyloxime (**245**)

O-tert-butyldiphenylsilyl hydroxylamine (254 mg, 0.9 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (9 mg, 30% mol) were added to a solution of **244** (100 mg, 0.2 mmol) in dry toluene (3 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature in a Dean-Stark apparatus for 20 h. The mixture was then cooled and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et₂O (5 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 9:1 to 1:1) yielded the oxime **245** (109 mg, 75%, *E:Z* = 60:40) as an oil.

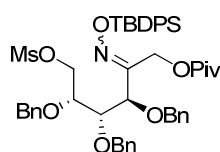
MS (ESI) *m/z* 788 [M+H⁺];

IR ν 3562 (br), 3419 (m), 3067 (w), 3024 (w), 2959 (m), 2933 (m), 2855 (m), 1732 (s), 1454 (m), 1389 (m), 1194 (s), 1146 (s), 1107 (s), 1064 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.03, 1.04 and 1.07 (3s, 15H, C(CH₃)₃ + CO(CH₃)₃), 1.89 (dd, *J* = 3.0 Hz and 9.0 Hz, 0.4H, OH), 2.02-2.06 (m, 0.6H, OH), 3.24-3.28 (m, 0.6H, ^{5E}CH), 3.52-3.72 (m, 2H, ^{6aZ}CH₂ + ^{6E}CH₂ + ^{5Z}CH), 3.78-3.83 (m, 0.4H, ^{6bZ}CH₂), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.6H, ^{4E}CH), 4.07-4.76 (m, 8H, ^{4Z}CH + ^{3E}CH + ^{1aE}CH₂ + ^{1aZ}CH₂ + OCH₂Ph), 4.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.4H, ^{1bZ}CH₂), 5.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.6H, ^{1bE}CH₂), 5.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.4H, ^{3Z}CH), 7.09-7.35 (m, 21H, CH_{ar}), 7.58-7.62 (m, 4H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.5 (C_q, C(CH₃)₃), 27.1, 27.2, 27.3 and 27.4 (SiC(CH₃)₃), 38.9 (C_q, COC(CH₃)₃), 57.7 (CH₂, ^{1E}CH₂), 60.0 (CH₂, ^{6Z}CH₂), 60.3 (CH₂, ^{6E}CH₂), 61.5 (CH₂, ^{1Z}CH₂), 74.4 (CH, ^{3Z}CH), 78.7 (CH, ^{5Z}CH), 79.0 (CH, ^{5E}CH), 79.3 (CH, ^{4Z}CH), 80.4 (CH, ^{4E}CH), 82.2 (CH, ^{3E}CH), 71.2, 71.5, 71.7, 73.3, 75.6 and 75.7 (CH₂, OCH₂Ph), 127.5-130.0 (CH, CH_{ar}), 133.0, 133.2 and 133.3 (C_q, C_{ar}), 133.4 (CH, CH_{ar}), 135.7-138.2 (C_q, C_{ar}), 159.3 (C_q, ^{2E}C), 161.2 (C_q, ^{2Z}C), 177.7 (C_q, ^ZC=O), 178.0 (C_q, ^EC=O);

Anal. Calcd for C₄₈H₅₇NO₇Si: C, 73.16; H, 7.30; N, 1.78. Found: C, 73.02; H, 7.71; N, 1.51.



1-O-pivaloyl-3,4,5-tetra-O-benzyl-6-O-methanesulfonyl-D-fructose
butyldiphenylsilyloxime (246)
O-tert-

To a solution of oxime **245** (1.79 g, 2.3 mmol) in DCM (10 mL) placed at 0 °C, were added successively triethylamine (0.47 mL, 3.4 mmol) and mesyl chloride (0.21 mL, 2.7 mmol). The solution was stirred 18 h at room temperature, and water (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt (50 mL). The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 6:1 to 3:1) yielded **246** (1.75 g, 89%, *E:Z* = 75:25) as a pale yellow oil.

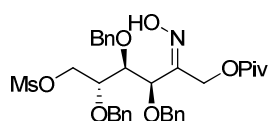
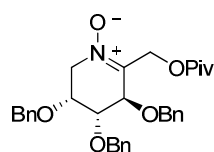
MS (ESI) *m/z* 888 [M+Na⁺];

IR ν 3426 (w), 3066 (w), 3029 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2853 (m), 1730 (s), 1452 (m), 1358 (s), 1173 (s), 1108 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.04, 1.05 and 1.08 (3s, 15H, C(CH₃)₃ + CO(CH₃)), 2.64 (s, 0.75H, *Z* SO₂CH₃), 2.68 (s, 2.25H, *E* SO₂CH₃), 3.48-3.52 (m, 0.75H, ^{5E}CH), 3.79-3.83 (m, 0.25H, ^{5Z}CH), 3.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 0.75H, ^{4E}CH), 4.05-4.72 (m, 10H, ^{4E}CH + ^{3Z}CH + ^{6E}CH₂ + ^{1aE}CH₂ + ^{1aZ}CH₂ + OCH₂Ph), 4.98 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.25H, ^{1bZ}CH₂), 5.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.75H, ^{1bE}CH₂), 5.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.25H, ^{3E}CH), 7.04-7.40 (m, 20H, CH_{ar}), 7.59-7.64 (m, 4H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.5 (C_q, SiC(CH₃)₃), 27.1, 27.3 and 27.4 (CH₃, C(CH₃)₃), 37.4 (CH₃, *E* SO₂CH₃), 37.6 (CH₃, *Z* SO₂CH₃), 38.9 (C_q, COC(CH₃)₃), 57.8 (CH₂, ^{1E}CH₂), 61.4 (CH₂, ^{1Z}CH₂), 68.3 (CH₂, ^{6Z}CH₂), 68.6 (CH₂, ^{6E}CH₂), 74.3 (CH, ^{3Z}CH), 77.1 (CH, ^{5Z}CH), 77.7 (CH, ^{5E}CH), 78.5 (CH, ^{4Z}CH), 79.1 (CH, ^{4E}CH), 81.5 (CH, ^{3E}CH), 71.7, 72.1, 72.2, 75.3 and 75.5 (CH₂, OCH₂Ph), 127.8-128.7 (CH, CH_{ar}), 129.9-130.1 (CH, CH_{ar}), 132.9 and 133.2 (C_q, C_{ar}), 135.7-135.8 (CH, CH_{ar}), 137.4, 137.5, 137.9 (C_q, C_{ar}), 159.4 (C_q, ^{2E}C), 161.1 (C_q, ^{2Z}C), 177.9 (C_q, C=O);

Anal. Calcd for C₄₉H₅₉NO₉SSi: C, 67.95; H, 6.87; N, 1.62. Found: C, 67.68; H, 7.19; N, 1.64.



To a solution of mesylates **246** (1.73 g, 2.0 mmol) in distilled THF (50 mL) was added, at 0 °C, TBAF on silica gel (2.40 g, 2.40 mmol). The reaction was stirred at room temperature

during 14 h. The mixture was filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the obtained residue by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt : 3:1 then 1:1) afforded pure nitronone **234** (635 mg, 59%) as a yellow oil and oxime **Z-247** (376 mg, 30%) as a pale yellow oil.

(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(pivaloyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (234)

$[\alpha]_D^{20} = -82.0$ (c 1.0, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 532 [M+H]⁺;

IR v (neat) 3432 (w), 3059 (m), 3024 (m), 2972 (m), 2868 (m), 1727 (s), 1588 (m), 1450 (s), 1137 (s), 1094 (s), 1059 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.79-3.83 (m, 1H, ⁴CH), 3.84-3.93 (m, 1H, ^{6a}CH₂), 4.01-4.12 (m, 2H, ⁵CH + ^{6b}CH₂), 4.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ³CH), 4.37-4.52 (m, 5H, OCH₂Ph), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 5.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 7.08-7.10 (m, 2H, CH_{ar}), 7.18-7.30 (m, 13H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (CH₃, C(CH₃)₃), 39.0 (C_q, C(CH₃)₃), 59.2 (CH₂, ⁶CH₂), 59.7 (CH₂, ¹CH₂), 70.7 (CH, ⁵CH), 72.4 (CH, ⁴CH), 74.0 (CH, ³CH), 71.9, 72.8 and 73.7 (CH₂, OCH₂Ph), 127.8-128.7 (CH, CH_{ar}), 137.4, 137.5 and 137.8 (C_q, C_{ar}), 140.5 (C_q, ²C), 177.8 (C_q, C=O);

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₉NO₆: C, 72.03; H, 7.37; N, 2.63; Found: C, 72.07; H, 7.20; N, 2.16.

HRMS (ESI) Calcd. for C₃₂H₃₈NO₆ $m/z = 532.26936$ [M+H]⁺; Found $m/z = 532.26918$.

(3R,4R,5R)-1-O-pivaloyl-3,4,5-tri-O-benzyl-6-O-methanesulfonyl-D-fructose oxime (Z-247)

$[\alpha]_D^{20} = -12.2$ (c 1.0, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 650 [M+Na]⁺;

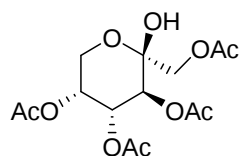
IR (neat) v 3393 (br), 3028 (m), 2968 (m), 2933 (m), 2868 (m), 1732 (s), 1450 (m), 1354 (s), 1172 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.87 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.82-3.86 (m, 1H, ⁵CH), 4.08 (dd, $J = 4.5$ and 6.5 Hz, 1H, ⁴CH), 4.32-4.41 (m, 3H, ^{6a}CH₂ + OCH₂Ph), 4.55-4.70 (m, 5H, ^{6b}CH₂ + OCH₂Ph), 4.78 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 4.92 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 5.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ³CH), 7.25-7.35 (m, 15H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 27.3 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.5 (CH_3 , SO_2CH_3), 38.9 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 69.3 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 74.5 (CH , ^3CH), 77.5 (CH , ^5CH), 78.6 (CH , ^4CH), 72.5, 73.4 and 75.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 127.9-128.6 (CH , CH_{ar}), 137.1, 137.5 and 137.7 (C_q , C_{ar}), 156.1 (C_q , ^2C), 178.1 (C_q , $\text{C}=\text{O}$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_9\text{S}$: C, 63.14; H, 6.59; N, 2.24. Found: C, 62.99; H, 6.86; N, 2.21.

4. Preparation of nitrone 235



1,3,4,5-tetra-O-acetyl- β -D-fructopyranoside (248)

Acetic anhydride (25.5 mL, 277.5 mmol) was added to a mixture of D-fructose (5.00 g, 27.8 mmol) and anhydrous zinc chloride (750 mg, 5.6 mmol). The mixture was stirred during 16 h at 0 °C then cooled at -20 °C during 15 h. The precipitate was filtered then rinsed with cold Et_2O to give **248** as a white powder (3.51 g, 36%) that exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.²⁵⁵ The mother liquor was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with DCM then the organic phases were dried, filtered and concentrated under vacuum to give an oil which crystallized at 4 °C. The crystals were washed with Et_2O . Filtration afforded **248** as a white powder (1.14 g, 12%) that exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.^{255,177}

mp 128-129 °C, Lit.¹⁷⁷ 128-129 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -84.0$ (c 1.5, CHCl_3), Lit.¹⁷⁷ $[\alpha]_D^{20} = -80.1$ (c 1.5, CHCl_3);

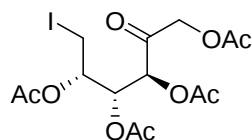
MS (ESI) m/z 371 $[\text{M}+\text{Na}^+]$;

IR ν 3422 (br), 2976 (w), 1744 (s), 1361 (w), 1229 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (s, 3H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 2.10 (s, 3H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 2.13 (s, 3H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 2.15 (s, 3H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 3.46 (br s, 1H, OH), 3.78 (dd, $J = 1.5$ and 13.0 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 4.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 4.15-4.27 (m, 2H, $^{1b}\text{CH}_2 + ^{6b}\text{CH}_2$), 5.32-5.38 (m, 3H, $^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^5\text{CH}$);

²⁵⁵ DeBruyn, A.; Anteunis, M.; Verhegge, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1974**, 83, 475.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.7, 20.8 and 21.1 (CH_3 , $\text{CO}(\underline{\text{CH}_3})$), 61.8 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 66.7 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 68.2, 68.4 and 69.2 (CH , $^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^5\text{CH}$), 96.4 (C_q , ^2C), 170.1, 170.2, 170.5 and 171.2 (C_q , $\underline{\text{CO}}(\text{CH}_3)$).



1,3,4,5-tetra-O-acetyl-6-deoxy-6-iodo-D-arabino-hex-2-ulose (251)

Imidazole (1.54 g, 22.7 mmol) and freshly distilled chlorodiphenylphosphine (2.4 mL, 13.4 mmol) were added to a solution of **248** (3.60 g, 10.3 mmol) in distilled toluene (80 mL). The mixture was stirred during 1 h at 60 °C then iodine (3.40 g, 13.42 mmol) was added and the mixture was stirred during 14 h at 60 °C. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 then iodine was added until a dark organic phase was obtained. The aqueous phase was extracted three times with toluene (80 mL) and the organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over MgSO_4 then concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/ AcOEt : 3:1 to 1:1) yielded **251** (2.62 g, 55%) as a yellow solid. The latter exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.^{255(a)}

mp 109-110 °C, Lit.^{255(a)} 110 °C;

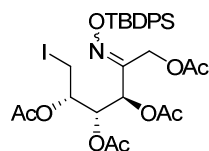
$[\alpha]_D^{20} = +32.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2), Lit.^{255(a)} $[\alpha]_D^{20} = +35.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

MS (ESI) m/z 481 $[\text{M}+\text{Na}^+]$;

IR ν 2937 (w), 1745 (s), 1424 (m), 1363 (s), 1211 (s), 1046 (m);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 6H, $\text{CO}(\underline{\text{CH}_3})$), 2.15 and 2.17 (2s, 6H, $\text{CO}(\underline{\text{CH}_3})$), 3.22 (dd, $J = 6.0$ and 11.5 Hz, 1H, $^6\text{aCH}_2$), 3.40 (dd, $J = 3.5$ and 11.5 Hz, 1H, $^6\text{bCH}_2$), 4.67 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, $^1\text{aCH}_2$), 4.85-4.97 (m, 2H, $^1\text{bCH}_2 + ^5\text{CH}$), 5.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ^3CH), 5.54 (dd, $J = 2.0$ and 8.5 Hz, 1H, ^4CH);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 3.7 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 20.5, 20.6, 20.7 and 21.0 (CH_3 , $\text{CO}(\underline{\text{CH}_3})$), 67.0 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 69.3 (CH , ^5CH), 71.5 (CH , ^3CH), 74.1 (CH , ^4CH), 169.4, 169.7, 169.8 and 170.1 (C_q , $\underline{\text{CO}}(\text{CH}_3)$), 197.9 (C_q , ^2C).



1,3,4,5-tetra-*O*-acetyl-6-deoxy-6-iodo-D-fructose *O*-*tert*-butyldiphenylsilyloxime (**252**)

O-*tert*-butyldiphenylsilyl hydroxylamine (177 mg, 0.7 mmol), MgSO_4 (300 mg) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (cat.) were added to a solution of **251** (100 mg, 0.2 mmol) in dry toluene (3 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature during 3.5 h. The mixture was concentrated under vacuum, dissolved in Et_2O (10 mL) then washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL). The aqueous phases were extracted twice with Et_2O (10 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/ AcOEt : 9:1 to 3:1) yielded the oxime **252** (134 mg, 86%, *Z*:*E* = 10:90) as a white powder.

mp 99-101 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +23$ (*c* 1.0, CHCl_3);

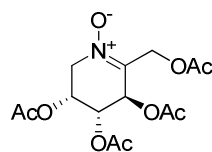
MS (ESI) *m/z* 734 [$\text{M} + \text{Na}^+$];

IR ν 2924 (w), 2855 (w), 1735 (s), 1424 (m), 1372 (m), 1215 (s), 1107 (w);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (s, 3H, COCH_3), 1.83 (s, 3H, COCH_3), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.20 (s, 3H, COCH_3), 3.22 (dd, $J = 6.0$ and 11.5 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 3.41 (dd, $J = 3.5$ and 11.5 Hz, 1H, $^{6b}\text{CH}_2$), 4.84-4.93 (m, 1H, ^5CH), 5.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 5.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 5.50 (dd, $J = 3.0$ and 7.5 Hz, 1H, ^4CH), 5.64 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, ^3CH), 7.33-7.44 (m, 6H, CH_{ar}), 7.58-7.63 (m, 4H, CH_{ar});

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 4.1 (CH_2 , $^{6b}\text{CH}_2$), 19.4 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.3, 20.4, 20.6 and 20.8 (CH_3 , $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 27.0 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.0 (CH_2 , $^{1b}\text{CH}_2$), 69.0 (CH , ^3CH), 69.3 (CH , ^5CH), 71.6 (CH , ^4CH), 127.7, 127.8, 129.8 and 129.9 (CH , CH_{ar}), 132.9 and 133.0 (C_q , C_{ar}), 135.5 and 135.6 (CH , CH_{ar}), 155.9 (C_q , ^2C), 169.3, 169.5 and 169.9 (C_q , $\text{C}=\text{O}$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{Si}$: C, 50.64; H, 5.39; N, 1.97. Found: C, 51.02; H, 5.39; N, 1.76.



(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(acetoxyoxy)-2-(acetoxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (235)

To a solution of oxime **252** (130 mg, 0.2 mmol) in distilled THF (5 mL) was added, at 0 °C, TBAF on silica gel (360 mg, 0.4 mmol). The reaction was stirred at room temperature during 14 h. The mixture was filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the obtained residue by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 1:1 then 0:1) afforded pure nitron **235** (56 mg, 90%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -7.2$ (*c* 1.0, CHCl₃);

MS (ESI) *m/z* 368 [M+Na⁺];

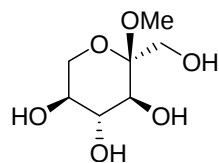
IR ν 3472 (br), 2950 (w), 2924 (m), 1747 (s), 1592 (w), 1435 (m), 1364 (m), 1208 (s), 1056 (m);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.06 (2s, 9H, COCH₃), 3.99 (dd, *J* = 7.0 and 15.5 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 4.17 (br dd, *J* = 4.0 and 16.0 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 4.88 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 5.15 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 5.23-5.30 (m, 1H, ⁴CH), 5.40-5.49 (m, 1H, ⁵CH), 5.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, ³CH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 20.5, 20.6 and 20.7 (CH₃, CO(CH₃)), 59.3 and 59.6 (CH₂, ¹CH₂ + ⁶CH₂), 64.7 (CH, ⁵CH), 65.5 (CH, ³CH), 67.2 (CH, ⁴CH), 139.0 (Cq, ²C), 169.1, 169.5, 169.6 and 170.1 (Cq, C=O);

Anal. Calcd for C₁₄H₁₉NO₉: C, 48.70; H, 5.55; N, 4.06. Found: C, 48.71; H, 5.97; N, 3.98.

5. Preparation of nitrone 236



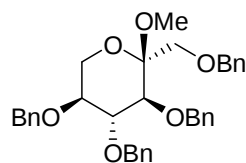
Methyl α -L-sorbopyranoside (253)

Acetyl chloride (0.15 mL, 2.1 mmol) was slowly added to MeOH (10 mL) at 0 °C then L-sorbose (500 mg, 2.8 mmol) was added. MeOH (7 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature during 4 days. The mixture was neutralized with Ag_2CO_3 , decolourized with charcoal then concentrated under vacuum. The syrupy residue was extracted three times with boiling acetone and the yellow solution obtained was concentrated under vacuum. Recrystallisation from boiling acetone yielded **253** (409 mg, 76%) as a grey powder that exhibited spectroscopic data identical with the ones reported in the literature.¹⁷⁸

mp 117-118 °C; *Lit.*¹⁷⁸ 119-120 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -85.3$ (*c* 1.0, H_2O); *Lit.*¹⁷⁸ $[\alpha]_D = -86.5$ (*c* 1.0, H_2O);

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 48.6 (CH_3 , OCH_3), 62.4 and 64.1 (CH_2 , $^1\text{CH}_2 + ^6\text{CH}_2$), 71.3, 73.6 and 75.8 (CH , $^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^5\text{CH}$), 101.3 (C_q , ^2C).



Methyl 1,3,4,5-tetra-O-benzyl- α -L-sorbopyranoside (254)

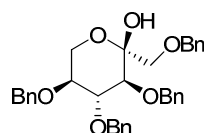
Sodium hydride (3.32 g of a 60% suspension in oil, 82.5 mmol) was washed three times with pentane (30 mL), then 12 mL of THF was added. A solution of **253** (2.03 g, 10.3 mmol) in DMF (35 mL) was added to the suspension of NaH at 0 °C. The suspension was stirred for 1 h at room temperature, then tetrabutylammonium iodide (190 mg, 0.5 mmol) and benzyl bromide (9.8 mL, 82.5 mmol) were added at 0 °C. The mixture was stirred 15 h at room temperature. After addition of methanol (20 mL) and water (50 mL), the mixture was concentrated under vacuum. Brine was added (300 mL) and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O (100 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 then concentrated

to give a residue which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 9:1 to 1:1), afforded **254** (5.65 g, 99%) as a sticky oil, that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁷⁸

$[\alpha]_D^{20} = -18.2$ (c 3.1, CHCl₃); *Lit.*¹⁷⁸ $[\alpha]_D = -14.2$ (c 3.1, CHCl₃);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 3.58-3.72 (m, 3H, ⁵CH + ¹CH₂), 3.76-3.83 (m, 2H, ³CH + ^{6b}CH₂), 3.94-4.02 (m, 1H, ⁴CH), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57-4.65 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.18-7.37 (m, 20H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 48.8 (CH₃, OCH₃), 61.5 (CH₂, ⁶CH₂), 69.1 (CH₂, ¹CH₂), 73.6, 73.8, 75.7 and 75.8 (CH₂, OCH₂Ph), 78.6 (CH, ⁵CH), 79.4 (CH, ³CH), 82.7 (CH, ⁴CH), 100.7 (C_q, ²C), 127.7-128.6 (CH, CH_{ar}), 137.7, 138.4, 138.5 and 139.0 (C_q, C_{ar}).



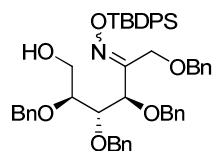
1,3,4,5-tetra-O-benzyl- α -L-sorbopyranoside (**255**)

Methyl 1,3,4,5-tetra-O-benzyl- α -L-sorbopyranoside (**254**) (500 mg, 0.9 mmol) was dissolved in AcOH (75% in water, 10 mL). The solution was stirred during 2.5 h at 110 °C. The mixture was concentrated under vacuum then coevaporated four times with cyclohexane (20 mL) then four times with toluene (20 mL) to give a crude syrup which, upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 9:1 to 1:1), afforded **255** (447 mg, 92%) as a beige powder, that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.¹⁷⁸

mp 45-46 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (c 1.5, CHCl₃); *Lit.*¹⁷⁸ $[\alpha]_D = -11.3$ (c 1.5, CHCl₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 61.1 and 72.0 (CH₂, ⁶CH₂ + ¹CH₂), 73.4, 73.9, 75.5 and 75.9 (CH₂, OCH₂Ph), 78.6, 78.8 and 82.9 (CH, ³CH + ⁴CH + ⁵CH), 97.6 (C_q, ²C), 127.8-128.6 (CH, CH_{ar}), 137.6, 137.9, 138.4 and 138.8 (C_q, C_{ar}).



1,3,4,5-tetra-*O*-benzyl L-sorbose *O*-*tert*-butyldiphenylsilyloxime (256)

O-*tert*-butyldiphenylsilylhydroxylamine (3.02 g, 11.1 mmol), pyridinium *p*-toluenesulfonate (279 mg, 1.1 mmol) and MgSO_4 (9 g) were added to a solution of **255** (2.03 g, 3.8 mmol) in dry toluene (60 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature for 42 h. The mixture was then cooled, filtered and concentrated under vacuum. The mixture was dissolved in Et_2O (100 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (60 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et_2O (80 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/ AcOEt : 9:1 to 3:1) yielded the oxime **256** (2.55 g, 87%, *E*:*Z* = 2:1) as a yellow oil.

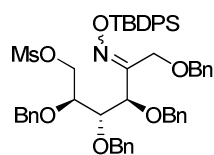
MS (ESI) m/z 816 $[\text{M}+\text{Na}^+]$;

IR (neat) ν 3452 (br), 3022 (m), 2928 (s), 2855 (s), 1496 (w), 1453 (m), 1109 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.14 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.35-3.62 (m, 2.65H, $^5\text{E}\text{CH} + ^6\text{CH}_2$), 3.73-3.83 (m, 0.35H, $^5\text{Z}\text{CH}$), 4.05-4.17 (m, 1.35H, $^{1a}\text{Z}\text{CH}_2 + ^4\text{CH}$), 4.21-4.72 (m, 9.65H, $^{1b}\text{Z}\text{CH}_2 + ^{1\text{E}}\text{CH}_2 + ^3\text{E}\text{CH} + \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.65H, OCH_2Ph), 3.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.35H, $^3\text{Z}\text{CH}$), 7.10-7.40 (m, 26H, CH_{ar}), 7.64-7.74 (m, 4H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.3 and 19.4 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 (CH_2 , $^6\text{E}\text{CH}_2$), 61.6 (CH_2 , $^6\text{Z}\text{CH}_2$), 63.2 (CH_2 , $^{1\text{E}}\text{CH}_2$), 67.8 (CH_2 , $^{1\text{Z}}\text{CH}_2$), 73.6 (CH , $^3\text{Z}\text{CH}$), 71.9, 72.1, 72.6, 73.2, 73.3, 73.8, 74.7 and 75.4 (CH_2 , OCH_2Ph), 79.0 and 79.1 (CH , $^4\text{E}\text{CH} + ^5\text{E}\text{CH}$), 79.9 and 80.0 (CH , $^3\text{E}\text{CH} + ^5\text{Z}\text{CH}$), 80.2 (CH , $^4\text{Z}\text{CH}$), 126.8-128.1 (CH , CH_{ar}), 129.8 (CH , CH_{ar}), 133.2 and 133.3 (C_q , C_{ar}), 135.6 (CH , CH_{ar}), 137.2-138.4 (C_q , C_{ar}), 161.1 (C_q , $^{2\text{E}}\text{C}$), 162.5 (C_q , $^{2\text{Z}}\text{C}$). ;

Anal. Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{55}\text{NO}_6\text{Si}$: C, 75.63; H, 6.99; N, 1.77. Found : C, 75.40; H, 7.32; N, 1.84.



1,3,4,5-tetra-*O*-benzyl-6-*O*-methanesulfonyl-L-sorbose *O*-*tert*-butyldiphenylsilyloxime (257)

To a solution of oxime **256** (1.21 g, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) placed at 0 °C, were added successively triethylamine (0.31 mL, 2.3 mmol) and mesyl chloride (0.14 mL, 1.8 mmol). The solution was stirred 1.5 h at room temperature, and water (3 mL) was added. The aqueous phase was saturated with NaCl then extracted three times with AcOEt (20 mL). The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 6:1 to 3:1) yielded **257** (1.23 g, 94%, *E:Z* = 2:1) as a pale yellow oil.

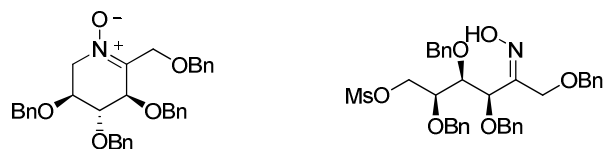
MS (ESI) *m/z* 894 [M+Na⁺];

IR (neat) ν 3447 (br), 3034 (m), 2935 (m), 2849 (m), 1451 (m), 1358 (s), 1177 (s), 1116 (s);

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.10 (s, 3H, ^EC(CH₃)₃), 1.15 (s, 6H, ^ZC(CH₃)₃), 2.57 (s, 1H, ^ESO₂CH₃), 2.65 (s, 2H, ^ZSO₂CH₃), 3.67-3.68 (m, 0.65H, ^{5E}CH), 3.88-3.92 (m, 0.35H, ^{5Z}CH), 4.02-4.57 (m, 11.8H, ^{3E}CH + ⁴CH + ⁶CH₂ + OCH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.65H, OCH₂Ph), 5.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.35H, ^{3Z}CH), 7.05-7.07 (m, 2H, CH_{ar}), 7.08-7.40 (m, 24H, CH_{ar}), 7.64-7.72 (m, 4H, CH_{ar});

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 19.4 and 19.6 (C_q, C(CH₃)₃), 27.2 and 27.4 (CH₃, C(CH₃)₃), 36.8 and 37.0 (CH₃, SO₂CH₃), 63.1 (CH₂, ^{1E}CH₂), 67.9 (CH₂, ^{1Z}CH₂), 70.1 (CH₂, ^{6E}CH₂), 71.3 (CH₂, ^{6Z}CH₂), 73.4 (CH, ^{3Z}CH), 72.1, 72.2, 73.3, 73.5, 73.6, 74.0, 74.7, 74.8, 76.9, 77.1 and 77.5 (CH₂, OCH₂Ph), 77.2 (CH, ^{5E}CH), 77.4 (CH, ^{5Z}CH), 78.0 (CH, ^{4Z}CH), 78.7 (CH, ^{4E}CH), 79.4 (CH, ^{3E}CH), 127.8-128.6 (CH, CH_{ar}), 130.0 (CH, CH_{ar}), 133.2 and 133.3 (C_q, C_{ar}), 135.6 and 135.7 (CH, CH_{ar}), 135.7-138.2 (C_q, C_{ar}), 161.1 (C_q, ^{2E}C), 162.5 (C_q, ^{2Z}C);

HRMS (ESI) Calcd for C₅₁H₅₇NNaO₈SSi: *m/z* = 894.34664 [M+Na⁺]; Found *m/z* = 894.34630.



To a solution of mesylates **257** (1.17 g, 1.3 mmol) in distilled THF (50 mL) was added, at 0 °C, TBAF on silica gel (2.69 g, 2.7 mmol). The reaction was stirred at room temperature during 20 h. The mixture was filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the obtained residue by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt : 6:1 to 0:1) afforded pure nitron **236** (420 mg, 58%) as a yellow oil and oxime **Z-258** (270 mg, 32%) as a pale yellow oil.

(3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (236)

$[\alpha]_D^{20} = -53.1$ (c 1.0, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 538 [M+H]⁺;

IR ν (neat, cm⁻¹) 3412 (br), 3054 (m), 3024 (m), 2859 (m), 1606 (m), 1489 (m), 1450 (s), 1237 (m), 1068 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79-3.88 (m, 2H, ⁴CH + ⁵CH), 3.95 (dd, J = 5.0 and 15.0 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 4.05 (dd, J = 4.5 and 15.0 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 4.40-4.67 (m, 10H, ¹CH₂ + ³CH + OCH₂Ph), 4.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.11-7.44 (m, 20H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 60.3 (CH₂, ⁶CH₂), 66.0 (CH₂, ¹CH₂), 73.5 (CH, ³CH + ⁵CH), 76.1 (CH, ⁴CH), 71.9, 72.9, 73.6 and 73.8 (CH₂, OCH₂Ph), 127.9-128.6 (CH, CH_{ar}), 137.4, 137.5, 137.7 and 137.8 (C_q, C_{ar}), 144.2 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₃₄H₃₆NO₅: m/z = 538.25880 [M+H]⁺; Found m/z = 538.25884.

3,4,5-tri-O-benzyl-6-O-methanesulfonyl-L-sorbose oxime (Z-258)

$[\alpha]_D^{20} = -32.5$ (c 0.2, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 656 [M+Na]⁺;

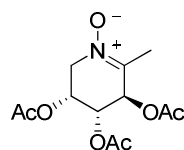
IR (CH₂Cl₂ film) ν 3320 (br), 3062 (m), 3026 (m), 2926 (s), 2863 (s), 1738 (m), 1451 (s), 1201 (m), 1098 (s);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.81 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.83-3.88 (m, 1H, ⁵CH), 4.06 (dd, J = 3.5 and 6.0 Hz, 1H, ⁴CH), 4.10-4.23 (m, 2H, ¹CH₂ + ^{6a}CH₂), 4.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 4.35-4.64 (m, 9H, ^{6b}CH₂ + OCH₂Ph), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H, ³CH), 7.20-7.33 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 37.2 (CH_3 , SO_2CH_3), 68.1 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 70.8 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 73.3, 73.4, 73.5 and 74.9 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.2 (CH , ^3CH), 77.5 (CH , ^5CH), 77.8 (CH , ^4CH), 127.1-129.0 (CH , CH_{ar}), 137.0, 137.5, 137.7 and 137.9 (C_q , C_{ar}), 157.8 (C_q , ^2C);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NNaO}_8\text{S}$: $m/z = 656.22886$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 656.22911$.

6. Preparation of nitrones 263 and 264



(3R,4R,5R)-3,4,5-tris(acetoxy)-2-methyl-piperidine 1-oxide (263)

To a solution of carefully deoxygenated nitron **235** (20 mg, 0.06 mmol) in THF (0.5 mL) a 0.1 M solution of SmI_2 (1.27 mL, 0.13 mmol) was added at -40°C under argon. The reaction was performed at -40°C during 45 min. A saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (2 mL) and AcOEt (2 mL) were then added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (AcOEt/MeOH : 1:0 then 8:1) yielded **263** (12 mg, 72%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (c 1.0, CHCl_3);

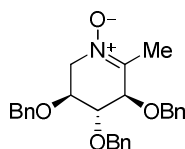
MS: (ESI) m/z 288 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

IR (CH_2Cl_2 film) ν 3436 (br), 2929 (m), 2855 (m), 1753 (s), 1597 (m), 1432 (m), 1367 (s), 1211 (s), 1046 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07, 2.11 and 2.14 (3s, 12H, COCH_3), 3.96 (dd, $J = 5.0$ and 16.0 Hz, 1H, $^6\text{aCH}_2$), 4.12-4.21 (m, 1H, $^6\text{bCH}_2$), 5.20 (dd, $J = 2.5$ and 6.5 Hz, 1H, ^4CH), 5.41-5.48 (m, 1H, ^5CH), 5.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ^3CH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.0 (CH_3 , $^1\text{CH}_3$), 20.7, 20.8 and 20.9 (CH_3 , COCH_3), 59.8 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 65.3 (CH , ^5CH), 68.0 (CH , ^4CH), 68.8 (CH , ^3CH), 141.1 (C_q , ^2C), 169.8 (C_q , $\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNa}$: $m/z = 310.08972$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 310.08989$.



(3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-methyl-piperidine 1-oxide (264)

To a solution of carefully deoxygenated nitrone **236** (20 mg, 0.04 mmol) in THF (0.5 mL) a 0.1 M solution of SmI₂ (0.80 mL, 0.08 mmol) was added at –40 °C under argon. The temperature was allowed to reach –5 °C in a period of 1.5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (2 mL) were then added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue, which upon column chromatography over silica gel (AcOEt/MeOH: 1:0 then 8:1) yielded **264** (12 mg, 80%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = +0.85$ (c 0.82, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺;

IR (neat) ν 3423 (br), 3033 (m), 2926 (m), 2859 (m), 1606 (m), 1495 (m), 1455 (s), 1094 (s), 1062 (s);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3H, ¹CH₃), 3.88-4.13 (m, 5H, ³CH + ⁴CH + ⁵CH + ⁶CH₂), 4.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61-4.69 (m, 4H, OCH₂Ph), 4.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.26-7.38 (m, 15H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.5 (CH₃, ¹CH₃), 59.9 (CH₂, ⁶CH₂), 72.3, 73.4 and 73.6 (CH₂, OCH₂Ph), 73.0 and 77.1 (CH, ⁴CH + ⁵CH), 78.2 (CH, ³CH), 128.0-129.0 (CH, CH_{ar}), 131.0 (CH, CH_{ar}), 137.2, 137.3 and 137.6 (C_q, C_{ar}), 143.8 (C_q, ²C).

HRMS (ESI) Calcd. for C₂₇H₂₉NO₄: $m/z = 432.21698$ [M+H]⁺; Found $m/z = 432.21693$.

Experimental part for chapter IV

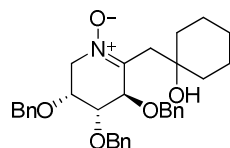
1. General procedure for the preparation of β -functionalized nitrones using Grignard-type conditions (method A):

Nitrone **201** or **236** (50 mg, 0.1 mmol) was coevaporated three times with toluene (1 mL) at 35 °C, then it was carefully deoxygenated through 3 cycles of vacuum/argon. To the solution of deoxygenated nitrone **201** or **236** in dry THF (0.5 mL) a 0.1 M solution of SmI₂ (2.00 mL, 0.20 mmol) was added at –60 °C under argon. After disappearance of the typical blue color of SmI₂, the carbonyl compound (0.20 mmol) was added and the temperature was risen until room temperature during 5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (2 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford a crude oil which upon column chromatography (pentane/AcOEt : 6:1 to 0:1 then AcOEt/MeOH : 8:1) afforded the pure β -functionalized nitrone and nitrone **220** or **264**.

2. General procedure for the preparation of β -functionalized nitrones using Barbier-type conditions (method B):

Nitrone **201** or **236** (50 mg, 0.1 mmol) was coevaporated three times with toluene (1 mL) at 35 °C then was carefully deoxygenated. To a solution of deoxygenated nitrone **201** or **236** and carbonyl compound (0.2 mmol) in dry THF (0.5 mL), a 0.1 M solution of SmI₂ (2.00 mL, 0.2 mmol) was added at –60 °C under argon. The temperature was risen until room temperature during 5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (2 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford a crude oil which upon column chromatography (pentane/AcOEt : 6:1 to 0:1 then AcOEt/MeOH : 8:1) afforded the pure β -functionalized nitrone and nitrone **220** or **264**.

3. Characterization of adducts 310 a-k and 314



1-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexanol (310 d) was obtained by method A from cyclohexanone (21 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (26 mg, 53%) or by method B from cyclohexanone (21 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (30 mg, 61%).

$[\alpha]_D^{20} = -87$ (c 1.00, CHCl_3);

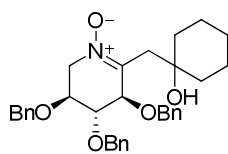
MS (ESI) m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR ν (neat) 3402 (br), 3254 (br), 3021 (m), 2926 (s), 2849 (s), 1603 (m), 1493 (m), 1456 (s), 1349 (m), 1210 (m), 1063 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.76 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{cyclohexyl}$), 2.23 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 2.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 3.86 (dd, $J = 1.8$ and 4.1 Hz, 1H, ^5CH), 3.92 (dd, $J = 4.1$ and 14.1 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 4.03-4.18 (m, 3H, $^3\text{CH} + ^4\text{CH} + ^{6b}\text{CH}_2$), 4.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.53-4.64 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 6.26 (s, 1H, OH), 7.10-7.20 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27-7.40 (m, 13H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.4, 25.9, 38.1 and 39.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{cyclohexyl}$), 41.6 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 58.4 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 71.1 (CH , ^4CH), 72.7 (CH , ^5CH), 72.1, 72.9 and 73.7 (CH_2 , OCH_2Ph), 74.2 (C_q , $\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 76.3 (CH , ^3CH), 127.9-128.8 (CH , CH_{ar}), 136.8, 137.5 and 137.8 (C_q , C_{ar}), 146.2 (C_q , ^2C);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NO}_5$: $m/z = 530.29010$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 530.28998$.



1-((3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexanol (314) was obtained by method A from cyclohexanone (21 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **236** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (29 mg, 60%).

$[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 0.50, CHCl_3);

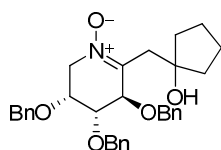
MS (ESI) m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR ν (neat) 3242 (br), 3057 (m), 3021 (m), 2922 (s), 2853 (s), 1607 (m), 1493 (m), 1448 (s), 1210 (m), 1071 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.15 (m, 2H, CH_2 cyclohexyl), 1.24-1.38 (m, 3H, CH_2 cyclohexyl), 1.46-1.66 (m, 5H, CH_2 cyclohexyl), 2.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $^1\text{aCH}_2$), 2.94 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $^1\text{bCH}_2$), 3.82-3.92 (m, 2H, $^4\text{CH} + ^5\text{CH}$), 3.93-4.02 (m, 1H, $^6\text{aCH}_2$), 4.05-4.15 (m, 2H, $^3\text{CH} + ^6\text{bCH}_2$), 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52-4.63 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.65-4.69 (m, 2H, OCH_2Ph), 6.25 (s, 1H, OH), 7.25-7.39 (m, 15H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.2, 22.3, 25.9, 38.3 and 39.7 (CH_2 , CH_2 cyclohexyl), 41.3 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 59.5 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 72.7 (CH , ^4CH), 75.0 (CH , ^5CH), 77.2 (CH , ^3CH), 72.0, 73.1 and 73.2 (CH_2 , OCH_2Ph), 74.1 (C_q , Ccyclohexyl), 127.9-128.8 (CH , CH_{ar}), 136.8 and 137.2 (C_q , C_{ar}), 146.5 (C_q , ^2C);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NO}_5$: $m/z = 530.29010$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 530.29017$.



1-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclopentanol (310 h) was obtained by method A from cyclopentanone (18 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (30 mg, 63%) or by method B from cyclopentanone (18 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (28 mg, 58%).

$[\alpha]_D^{20} = -77$ (c 0.36, CHCl_3);

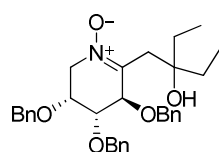
MS (ESI) m/z 516 $[M+H]^+$;

IR ν (neat) 3254 (br), 3062 (m), 3029 (m), 2951 (s), 2869 (s), 1599 (m), 1493 (m), 1448 (s), 1198 (m), 1050 (s);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13-1.76 (m, 8H, CH_2 cyclohexyl), 2.29 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1a}CH_2$), 3.09 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1b}CH_2$), 3.86 (dd, $J = 1.9$ and 4.0 Hz, 1H, 3CH), 3.92 (dd, $J = 4.5$ and 14.6 Hz, 1H, $^{6a}CH_2$), 4.02-4.18 (m, 3H, $^4CH + ^5CH + ^{6b}CH_2$), 4.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.53-4.64 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 6.27 (s, 1H, OH), 7.15-7.17 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30-7.37 (m, 13H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0, 23.6, 39.7 and 41.1 (CH_2 , CH_2 cyclopentyl), 40.4 (CH_2 , 1CH_2), 58.4 (CH_2 , $^{6b}CH_2$), 71.0 (CH, 5CH), 72.7 (CH, 3CH), 76.3 (CH, 4CH), 72.1, 72.9 and 73.7 (CH_2 , OCH_2Ph), 83.5 (Cq, Ccyclohexyl), 128.0-129.7 (CH, CH_{ar}), 136.8, 137.5 and 137.8 (Cq, C_{ar}), 146.4 (Cq, 2C);

HRMS (ESI) Calcd for $C_{32}H_{38}NO_5$: $m/z = 516.27445$ $[M+H]^+$; Found $m/z = 516.27433$.



3-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl)-pentan-3-ol (310 i) was obtained by method A from 3-pentanone (21 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (15 mg, 31%).

$[\alpha]_D^{20} = -39$ (c 0.70, $CHCl_3$);

MS (ESI) m/z 518 $[M+H]^+$;

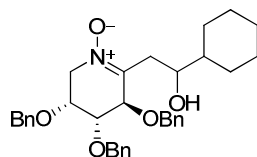
IR ν (neat) 3234 (br), 3066 (m), 3028 (m), 2961 (s), 2935 (s), 2875 (s), 1605 (m), 1452 (s), 1366 (m), 1089 (s);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.75 (t, $J = 7.4$, 3H, CH_3 pentyl), 0.81 (t, $J = 7.4$, 3H, CH_3 pentyl), 1.19-1.51 (m, 4H, CH_2 pentyl), 2.19 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1a}CH_2$), 2.92 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $^{1b}CH_2$), 3.86 (dd, $J = 1.9$ and 4.1 Hz, 1H, 4CH), 3.92 (dd, $J = 4.4$ and 14.4 Hz, 1H, $^{6a}CH_2$), 4.04-4.16 (m, 3H, $^3CH + ^5CH + ^{6b}CH_2$), 4.36 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.52-4.63 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 6.27 (s, 1H, OH), 7.15-7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.38 (m, 13H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 8.1 (CH_3 , CH_3 pentyl), 31.9 and 32.3 (CH_2 , CH_2 pentyl), 39.4 (CH_2 , 1CH_2), 58.4 (CH_2 , $^{6b}CH_2$), 71.1, 72.7 and 77.4 (CH, $^3CH + ^4CH + ^5CH$), 72.1, 72.9 and

73.8 (CH₂, OCH₂Ph), 127.6-128.9 (CH, CH_{ar}), 136.8, 137.5 and 137.8 (C_q, C_{ar}), 146.6 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₃₂H₃₉NNaO₅; m/z = 540.27204 [M+Na⁺]; Found m/z = 540.27122.



1-cyclohexyl-2-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-ethanol (310 j) was obtained by method A from cyclohexanecarboxaldehyde (25 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a mixture of diastereoisomers (39 mg, 77%, 70:30, pale yellow oil) or by method B from cyclohexanecarboxaldehyde (25 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a mixture of diastereoisomers (39 mg, 77%, 80:20, pale yellow oil). The major diastereoisomer crystallized in pentane/ether (15 mg, 30%).

mp 89-90 °C;

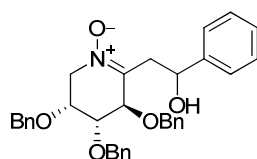
$[\alpha]_D^{20}$ = -11 (c 0.40, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 544 [M+H]⁺;

IR ν (neat) 3462 (br), 3063 (w), 3024 (w), 2916 (s), 2846 (s), 1718 (m), 1450 (s), 1254 (m), 1116 (s), 1085 (s), 1025 (m);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.30 (m, 6H, CH₂cyclohexyl), 1.49-1.80 (m, 5H, CH₂cyclohexyl), 2.35 (dd, J = 1.6 and 13.2 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 2.87 (dd, J = 9.6 and 13.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.71-3.75 (m, 1H, CHOH), 3.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.92-4.14 (m, 3H, ⁵CH + ⁶CH₂), 4.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H, ³CH), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52-4.73 (m, 5H, OCH₂Ph), 5.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H, OH), 7.18-7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27-7.40 (m, 13H, CH_{ar}); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 26.3, 26.4, 26.7, 28.0 and 29.0 (CH₂, CH₂cyclohexyl), 35.4 (CH₂, ¹CH₂), 44.9 (C_q, Ccyclohexyl), 59.1 (CH₂, ⁶CH₂), 70.9 (CH, ⁵CH), 74.3 (CH, ⁴CH), 72.1, 72.7 and 74.4 (CH₂, OCH₂Ph), 76.6 (CH, CHOH), 77.6 (CH, ³CH), 128.0-128.8 (CH, CH_{ar}), 137.2, 137.4 and 137.7 (C_q, C_{ar}), 147.4 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₃₄H₄₁NNaO₅; m/z = 566.28769 [M+Na⁺]; Found m/z = 566.28624.



1-phenyl-2-((3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-ethanol (310 a) was obtained by method A from benzaldehyde (20 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a mixture of diastereoisomers (29 mg, 56%, 90:10, pale yellow oil). The major diastereoisomer was purified by column chromatography (18 mg, 36 %).

$[\alpha]_D^{20} = -101$ (c 1.00, CHCl_3);

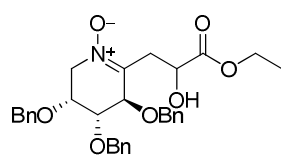
MS (ESI) m/z 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR ν (neat) 3274 (br), 3062 (m), 3033 (m), 2922 (m), 2869 (m), 1608 (w), 1493 (m), 1452 (s), 1194 (m), 1084 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.88 (dd, $J = 6.8$ and 13.5 Hz, 1H, $^1\text{aCH}_2$), 3.05 (dd, $J = 2.7$ and 13.5 Hz, 1H, $^1\text{bCH}_2$), 3.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, ^3CH), 3.71 (dd, $J = 1.8$ and 4.6 Hz, 1H, ^4CH), 3.90-4.02 (m, 2H, $^5\text{CH} + ^6\text{aCH}_2$), 4.13 (dd, $J = 6.6$ and 14.1 Hz, 1H, $^6\text{bCH}_2$), 4.24 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.47-4.61 (m, 3H, OCH_2Ph), 5.08-5.15 (m, 1H, CHOH), 6.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, OH), 7.13-7.25 (m, 9H, CH_{ar}), 7.27-7.37 (m, 11H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 39.4 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 58.8 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 70.8 (CH , ^5CH), 72.1, 72.3 and 74.2 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.5 (CH , ^4CH), 74.8 (CH , CHOH), 76.7 (CH , ^3CH), 125.4-128.8 (CH , CH_{ar}), 137.0, 137.4 and 137.6 (C_q , C_{ar}), 144.5 (C_q , ^2C);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{NO}_5$: $m/z = 538.25880$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 538.25854$.



2-hydroxy-3-((3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-propionic acid ethyl ester (310 e) was obtained by method A from ethyl glyoxylate (68 μ L, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a mixture of diastereoisomers (20 mg, 40%, 1:1, pale yellow oil).

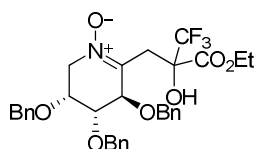
MS (ESI) m/z 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR ν (neat) 3250 (br), 3062 (m), 3025 (m), 2926 (m), 2869 (m), 1734 (s), 1595 (m), 1493 (m), 1452 (s), 1366 (m), 1206 (s), 1087 (s);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3ethyl), 2.87-3.02 (m, 2H, $^1\text{CH}_2$), 3.83-3.88 (m, 1H, ^4CH), 3.96 (dd, $J = 4.2$ and 14.7 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 4.02-4.05 (m, 1H, ^5CH), 4.07-4.21 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{ethyl} + ^{6b}\text{CH}_2$), 4.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.55H, ^3CH), 4.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.45H, ^3CH), 4.46 (dd, $J = 4.4$ and 8.0 Hz, 0.55H, CHOH), 4.50-4.74 (m, 6.45H, $\text{C}'\text{HOH} + \text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.19-7.25 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.38 (m, 13H, CH_{ar});

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.3 (CH_3 , CH_3ethyl), 34.6 and 34.7 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 58.9 and 59.0 (CH_2 , $^{6b}\text{CH}_2$), 61.5 (CH_2 , CH_2ethyl), 69.8 (CHOH), 70.7 and 70.8 (^5CH), 71.1 ($\text{C}'\text{HOH}$), 72.1, 72.2, 72.6, 72.8, 74.2 and 74.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.4 and 73.8 (CH , ^4CH), 76.0 and 77.1 (CH , ^3CH), 127.9-128.8 (CH , CH_{ar}), 136.8, 137.1, 137.4, 137.6 and 137.7 (C_q , C_{ar}), 143.9 and 145.0 (C_q , ^2C), 173.4 and 173.5 (C_q , $\text{C}=\text{O}$);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$: $m/z = 556.23057$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 556.22936$.



3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin-2-ylmethyl)-propionic acid ethyl esters (310 c1,2) were obtained by method A from 3,3,3-ethyltrifluoropyruvate (25 μL , 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a mixture of diastereoisomers (15 mg, 27%, 1:1, pale yellow oil). The diastereoisomers were separated by column chromatography (pentane/ AcOEt : 3:1 to 0:1).

Diastereoisomer 310 c1 (7 mg, 14 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = -95$ (c 0.50, CHCl_3);

MS (ESI) m/z 624 [$\text{M}+\text{Na}^+$];

IR v (neat) 3341 (br), 3024 (m), 2924 (m), 2869 (m), 1745 (s), 1606 (m), 1454 (s), 1263 (s), 1185 (s), 1072 (s);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3ethyl), 2.98 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 3.32 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 3.80 (dd, $J = 1.7$ and 4.2 Hz, 1H, ^4CH), 3.88 (dd, $J = 3.8$ and 13.8 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 3.97-4.21 (m, 4H, $^5\text{CH} + ^{6b}\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{ethyl}$), 4.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, ^3CH), 4.54 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.56-4.62 (m, 3H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.21-7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27-7.40 (m, 13H, CH_{ar}), 8.70 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 0.6 (q, CF_3), 14.0 (CH_3 , CH_3ethyl), 33.3 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 58.6 (CH_2 , $^{6b}\text{CH}_2$), 62.8 (CH_2 , CH_2ethyl), 70.9 (CH , ^5CH), 72.8 (CH , ^4CH), 72.2, 72.6 and 74.7

(CH₂, OCH₂Ph), 76.3 (CH, ³CH), 77.3 (C_q, C=O), 127.9-128.9 (CH, CH_{ar}), 136.8, 137.3 and 137.5 (C_q, C_{ar}), 144.0 (C_q, ²C), 168.7 (C_q, C=O);

HRMS (ESI) Calcd for C₃₂F₃H₃₄NNaO₇: m/z = 624.21796 [M+Na⁺]; Found m/z = 624.21612.

Diastereoisomer 310 c2 (6 mg, 13 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = -48$ (c 0.50, CHCl₃);

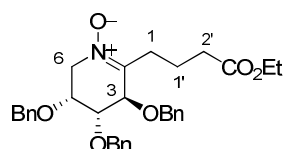
MS (ESI) m/z 624 [M+Na]⁺;

IR v (neat) 3341 (br), 3024 (m), 2924 (m), 2868 (m), 1745 (m), 1454 (s), 1263 (s), 1185 (s), 1072 (s);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃ethyl), 3.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 3.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.81 (dd, J = 2.0 and 4.5 Hz, 1H, ⁴CH), 3.89 (dd, J = 4.1 and 14.6 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 3.98-4.04 (m, 1H, ⁵CH), 4.06-4.25 (m, 4H, ³CH + ^{6b}CH₂ + CH₂ethyl), 4.45-4.61 (m, 5H, OCH₂Ph), 4.66 (d, J = 12.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.17-7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.41 (m, 13H, CH_{ar}), 8.12 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 0.7 (q, CF₃), 14.0 (CH₃, CH₃ethyl), 33.4 (CH₂, ¹CH₂), 58.8 (CH₂, ⁶CH₂), 62.9 (CH₂, CH₂ethyl), 72.7 (CH, ⁵CH), 73.1 (CH, ⁴CH), 70.6, 72.1 and 74.5 (CH₂, OCH₂Ph), 76.0 (CH, ³CH), 77.4 (C_q, C=O), 127.9-128.9 (CH, CH_{ar}), 136.8, 137.4 and 137.6 (C_q, C_{ar}), 143.5 (C_q, ²C), 168.5 (C_q, C=O);

HRMS (ESI) Calcd for C₃₂F₃H₃₄NNaO₇: m/z = 624.21796 [M+Na⁺]; Found m/z = 624.21649.



4-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-butyric acid ethyl ester (310 g) was obtained by method A from ethyl acrylate (22 μL, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (18 mg, 37%) or by method B from ethyl acrylate (22 μL, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (18 mg, 37%)

$[\alpha]_D^{20} = -48$ (c 0.54, CHCl₃);

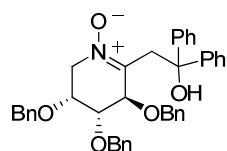
MS (ESI) m/z 554 [M+Na]⁺;

IR v (neat) 3029 (m), 2929 (m), 1726 (s), 1641 (m), 1587 (m), 1453 (s), 1318 (m), 1202 (s), 1082 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.29 (m, 3H, CH_3ethyl), 1.82-1.89 (m, 2H, $^{2'}\text{CH}_2$), 2.27-2.31 (m, 2H, $^{1'}\text{CH}_2$), 2.34-2.41 (m, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 2.54-2.62 (m, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 3.83-3.85 (m, 1H, ^4CH), 3.90-3.94 (m, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 4.03-4.25 (m, 6H, $^3\text{CH} + ^5\text{CH} + ^{6b}\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{ethyl}$), 4.49-4.62 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.20-7.22 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.37 (m, 13H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.5 (CH_3 , CH_3ethyl), 20.0 (CH_2 , $^{2'}\text{CH}_2$), 28.7 (CH_2 , $^{1'}\text{CH}_2$), 34.1 (CH_2 , $^{1'}\text{CH}_2$), 59.0 (CH_2 , $^{6a}\text{CH}_2$), 60.4 (CH_2 , CH_2ethyl), 71.1 (CH , ^5CH), 71.9 and 72.8 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.6 (CH , ^4CH), 74.0 (CH_2 , OCH_2Ph), 76.0 (CH , ^3CH), 127.9-128.8 (CH , CH_{ar}), 137.4, 137.7 and 137.9 (C_q , C_{ar}), 144.9 (C_q , $^{2'}\text{C}$), 173.4 (C_q , $\text{C}=\text{O}$);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NNaO}_6$: $m/z = 554.25131$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 554.25012$.



1-diphenyl-2-((3R,4R,5R)-3,4,5-tris-benzyloxy-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-ethanol (310 k) was obtained by method A from benzophenone (37 mg, 0.2 mmol) and nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) as a pale yellow oil (8 mg, 14%)

MS (ESI) m/z 614 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.13-3.18 (m, 2H, $^{1a}\text{CH}_2 + ^4\text{CH}$), 3.54-3.55 (m, 1H, ^3CH), 3.86-3.92 (m, 3H, $^{1b}\text{CH}_2 + ^5\text{CH} + ^{6a}\text{CH}_2$), 3.95 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.10-4.21 (m, 2H, $^{6b}\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.29-4.36 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 7.11-7.39 (m, 30H, CH_{ar}), 7.88 (s, 0.9H, OH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 41.2 (CH_2 , $^{1'}\text{CH}_2$), 58.0 (CH_2 , $^{6a}\text{CH}_2$), 70.8 (CH , ^5CH), 71.4 (CH , ^3CH), 71.8, 71.9 and 73.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 75.2 (CH , ^4CH), 79.9 (C_q , $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$), 125.9-128.9 (CH , CH_{ar}), 137.0, 137.4 and 137.7 (C_q , C_{ar}), 146.4 and 146.7 (C_q , $\text{C}_{\text{ar,benzophenone}}$), 148.5 (C_q , $^{2'}\text{C}$);

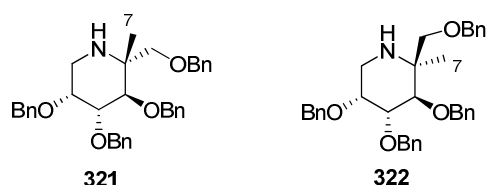
HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{NNaO}_5$: $m/z = 636.27204$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 636.27170$.

Experimental part for chapter V

1. General procedure for the preparation of quaternary amines (321 to 325) by nucleophilic addition followed by SmI₂-mediated reduction:

Nitrone **201** or **236** was coevaporated three times with toluene (1 mL) at 35 °C then was carefully deoxygenated. To the solution of deoxygenated nitrone **201** or **236** in dry THF a solution of alkylmagnesium bromide (3 equiv.) was added under argon, at –60 °C. After disappearance of the starting nitrone, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added. The phases were separated then the aqueous phase was extracted three times with Et₂O (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford a crude oil which, upon column chromatography (pentane/AcOEt : 6:1 to 3:1) afforded the pure hydroxylamines (as a diastereoisomeric mixture). To the solution of deoxygenated hydroxylamines in dry THF, water (8 equiv.) then a 0.1 M solution of SmI₂ (3 equiv.) were added at –78 °C under argon. The solution was risen to room temperature and after disappearance of the typical blue color, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2mL) and AcOEt (2 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford a crude oil which, upon column chromatography (pentane/AcOEt : 6:1 to 1:1), afforded the pure amines.

2. Characterization of amines 321-325



321 and **322** were obtained from nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) and methylmagnesium bromide (3 M in THF, 93 µL, 0.3 mmol) at 0 °C, then from water (9 µL, 0.5 mmol) and SmI₂ (2.00 mL, 0.2 mmol) as a mixture of diastereoisomers (39 mg, d.r. (**322**:**321**) = 54:46). The diastereoisomers were separated by column chromatography (pentane/AcOEt: 1:1 to 0:1).

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-methylpiperidine (321) (11

mg, 31 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = +39.0$ (c 0.4, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 538 [M+H]⁺;

IR v (DCM film) 3332 (w), 3089 (m), 3063 (m), 3028 (m), 2933 (s), 2855 (s), 1497 (m), 1450 (s), 1363 (m), 1094 (s), 1025 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (s, 3H, ⁷CH₃), 2.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 2.95 (dd, J = 2.5 and 15.0 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 3.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.63 (dd, J = 3.0 and 10.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.77 (br s, 1H, ⁵CH), 4.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.47-4.54 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.60-4.68 (m, 3H, OCH₂Ph), 4.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.20-7.40 (m, 20H, CH_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for C₃₅H₄₀NO₄: m/z = 538.29519 [M+H]⁺; Found m/z = 538.29463.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-methylpiperidine (322) (12

mg, 34 %, pale yellow oil)

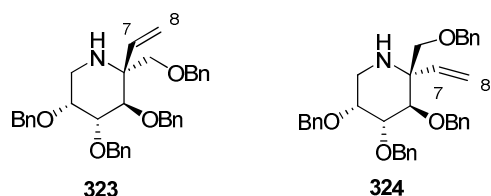
$[\alpha]_D^{20} = -10.8$ (c 0.2, CHCl₃);

MS (ESI) m/z 538 [M+H]⁺;

IR v (CH₂Cl₂ film) 3323 (w), 3059 (m), 3028 (m), 2929 (s), 2851 (s), 1497 (m), 1450 (s), 1363 (m), 1090 (s), 1025 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 3H, ⁷CH₃), 2.81 (dd, J = 2.0 and 14.0 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 2.96 (dd, J = 4.0 and 14.0 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 3.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 3.62-3.71 (m, 2H, ^{1b}CH₂ + ³CH), 3.71-3.75 (m, 1H, ⁵CH), 3.80 (dd, J = 3.0 and 9.0 Hz, 1H, ⁴CH), 4.46-4.62 (m, 5H, OCH₂Ph), 4.67 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.20-7.38 (m, 20H, CH_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for C₃₅H₄₀NO₄: m/z = 538.29519 [M+H]⁺; Found m/z = 538.29479.



(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-vinylpiperidine (323) and **(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-2-vinylpiperidine (324)** were obtained from nitron **201** (60 mg, 0.1 mmol), vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 0.50 mL, 0.3 mmol), water (12 μ L, 0.6 mmol) and SmI_2 (2.30 mL, 0.2 mmol) as a mixture of diastereoisomers (48 mg, d.r. (37C:37A) = 64:36). The diastereoisomers were separated by column chromatography (pentane/AcOEt: 6:1).

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)-2-vinyl-piperidine (323) (11 mg, 26 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = -23.2$ (c 1.4, CHCl_3);

MS (ESI) m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR v (CH_2Cl_2 film) 3084 (m), 3054 (m), 3028 (m), 2959 (s), 2920 (s), 2859 (s), 1489 (m), 1450 (s), 1258 (s), 1094 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.66 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $^6\text{aCH}_2$), 2.86 (dd, $J = 2.0$ and 14.5 Hz, 1H, $^6\text{bCH}_2$), 3.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^1\text{aCH}_2$), 3.48 (dd, $J = 3.0$ and 10.0 Hz, 1H, ^4CH), 3.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $^1\text{bCH}_2$), 3.73 (br s, 1H, ^5CH), 4.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^3CH), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.48-4.68 (m, 6H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.26 (dd, $J = 2.0$ and 11.0 Hz, 1H, $^8\text{aCH}_2$), 5.50 (dd, $J = 2.0$ and 17.5 Hz, 1H, $^8\text{bCH}_2$), 6.01 (dd, $J = 11.0$ and 17.5 Hz, 1H, ^7CH), 7.25-7.42 (m, 20H, CH_{ar}); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 43.2 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 63.6 (C_q , ^2C), 73.2 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 71.4, 72.2, 74.3 and 75.6 (CH_2 , OCH_2Ph), 76.1 (CH , ^5CH), 77.7 (CH , ^3CH), 82.0 (CH , ^4CH), 117.9 (CH_2 , $^8\text{CH}_2$), 127.3-127.5 (CH , CH_{ar}), 134.8 (CH , ^7CH);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 550.29519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 550.29328$.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)-2-vinyl-piperidine (324) (21 mg, 50 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = +8.7$ (c 0.7, CHCl_3);

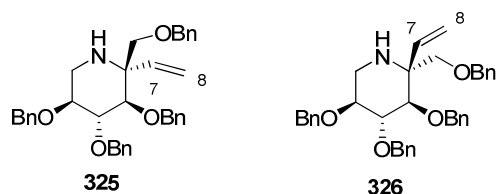
MS (ESI) m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR v (DCM film) 3085 (m), 3061 (m), 3030 (m), 2922 (s), 2855 (s), 1495 (m), 1451 (s), 1257 (s), 1097 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 2.81 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 2.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 3.42 (dd, *J* = 2.5 and 10.0 Hz, 1H, ⁴CH), 3.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.66 (br s, 1H, ⁵CH), 4.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.43-4.61 (m, 6H, OCH₂Ph), 4.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.20 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{8a}CH₂), 5.44 (br d, *J* = 16.5 Hz, 1H, ^{8b}CH₂), 5.94 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H, ⁷CH), 7.18-7.31 (m, 20H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 42.6 (CH₂, ⁶CH₂), 63.7 (C_q, ²C), 74.1 (CH₂, ¹CH₂), 71.4, 72.2, 73.2 and 75.6 (CH₂, OCH₂Ph), 76.0 (CH, ⁵CH), 77.5 (CH, ³CH), 81.9 (CH, ⁴CH), 118.0 (CH₂, ⁸CH₂), 127.3-131.0 (CH, CH_{ar}), 134.7 (CH, ⁷CH), 138.4, 139.0, 139.2 and 139.5 (C_q, C_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for C₃₆H₄₀NO₄: *m/z* = 550.29519 [M+H]⁺; Found *m/z* = 550.29450.



(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2(benzyloxymethyl)-2-vinylpiperidine (325) and **(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2(benzyloxymethyl)-2-vinylpiperidine (326)** were obtained from nitrone **236** (60 mg, 0.1 mmol), vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 0.50 mL, 0.3 mmol), then from water (13 μL, 0.7 mmol) and SmI₂ (2.65 mL, 0.3 mmol) as a mixture of diastereoisomers (60 mg, d.r. (36B:36C) = 55:45). The diastereoisomers were separated by column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1).

Diastereoisomer 325 (12 mg, 25 %, pale yellow oil)

[α]_D²⁰ = +8.0 (*c* 0.1, CHCl₃);

MS (ESI) *m/z* 550 [M+H]⁺;

IR v (DCM film) 3028 (m), 2955 (s), 2920 (s), 2851 (s), 1454 (s), 1254 (s), 1094 (s);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.68 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 3.12 (dd, *J* = 5.0 and 11.5 Hz, 1H, ^{6b}CH₂), 3.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ³CH), 3.55-3.76 (m, 3H, ^{1a}CH₂ + ⁴CH + ⁵CH), 3.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 4.50-4.93 (m, 8H, OCH₂Ph), 5.17 (dd, *J* = 1.0 and 11.0 Hz, 1H, ^{8a}CH₂), 5.35 (dd, *J* = 1.0 and 17.5 Hz, 1H, ^{8b}CH₂), 5.98-6.06 (m, 1H, ⁷CH), 7.22-7.38 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 43.4 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 61.5 (C_q , ^2C), 67.0 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 72.8, 73.6, 75.6 and 76.0 (CH_2 , OCH_2Ph), 80.5 (CH , ^5CH), 84.1 (CH , ^4CH), 85.9 (CH , ^3CH), 114.7 (CH_2 , $^8\text{CH}_2$), 127.5-128.4 (CH , CH_{ar}), 142.4 (CH , ^7CH);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 550.29519$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; Found $m/z = 550.29428$.

Diastereoisomer 326 (12 mg, 25 %, pale yellow oil)

$[\alpha]_D^{20} = -15.0$ (c 0.1, CHCl_3);

MS (ESI) m/z 550 [$\text{M}+\text{H}^+$];

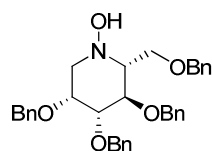
IR v (DCM film) 3341 (w), 3080 (m), 3063 (m), 3028 (m), 2959 (s), 2924 (s), 2855 (s), 1493 (m), 1450 (s), 1254 (s), 1094 (s), 1025 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 (dd, $J = 11.0$ and 13.5 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 2.98 (dd, $J = 5.5$ and 13.5 Hz, 1H, $^{6b}\text{CH}_2$), 3.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 3.40-3.48 (m, 1H, ^5CH), 3.56-3.63 (m, 2H, $^{1b}\text{CH}_2 + ^4\text{CH}$), 3.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, ^3CH), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.51-4.94 (m, 6H, OCH_2Ph), 5.33 (dd, $J = 1.5$ and 11.0 Hz, 1H, $^{8a}\text{CH}_2$), 5.49 (dd, $J = 2.0$ and 17.5 Hz, 1H, $^{8b}\text{CH}_2$), 6.00 (dd, $J = 11.0$ and 17.5 Hz, 1H, ^7CH), 7.21-7.35 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 43.2 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 67.2 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 72.9, 73.7, 75.7 and 76.1 (CH_2 , OCH_2Ph), 80.6 (CH , ^3CH), 84.2 (CH , ^5CH), 86.0 (CH , ^4CH), 114.8 (CH_2 , $^8\text{CH}_2$), 127.6-128.5 (CH , CH_{ar}), 142.5 (CH , ^7CH);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_4$: $m/z = 550.29519$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; Found $m/z = 550.29474$.

3. Preparation of *N*-hydroxylamines **335** and **337** by hydride addition to nitrones **201** and **236**



(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)piperidin-1-ol (**334**)

To a solution of nitron **201** (50 mg, 0.1 mmol) in distilled THF (1 mL), L-selectride (1 M solution in THF, 0.19 mL, 0.2 mmol) was added at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 2.5 h, then 7 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (0.5 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The organic phase was stirred with an aqueous saturated solution of KHF_2 (2 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. Purification of the residue by chromatography on silica gel (pentane/ AcOEt : 3:1 to 0:1) afforded pure, colorless crystals of *N*-hydroxypiperidine **334** (43 mg, 86%).²⁵⁶

mp 78-80 $^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_D^{20} = +1.9$ (c 1.00; CHCl_3);

MS (ESI) m/z 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

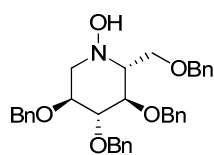
IR ν (CH_2Cl_2 film) 3393 (m), 3026 (m), 2857 (m), 1494 (m), 1449 (s), 1351 (m), 1115 (s), 1095 (s);

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.43 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H, ^5CH), 2.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 3.52 (dd, $J = 3.3$ and 9.6 Hz, 1H, ^3CH), 3.59 (dd, $J = 3.4$ and 12.0 Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 3.79 (dd, $J = 2.6$, 10.2 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 3.92-3.94 (m, 2H, $^2\text{CH} + ^{6b}\text{CH}_2$), 4.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, ^4CH), 4.44 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.49-4.69 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.16-7.42 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ ppm 59.5 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 67.3 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 72.4 and 72.9 (CH , $^2\text{CH} + ^5\text{CH}$), 72.5, 72.8, 74.5 and 76.2 (CH_2 , OCH_2Ph), 76.3 (CH , ^4CH), 84.3 (CH , ^3CH), 128.5-129.5 (CH , CH_{ar}), 139.8, 139.9 and 140.1 (C_q , C_{ar});

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$: C, 75.68; H, 6.92; N, 2.60; Found: C, 75.90; H, 7.03; N, 2.68.

²⁵⁶ For crystallographic data see : ref. 217



(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)piperidin-1-ol (336)

To a solution of nitrone **236** (42 mg, 0.1 mmol) in distilled MeOH (0.4 mL), NaBH₄ (3 mg, 0.1 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C during 30 min. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) then the organic phase was washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl (5 mL). The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification of the residue by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt: 6:1 to 1:1) afforded a pure white powder of *N*-hydroxypiperidine **336** (27 mg, 61%) and a mixture of **336** and 2-*epi*-**336** (5 mg, 14%, d.r. = 1:1).

mp 129-130 °C;

[α]_D²⁰ = +6.6 (*c* 0.50; CHCl₃);

MS (ESI) *m/z* 540 [M+H]⁺;

IR ν (CH₂Cl₂ film) 3082 (m), 3062 (m), 3029 (m), 2865 (s), 1493 (m), 1452 (s), 1366 (m), 1263 (m), 1095 (s);

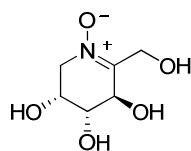
¹H NMR (400 MHz, toluene-d₈) δ 2.50-2.55 (m, 2H, ^{1a}CH₂ + ⁵CH), 3.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, ³CH), 3.51 (dd, *J* = 4.5 and 11.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.66-3.82 (m, 4H, ²CH + ⁴CH + ⁶CH₂), 4.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.37-4.52 (m, 3H, OCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 6.80-7.30 (m, 20H, CH_{ar});

¹³C NMR (100 MHz, Toluene-d₈) δ 60.0 (CH₂, ¹CH₂), 67.1 (CH₂, ⁶CH₂), 72.9, 73.4, 75.3 and 75.4 (CH₂, OCH₂Ph), 77.0 and 77.1 (CH, ²CH + ⁴CH + ⁵CH), 87.3 (CH, ³CH), 127.2-131.4 (CH, CH_{ar}), 138.9, 139.3, 139.6 and 139.8 (C_q, C_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for C₃₄H₃₈NO₅: *m/z* = 540.27445 [M+H]⁺; Found *m/z* = 540.27414.

Experimental part for chapter VI

1. Preparation of polyhydroxylated nitrones



(3R,4R,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (**361**)

To a stirred solution of nitrone **201** (50 mg, 0.1 mmol) in DCM (3.5 mL) cooled to 0 °C, under argon, a 1 M solution of BCl₃ (1.10 mL, 1.1 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 20 h then MeOH (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (4 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (4 mL) and stirred with DOWEX 1X4-50 (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the filtrate was lyophilized to give **361** (16 mg, 97%) as a brown oil.

$[\alpha]_D^{20} = -76.6$ (c 0.5, H₂O);

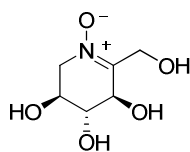
MS (ESI) m/z 178 [M+H]⁺;

IR ν (neat) 3300 (br), 2370 (m), 1550 (s), 1450 (m), 1090 (s);

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.87 (dd, $J = 5.4$ and 15.8 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 4.03 (dd, $J = 2.4$ and 6.2 Hz, 1H, ⁴CH), 4.15-4.19 (m, 1H, ^{6b}CH₂), 4.34-4.37 (m, 1H, ⁵CH), 4.53 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 4.68-4.72 (m, 2H, ^{1b}CH₂ + ³CH);

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 57.6 (CH₂, ¹CH₂), 61.3 (CH₂, ⁶CH₂), 64.9 (CH, ⁵CH), 67.2 (CH, ³CH), 69.7 (CH, ⁴CH), 153.3 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₆H₁₁NNaO₅: $m/z = 200.05294$ [M+Na⁺]; Found $m/z = 200.05289$.

**(3R,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (362)**

To a stirred solution of nitrone **236** (97 mg, 0.2 mmol) in DCM (7.5 mL) cooled to 0 °C, under argon, a 1 M solution of BCl₃ (2.16 mL, 2.2 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 20 h then MeOH (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (6 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (8 mL) and stirred with DOWEX 1X4-50 (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the filtrate was lyophilized. Purification of the residue by chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 9:1 to 8:2) afforded pure nitrone **362** (21 mg, 66%, brown oil).

$[\alpha]_D^{20} = +40.6$ (c 0.3, H₂O);

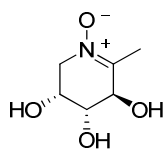
MS (ESI) m/z 200 [M+Na]⁺;

IR ν (KBr) 3436 (br), 2360 (s), 1658 (m), 1411 (m), 1094 (m), 1025 (m);

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.84-3.93 (m, 2H, ⁴CH + ^{6a}CH₂), 4.07-4.19 (m, 2H, ⁵CH + ^{6b}CH₂), 4.48-4.55 (m, 2H, ^{1a}CH₂ + ³CH), 4.69 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, ^{1b}CH₂);

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 57.5 (CH₂, ¹CH₂), 61.2 (CH₂, ⁶CH₂), 65.2 (CH, ⁵CH), 68.7 (CH, ³CH), 71.1 (CH, ⁴CH), 153.5 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₆H₁₁NNaO₅: $m/z = 200.05294$ [M+Na⁺]; Found $m/z = 200.05288$.

**(3R,4R,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-(methyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide (363)**

To a stirred solution of nitrone **220** (138 mg, 0.3 mmol) in DCM (12 mL) cooled to 0 °C, under argon, a solution of BCl₃ (3.80 mL, 3.8 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 15 h then MeOH (6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (4 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (4 mL) and stirred with DOWEX 1X4-50 (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the

filtrate was lyophilized. Purification of the residue by chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 1:0 to 0:1) afforded pure nitrone **363** (12 mg, 82%, brown oil).

$[\alpha]_D^{20} = -54.0$ (c 0.2, H₂O);

MS (ESI) m/z 162 [M+H]⁺;

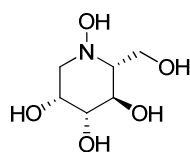
IR ν (neat) 3380 (br), 2929 (m), 1627 (m), 1172 (m), 1098 (m), 1062 (s);

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2.19 (s, 3H, ¹CH₃), 3.86 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, ^{6a}CH₂), 3.95 (dd, J = 2.5 and 7.5 Hz, 1H, ⁴CH), 4.18-4.23 (m, 1H, ^{6b}CH₂), 4.29-4.34 (m, 1H, ⁵CH), 4.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ³CH);

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 14.3 (CH₃, ¹CH₃), 62.2 (CH₂, ⁶CH₂), 65.7 (CH, ⁵CH), 69.7 and 69.8 (CH, ³CH + ⁴CH), 153.9 (C_q, ²C);

HRMS (ESI) Calcd for C₆H₁₁NNaO₄: m/z = 184.05803 [M+Na⁺]; Found m/z = 184.05785.

2. Preparation of polyhydroxylated *N*-hydroxylamines



(2R,3R,4R,5R)-2-(hydroxymethyl)piperidine-1,3,4,5-tetraol (**364**)

To a stirred solution of *N*-hydroxypiperidine **335** (105 mg, 0.2 mmol) in DCM (8 mL) cooled to 0 °C, under argon, a 1 M solution of BCl₃ (2.30 mL, 2.3 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 20 h then MeOH (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (4 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (4 mL) and stirred with DOWEX 1X4-50 ion exchange resin (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the filtrate was lyophilized to give **364** (31 mg, 91%) as a pale oil.

$[\alpha]_D^{20} = -47.5$ (c 0.4; H₂O);

MS (ESI) m/z 180 [M+H]⁺;

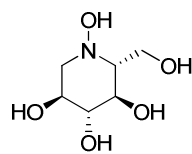
IR ν (KBr) 3405 (br, s), 2955 (m), 2842 (m), 1640 (m), 1402 (m), 1333 (m), 1254 (w), 1098 (s), 1064 (s);

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2.45 (br s, 1H, ⁵CH), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H, ^{1a}CH₂), 3.47 (dd, J = 2.5 and 12.0 Hz, 1H, ^{1b}CH₂), 3.58 (dd, J = 3.5 and 10.0 Hz, 1H, ³CH), 3.74-3.80 (m, 1H,

^4CH), 3.88 (dd, $J = 3.5$ and 12.0 Hz, 1H , $^{6a}\text{CH}_2$), 4.03 (dd, $J = 2.5$ and 12.0 Hz, 1H , $^{6b}\text{CH}_2$), 4.07-4.10 (m, 1H , ^2CH);

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 58.4 (CH_2 , $^{6}\text{CH}_2$), 61.1 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 66.9 (CH , ^4CH), 67.4 (CH , ^2CH), 71.4 (CH , ^5CH), 73.8 (CH , ^3CH);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NNaO}_5$: $m/z = 202.06859$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]; Found $m/z = 202.06843$.



(2R,3R,4R,5S)-2-(hydroxymethyl)piperidine-1,3,4,5-tetraol (365) To a stirred solution of *N*-hydroxypiperidine **337** (86 mg, 0.2 mmol) in DCM (6 mL) cooled to 0 °C, under argon, a 1 M solution of BCl₃ (1.91 mL, 1.9 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 20 h then MeOH (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (5 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (2 mL) and stirred with DOWEX 1X4-50 ion exchange resin (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the filtrate was lyophilized. Purification of the residue by chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 9:1 to 8:2) afforded pure hydroxylamine **365** (23 mg, 82%, brown oil).

$[\alpha]_D^{20} = -91.5$ (c 0.5; H₂O);

MS (ESI) m/z 180 [M+H]⁺;

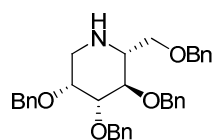
IR ν (KBr) 3393 (br), 2920 (w), 1623 (m), 1437 (m), 1103 (m), 1072 (m);

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2.31-3.00 (m, 2H, ^{1a}CH₂ + ⁵CH), 3.31-3.80 (m, 4H, ^{1b}CH₂ + ²CH + ³CH + ⁴CH), 3.84-3.90 (m, 1H, ^{6a}CH₂), 3.91-4.04 (m, 1H, ^{6b}CH₂);

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 57.8 (CH₂, ⁶CH₂), 61.6 (CH₂, ¹CH₂), 67.1 (CH, ²CH), 68.3, 71.1 and 77.7 (CH, ³CH + ⁴CH), 71.2 (CH, ⁵CH);

HRMS (ESI) Calcd for C₆H₁₃NO₅; m/z = 180.08665 [M+H⁺]; Found m/z = 180.08653.

3. Preparation of piperidines



(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)piperidine (335)

A stirred and carefully deoxygenated solution of the hydroxylamine **334** (50 mg, 0.1 mmol) in dry THF (2 mL) was cooled to -78 °C under argon. Deoxygenated water (13 μL, 0.7 mmol) and a 0.1 M solution of SmI₂ (2.00 mL, 0.2 mmol) in THF were then added. The temperature

was risen to room temperature during 15 h until the disappearance of the typical blue color. An aqueous saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL), an aqueous saturated solution of NaHCO_3 (2 mL) and AcOEt (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Purification by chromatography over silica gel (pentane/ AcOEt : 3:1 to 0:1) afforded the pure amine **335** (36 mg, 74%) as a white oil.

$[\alpha]_D^{20} = -7.6$ (c 0.6, CHCl_3);

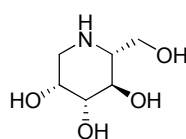
MS (ESI) m/z 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR ν (neat) 3329 (w), 3059 (m), 3030 (m), 2920 (s), 2865 (s), 1495 (m), 1453 (s), 1360 (m), 1204 (m), 1099 (s);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (br s, 1H, NH), 2.49 (dd, $J = 0.9$ and 14.3 Hz, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 2.60 (td, $J = 2.7$ and 9.7 Hz, 1H, ^5CH), 3.14 (dd, $J = 2.8$ and 14.3 Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 3.49 (dd, $J = 2.9$ and 9.4 Hz, 1H, ^3CH), 3.61 (dd, $J = 2.5$ and 9.0 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 3.71-3.79 (m, 2H, $^2\text{CH} + ^{6b}\text{CH}_2$), 3.93 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, ^4CH), 4.43-4.76 (m, 7H, OCH_2Ph), 4.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.19-7.40 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 47.0 (CH_2 , $^1\text{CH}_2$), 60.4 (CH , ^5CH), 69.6 (CH_2 , $^6\text{CH}_2$), 71.4 and 71.9 (CH_2 , OCH_2Ph), 73.4 (CH , ^2CH), 73.9 and 75.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 76.9 (CH , ^4CH), 84.5 (CH , ^3CH), 127.7-128.5 (CH , CH_{ar}), 138.5, 138.8, 138.9 and 139.0 (C_q , C_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4$: $m/z = 546.26148$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Found $m/z = 546.26155$.



1-deoxymannojirimycin (DMJ)

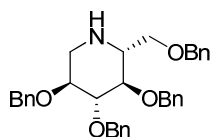
Method A: A solution of nitrone **201** (100 mg, 0.2 mmol) in MeOH (1 mL) was added to a suspension of 10% Pd-C (76 mg) in a 10% solution of HCl in MeOH (0.5 mL). The suspension was stirred 13 h under H_2 (1 atm) then filtered under celite[®]. The celite[®] was rinsed with MeOH and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified through a column of DOWEX 50W-X8 ion exchange resin (H^+ form), eluting with water and aqueous ammonia (1 N). Lyophilisation afforded 1-deoxymannojirimycin (DMJ) (25 mg, 83%) that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁵⁷

²⁵⁷ Xu, Y-M; Zhou, W-S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 741.

Method B: To a stirred solution of amine **335** (30 mg, 0.05 mmol) in DCM (2 mL) cooled to 0 °C, a 1 M solution of BCl₃ (0.66 mL, 0.7 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0 °C during 14 h then EtOH (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. EtOH (2 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum again. This operation was repeated three times. The crude product was dissolved in EtOH (4.0 mL) and treated with DOWEX 1X4-50 (OH⁻ form). After filtration, the filtrate was concentrated under vacuum, and the solid was washed with 1 mL of DCM to give DMJ (4 mg, 45%) that exhibited spectroscopic data identical to those reported in the literature.²⁵⁷

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 2.55-2.61 (m, 1H, ²CH); 2.84 (dd, *J* = 1.4 and 14.3 Hz, 1H, ^{6a}CH₂); 3.09 (dd, *J* = 2.7 and 14.3 Hz, 1H, ^{6b}CH₂); 3.61-3.72 (m, 2H, ³CH + ⁴CH); 3.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, ¹CH₂); 4.05-4.09 (m, 1H, ⁵CH);

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ: 48.2 (CH₂, ⁶CH₂), 60.5 (CH, ²CH), 60.7 (CH₂, ¹CH₂), 68.3 (CH, ⁴CH), 69.2 (CH, ⁵CH), 74.6 (CH, ³CH).



(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-(benzyloxy-methyl)piperidine (337)

A stirred and carefully deoxygenated solution of the hydroxylamine **336** (75 mg, 0.1 mmol) in dry THF (3 mL) was cooled to -78 °C under argon. Deoxygenated water (20 µL, 1.11 mmol) and a 0.1 M solution of SmI₂ (3.05 mL, 0.3 mmol) in THF were then added. The temperature was risen to room temperature during 15 h until the disappearance of the typical blue color. An aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (2 mL), an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (2 mL) and AcOEt (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 1:1 to 0:1) afforded the pure amine **337** (61 mg, 85%) as a white oil that exhibited spectroscopic data identical with those reported in the literature.²²⁰

$[\alpha]_D^{20} = +27.7$ (c 3.1, CHCl₃), Lit.²²⁰ $[\alpha]_D^{20} = +27.7$ (c 3.2, CHCl₃)

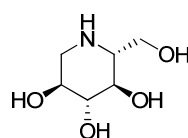
MS (ESI) *m/z* 524 [M+H]⁺;

IR ν (neat) 3068 (w), 3026 (w), 2904 (m), 2861 (m), 1495 (w), 1453 (m), 1259 (m), 1096 (s), 1065 (s), 1023 (s);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (br s, 1H, NH), 2.42 (dd, $J = 10.0$ and 12.0 Hz, 1H, $^{6a}\text{CH}_2$), 2.60-2.68 (m, 1H, ^2CH), 3.16 (dd, $J = 5.0$ and 12.0 Hz, 1H, $^{6b}\text{CH}_2$), 3.27 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, ^3CH), 3.37-3.52 (m, 3H, $^{1a}\text{CH}_2 + ^4\text{CH} + ^5\text{CH}$), 3.59 (dd, $J = 2.5$ and 9.0 Hz, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$), 4.31-4.43 (m, 3H, OCH_2Ph), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.10-7.30 (m, 20H, CH_{ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 48.2 (CH_2 , $^{6b}\text{CH}_2$), 59.9 (CH , ^2CH), 70.4 (CH_2 , $^{1b}\text{CH}_2$), 72.9, 73.5, 75.3 and 75.8 (CH_2 , OCH_2Ph), 80.2 (CH , ^3CH), 80.8 (CH , ^5CH), 87.5 (CH , ^4CH), 127.6-128.5 (CH , CH_{ar}), 138.1, 138.5, 138.6 and 139.0 (C_q , C_{ar});

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_4$: $m/z = 524.27954$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 524.27896$.



1-deoxynojirimycin (DNJ)

To a stirred solution of amine **337** (55 mg, 0.1 mmol) in DCM (4 mL) cooled to 0°C , a 1 M solution of BCl_3 (1.22 mL, 1.2 mmol, in hexane) was added. The solution was stirred at 0°C during 13 h then BCl_3 (1.22 mL, 1.22 mmol) in hexane was added as the reaction was not complete (from TLC analysis). The solution was stirred at 0°C during 24 h then MeOH (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (3 mL) was added and the mixture was concentrated under vacuum again. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in water (4 mL) and treated with DOWEX 1X4-50 (OH^- form). After filtration, the filtrate was lyophilized, and the solid was washed with 1 mL of DCM to give DNJ (13 mg, 81%, brown oil).

$[\alpha]_D^{20} = +30.0$ (c 0.02, H_2O); Lit.²⁵⁸ $[\alpha]_D^{20} = +36.9$ (c 0.2, H_2O)

MS (ESI) m/z 164 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 2.45-2.68 (m, 2H, $^2\text{CH} + ^{6a}\text{CH}_2$), 3.12-3.23 (m, 1H, $^{6b}\text{CH}_2$), 3.25-3.43 (m, 2H, $^3\text{CH} + ^4\text{CH}$), 3.48-3.61 (m, 1H, ^5CH), 3.63-3.73 (m, 1H, $^{1a}\text{CH}_2$), 3.82-3.92 (m, 1H, $^{1b}\text{CH}_2$);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$: $m/z = 164.09173$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 164.09144$.

²⁵⁸ Rudge, A. J.; Collins, I.; Holmes, A. B.; Baker, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2320.

4. ELLA (Enzyme-Linked Lectin Assay) experiments

The ELLA assays were performed in 96-well microtitre plate (Nunc Maxisorb).⁶⁵ Each plate contained two inhibitors on three row. Each row contained different concentrations of inhibitor. A control row was kept without fucose-PAA. Three positive wells contained fucose-PAA and lectin PA-IIL. Three “zero” wells contained fucose-PAA without lectin PA-IIL.

Step 1: binding of fucose-PAA

0.5 mL of a solution of fucose-PAA (polyacrylamide, Lectinity Holding, Inc., Moscow) (2 mg/mL) was prepared and was then diluted with carbonate buffer (pH = 9.6) until a concentration of 5 µg/mL. 100 µL of this solution were placed in each well of a 96-well microtitre plate except on the control row. The plates were kept at 37 °C for 1 hour and were then emptied.

Step 2: blocking free positions

A solution of bovine serum albumin in phosphate buffer saline (PBS-BSA) was prepared (3% weight). 100 µL of this solution were placed in each well of the 96-well microtitre plate. Fucose-PAA has been fixed. The plates were kept at 37 °C for 1 hour and were then emptied. A dilute solution of bovine serum albumin in phosphate buffer saline (PBS-BSA) was prepared (0.3% weight). 50 µL of this solution were placed in each well of a 96-well microtitre plate except in the first column.

Step 3: adding inhibitors

Solutions of iminosugars and α -methyl-fucoside were prepared with a concentration of 2 mg/mL.

In the first column, 50 µL of the solution of inhibitors were added. In the second, the same was done and 50 µL of PBS-BSA 0.3% were added. 50 µL of the resulting mixture were then taken and introduced in the next wells (next column). The solutions were mixed and it was proceeded so on and so forth to obtain the different dilutions in the wells.

Step 4: adding lectin PA-IIL

A solution of biotinylated lectin PA-IIL was prepared (0.85 mg/mL) and was diluted with PBS-BSA until a concentration of 2 µg/mL. 50 µL of this solution were added in each well. The plates were kept at 37 °C for 1 hour and were then emptied.

The wells were rinsed with 100 μL of PBS-Tween during 5 min and then were emptied. This washing was repeated three times.

Step 8: adding streptavidine peroxydase

20 μL of a commercial solution of streptavidine peroxydase were diluted with 40 mL of PBS-BSA 0.3%. 100 μL of this solution were added in each well. The plates were incubated at 37 °C for 1 hour and were then emptied. The wells were rinsed with 100 μL of PBS-Tween during 5 min and then were emptied. This was repeated three times.

Step 9: revelation

A solution of *o*-phényl diaminedihydrochloride (OPD, 0.4 mg mL⁻¹) was prepared and 100 μL was added in each well. The plates were kept at room temperature for 10 minutes then 50 μL of 30% sulfuric acid was added to stop the enzymatic reaction.

The plates were revealed at 490 nm.

5. Glycosidases inhibition

These assays were realized by the team of P. Vogel and S. Gerber-Lemaire at the Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne according to a previously described protocol.^{235,236}

Annexe 1

Annexe 1 : Synthèse de nitrones cycliques à six chaînons par attaque de l'atome d'azote d'une fonction oxime sur une fonction alcène ou alcyne

I. Cyclisation par attaque sur une double liaison activée

L'équipe de R. Grigg a beaucoup étudié ce sujet et a montré que ce type de cyclisation passait par un cyclotransfert 1,3-azaprotique (APT) (*Schéma A-1*).ⁱ Cette cyclisation peut s'appliquer aux synthèses mettant en jeu une oxime et un alcène ou alcyne, et à celles à partir d'une hydroxylamine et d'un alcyne.

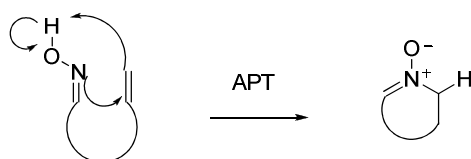


Schéma A-1

Seuls les alcènes portant un groupement électroattracteur en α , comme un ester, sont assez pauvres en électrons pour réagir, sans activation par un électrophile.

L'aldéhyde **A-1**, obtenu à partir du D-xylose en sept étapes, réagit avec l'hydroxylamine pour former l'oxime **A-2** (*Schéma A-2*).ⁱⁱ Elle n'a pas été isolée et a cyclisé spontanément pour donner deux diastéréoisomères de la nitronne **A-3** par attaque en 1,4 de l'atome d'azote sur l'ester α,β -insaturé. Le mélange des deux diastéréoisomères (proportions non spécifiées) de la nitronne **A-3** a ensuite réagi avec l'acrylate de méthyle dans une cycloaddition 1,3-dipolaire pour conduire aux isoxazolidines **A-4** et **A-5** dans un rapport 7:1. L'isoxazoline **A-4** est précurseur d'une indolizidine polyhydroxylée **A-6**. Les auteurs ne font pas de commentaires concernant la stabilité de la nitronne **A-3**.

ⁱ (a) Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929. (b) Grigg, R.; Markandu, J.; Surendrakumar, S.; Thornton-Pett, M.; Warnock, W. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10399.

ⁱⁱ Herczegh, P.; Kovács, I.; Szilágyi, L.; Varga, Z.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1211.

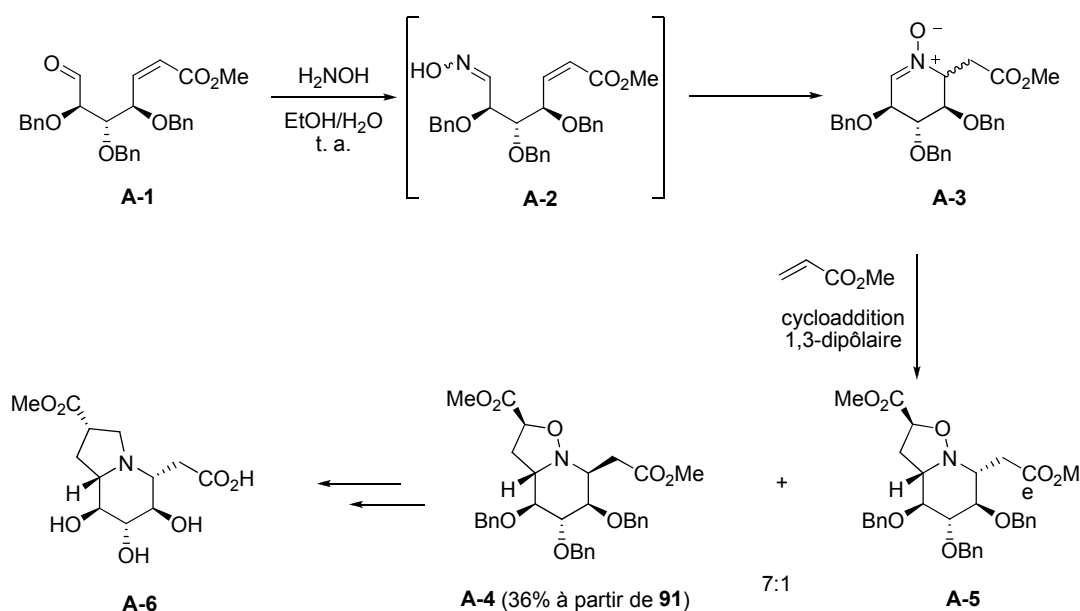


Schéma A-2

L'ajout d'un électrophile dans le milieu est nécessaire lorsque l'alcène n'est pas assez activé. Les réactions avec l'acétate de mercure (II),ⁱⁱⁱ le diiode,^{iv} les *N*-halosuccinimides,^{iv} le palladium^v ou les agents de sélénation^{vi} sont les plus courantes. La réaction est initiée par l'activation de l'alcène par l'électrophile qui conduit à un intermédiaire assez réactif pour d'être attaqué par l'atome d'azote de la fonction oxime (Schéma A-3).

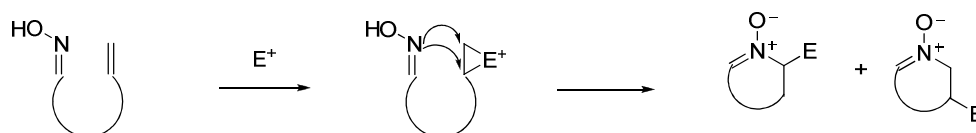


Schéma A-3

Les agents de sélénation chiraux conduisent à de bonnes diastérosélectivités. Les nitrones **A-7** et **A-8** ont pu être synthétisées à partir des oximes (*E*)-**A-9** et (*E*)-**A-10** avec des rendements moyens à bons et des rapports diastéréoisomériques excellents (Schéma A-4).^{vii} L'addition de l'agent de sélénation **A-11** sur les fonctions alcène conduit aux intermédiaires

ⁱⁱⁱ Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Kennewell, P.; Markandu, J.; Thornton-Pett, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1388.

^{iv} Dondas, H. A.; Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Markandu, J.; Kennewell, P.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1119.

^v Frederickson, M.; Grigg, R.; Markandu, J.; Thornton-Pett, M.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15051.

^{vi} (a) Dondas, H. A.; Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Markandu, J.; Thomas, W. A.; Kennewell, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10087. (b) Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Kennewell, P.; Markandu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 20, 1537.

^{vii} Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Purgatorio, V.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 3297.

réactionnels (*E*)-**A-12** ou (*E*)-**A-13** très activés. L'atome d'azote de la fonction oxime attaque le carbone le plus électropositif et la cyclisation intramoléculaire conduit aux nitrones **A-7** ou **A-8**.

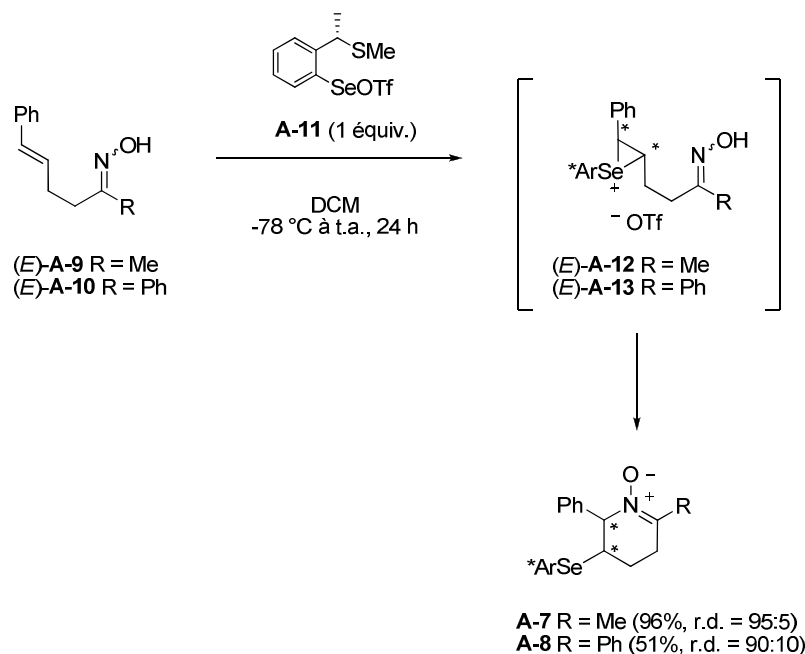


Schéma A-4

L'agent de sélénylation **A-11** a été synthétisé *in situ* à partir du disélényde **A-14** (Schéma A-5).

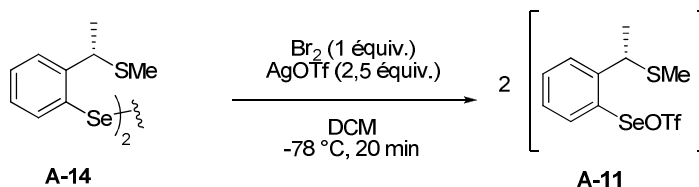


Schéma A-5

Il faut noter que pour un des deux isomères, *Z* par exemple pour l'oxime **A-9**, la *O*-alkylation est majoritaire par rapport à la *N*-alkylation (Schéma A-6). Dans ce cas, une oxazine **A-15** cyclique à sept chaînons est formée. Cette réaction est équilibrée et redonne l'oxime *Z* qui va s'isomériser en isomère *E* capable de cycliser en nitrone. Cette étape est irréversible et l'équilibre se déplace peu à peu vers la formation de la nitrone **A-7**. La compétition entre la *N*-alkylation, conduisant aux nitrones, et la *O*-alkylation, conduisant aux éthers d'oximes, est bien connue.

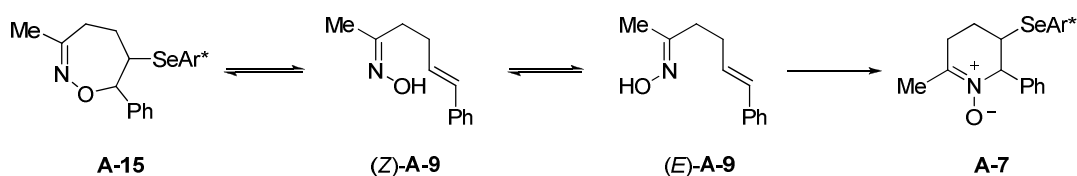


Schéma A-6

Le palladium peut activer un alcène pour favoriser la cyclisation intramoléculaire.^v L'oxime **E-A-16** synthétisée par réaction entre la cétone **A-17** et l'hydroxylamine peut ainsi être transformée en nitronne **A-18** en présence de Pd(II) (*Schéma A-7*). Le palladium se complexait à l'alcène et l'active pour permettre la cyclisation en nitronne. La protolyse de la liaison carbone-palladium libère la cétonitronne **A-18**.

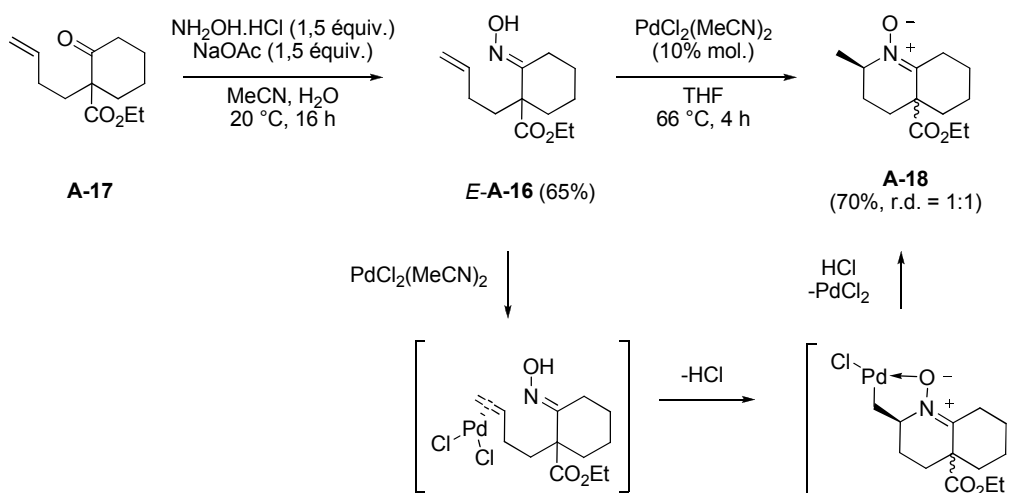


Schéma A-7

II. Méthodes diverses

II.1. Cyclisation intramoléculaire entre une oxime et un alcyne

Cette méthodologie a été peu développée. Les principaux travaux dans ce domaine proviennent de l'équipe de R. Grigg. Dans des conditions douces, l'atome d'azote de l'oxime **A-19** peut attaquer l'alcyne pour aboutir à la nitronne **A-20** intermédiairement (*Schéma A-8*).^{viii} Suite à une prototropie, la nitronne **A-21** est formée et réagit *in situ* avec le *N*-méthylmaléimide pour former l'izoxazolidine **A-22**, sous forme de plusieurs diastéréoisomères.

^{viii} Grigg, R.; Perrior, T. R.; Sexton, G. J.; Surendrakumar, S.; Suzuki, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 372.

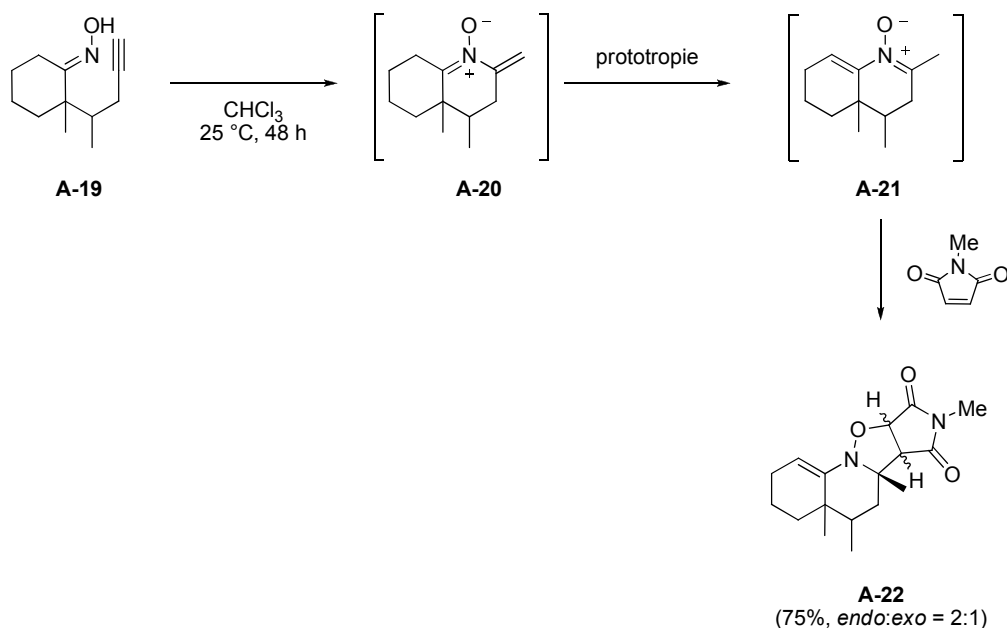


Schéma A-8

Le bromure de phénylsélényle peut favoriser la cyclisation d'alcynoximes en agissant comme dans le cas des alcènes.^{ix}

II.2. Cyclisation intramoléculaire entre une oxime et un allène

L'équipe de T. Gallagher a décrit la synthèse de nitrones cycliques à cinq et six chaînons par réaction intramoléculaire entre une fonction oxime et un allène.^x L'oxime **A-23** a été obtenue à partir de l'alcool **A-24**, par oxydation puis réaction avec l'hydroxylamine (Schéma A-9). En présence de tétrafluoroborate d'argent, la nitronne **A-25** a été formée. Cette aldonitronne étant instable, elle a été directement engagée dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le styrène pour conduire à l'isoxazolidine **A-26**.

^{ix} Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Pardo, C.; Saez, E.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7004.

^x (a) Lathbury, D.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6249. (b) Lathbury, D.; Shaw, R. W.; Bates, P. A.; Hursthouse, M. B.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 2415.

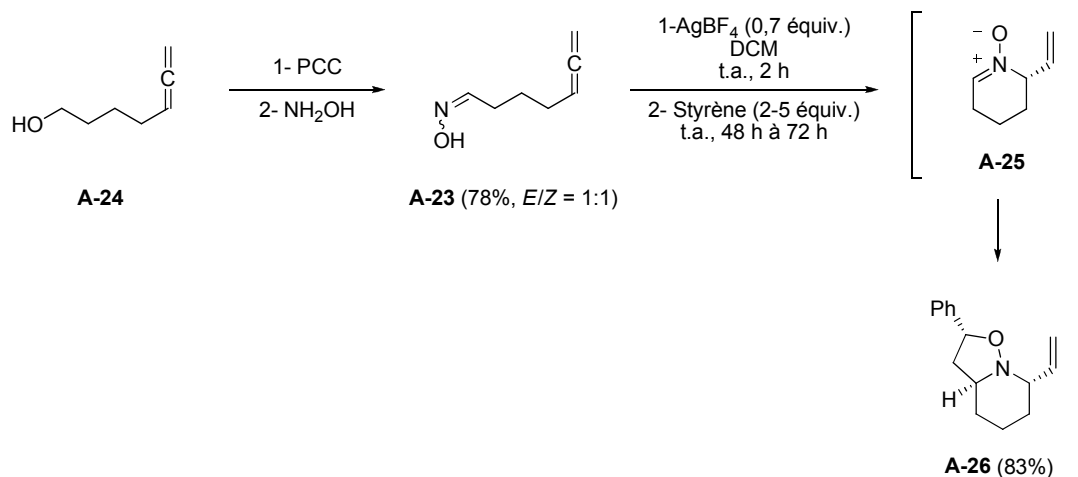


Schéma A-9

II.3 Cycloaddition entre une oxime $\alpha\beta$ insaturée et un alcène

Une méthode originale de synthèse de nitrones a été développée en 2004 par l'équipe de W. V. Murray (*Schéma A-10*).^{xi} Les oximes (*E*)-**A-27** et (*Z*)-**A-27**, séparables, ont été obtenues en sept étapes à partir de la L-valine *N*-protégée **A-28**. Une cycloaddition intramoléculaire par un mécanisme d'hétéro Diels-Alder entre les oximes $\alpha\beta$ insaturées (*E*)-**A-27** ou (*Z*)-**A-27** et une double liaison a permis d'accéder aux *N*-hydroxyénamines instables **A-29** ou **A-30** qui ont donné, par tautométrie, les nitrones **A-31** ou **A-32**. Ainsi, l'oxime (*E*)-**A-27**, a été transformée dans le dichlorométhane à température ambiante en nitrone **A-31** avec 30% de rendement. L'oxime (*Z*)-**A-27** a du être chauffée dans l'acide acétique à 100 °C pour donner la nitrone **A-32**, diastéréoisomère de la précédente, avec 77% de rendement.

^{xi} François, D.; Maden, A.; Murray, W. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1931.

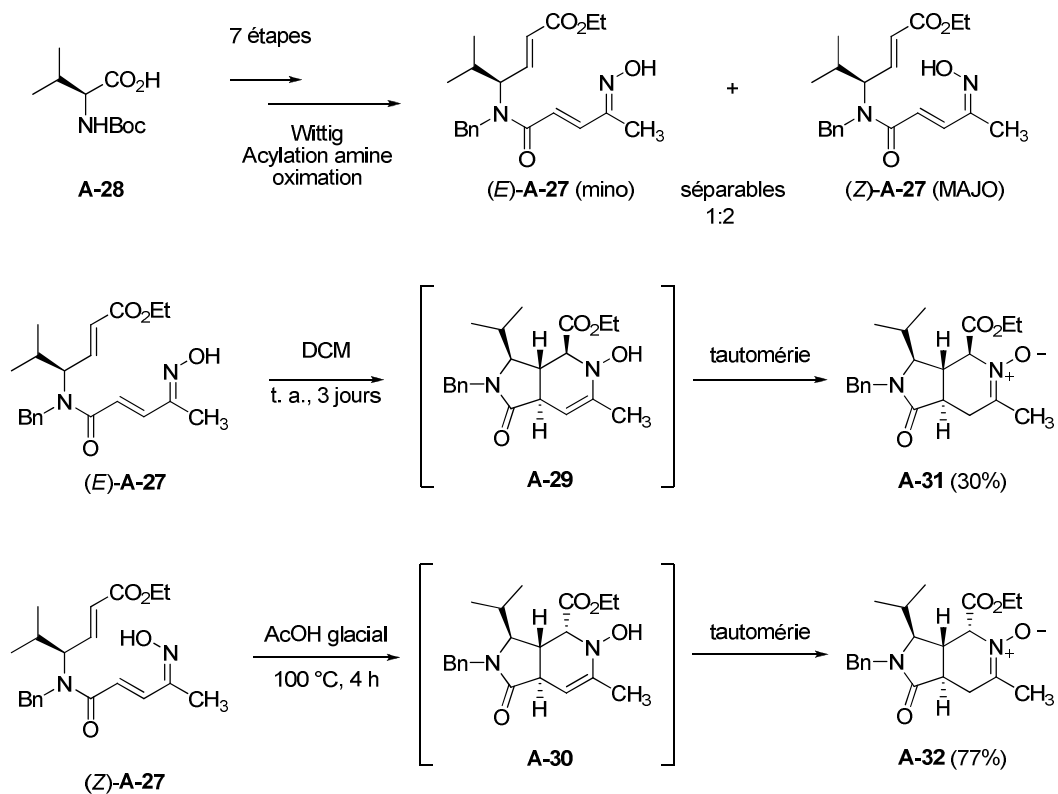


Schéma A-10

Annexe 2

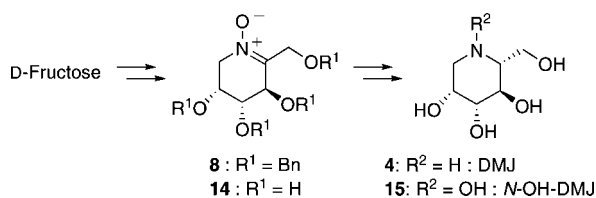
A Short and Convenient Synthesis of 1-Deoxymannojirimycin and *N*-Oxy Analogues from D-Fructose

Emilie Racine,[†] Claudia Bello,[‡] Sandrine Gerber-Lemaire,[‡] Pierre Vogel,[‡] and Sandrine Py^{*,†}

Département de Chimie Moléculaire (SERCO) UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS–Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 09, France, and Laboratory of Glycochemistry and Asymmetric Synthesis, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Batochine, CH-1015 Lausanne, Switzerland

sandrine.py@ujf-grenoble.fr

Received October 27, 2008



Ketonitrone **8** was prepared from D-fructose as an inexpensive starting material and was used in a stereoselective synthesis of 1-deoxymannojirimycin (DMJ, **4**), of its previously unknown *N*-hydroxy analogue **15**, and of the polyhydroxylated ketonitrone **14**. The latter were assayed as potential glycosidase inhibitors on a panel of 13 selected purified enzymes. Disappointingly, the polyhydroxylated nitrone **14** inhibited none of these enzymes. However, *N*-hydroxy-DMJ (**15**) exhibited a moderate and non-selective activity toward the snail β -mannosidase EC 3.2.1.25.

Iminosugars (or iminocyclitols) constitute the most important class of glycoprocessing enzyme modulators.¹ It is known that their bioactivity originates in their ability to mimic the oxocarbenium-type transition state of these enzymes.^{1,2} As the inhibition of glycoprocessing enzymes finds potential applications in the development of antiviral,³ anticancer,⁴ and metabolic disorder⁵ therapies, iminosugars have attracted much attention among synthetic and medicinal chemists. In particular, poly-

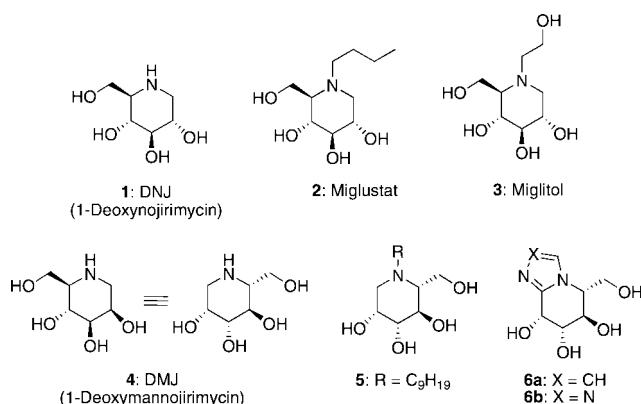


FIGURE 1. Bioactive piperidinic iminosugars.

hydroxylated piperidines⁶ such as 1-deoxynojirimycin (DNJ, **1**) have demonstrated potent biological activities.⁷ Intense research in this area culminated in the approval of miglustat (*N*-butyl-1-deoxynojirimycin, **2**) and miglitol (*N*-hydroxyethyl-1-deoxynojirimycin, **3**), prescribed for the treatment of, respectively, type-1 Gaucher's disease and type-2 diabetes mellitus (Figure 1).^{1a}

1-Deoxymannojirimycin (DMJ, **4**, Figure 1) is a DNJ congener, exhibiting the *manno* configuration. DMJ selectively inhibits jack bean α -mannosidase (EC 3.2.1.24, IC₅₀ 150 μM)⁸ and Golgi α -mannosidase II (EC 3.2.1.114, IC₅₀ 400 μM).⁹ It also was proven to block the conversion of high mannose to complex oligosaccharides in cells¹⁰ and to improve the anticancer activity of cisplatin against head and neck carcinoma (IMC-3 cells, 64% enhancement of the IC₅₀ of cisplatin at 10 $\mu\text{g/mL}$).¹¹ Its *N*-nonyl analogue **5** is active against hepatitis B virus (Hep G2 2.215 cells);¹² bicyclic derivatives **6a** and **6b** are also potential anticancer agents as potent inhibitors of jack bean α -mannosidase (EC 3.2.1.24, IC₅₀ 0.12 $\mu\text{g/mL}$ for **6a** and IC₅₀ 13 $\mu\text{g/mL}$ for **6b**) and snail β -mannosidases (EC 3.2.1.25, IC₅₀ 0.023 $\mu\text{g/mL}$ for **6a** and IC₅₀ 0.078 $\mu\text{g/mL}$ for **6b**).^{13,14}

As a result of the promising applications of DMJ derivatives as therapeutic agents, the synthesis and biological evaluation of new analogues is a field of interest.

(4) (a) Wrodnigg, T. M.; Steiner, A. J.; Ueberbacher, B. J. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77. (b) Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1043.

(5) (a) Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683. (b) Fan, J.-Q. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 355.

(6) For reviews see: (a) Afarinkia, K.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239. (b) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159. (c) Ayad, T.; Genisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211. (d) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcherdig, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953.

(7) (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645. (b) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.

(8) Winkler, D. A.; Holan, G. J. *Med. Chem.* **1989**, *32*, 2084.

(9) van den Elsen, J. M. H.; Kuntz, D. A.; Rose, D. R. *EMBO J.* **2001**, *20*, 3008.

(10) Fuhrman, U.; Bause, E.; Legler, G.; Ploegh, H. *Nature* **1984**, *307*, 755.

(11) Noda, I.; Fujeda, S.; Seki, M.; Tanaka, N.; Sunaga, H.; Ohtsubo, T.; Tsuzuki, H.; Fan, G.-K.; Saito, H. *Int. J. Cancer* **1999**, *80*, 279.

(12) Metha, A.; Conyers, B.; Tyrrell, D. L. J.; Walters, K.-A.; Tipples, G. A.; Dwek, R. A.; Block, T. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 4004.

(13) Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 286.

(14) Tatsuta, K.; Ikeda, Y.; Miura, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 836.

[†] CNRS–Université Joseph Fourier.

[‡] Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

(1) (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley: Chichester, 2007. (b) Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

(2) (a) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319. (b) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 750. (c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11. (d) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515.

(3) (a) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. *Curr. Drug Metab.* **2004**, *5*, 329. (b) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513.

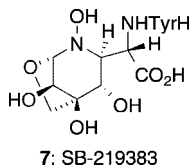


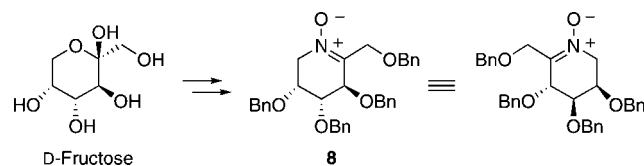
FIGURE 2. Structure of SB-219383, a selective inhibitor of bacterial tyrosyl tRNA synthetase.

In the course of our work on the synthesis and uses of carbohydrate-derived nitrones,¹⁵ it appeared that these intermediates could give access not only to a variety of iminosugars but also to their *N*-hydroxy derivatives, as soon as a method was available for deprotecting alkoxy groups without affecting N—O bonds.¹⁶ Strikingly, while a few polyhydroxylated piperidine *N*-oxides have been previously studied,¹⁷ the potential of polyhydroxylated nitrones or *N*-hydroxy piperidines as glycosidase or glycosyltransferase inhibitors remains largely unknown. To the best of our knowledge, the only *N*-hydroxypiperidine for which biological activity has been reported is SB-219383 (**7**, Figure 2), a natural product extracted from *Micromonospora* sp. The latter was developed by GlaxoSmith-Kline as a potent and selective inhibitor of bacterial tyrosyl tRNA synthetase.¹⁸

In this note, we describe the synthesis of a carbohydrate-derived six-membered-ring ketonitrone (from D-fructose) and its stereoselective transformation to DMJ and *N*-hydroxy DMJ.

A number of polyfunctionalized five-membered-ring cyclic nitrones have been prepared from carbohydrates and tartaric acid derivatives, mostly in the groups of Goti and Brandi.¹⁹ Such intermediates have been used in a variety of reactions including addition of organometallics,²⁰ 1,3-cycloaddition,²¹ or SmI₂-induced reductive coupling.²² In contrast, six-membered-ring endocyclic nitrones are scarce in the literature,²³ and most of them were reported to be unstable.²⁴ Probably for this reason, such nitrones have been used in synthesis without isolation.²⁵

SCHEME 1



We considered the use of D-fructose as a cheap and readily available starting ketose to access the six-membered-ring ketonitrone **8** and derivatives exhibiting the *manno* configuration (Scheme 1).²⁶

1,3,4,5-Tetra-*O*-benzyl β-D-fructopyranose **9** was first prepared using the method of Chittenden²⁷ with slight modifications.²⁸ An *O*-protected oxime functionality was next introduced at the anomeric position by treating compound **9** with *O*-tert-butylidiphenylsilylhydroxylamine,²⁹ in the presence of a catalytic amount of pyridinium *p*-toluenesulfonate and with azeotropic elimination of water.³⁰ Then, adapting the method proposed by Tamura for the synthesis of carbohydrate-derived cyclic aldonic nitrones, the primary alcohol was mesylated to produce the oximes **10a** and **10b** in 86% yield (for the two steps) as a mixture of diastereomers, *E*(**10a**):*Z*(**10b**) = 60:40.³¹ Nitrone cyclization was then induced by fluoride attack at the silyl protecting group of the oxime. In this case, the use of silica-supported tetrabutylammonium fluoride³² was found advantageous when compared to tetrabutylammonium triphenyl-difluorosilicate (TBAT)³³ or other fluoride sources, conciliating good yields and easy isolation of the polar nitrone **8**. However, only the *E* isomer **10a** cyclized to the corresponding nitrone, while the *Z* isomer **10b** was transformed quantitatively to the corresponding deprotected oxime **11**. Attempts to isomerize **11** and transform it into the nitrone **8** were not met with success.³⁴

Nitrone **8** was next reduced stereoselectively as shown in Scheme 2. First, its hydrogenation over 10% Pd/C afforded

(15) (a) Carmona, A. T.; Wightman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066. (b) Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459. (c) Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Itoh, K.; Liu, H.-W.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6443. (d) Pillard, C.; Desvergnès, V.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6209.

(16) (a) Desvergnès, S.; Vallée, Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2967. (b) Liautard, V.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1999.

(17) (a) Kajimoto, T.; Liu, K. K.-C.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Porco Jr, J. A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187. (b) Dong, W.; Jespersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierks, M. R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788. (c) Sun, L.; Li, P.; Landry, D. W.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1547. (d) O'Neil, I. A.; Southern, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9089.

(18) (a) Stefanska, A. L.; Coates, N. J.; Mensah, L. M.; Pope, A. J.; Ready, S. J.; Warr, S. R. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 345. (b) Berge, J. M.; Houge-Frydrych, C. S. V.; Jarvest, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2521.

(19) For a recent review on enantiopure cyclic nitrones, see: Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485.

(20) For representative examples, see: (a) Goti, A.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235. (b) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Hausler, H.; Larsen, J. S.; Tyler, P. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2217. (c) Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021. (d) Gurjar, M. K.; Borhade, R. G.; Puranik, V. G.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6979. (e) Kaliappan, K. P.; Das, P. *Synlett* **2008**, 841. See also ref 15d.

(21) For representative examples, see: (a) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315. (b) Toyao, A.; Tamura, O.; Takagi, H.; Ishibashi, H. *Synlett* **2003**, 35. (c) Alibes, R.; Blanco, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 523. (d) Chevrier, C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363. (e) Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1617. (f) Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337. (g) Coutouli-Argyropoulou, E.; Xatzis, C.; Argyropoulos, N. G. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 84. (22) See ref 15b and 15c.

(23) (a) Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044. (b) Berge, J. M.; Copley, R. B. C.; Eggleston, D. S.; Hamprecht, D. W.; Jarvest, R. L.; Mensah, L. M.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1811. (c) Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 2127. (d) Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 1344.

(24) (a) Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159. (b) Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1789. (c) van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4467. (d) Chackalamannil, S.; Wang, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11203. (e) Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357. See also ref 23a.

(25) See for example: (a) Herczegh, P.; Kovács, I.; Szilágyi, L.; Varga, T.; Dinya, Z.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1211. (b) Markandu, J.; Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13165. (c) Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953.

(26) D-Fructose as been previously used as a starting material for iminosugar syntheses: (a) Furneaux, R. H.; Tyler, P. C.; Whitehouse, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3613. (b) Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 183. (c) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodriguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11697.

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

(28) See Supporting Information.

(29) (a) Battaro, J. C.; Bedford, C. D.; Dodge, A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1333. (b) Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466.

(30) Azeotropic elimination of water proved necessary for complete conversion of the starting material.

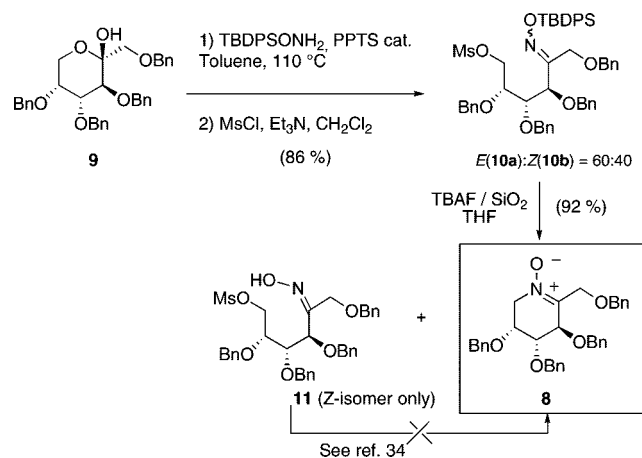
(31) The configuration of each isomer was assigned from nOe experiments (see Supporting Information) and their ratio was determined from ¹H NMR spectra.

(32) Clark, J. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 789.

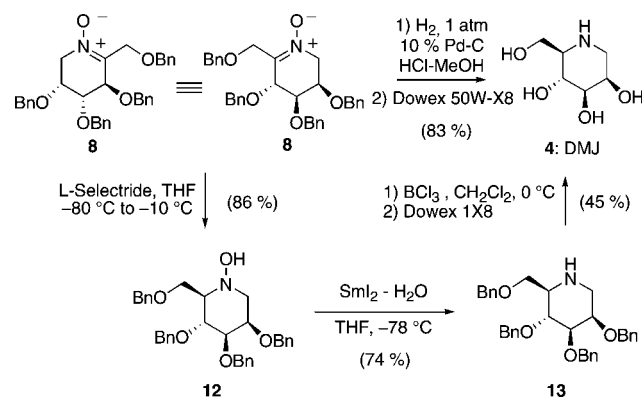
(33) Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901.

(34) Treatment of **11** with catalytic amounts of various acids (CSA, APTS, HClO₄), with catalytic amounts of KCN, or excesses of hydroxylamine hydrochloride only led to recovery of the starting material, together with products of decomposition.

SCHEME 2



SCHEME 3



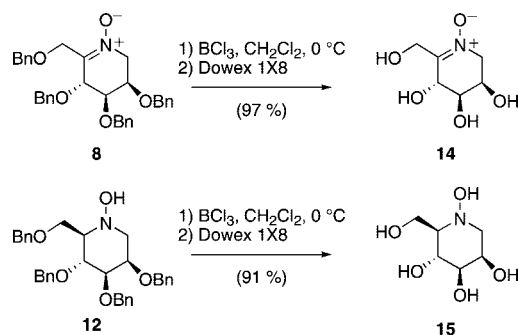
directly DMJ (**4**) in a satisfactory 83% yield and as a single diastereomer. Then, hydride reduction of **8** was investigated to access the *N*-hydroxy derivative of **4**.³⁵ While treatment with NaBH₄ (MeOH, 0 °C) yielded a 90:10 mixture of diastereomers (82% yield), the use of L-selectride as reducing agent furnished the single diastereomer **12** in 86% yield. The configuration of **12** was confirmed by its two-step transformation into DMJ (**4**): SmI₂-mediated reduction of the hydroxylamine³⁶ afforded 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-DMJ (**13**),³⁷ which was next converted to **4**³⁸ upon treatment with BCl₃ in dichloromethane. Additionally, the *N*-hydroxypiperidine **12** was found to crystallize as colorless prismatic monocrystals, of which X-ray analysis confirmed the *R* configuration at the newly created stereogenic center.³⁹ Interestingly, X-ray analysis also showed equatorial orientation of the *N*-OH group in **12** in the solid state. The stereochemical outcome of both hydrogenation and hydride reduction of nitrone **8** results from axial attack of the reagents

TABLE 1. Evaluation of Compounds **14** and **15** as Potential Inhibitors of Glycosidases^a

enzymes	compound 14	compound 15
α -glucosidase rice EC 3.2.1.20	none	19%
β -glucosidase almonds EC 3.2.1.21	none	32%
β -mannosidase snail EC 3.2.1.25	none	43%
β -xylosidase <i>Aspergillus niger</i> EC 3.2.1.37	none	37%

^a % Inhibition at [inhibitor] = 1 mM.

SCHEME 4



onto the *si* face of the favored half-chair conformer of nitrone **8** (exhibiting most of the substituents in pseudoequatorial orientation).

Finally, nitrone **8** and *N*-hydroxypiperidine **12** were deprotected using BCl₃, affording the novel *N*-oxy iminosugars **14** and **15** in excellent yields of 97% and 91%, respectively (Scheme 4).¹⁶ These two compounds were assayed against a panel of 13 purified glycosidases.⁴⁰ Unfortunately, nitrone **14** was inactive against all of the classical glycosidases.⁴¹ In contrast, the *N*-hydroxypiperidine **15** exhibited a weak inhibition (43% inhibition at [inhibitor] = 1 mM) of the snail β -mannosidase (EC 3.2.1.25; see Table 1). It also inhibited a α -glucosidase from rice (EC 3.2.1.20, 19% inhibition at 1 mM), a β -glucosidase from almonds (EC 3.2.1.21, 32% inhibition at 1 mM), and a β -xylosidase from *Aspergillus niger* (EC 3.2.1.37, 37% inhibition at 1 mM). Thus, it can be concluded that **14** and **15** do not compete favorably with DMJ (**4**) in terms of bioactivity toward these enzymes.

In conclusion, nitrone **8** has been readily prepared from D-fructose and proved, as did its debenzylated derivative **14**, to be stable at room temperature. The transformation of nitrone **8** into either 1-deoxymannojirimycin (**4**) or its *N*-hydroxy derivative **15** by highly stereoselective reduction and BCl₃-promoted debenzylation is also presented. The novel polyhydroxylated *N*-hydroxypiperidine **15**, related to the well-recognized glycosidase inhibitor 1-deoxymannojirimycin, exhibits weak inhibition of β -mannosidase. We are currently exploring the utility of nitrone **8** in organic synthesis and of **14** as a water-soluble radical trap.⁴²

Experimental Section

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-(benzyloxymethyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine 1-Oxide (**8**). To a solution of mesylates **10** (6.71 g, 7.69 mmol) in distilled THF (250 mL) was added, at 0 °C,

(35) (a) Gössinger, E. *Monat. Chem.* **1982**, *113*, 495. (b) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776. (c) Marradi, M.; Cicchi, S.; Delso, J. I.; Rosi, L.; Tejero, T.; Merino, P.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1287. (d) Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954. (e) Yang, S.-H.; Caprio, V. *Synlett* **2007**, 1219. (f) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929.

(36) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699.

(37) Compound **13** exhibits spectral data differing from that of its C-5 epimer: Sawada, D.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3085.

(38) Xu, Y.-M.; Zhou, W.-S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 741.

(39) Racine, E.; Philouze, C.; Py, S. *J. Chem. Cryst.* **2009**, doi 10.1007/s10870-008-9506-8.

(40) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.

(41) See Supporting Information.

(42) For recent work on cyclic nitrones as radical traps, see: Han, Y.; Tuccio, B.; Lauricella, R.; Rockenbauer, A.; Zweier, J. L.; Villamena, F. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2533, and references therein.

TBAF on silica gel (15.40 g, 15.40 mmol). The reaction was stirred at room temperature during 14 h. The mixture was filtered, and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the obtained residue by chromatography over silica gel (pentane/AcOEt/MeOH 3:1:0 to 0:8:1) afforded pure nitron **8** (2.32 g, 55%) as a yellow oil and oxime **11** (1.80 g, 37%) as a pale yellow oil. Nitron **8**: $[\alpha]_D^{20} = -60.0$ (*c* 1.00, CHCl₃); MS (ESI) *m/z* 538 [M + H]⁺; IR ν (neat, cm⁻¹) 3414 (br), 3062 (m), 3033 (m), 2919 (m), 2865 (m), 1599 (m), 1456 (s), 1202 (s), 1112 (s), 1055 (s); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79–3.81 (m, 1H), 3.87–3.97 (m, 1H), 4.05–4.17 (m, 2H), 4.40–4.72 (m, 12H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.23–7.36 (m, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 58.4, 66.7, 70.9, 71.8, 72.2, 72.6, 72.8, 73.5, 73.6, 127.9–128.7, 137.5, 137.6, 137.9, 144.5. Anal. Calcd for C₃₄H₃₅NO₅: C, 75.96; H, 6.57; N, 2.61. Found: C, 75.71; H, 6.60; N, 2.74.

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)piperidin-1-ol (12). To a solution of nitron **8** (50 mg, 0.09 mmol) in distilled THF (1 mL) was added L-selectride (1 M solution in THF, 0.186 mL, 0.18 mmol) was added at –80 °C. The reaction mixture was stirred at –80 °C during 2.5 h and then for 7 h at –10 °C. An aqueous saturated solution of NH₄Cl (0.5 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The organic phase was stirred with an aqueous saturated solution of KHF₂ (2 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification of the residue by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 3:1 to 0:1) afforded pure, colorless crystals of *N*-hydroxypiperidine **12** (43 mg, 86%): mp 78–80 °C; $[\alpha]_D^{20} = +1.9$ (*c* 1.00; CHCl₃); MS (ESI) *m/z* 540 [M + H]⁺; IR ν (CH₂Cl₂, cm⁻¹) 3393 (m), 3026 (m), 2857 (m), 1494 (m), 1449 (s), 1351 (m), 1115 (s), 1095 (s); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.43 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.3, 9.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.6, 10.2 Hz, 1H), 3.92–3.94 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.49–4.69 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.16–7.42 (m, 20H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ ppm 59.5, 67.3, 72.4, 72.5, 72.8, 72.9, 74.5, 76.2, 76.3, 84.3, 128.5–129.5,

139.8, 139.9, 140.1. Anal. Calcd for C₃₄H₃₇NO₅: C, 75.68; H, 6.92; N, 2.60. Found: C, 75.90; H, 7.03; N, 2.68.

(2R,3R,4R,5R)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-1,3,4,5-tetraol (15). To a stirred solution of hydroxylamine **12** (105 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) cooled to 0 °C, under argon, was added a solution of BCl₃ (2.30 mL, 2.30 mmol) in hexane. The solution was stirred at 0 °C during 20 h then MeOH (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated under vacuum. MeOH (4 mL) was added, and then mixture was concentrated under vacuum. This operation was repeated six times. The crude product was dissolved in H₂O (4 mL) and stirred with DOWEX 1X8 (OH⁻ form) until pH 6. After filtration, the filtrate was concentrated under vacuum to give **15** (31 mg, 91%) as a pale oil. $[\alpha]_D^{20} = -47.5$ (*c* 0.44; H₂O); MS (ESI) *m/z* 180 [M + H]⁺; IR ν (KBr, cm⁻¹) 3405 (br, s), 2955 (m), 2842 (m), 1640 (m), 1402 (m), 1333 (m), 1254 (w), 1098 (s), 1064 (s); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2.45 (br s, 1H), 2.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 2.4, 11.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.6, 9.7 Hz, 1H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.3, 12.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 2.3, 12.1 Hz, 1H), 4.07–4.10 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 58.4, 61.1, 66.9, 67.4, 71.4, 73.8; HRMS (ESI) calcd for C₆H₁₃N₁Na₁O₅ *m/z* = 202.06859 [M + Na⁺]; found *m/z* = 202.06843.

Acknowledgment. This work was supported by the CNRS, the Université Joseph Fourier, the Agence Nationale pour la Recherche (grant ANR-05-JCJC-0130-01) and by the Swiss National Foundation (grant 20020-116212). E.R. is grateful to the French Ministry of Education, Research and Technology (MENRT) for a doctoral fellowship.

Note Added after ASAP Publication. Figure 2 was incorrect in the version published ASAP January 16, 2009; the correct version was published January 23, 2009.

Supporting Information Available: Experimental procedures, compounds characterization data, and copies of ¹H NMR and ¹³C NMR for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO802255T

Annexe 3

Tandem SmI₂-induced nitron β-elimination/aldol-type reaction†

Emilie Racine and Sandrine Py*

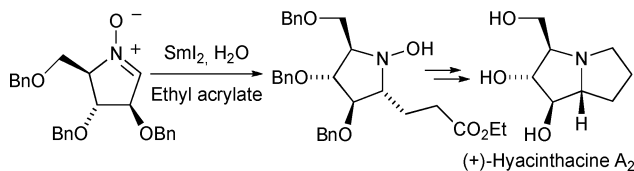
Received 27th May 2009, Accepted 2nd July 2009

First published as an Advance Article on the web 15th July 2009

DOI: 10.1039/b910486k

Upon treatment with SmI₂, the carbohydrate-derived nitrones **1a,b** undergo a β-elimination of the benzyloxy group at C-1, forming original samarium(III) oxy-enamine intermediates. The latter can be reacted with carbonyl compounds to produce aldol-type adducts. The tandem process results in the transformation of a C–O bond into a C–C bond.

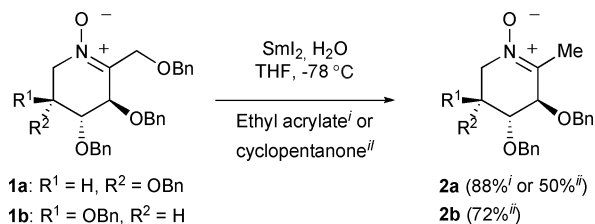
Since its first applications presented by Kagan *et al.* in the early 1980's,¹ SmI₂ has become an essential single-electron reductant for organic chemists.² A few years ago, this reagent allowed the chemoselective reductive cross-coupling of nitrones with aldehydes and ketones,³ with chiral sulfinyl imines,⁴ and with α,β-unsaturated esters.⁵ As an extension of this last process, the SmI₂-mediated reductive cross-coupling of 5-membered ring carbohydrate-derived cyclic nitrones⁶ with ethyl acrylate was applied to the synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidines (Scheme 1).⁷



Scheme 1 Synthetic approach towards polyhydroxylated pyrrolizidines using the SmI₂-mediated nitron *umpolung*.

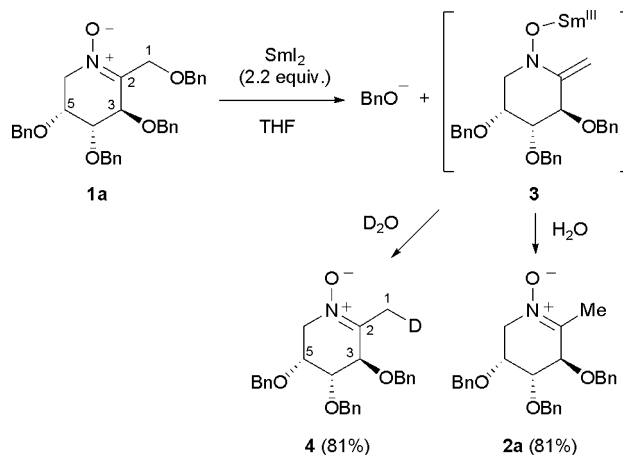
In continuation of our work in this field, 6-membered ring cyclic nitrones were considered as precursors of indolizidines. Nitrones **1a,b** were readily prepared from inexpensive D-fructose and L-sorbose, respectively.⁸ However, surprisingly, when these nitrones were treated with SmI₂ using previously described conditions,⁷ only the nitrones **2a,b** were isolated from the reaction mixtures, whether the electrophilic partner was ethyl acrylate or cyclopentanone (Scheme 2).

The formation of nitrones **2a,b** from **1a,b** can be explained by a SmI₂-reduction of the C–N double bond, followed by elimination of the benzyloxy group at C-1. This elimination would parallel the known SmI₂-promoted elimination occurring in α-heterosubstituted carbonyl compounds.⁹ The latter has been generally admitted to involve two sequential single-electron transfers from SmI₂ to a carbonyl group to produce a dianion, which un-



Scheme 2 Unexpected reactivity of nitrones **1a,b** under SmI₂-promoted reductive coupling conditions.

dergoes β-elimination to form a samarium enolate.¹⁰ It is likely that a similar process occurs when nitrones **1a,b** react with samarium diiodide. An original samarium(III) oxy-enamine intermediate **3** would be formed, which would then react with water, either in the reaction medium or upon quenching (Scheme 3).¹¹ This mechanistic hypothesis was probed by unambiguous deuterium incorporation at C-1 (forming nitrone **4**) when the reaction was performed in the presence of deuterium oxide.¹²



Scheme 3 Mechanism of formation of nitrones **2** and **4**.

Recently, side-products resulting from β-elimination have also been found in SmI₂-induced reactions of two α-alkoxy-substituted nitrones, by the group of Fišera.¹³ However, to the best of our knowledge, the reactivity of anionic enamine equivalents from nitrones (*i.e.* **3**) is completely unknown. We thus decided to explore the utility of the herein-described SmI₂-induced β-elimination in nitrones for regioselective functionalization. A single report on nitrone cross-aldol alkylation exists in the literature.¹⁴ The method (catalysed by L-proline) was applied only to highly electrophilic carbonyl partners and modest yields were reported. If intermediate **3** was capable of reacting with electrophiles instead of H₂O or

Département de Chimie Moléculaire (SERCO) UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS–Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 09, France. E-mail: Sandrine.Py@ujf-grenoble.fr; Fax: +(33) 476 596 383; Tel: +(33) 476 514 803

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures for the preparation of compounds **2** and **4–11**, characterization of compounds **2** and **4–11** including copies of their ¹H and ¹³C NMR spectra, and a copy of the ESI mass spectrum for compound **4**. See DOI: 10.1039/b910486k

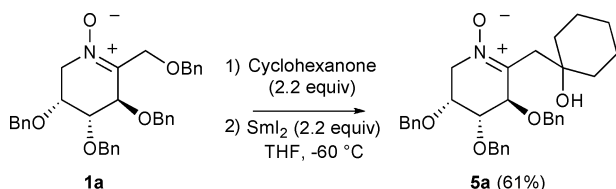
Table 1 SmI₂-mediated reaction of nitrones **1a,b** with electrophiles^a

Entry	Nitron 1a,b	Electrophile	Coupling product (% Yield) ^b	dr ^c	Nitron 2a,b (% Yield ^b)
1	1a	Cyclohexanone	5a (53)	–	2a (38)
2	1b	Cyclohexanone	5b (60)	–	2b (20)
3	1a	Cyclopentanone	6a (63)	–	2a (24)
4	1a	3-Pentanone	7a (31)	–	2a (52)
5	1a	Cyclohexane carboxaldehyde	8a (77)	7:3	2a (14)
6	1a	Benzaldehyde	9a (56)	9:1	2a (16)
7	1a	Ethyl glyoxylate	10a (40)	1:1	2a (52)
8	1a	Ethyl trifluoromethylpyruvate	11a (27)	1:1	2a (28)
9	1a	Allyl bromide	12a (0)	–	2a (50)

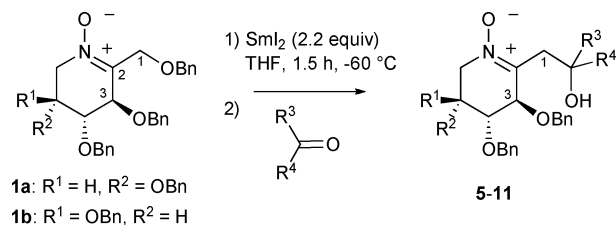
^a Grignard conditions, see ESI.† ^b Isolated yields. ^c From NMR spectra of crude reaction mixtures.

D₂O, tandem β -elimination/alkylation reactions could be effected, resulting in the selective replacement of a C–O bond by a C–C bond.

In order to investigate this possibility, a solution of nitron **1a** was treated with 2.2 equiv. SmI₂ at –60 °C, in the presence of excess (2.2 equiv.) cyclohexanone (Barbier conditions, see Scheme 4). Encouragingly, the corresponding alkylated nitron **5a** was obtained in 61% yield, establishing the validity of the approach. However, when benzaldehyde was used as the electrophile, its pinacolic homo-coupling was found to be a major side-reaction (quant.), and nitron **1a** was recovered unreacted.

**Scheme 4** SmI₂-induced tandem β -elimination/alkylation of nitron **1a** under Barbier conditions.

To broaden the scope of the process, the reactions were next conducted under the so-called Grignard conditions: the nitron was pre-treated with SmI₂ until total disappearance of the starting material (1.5 h at –60 °C or 6 h at –78 °C), then the electrophile was added (Scheme 5, Table 1).¹⁵ In these conditions, the reaction of nitron **1a** with cyclohexanone afforded the expected product **5a** in a moderate yield of 53% (entry 1). The related L-sorbose-derived nitron **1b**, under the same conditions, afforded the adduct **5b** in 60% yield (entry 2). In both cases, the main side product was nitron **2a** or **2b**, respectively, resulting from undesired protonation of the oxy-enamine intermediates in the reaction mixtures. When the reaction was performed in d₈-THF, no deuterium incorporation occurred, ruling out the participation

**Scheme 5** SmI₂-induced reaction of nitrones **1a,b** with electrophiles under Grignard conditions.¹⁵

of the solvent in the formation of **2** (**4** was not detected). The addition of HMPA, DMPU, or NiI₂ to the reaction mixtures did not improve the yields of the alkylation products, in contrast to the advantageous effect of these additives for alkylation of samarium enolates.⁹

Nitron **1a**, was also converted to products **6a–11a** by reaction with various ketones and aldehydes, including the highly reducible benzaldehyde and ethyl glyoxylate (Entries 3–8). However, its reaction with allyl bromide was unsuccessful (entry 9).

When prochiral electrophiles were used, various degrees of diastereoselectivity were observed. Adduct **9a** was obtained from the reaction of nitron **1a** with benzaldehyde, with excellent stereoselectivity (dr = 9:1, entry 6). From cyclohexane carboxaldehyde, ethyl glyoxylate, or ethyl trifluoromethylpyruvate, lower diastereoselectivities were observed (dr = 7:3 to 1:1, entries 5, 7, 8).

Remarkably, in none of these reactions were products arising from alkylation at C-2 of the nitrones detected, contrasting with the previously described SmI₂-induced reductive coupling reactions of nitrones with aldehydes and ketones.³ The good conversions of nitrones **1a,b** evidence their high propensity to undergo reduction by SmI₂, and subsequent regioselective β -elimination. It appears that the other “allylic” benzyloxy group (at the C-3 position, on the ring) cannot adopt a suitable orientation for its elimination to proceed. The yields of the carbonyl-compound-trapping reactions, however, are lowered by the formation of nitrones **2a,b** as byproducts, despite our efforts to eliminate proton sources from the reaction mixtures.¹⁶

In conclusion, a novel type of regioselective alkylation of nitrones in the presence of SmI₂ is presented, which complements the previously known reactions of nitrones, such as nucleophilic additions, 1,3-dipolar cycloadditions and reductive coupling reactions.¹⁷ The extension of this aldol-type reaction to other α -heterosubstituted nitrones and the trapping of different classes of electrophiles will be useful to delineate the scope and limits of this reaction.

Acknowledgements

This work was supported by the CNRS, the Université Joseph Fourier and the Agence Nationale pour la Recherche (grant ANR-05-JCJC-0130-01). E. R. is grateful to the French Ministry of Education, Research and Technology (MENRT) for a doctoral fellowship. Drs B. Brasme and Y. Gimbert (Département de Chimie Moléculaire, Grenoble) are thanked for fruitful discussions.

Notes and references

- (a) P. Girard, J.-L. Namy and H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 2693; (b) H. B. Kagan, J.-L. Namy and P. Girard, *Tetrahedron Suppl.*, 1981, **37**, 175.
- For reviews on the use of SmI₂ in organic synthesis, see: (a) G. A. Molander and C. R. Harris, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 307; (b) A. Krief and A.-M. Laval, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 745; (c) D. J. Edmonds, D. Johnston and D. J. Procter, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3371; (d) H. B. Kagan, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 10351; (e) K. Gopalaiah and H. B. Kagan, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 607.
- (a) G. Masson, S. Py and Y. Vallée, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 1772; (b) M. Chavarot, M. Rivard, F. Rose-Munch, E. Rose and S. Py, *Chem. Commun.*, 2004, 2330; (c) G. Masson, C. Philouze and S. Py, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 2067; (d) O. N. Burchak, C. Philouze, P. Y. Chavant and S. Py, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3021.
- Y.-W. Zhong, K. Izumi, M.-H. Xu and G.-Q. Lin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3953.
- (a) G. Masson, P. Cividino, S. Py and Y. Vallée, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 2265; (b) D. Riber and T. Skrydstrup, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 229; (c) G. Masson, W. Zeghida, P. Cividino, S. Py and Y. Vallée, *Synlett*, 2003, **10**, 1527; (d) S. A. Johannesen, S. Albu, R. G. Hazell and T. Skrydstrup, *Chem. Commun.*, 2004, 1962; (e) P. Cividino, P. Delair, S. Py and A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 485; (f) J. Reháček, L. Fišera and N. Prónayová, *Arkivoc*, 2009, **vi**, 146.
- For a recent review on enantiopure cyclic nitrones, see: J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti and A. Brandi, *Synthesis*, 2007, 485.
- (a) S. Desvergnès, S. Py and Y. Vallée, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 1459; (b) S. Desvergnès, V. Desvergnès, O. R. Martin, K. Itoh, H.-w. Liu and S. Py, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 6443.
- E. Racine, C. Bello, S. Gerber-Lemaire, P. Vogel and S. Py, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1766.
- Selected references: (a) G. A. Molander and G. Hahn, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1135; (b) E. J. Enholm and S. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6069; (c) E. J. Enholm and J. A. Schreier, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1110; (d) S. Ichikawa, S. Shuto and A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4525; (e) J.-L. Zhu, K.-S. Shia and H.-J. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7055; (f) M. Ricci, P. Blakskjaer and T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 12413; (g) F. McKerlie, I. M. Rudkin, G. Wynne and D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 2805; (h) A. Malapelle, Z. Abdallah, G. Doisneau and J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6016; (i) K. M. James, N. Willetts and D. J. Procter, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1203.
- I. M. Rudkin, L. C. Miller and D. J. Procter, *Organomet. Chem.*, 2008, **34**, 19.
- Using only one equivalent of SmI₂ led to 45% conversion of nitrone **1** to **2**, suggesting that two equivalents of SmI₂ are needed to complete the reaction. In addition, benzyl alcohol was produced (from NMR analysis of the crude reaction mixture).
- See ESI† for ESI-MS and NMR data.
- (a) J. Reháček, L. Fišera, J. Kožíšek, L. Perašínová, B. Steiner and M. Koós, *Arkivoc*, 2008, **viii**, 18; (b) J. Reháček, L. Fišera, G. Podolan, J. Kožíšek and L. Perašínová, *Synlett*, 2008, 1260.
- A. Bøgevig, K. V. Gothelf and K. A. Jørgensen, *Chem.–Eur. J.*, 2002, **8**, 5652.
- Typical procedure: see ESI†.
- For reproducible results, co-evaporation of the starting nitrone several times with toluene, use of THF dried over molecular sieves, and thorough purge of the reaction media using Schlenk techniques were essential. Addition of proton sponge to the reaction mixtures did not improve the yields in alkylation products.
- For a general review on the chemistry of nitrones see: (a) P. Merino, *Science of Synthesis*, 2004, **27**, 511. See also: F. Cardona and A. Goti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 7832.

Annexe 4

Synthesis and X-ray Structure of (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-3,4,5-*Tris*-Benzyloxy-2-Benzyloxymethyl-Piperidin-1-ol, the *N*-Hydroxy-Analogue of 2,3,4,6-*Tetra-O*-Benzyl-1-Deoxymannojirimycin

Emilie Racine · Christian Philouze ·
Sandrine Py

Received: 7 October 2008 / Accepted: 13 November 2008 / Published online: 11 December 2008
© Springer Science+Business Media, LLC 2008

Abstract The title compound **8** was obtained for the first time by hydride-mediated reduction of the D-fructose-derived nitron **9**. The *N*-hydroxy piperidine **8** is a precursor of the *N*-hydroxy analogue of DMJ, a potent inhibitor of α -mannosidases. It was isolated as colorless crystals (triclinic, *P*1 space group) exhibiting the following cell parameters: $a = 9.947(2)$ Å; $b = 12.155(2)$ Å; $c = 13.864(5)$ Å; $\alpha = 100.98(3)^\circ$; $\beta = 97.94(2)^\circ$; $\gamma = 109.50(1)^\circ$. The X-ray analysis of a monocrystal of **8** allowed confirmation of its relative configurations and showed the *anti* orientation of its *N*-hydroxy group. This structural feature should be useful for considering the interaction of *N*-hydroxy iminosugars with the recognition site of carbohydrate processing enzymes.

Keywords Iminosugars · *N*-Hydroxypiperidines · Deoxymannojirimycin · Glycosidase inhibitors · Crystal structure · Binding properties

Introduction

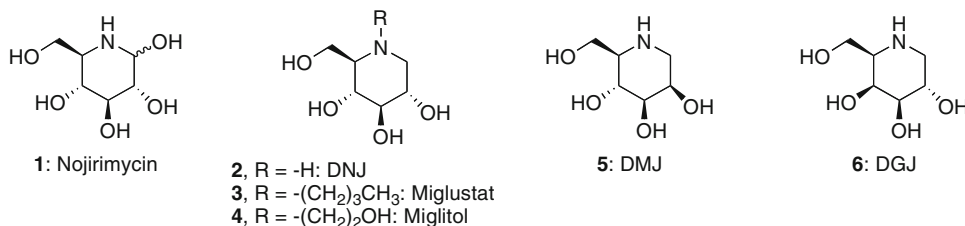
Iminosugars, also named iminocyclitols, are polyhydroxylated heterocycles containing a basic endocyclic nitrogen atom. They are one of the most important class of glycosidase inhibitors [1, 2] and, more generally, of glycoprocessing enzyme modulators [3]. Since these enzymes are involved in a number of important biological processes, iminosugars have tremendous potential as therapeutic agents against a wide range of diseases such as diabetes [4], viral infections

[5], tumor metastasis [6], and lysosomal storage disorders [7, 8]. They are generally admitted to inhibit glycoprocessing enzymes by mimicking an oxonium intermediate of the catalytic process, thus being considered as transition state analogues [9].

The first iminosugar to be reported was nojirimycin (**1**), a natural product isolated from *Streptomyces roseochromogenes* [10] that demonstrated to be a powerful inhibitor of β -D-glucosidases (Fig. 1) [11]. However its short lifetime in vivo has limited its usefulness and soon, more stable analogues lacking the hemiaminal functionality such as 1-deoxynojirimycin [12] (DNJ, **2**) have been developed. Intense research in this area culminated in the approval of Zavesca® (*N*-butyl deoxynojirimycin or miglustat, **3**) for the treatment of type-1 Gaucher's disease and of Glyset® (*N*-hydroxyethyl deoxynojirimycin or miglitol, **4**) for the treatment of type-2 diabetes mellitus, both currently used as oral drugs [1–3]. Based on the hypothesis that DNJ mimics the oxonium of *gluco*- configuration and inhibits preferentially glucosidases, 1-deoxymannojirimycin (DMJ, **5**) was next considered as a mannosidase inhibitor [13–15], 1-deoxygalactonojirimycin (DGJ, **6**) as a galactosidase inhibitor [16, 17], etc. (Fig. 1).

However, establishing structure–activity relationship in the class of iminosugars was quickly found to not be that trivial. Crystallographic studies, combined with theoretical calculations are often needed to rationalize the inhibitory activity of iminosugars towards specific enzymes. As the available crystallographic data relating to carbohydrate-processing enzymes and their respective active sites have been recently increasing, rational inhibitor design studies can now be undertaken. For representative studies using crystallographic data of enzyme–inhibitor complexes to define and quantify the interaction of inhibitors with their active site, see [18–20]. For examples of computational

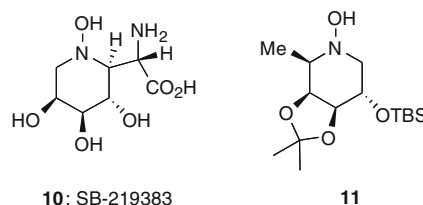
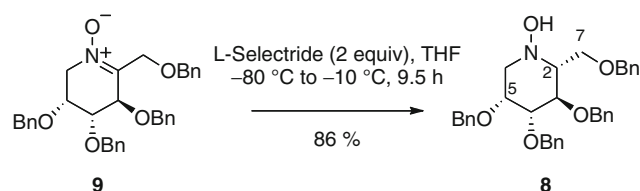
E. Racine · C. Philouze · S. Py (✉)
Département de Chimie Moléculaire (SERCO) UMR-5250,
ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP 53,
38041 Grenoble Cedex 09, France
e-mail: Sandrine.Py@ujf-grenoble.fr

Fig. 1 Piperidine iminosugars

studies by molecular dynamics of complexes of iminosugars with the active site of glycoprocessing enzymes using X-ray crystallographic data see [21–24]. For such studies, crystallographic data on iminosugar-type ligands/inhibitors are of major importance to define their favoured conformations, bond angles and coordinates of specific substituents. In this paper, we report the synthesis and crystallographical data of a novel *N*-hydroxypiperidine **8** of *manno*- configuration, which would be useful for a better understanding of the positioning of DMJ derivatives in the active site of mannosidases (Fig. 2).

The important biological activities of iminosugars have motivated great interest among synthetic chemists. However, while synthetic and biological studies on piperidines have been extensively investigated [25–27] only very few reports describe the synthesis and the properties of their *N*-hydroxy analogues. To the best of our knowledge, the only example of bioactive *N*-hydroxypiperidine reported in the literature is SB-219383 (**10**) a natural product extracted from *Micromonospora* sp. that has been developed by GlaxoSmithKline as a potent and selective inhibitor of bacterial tyrosyl *t*RNA synthetase (Fig. 3) [28–30]. In terms of crystallographic studies, the group of Jäger has published the X-ray structure of *N*-hydroxy piperidine **11** obtained by sodium borohydride reduction of a (*E,Z*) mixture of 2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene-*L*-arabino-5-hexenose oxime, followed by a Cope-House cyclization [31].

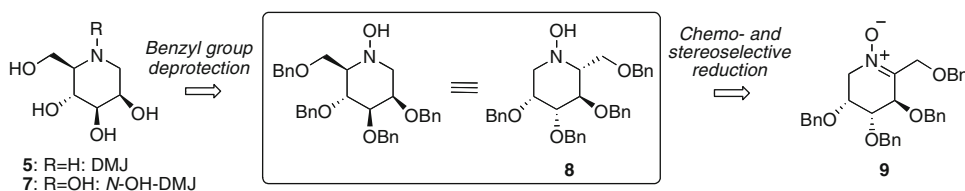
In the course of an ongoing program [32–35] based on the use of carbohydrate-derived nitrones [36] as synthetic intermediates for the preparation of novel iminosugars, nitrone **9** was stereoselectively reduced to the *N*-hydroxypiperidine **8** using L-selectride as a hydride source (Scheme 1) [37]. Crystallization of **8** in a pentane/diethyl ether mixture afforded white crystals that turned out suitable for single crystal X-ray analysis, allowing not only the

**Fig. 3** Known *N*-hydroxypiperidines**Scheme 1**

confirmation of the configuration at the newly created C-2 stereogenic center, but also the spatial orientation of the N–OH bond.

Experimental

To a solution of nitrone **9** (50 mg, 0.09 mmol) in distilled THF (1 mL), L-selectride (1 M solution in THF, 0.186 mL, 0.18 mmol, 2 equiv) was added at –80 °C. The reaction mixture was stirred at –80 °C during 2.5 h, then at –10 °C during 7 h. Aqueous saturated solution of NH_4Cl (0.5 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The organic phase was stirred with an aqueous saturated solution of KHF_2 (2 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted three times

Fig. 2 Synthesis of DMJ and *N*-OH-DMJ from nitrone **9**

with Et₂O. The organic phase was washed with brine, dried, filtered and concentrated. Purification of the residue by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt: 3:1, 1:1, 0:1) afforded pure, colorless crystals of *N*-hydroxypiperidine **8** (43 mg, 86%).

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-3,4,5-*Tris*-Benzyloxy-2-Benzyloxymethyl-Piperidin-1-ol

Colorless crystals, mp 78–80 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.9$ (*c* 1.00; CHCl₃); IR (neat) ν (cm^{−1}) 3,393 (m), 3,026 (m), 2,857 (m), 1,494 (m), 1,449 (s), 1,351 (m), 1,095 (s); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.43 (br d, 1 H, *J* = 9.4 Hz, ⁵CH), 2.50 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, ⁷CH₂), 3.52 (dd, 1 H, *J* = 3.3, 9.6 Hz, ³CH), 3.59 (dd, 1 H, *J* = 3.4, 12.0 Hz, ⁷CH₂), 3.79 (dd, 1 H, *J* = 2.6, 10.2 Hz, ⁶CH₂), 3.89–3.98 (m, 2 H, ²CH and ⁶CH₂), 4.11 (t, 1 H, *J* = 9.6 Hz, ⁴CH), 4.44 (d, 1 H, *J* = 11.8 Hz, OCH₂Ph), 4.49–4.68 (m, 5 H, OCH₂Ph), 4.74 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, OCH₂Ph), 4.84 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 7.16–7.30 (m, 20 H, CH_{ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ ppm 59.5 (⁷CH₂), 67.3 (⁶CH₂), 72.4, 72.5, 72.8 and 72.9 (²CH, ⁵CH and 2 × OCH₂Ph), 74.5 (OCH₂Ph), 76.2 (OCH₂Ph), 76.3 (⁴CH), 84.3 (³CH), 128.5–129.2 (CH_{ar}), 139.8, 139.9, 140.1 (C_{qar}); MS (ESI+) *m/z* 540 (M + H⁺); Anal. Calcd for C₃₄H₃₇NO₅: C, 75.68; H, 6.92; N, 2.60; Found: C, 75.90; H, 7.03; N, 2.68.

A prismatic crystal, 0.25 × 0.12 × 0.08 mm³ of size, was mounted on a glass fibre using epoxy resin (araldite). The crystal was then centered on a Bruker-AXS-Enraf-Nonius CAD-4 automated 4-circle diffractometer, working at room temperature and at the monochromated (graphite) CuK α radiation λ = 1.54178 Å. Data reduction, cell determination and refinement were performed using the CAD-4 software [38]. The cell parameters were determined from 24 reflections (20.28° < θ < 24.88°). 6,505 Reflections were recorded for θ < 75°. All the Friedel pairs were not collected since no heavy atom was suspected to be part of the structure. The two standard reflections for intensity showed a significant decay of 27.54%. The data were corrected for this decay and for the Lorenz and polarization effects. Crystal data are summarized in Table 1.

Structure Determination and Refinement

The structure was solved using SIR-92, [39] and refined using TeXsan. [40] C, N and O atoms were refined anisotropically by the full matrix least-squares method. H atoms were generally set geometrically and recalculated before the last refinement cycle, however the hydrogen atoms from the hydroxyl groups were located from the Fourier Map. Figures were created using ORTEP [41] and Insight II [42].

Table 1 Crystal data and structure refinement

Compound 8	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-3,4,5- <i>tris</i> -benzyloxy-2-benzyloxymethyl-piperidin-1-ol
CCDC deposit no.	683365
Color/shape	Colorless/prism
Chemical formula	C ₃₄ H ₃₇ NO ₅
Formula weight	539.67
Temperature, K	293
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> 1
Unit-cell dimensions (24 reflections)	<i>a</i> = 9.947(2) Å <i>b</i> = 12.155(2) Å <i>c</i> = 13.864(5) Å α = 100.98(3)° β = 97.94(2)° γ = 109.50(1)°
Unit-cell volume [Å ³]	1514.0(8)
<i>Z</i>	2
Density (calculated) (g/cm ³)	1.184
Absorption coefficient (mm ^{−1})	0.632
Diffractometer/scan	Bruker-Enraf-Nonius CAD4/omega
θ range for data collection (°)	3.33–74.90
Reflections measured	6,505
Independent/observed reflections	6,237 (<i>R</i> _{int} = 0.013)/4,620 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]
Data/restraints/parameters	4,620/0/722
Goodness of fit on <i>F</i>	1.945
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0541, <i>wR</i> ₂ = 0.0735
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0643, <i>wR</i> ₂ = 0.0765

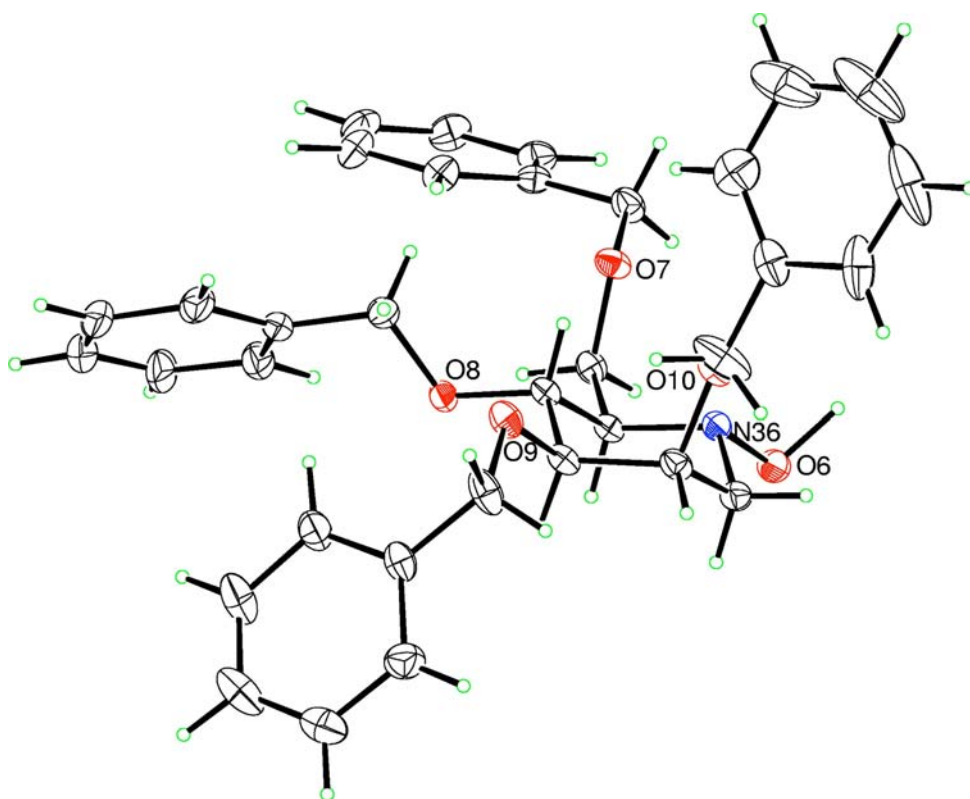
Results and Discussion

Since compound **8** crystallized in the *P*1 space group, the cell and the asymmetric unit are identical; the cell displays two molecules **8**-I and **8**-II which are chemically identical even though there is no symmetry link between them. The secondary structure results from two intermolecular hydrogen bonds based on the *N*-hydroxyl groups (Table 2) and from phenyl group π -stackings. Whilst N(36) of **8**-II is the acceptor of H-bond from H(1) of **8**-I, the acceptor of H-bond from H(38) of **8**-II is O(2) of the molecule **8**-I.

Table 2 Hydrogen bonds between molecules **8**-I and **8**-II

A	H	B	B-adc	A...B	A-H	H...B	A-H...B
O(1)	H(1)	N(36)	55401	2.845(4)	1.02	1.85	161.8
O(6)	H(38)	O(2)	55601	2.917(3)	1.13	1.96	139.3

Fig. 4 Ortep drawing for conformer II of compound **8** (10% probability for thermal ellipsoids)



Each of the two molecules from the cell are composed of saturated six-membered rings containing a nitrogen atom (piperidinic rings) on which positions 3, 4 and 5 are functionalized by benzyloxy groups, position 2 by a benzyloxymethyl (Fig. 4). The nitrogen atoms are functionalized with a hydroxy group, with N–O bond lengths of 1.444 Å in both molecules. The nitrogen atoms are pyramidal as demonstrated by the bond angles around the nitrogen atom (for example, in molecule **8-II**: O(6)–N(36)–C(37) = 106.7(2); O(6)–N(36)–C(41) = 105.3(2)°; C(37)–N(36)–C(41) = 111.2(2)°). The observed bond lengths and bond angles are within the regular range observed for organic compounds [43].

The conformations of the piperidinic rings in **8-I** and **8-II** display very slight differences which can be analyzed with the Cremer and Pople parameters [44] which are $Q = 0.590(4)$ Å, $\Phi_2 = 201.4(3)^\circ$, $\Theta = 175.7(3)^\circ$ and $Q = 0.576(4)$ Å, $\Phi_2 = 135.3(3)^\circ$, $\Theta = 177.0(3)^\circ$, respectively. These indicate that the piperidinic rings are very close to a perfect chair conformation. Direct superposition of the six-membered rings of the two molecules using Insight II evidences that the main differences between the conformations consist in the folding of the benzyloxy groups (Fig. 5). This superposition of the two conformers **8-I** and **8-II** shows also two main orientations of the phenyl groups for π -stacking.

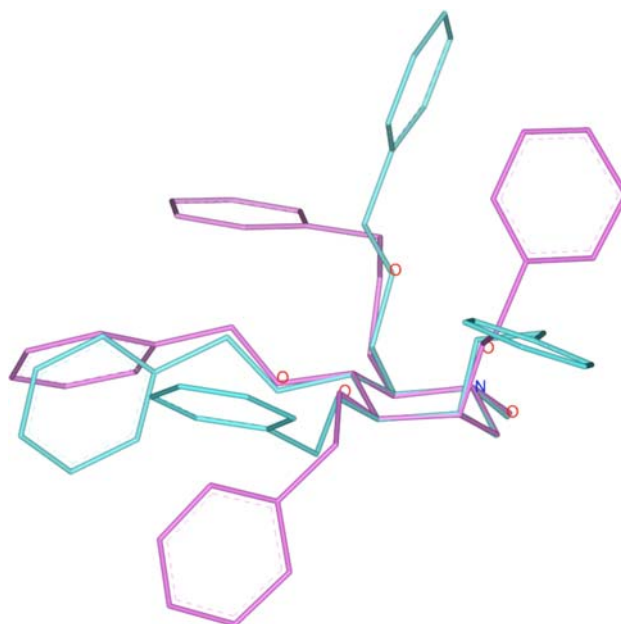


Fig. 5 Insight II drawing of the superposition of conformers **8-I** (blue) and **8-II** (pink) [Refer online version for color figure]

The X-ray structure displays unambiguously the relative configuration of the molecule, compound **8** exhibiting a trans, trans relationship of the substituents on N-1 and C-3 compared to the benzyloxymethyl group at C-2. Since there

is no heavy atom and since all the Friedel pairs have not been measured, it was not possible to deduce the absolute configuration from the data: the calculated Flack parameters [45] are meaningless and there is no significative change in R values for both possible structures. However the correct configuration (*2R, 3R, 4R, 5R*)-3,4,5-*tris*-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-piperidin-1-ol **8** was assigned from the starting material with the chiral centers at C-3, C-4 and C-5 in D-fructose left unchanged by the chemical reactions used to prepare nitrone **9** and thus, *N*-hydroxypiperidine **8**. Interestingly, the equatorial orientation of the *N*-hydroxy group is also noticeable in the solid state preferred conformations of **8** (⁴C₁ chair conformations by analogy with carbohydrates).

Conclusion

The 2,3,4,6-*tetra-O*-benzyl protected derivative **8** of *N*-hydroxy-1-deoxymannojirimycin (*N*-OH-DMJ, **7**) was prepared for the first time from a D-fructose-derived nitrone. Using L-selectride as the reductant, the *N*-hydroxy piperidine **8** was isolated in a good yield (86%) and as a single diastereomer. Its crystallographic data, and in particular the evidence for the equatorial orientation of its *N*-hydroxy substituent, should be useful for future molecular modeling studies and for designing novel inhibitors of specific glycoprocessing enzymes.

Supplementary Material

Crystallographic data (CIF) for (*2R, 3R, 4R, 5R*)-3,4,5-*tris*-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-piperidin-1-ol have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number CCDC-683365. This material is available free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. Fax: +44-1223-336033. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Acknowledgments We thank Mrs Marie-Louise Dheu-Andries for her helpful support. E. R. is grateful to the French Ministry of Education, Research and Technology (MENRT) for a doctoral fellowship. This work was supported by the CNRS, the Université Joseph Fourier and the Agence Nationale pour la Recherche (Grant No. ANR-05-JCJC-0130-01).

References

- Asano N (2003) Glycobiology 13:93. doi:10.1093/glycob/cwg090
- Stütz AE (1999) Iminosugars as glycosidase inhibitors: nojirimycin and beyond. Wiley-VCH, Weinheim
- Compain P, Martin OR (2007) iminosugars: from synthesis to therapeutic applications. Wiley, Chichester
- Somsak L, Nagy V, Hadady Z, Docsa T, Gergely P (2003) Curr Pharm Des 9:1177. doi:10.2174/1381612033454919
- Durantel D, Branza-Nichita N, Carrrouee-Durantel S, Butters TD, Dwek RA, Zitzmann N (2001) J Virol 75:8987. doi:10.1128/JVI.75.19.8987-8998.2001
- Goss PE, Baker MA, Carver JP, Dennis JW (1995) Clin Cancer Res 1:935
- Butter TD, Dwek RA, Platt FM (2000) Chem Rev 100:4683
- Fan JQ (2003) Trends Pharmacol Sci 24:355
- Heightman TD, Vasella A (1999) Angew Chem Int Ed 38:750, see also refs. 1–3
- Inouye S, Tsuruoka T, Niida T (1966) J Antibiot Ser A 19:288
- Niwa TS, Miyata S (1970) Agric Biol Chem 34:966
- Schmidt DD, Frommer W, Müller L, Truscheit E (1979) Naturwiss 66:584
- Bischoff J, Jornfeld R (1984) Biochem Biophys Res Commun 125:324. doi:10.1016/S0006-291X(84)80371-X
- Winkler DA, Holan G (1989) J Med Chem 32:2084. doi:10.1021/jm00129a011
- van den Elsen JMH, Kuntz DA, Rose DR (2001) EMBO J 20:3008. doi:10.1093/emboj/20.12.3008
- Asano N, Oseki K, Kisu H, Matsui K (1994) J Med Chem 37:3701. doi:10.1021/jm00048a006
- Legler G, Pohl S (1986) Carbohydr Res 155:119. doi:10.1016/S0008-6215(00)90138-1
- Williams SJ, Notenboom V, Wicki J, Rose DR, Withers SG (2000) J Am Chem Soc 122:4229
- Zechel DL, Boraston AB, Gloster T, Boraston CM, Macdonald JM, Tilbrook DMG, Stick RV, Davies GJ (2003) J Am Chem Soc 125:14313. doi:10.1021/ja036833h
- Yu Z, Sawkar AR, Whalen LJ, Wong C-H, Kelly JW (2007) J Med Chem 50:94, see also ref. 15
- Cardona F, Goti A, Brandi A, Scarselli M, Niccolai N, Mangani S (1997) J Mol Model 3:249
- Ruiz FM, Grigera JR (2005) Med Chem 1:455
- Zhou J-M, Zhou J-H, Meng Y, Chen M-B (2006) J Chem Theory Comput 2:157
- Oikonomakos NG, Tiraidis C, Leonidis DD, Zographos SE, Kristiansen M, Jessen CU, Nørskov-Lauritsen L, Agius L (2006) J Med Chem 49:5687
- Afarinkia K, Bahar A (2005) Tetrahedron Asymmetry 16:1239. doi:10.1016/j.tetasy.2005.02.020
- Pearson MSM, Mathé-Allainmat M, Fargeas V, Lebreton J (2005) Eur J Org Chem 2159. doi:10.1002/ejoc.200400823
- Ayad T, Genisson Y, Baltas M (2004) Curr Org Chem 8:1211. doi:10.2174/1385272043370005
- Stefanska AL, Coates NJ, Mensah LM, Pope AJ, Ready SJ, Warr SR (2000) J Antibiotics 53:345
- Berge JM, Copley CB, Eggleston DS, Hamprecht DW, Jarvest RL, Mensah LM, O'Hanlon PJ, Pope AJ (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1811. doi:10.1016/S0960-894X(00)00348-6
- Berge JM, Catherine SV, Houge-Frydrych CSV, Jarvest RL (2001) J Chem Soc, Perkin Trans 1 20:2521. doi:10.1039/b105965n
- Pothier J, Frey W, Jager V, Kristallogr Z (2002) New Cryst Struct 21:401
- Desvergnès S, Py S, Vallée Y (2005) J Org Chem 70:1459. doi:10.1021/jo048237r
- Desvergnès S, Desvergnès V, Martin OR, Itoh K, Liu H-W, Py S (2007) Bioorg Med Chem 15:6443. doi:10.1016/j.bmc.2007.06.059
- Pillard C, Desvergnès V, Py S (2007) Tetrahedron Lett 48:6209. doi:10.1016/j.tetlet.2007.06.083

35. Desvergues S, Py S, Vallée Y (2008) *Org Lett* 10:2967. doi: [10.1021/ol8007759](https://doi.org/10.1021/ol8007759)
36. Revuelta J, Cicchi S, Goti A, Brandi A (2007) *Synthesis* 485
37. Racine E, Py S Manuscript in preparation
38. Enraf-Nonius C AD-4 Software (1988) Bruker-AXS-Enraf-Nonius. Delft, The Netherlands
39. Altomare A, Cascarano G, Giacovazzo C, Guagliardi A (1993) *J Appl Cryst* 26:343. doi: [10.1107/S0021889892010331](https://doi.org/10.1107/S0021889892010331)
40. Molecular Structure Corporation TeXsan. Single Crystal Structure Analysis Software. Version 1.7. MSC, 3200 Research Forest Drive, The Woodlands, TX 77381, USA. 1992–1997
41. Johnson CK (1976) ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge
42. Insight II Accelrys Inc 10188 Telesis Court, San Diego, CA 92121, USA, 2005
43. Allen FH, Kennard O, Watson DG, Brammer L, Orpen AG, Taylor R (1987) *J Chem Soc Perkin Trans II*:S1
44. Cremer D, Pople JA (1975) *J Am Chem Soc* 97:1354. doi: [10.1021/ja00839a011](https://doi.org/10.1021/ja00839a011)
45. Flack HD (1983) *Acta Crystallogr A* 39:876. doi: [10.1107/S0108767383001762](https://doi.org/10.1107/S0108767383001762)

Références bibliographiques

- ¹ Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, Chichester, **2007**.
- ² Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.
- ³ Watson, A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, 56, 265.
- ⁴ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.
- ⁵ Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 8362.
- ⁶ Tsukamoto, K.; Nakayama, Y. *Jap. Pharm. Ther.* **2001**, 29, 623.
- ⁷ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibio. Ser. A* **1966**, 19, 288.
- ⁸ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 23, 2125.
- ⁹ Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inouye, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M.; Ogawa, Y. *J. Antibio.* **1984**, 1579.
- ¹⁰ Miyake, Y.; Murao, S. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 661.
- ¹¹ Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 802.
- ¹² Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 219.
- ¹³ Yu, L.; Ikeda, K.; Kato, A.; Adachi, I.; Godin, G.; Compain, P.; Martin, O. R.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7736.
- ¹⁴ Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiecz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 977.
- ¹⁵ (a) Schweden, J.; Bause, E. *Biochem. J.* **1989**, 264, 347. (b) Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, 5, 3055.
- ¹⁶ Kinast, G.; Schedel, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, 20, 805.
- ¹⁷ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchu, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2036.
- ¹⁸ Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6483.
- ¹⁹ Koyama, M.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 38, 1111.
- ²⁰ Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Fellows, L. E.; Winchester, B. *FEBS Lett.* **1984**, 176, 61.
- ²¹ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Komiyama, H.; Morishima, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibio.* **1974**, 27, 963.
- ²² Pour des revues sur la synthèse d'iminosucres pipéridiniques voir : (a) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 672. (b) Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2008**, 5, 193. (c) Afarinkia, A.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1239. (d) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159. (e) Dhavale, D. D.; Matin, M. M. *Arkivoc* **2005**, iii, 110. (f) Ayad, T.; Genisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1211.
- ²³ (a) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 401. (b) Kim, Y. J.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2599. (c) Nishimura, Y.; Shitara, E.; Adachi, H.; Toyoshima, M.; Nakajima, M.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2. (d) Makino, K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8245.
- ²⁴ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839.
- ²⁵ (a) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5099. (b) Banwell, M. G.; Ma, X.; Asano, N.; Ikeda, K.; Lambert, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2035. (c) Sugiyama, M.; Hong, Z.; Liang, P. H.; Dean, S. M.; Whalen, L. J.; Greenberg, W.

- A.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14811. (d) Concia, A. L.; Lozano, C.; Castillo, J. A.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapés, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3808.
- ²⁶ Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747.
- ²⁷ Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Shing, T. K. M.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953.
- ²⁸ Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D.; Lawyer, C. H.; Hugues, D. J.; Fleet, G. W. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1356.
- ²⁹ Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibio.* **1988**, *41*, 296.
- ³⁰ Kayakiri, H.; Takase, S.; Setoi, H.; Uchida, I.; Terano, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725.
- ³¹ Kim, Y. J.; Takatsiki, A.; Kogoshi, N.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8353.
- ³² Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Austr. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
- ³³ (a) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 1077. (b) Goss, P. E.; Baptiste, J.; Fernandes, B.; Baker, M.; Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1450.
- ³⁴ Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorling, R. P.; Vosbeck, K. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 7393.
- ³⁵ Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. G.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811.
- ³⁶ Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593.
- ³⁷ Bastida, A.; Fernandez-Mayoralas, A.; Arrayas, R. G.; Iradier, F.; Carretero, J. C.; Garcia-Junceda, E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2390.
- ³⁸ (a) Kaita, K.; Yoshida, E.; Kunimoto, D.; Anderson, E.; Morris, S.; Marotta, P.; Scully, L.; Peltekian, K.; Enns, R.; Diaz-Mitoma, F.; Lee, S.; Worobetz, L.; Pankovitch, J.; Petersen, K. *J. Hepatol.* **2007**, *46*, S:56. (b) Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevilla, L. *Drugs Fut.* **2005**, *30*, 545. (c) Whitby, K.; Taylor, D.; Patel, D.; Ahmed, P.; Tyms, A. S. *Antivir. Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 141.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.
- ⁴¹ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111.
- ⁴² (a) Fellows, L. E.; Nash, R. J. *PCT Int. Appl. WO GB 9012014 A1 19901018* [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 143777s]. (b) Taylor, D. L.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Kang, M. S.; Tyms, A. S. *Antivir. Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 273.
- ⁴³ Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849.
- ⁴⁴ Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 325.
- ⁴⁵ Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1.
- ⁴⁶ Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingue, A.; Charpin, I.; Tepfer, D. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125.
- ⁴⁷ Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369.
- ⁴⁸ Chang, H.-H.; Asano, N.; Horii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J. Q. *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082.

- ⁴⁹ Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, 284, 169.
- ⁵⁰ Ohtsubo, K.; Marth, J. D. *Cell* **2006**, 126, 855.
- ⁵¹ Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2345.
- ⁵² (a) Yu, C. Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M. X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *J. Chem. Commun.* **2004**, 1936. (b) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 223.
- ⁵³ (a) ftp://ftp.expasy.org/databases/uniprot/current_release/knowledgebase/complete/docs/glycosid.txt. (b) Henrissat, B.; Davies, G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1997**, 7, 637.
- ⁵⁴ (a) McCarter, J.; Withers, S. G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 885. (b) Wang, Q.; Graham, R. W.; Trimbur, D.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11594.
- ⁵⁵ Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11.
- ⁵⁶ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 1. (b) Varrot, A.; Tarling, C. A.; MacDonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7496.
- ⁵⁷ (a) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171; (b) Lairson, L. L.; Withers, S. G. *Chem. Commun.* **2004**, 2243.
- ⁵⁸ (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 3077. (b) Cren, S.; Gurcha, S. S.; Blake, A. J.; Besra, G. S.; Thomas, N. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 10, 2418. (c) Martin, O. R. *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, 65, 5.
- ⁵⁹ McCormack, P. L.; Goa, K. L. *Drugs* **2003**, 63, 2427.
- ⁶⁰ Goldstein, I. J.; Monsigny, M.; Osawa, T.; Sharon, N. *Nature* **1980**, 285, 66.
- ⁶¹ Gilboa-Garber, N. *Microbial Lectins and Agglutinins: Properties and Biological Activity*, Mirelman, D. (Ed) John Wiley & Sons, New-York, **1986**, pp. 255-269.
- ⁶² Imberty, A.; Varrot, A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, 18, 567.
- ⁶³ Figure reproduite depuis la ref. 62 avec la permission de A. Imberty.
- ⁶⁴ (a) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637. (b) Gabius, H.-J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004**, 56, 421. (c) Ambrosi, M.; Cameron, N. R.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1593. (d) Komath, M.; Kavitha, M.; Swamy, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 973.
- ⁶⁵ Perret, S.; Sabin, C.; Dumon, C.; Pokorna, M.; Gautier, C.; Galanina, O.; Ilia, S.; Bovin, N.; Nicaise, M.; Desmadril, M.; Gilboa-Garber, N.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Imberty, A. *Biochem. J.*, **2005**, 389, 325.
- ⁶⁶ Projet soutenu par l'ANR (ANR-05-JCJC-0130-01), en collaboration avec A. Imberty (CERMAV, Grenoble), V. Desvergnès (ICOA, Orléans) et H. Jamet (DCM, Grenoble).
- ⁶⁷ Aebi, C.; Bracher, R.; Liechti-Gallati, S.; Tschappeler, H.; Rudeberg, A.; Kraemer, R. *Eur. J. Pediatr.* **1995**, 154, S69.
- ⁶⁸ Cioci, G.; Mitchell, E.P.; Gautier, C.; Wimmerova, M.; Sudakevitz, D.; Perez, S.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *FEBS Lett.* **2003**, 555, 297.
- ⁶⁹ (a) Tielker, D.; Hacker, S.; Loris, R.; Strathmann, M.; Wingender, J.; Wilhelm, S.; Rosenau, F.; Jaeger, K-E. *Microbiology* **2005**, 151, 1313. (b) Gilboa-Garber, N. *Methods Enzymol.* **1982**, 83, 378.
- ⁷⁰ Imberty, A.; Mitchell, E. P.; Wimmerova, M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, 15, 525.
- ⁷¹ Imberty, A.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Gilboa-Garber, N. *Microbes and Infection* **2004**, 6, 221.
- ⁷² Mitchell, E.; Houles, C.; Sudakevitz, D.; Wimmerova, M.; Gautier, C.; Perez, S.; Wu, A. M.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *Nature Structural Biology* **2002**, 9, 918.

- ⁷³ Figure reproduite depuis la réf. 70 avec l'autorisation de A. Imberty.
- ⁷⁴ Garber, N.; Guempel, U.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R. J. *FEMS Microbiol. Lett.* **1987**, *48*, 331.
- ⁷⁵ Sabin, C.; Mitchell, E. P.; Pokorna, M.; Gautier, C.; Uille, J. P.; Wimmerova, M.; Imberty, A. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 982.
- ⁷⁶ (a) Imberty, A.; Chabre, Y. M.; Roy, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7490. (b) Marotte, K.; Préville, C.; Sabin, C.; Moumé-Pymbock, M.; Imberty, A.; Roy, R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2953. (c) Marotte, K.; Sabin, C.; Préville, C.; Moumé-Pymbock, M.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Imberty, A.; Roy, R. *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1328. (d) Brevet américain n°20040219158, **2004**.
- ⁷⁷ S. Desvergues, *Thèse de Doctorat*, Université Joseph Fourier, **2006**.
- ⁷⁸ Breuer, E. In *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley (Ed.): Chichester, **1989**, Chapitre 3, pp 245-312.
- ⁷⁹ (a) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407. (b) Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 244.
- ⁸⁰ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Georg Thieme Verlag (Ed.); KG, **2004**, Vol. 27, Chapitre 13, pp 511.
- ⁸¹ Tuffariello, J. J. In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Wiley (Ed.): New York, **1984**, Vol.2, p. 83.
- ⁸² Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403.
- ⁸³ (a) Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 695. (c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759. (d) Merino, P.; France, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442. (e) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- ⁸⁴ (a) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265.
- ⁸⁵ Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808 et références citées.
- ⁸⁶ Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485.
- ⁸⁷ Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159.
- ⁸⁸ Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1986**, 1789.
- ⁸⁹ (a) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736. (b) Murahashi, S.-I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 265.
- ⁹⁰ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.
- ⁹¹ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561.
- ⁹² (a) van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4467. (b) van den Broek, L. A. G. M.; Vermaas, D. J.; Heskamp, B. M.; van Boeckel, C. A. A.; Tan, M. C. A. A.; Bolscher, J. G. M.; Ploegh, H. L.; van Kemenade, F. J.; de Goede, R. E. Y.; Miedema, F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 82.
- ⁹³ Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357.
- ⁹⁴ Looper, R. E.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 769.
- ⁹⁵ Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868.
- ⁹⁶ Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170.
- ⁹⁷ (a) Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4692. (b) Heathcock, C. H.; Joe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1131.
- ⁹⁸ (a) Chen, Q.-H.; Xu, L.; Wang, F. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9431. (b) Wang, F.-P.; Xu, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2149.
- ⁹⁹ Johnson, G. P.; Marples, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4115.

- ¹⁰⁰ Quelques exemples : (a) Alsbaiee, A.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6635. (b) Ali, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5325. Premier exemple : Goessinger, E. *Monatsh. Chem.* **1982**, 113, 495.
- ¹⁰¹ Ashoorzadeh, A.; Caprio, V. *Synlett* **2005**, 346.
- ¹⁰² Ali, S. A.; Azhar Hashmi, S. M.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14917.
- ¹⁰³ Matsuo, J.-I.; Shibata, T.; Kitagawa, H.; Mukaiyama, T. *Arkivoc* **2001**, x, 58.
- ¹⁰⁴ Goti, A.; De Sarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6571.
- ¹⁰⁵ Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Watanabe, T.; Zenki, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1049.
- ¹⁰⁶ Pandey, G.; Kumaraswamy, G.; Krishna, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2649.
- ¹⁰⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 549.
- ¹⁰⁸ (a) Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261. (b) Clayden, J. *Organic Chemistry*, Oxford, **2000**, Wiley (Ed.), p.352. (c) March, J.; Smith, M. B. *Advanced Organic Chemistry*, 6th Ed., **2007**, Wiley interscience Ed., p. 564.
- ¹⁰⁹ Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, 48, 1337.
- ¹¹⁰ Travaux non publiés.
- ¹¹¹ Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459.
- ¹¹² Tsou, E.-L.; Yeh Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 93.
- ¹¹³ Berge, J. M.; Copley, C. B. C.; Eggleston, D. S.; Hamprecht, D. W.; Jarvest, R. L.; Mensah, L. M.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1811.
- ¹¹⁴ Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1044.
- ¹¹⁵ Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 8, 1344.
- ¹¹⁶ Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6901.
- ¹¹⁷ Gulla, M.; Bierer, L.; Redcliffe, L.; Schmidt, S.; Jäger, V. *Arkivoc* **2006**, vii, 76.
- ¹¹⁸ Markandu, J.; Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13165.
- ¹¹⁹ (a) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2537. (b) Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2275.
- ¹²⁰ Oppolzer, W.; Merifield, E. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 957.
- ¹²¹ (a) Chackalamannil, S.; Wang, Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11203. (b) Eriksson, C.; Sjoedin, K.; Schlyter, F.; Hoegberg, H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 7, 1074.
- ¹²² (a) Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 991. (b) Oppolzer, W.; Tamura, O.; Deerberg, J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1965.
- ¹²³ (a) Holmes, A. B.; Smith, A. L.; Williams, S. F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1393. (b) Fox, M. E.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7421.
- ¹²⁴ (a) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4900. (b) Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1494.
- ¹²⁵ Shabangi, M.; Flowers, II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137.
- ¹²⁶ Matignon, C. A.; Caze, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, 8, 417.
- ¹²⁷ Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 5.
- ¹²⁸ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.
- ¹²⁹ Imamoto, T.; Omo, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501.
- ¹³⁰ Curran, D. P.; Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9023.
- ¹³¹ (a) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775. (b) Teprovich Jr., J. A.; Antharjanam, S. P. K.; Prasad, E.; Pesciotta, E. N.; Flowers II, R. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015.
- ¹³² Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020.

- ¹³³ (a) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Topics in Organometallic Chemistry* **1999**, 2, 155. (b) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
- ¹³⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140. (b) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, 32, 607. (c) Jung, D. Y.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019. (d) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 599. (e) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371. (f) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351. (g) Bradley, D.; Williams, G.; Blann, K.; Caddy, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 565. (h) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745. (i) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321. (j) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. (k) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.
- ¹³⁵ (a) Jantsch, G.; Skalla, N. Z. *Anorg. Chem.* **1930**, 193, 391. (b) Jantsch, G.; Skalla, N.; Jawurek, L. Z. *Anorg. Chem.* **1931**, 201, 207.
- ¹³⁶ Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765.
- ¹³⁷ Girard, P.; Couffignal, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3959.
- ¹³⁸ G. Masson, *Thèse de Doctorat*, Université Joseph Fourier, Grenoble, **2003**.
- ¹³⁹ Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 229.
- ¹⁴⁰ Zhong, Y.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3953.
- ¹⁴¹ Pour un exemple de couplage croisé non stéréosélectif entre deux espèces de type imines voir : Shimizu, M.; Suzuki, I.; Makino, H. *Synlett* **2003**, 1635.
- ¹⁴² (a) Zhong, Y.-W.; Dong, Y.-Z.; Fang, K.; Izumi, K.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11956. (b) Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3307. (c) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-X. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 831.
- ¹⁴³ Ebran, J.-P.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5402.
- ¹⁴⁴ Vacas, T.; Alvarez, E.; Chiara, J. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5445.
- ¹⁴⁵ Chavarot, M.; Rivard, M.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Py, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2330.
- ¹⁴⁶ Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2707.
- ¹⁴⁷ Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 485.
- ¹⁴⁸ Johannesen, S. A.; Albu, S.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1962.
- ¹⁴⁹ Masson, G.; Zeghida, W.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 1527.
- ¹⁵⁰ Alcon, M.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2967.
- ¹⁵¹ Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnés, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7337.
- ¹⁵² Desvergnés, S.; Desvergnés, V.; Martin, O. R.; Liu, H.-w.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6443.
- ¹⁵³ Cockman, M.; Kubler, D. G.; Oswald, A. S.; Wilson, C. J. *Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 181.
- ¹⁵⁴ Raaijmakers, H. W. C.; Arnouts, E. G.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1994**, 257, 293.
- ¹⁵⁵ Tatibouët, A.; Yang, Y.; Morin, C.; Holman, G. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1825.
- ¹⁵⁶ Sung'hwa, F.; Strik, A.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 846.
- ¹⁵⁷ Verhart, C. G. J.; Fransen, C. T. M.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 133.
- ¹⁵⁸ Racine, E.; Bello, C.; Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P.; Py, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1766; voir Annexe 2.

- ¹⁵⁹ Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466.
- ¹⁶⁰ Fieser, M.; Danheiser, R. L.; Roush, W. R. *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Ed. Wiley, **1981**, vol. 9, p. 446.
- ¹⁶¹ Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8404.
- ¹⁶² Classon, B.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6126.
- ¹⁶³ Wan, X.; Doridot, G.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 977.
- ¹⁶⁴ (a) Konyo, N.; Yoneyoshi, Y.; Suzukamo, G. US Patent 5130486. (b) Chaminade, X.; Chiba, S.; Narasaka, K.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2384.
- ¹⁶⁵ Nsikabaka, S.; Harb, W.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2006**, *764*, 161.
- ¹⁶⁶ Padwa, A.; Albrecht, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4849.
- ¹⁶⁷ Exemples d'élimination de substituants en α de fonctions carbonylées induites par SmI_2 : (a) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135. (b) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596. (c) Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4437. (d) Kusuda, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2945. (e) Hugues, E.; Price, D. A.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1295.
- ¹⁶⁸ Hong, X.; France, S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5962.
- ¹⁶⁹ Song, H.-J.; Lim, C. J.; Lee, S.; Kim, S. *Chem. Commun.* **2006**, 2893.
- ¹⁷⁰ Rehák, J.; Fišera, L.; Kožíšek, J.; Perašínová, L.; Steiner, B.; Koós, M. *Arkivoc* **2008**, *viii*, 18.
- ¹⁷¹ Rehák, J.; Fišera, L.; Podolan, G.; Kožíšek, J.; Perašínová, L. *Synlett* **2008**, 1260.
- ¹⁷² Tu, Y.; Frohn, M.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 1.
- ¹⁷³ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11697.
- ¹⁷⁴ Kaji, E.; Kurimoto, E.; Saiga, R.; Matsuura, A.; Harada, K.; Nishino, T. *Heterocycles* **2005**, *66*, 453.
- ¹⁷⁵ Chery, F.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6597.
- ¹⁷⁶ Pacsu, E.; Rich, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3018.
- ¹⁷⁷ Fellahi, M.; Morin, C. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 142.
- ¹⁷⁸ Helleur, R.; Rao, V. S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 83.
- ¹⁷⁹ L'optimisation des conditions d'hydrolyse de **254** a été effectuée par Rukiye Pamuk, stagiaire de Master 1 « Chimie et Vivant », Grenoble.
- ¹⁸⁰ Dondoni, A.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *36*, 7327.
- ¹⁸¹ W. Zeghida, *Rapport de Stage*, Université Joseph Fourier, Grenoble, **2002**.
- ¹⁸² Debost, J. L.; Gelas, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381.
- ¹⁸³ Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzadah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056.
- ¹⁸⁴ La nitrone **237** a été préparée au laboratoire par O. N. Burchak, post-doctorante.
- ¹⁸⁵ Dequeker, E.; Compennolle, F.; Toppet, S.; Hoornaert, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5877.
- ¹⁸⁶ Portoles, R.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Uriel, S.; Marco, J. A. *Synlett* **2002**, 711.
- ¹⁸⁷ Dhavale, D. D.; Desai, V. N.; Sindkhedkar, M. D.; Mali, R. S.; Castellari, C.; Trombini, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1475.
- ¹⁸⁸ Omprakash Bande, doctorant de l'Université de Pune (Inde), stagiaire dans notre laboratoire.
- ¹⁸⁹ Bøgevig, A.; Gothelfand, K. V.; Jørgensen, A. *Chem., Eur. J.* **2002**, *8*, 5652.
- ¹⁹⁰ Exemples d'énolates de samarium obtenus non pas par β -élimination mais par formation d'un organosamarium (a) Curran, D. P.; Wolin, R. L. *Synlett* **1991**, 317. (b) Enholm, E. J.;

- Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 313. (c) Enholm, E. J.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6069. (d) Enholm, E. J.; Jiang, S.; Abboud, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4061. (e) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2773. (f) Ricci, M.; Madariaga, L.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 242. (g) Ricci, M.; Blakskjaer, P.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413. (h) Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 189. (i) Lin, G.-J.; Luo, S.-P.; Zheng, X.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4007.
- ¹⁹¹ Enholm, E. J.; Schreier, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1110.
- ¹⁹² Zhu, J.-L.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7055.
- ¹⁹³ Reutrakul, V.; Saeeng, R.; Pohmakotr, M.; Kongsaree, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1019.
- ¹⁹⁴ Mukaiyama, T.; Arai, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **2000**, 580.
- ¹⁹⁵ (a) Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4783. (b) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1585. (c) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Concellón, C. García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6923. (d) Concellón, J. M.; Huerta, M.; Bardales, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10059.
- ¹⁹⁶ McKerlie, F.; Rudkin, I. M.; Wynne, G.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2805.
- ¹⁹⁷ Sun, X.-W.; Wang, W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5807.
- ¹⁹⁸ James, K. M.; Willetts, N.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1203.
- ¹⁹⁹ Weitgenant, J. A.; Mortison, J. D.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3609.
- ²⁰⁰ (a) Collin, J.; Giuseppone, N.; Machrouhi, F.; Namy, J. L.; Nief, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3161. (b) Parrish, J. D.; Little, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7767.
- ²⁰¹ Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3385; voir Annexe 4.
- ²⁰² (a) Machrouhi, F.; Hamann, B.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633. (b) Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111.
- ²⁰³ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.
- ²⁰⁴ Goti, A.; Cicchi, S.; Manucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4235.
- ²⁰⁵ Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 1807.
- ²⁰⁶ (a) Stefanska, A. L.; Coates, N. J.; Mensah, L. M.; Pope, A. J.; Ready, S. J.; Warr, S. R. *J. Antibiotics* **2000**, 53, 345. (b) Berge, J. M.; Catherine, S. V.; Houge-Frydrych, C. S. V.; Jarvest, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 20, 2521.
- ²⁰⁷ Additions d'organomagnésiens sur des nitrones α -alcoylées par les équipes de A. Goti, P. Merino et A. Dondoni : (a) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 1887. (b) Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 499. (c) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1725. (d) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371. (e) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2651. (f) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Francisco, L.; Tejero, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301. (g) Dondoni, A.; Perrone, D.; Rinaldi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9252. (h) Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Gasco, J. M.; Martin, V.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Tunon, V. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2989. (i) Merino, P.; Franco, S.; Lafuente, D.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2877. (j) Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6552. (k) Merino, P.; Delso, I.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3311. (l) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Goti, A. *Synlett* **2007**, 2651. (m) Merino, P.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3943.

La synthèse de quatre nitrones à partir du D-fructose et du L-sorbose a été développée. La fonction cétone de sucres correctement protégés a été transformée en oxime puis les nitrones ont été obtenues par *N*-alkylation de l'oxime / substitution nucléophile d'un groupement partant (en position 6) par le doublet libre de l'azote.

Notre équipe a montré en 2002 qu'en présence de diiodure de samarium (SmI_2) les nitrones sont réduites et leur polarité est inversée. Leur couplage réducteur avec des cétones, aldéhydes, ou esters α,β -insaturés a permis d'accéder à une large gamme de composés azotés. Les nitrones dérivées du D-fructose ou du L-sorbose ont montré une réactivité toute autre. La réduction par SmI_2 a bien eu lieu mais l'élimination d'un groupement alcoxy s'est faite très rapidement. L'intermédiaire de type énaminate de samarium(III) a piégé un proton pour conduire aux nitrones correspondantes quantitativement.

Suite à ces observations, nous avons cherché à exploiter ce nouvel aspect de la réactivité de ces nitrones, en piégeant des composés carbonylés, pour accéder aux nitrones alkylées cette fois en β de l'azote.

En parallèle, la réaction de ces nitrones avec le bromure d'allylmagnésium et différentes sources d'hydrures a permis d'accéder à des *N*-hydroxylamines et amines inédites.

Enfin, dans une dernière partie, les nitrones dérivées du D-fructose ou du L-sorbose ont été transformées en pipéridines polyhydroxylées mais aussi en leurs dérivés *N*-oxygénés. Leurs propriétés en tant qu'inhibiteurs de glycosidases ou inhibiteurs d'adhérence bactérienne ont été évaluées sur différentes enzymes et sur la lectine PA-IIL de *Pseudomonas aeruginosa*.

Four new ketonitrones have been synthesized from D-fructose and L-sorbose. The ketone function of protected sugars has been transformed in oxime, then nitrones have been obtained by oxime *N*-alkylation / nucleophilic substitution of a well leaving group (in C-6 position) by nitrogen atom.

Nitrones can be reduced by SmI_2 , reversing their polarity. A lot of nitrogen compounds can be obtained by their reductive cross-coupling with ketones, aldehydes or α,β -unsaturated esters. D-fructose or L-sorbose-derived nitrones have shown a different reactivity. After the SmI_2 mediated reduction, the elimination of the alcoxy group was very fast. An original samarium (III) oxy-enamine intermediate has trapped a proton to furnish corresponding nitrones with an excellent yield.

We have studied this new aspect of nitrones reactivity by trapping carbonyl compounds, to conduce to β -alkylated nitrones.

Original *N*-hydroxylamines and amines have been obtained by reaction of this nitrones with allylmagnesium bromide and hydride.

In another part, D-fructose or L-sorbose-derived nitrones have been transformed in polyhydroxylated piperidines and their *N*-oxygenated derivatives. Their ability to inhibit glycosidases or bacterian adhesion has been evaluated on various enzymes and lectin PA-IIL from *Pseudomonas aeruginosa*.