

2m11.2986.3

Université de Montréal

Synthèse d'analogues de nucléosides via une
approche acyclique

Par

Marc Gagnon

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)

Août, 2001

© Marc Gagnon, 2001



QD
3
U54
2002
v.027

Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse d'analogues de nucléosides via une approche acyclique

Présenté par :
Marc Gagnon

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Richard Giasson, Président-rapporteur
Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche
Pr. Hélène Lebel, Membre du jury

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

Au cours de cette étude, une nouvelle méthodologie permettant la préparation d'analogues de nucléosides a été développée. L'approche consiste tout d'abord en une première étape d'addition d'une base azotée sur un substrat acyclique porteur d'un centre chiral en α d'un dithioacétal. Il a été démontré que les diastéréosélectivités de d'addition sont élevées et que le produit majoritaire obtenu possède une stéréochimie relative C1-C2 *syn*. La stéréochimie du centre nouvellement formé est induite à partir du centre placé en α du dithioacétal de départ (induction-1,2).

La deuxième étape consiste à cycliser le produit d'addition obtenu. Cette cyclisation s'effectue via un mécanisme de type S_N2 sur le centre nouvellement formé. Ainsi, le produit d'addition majoritaire obtenu (de stéréochimie relative C1-C2 *syn*) conduit exclusivement au *N*-Glycoside correspondant de stéréochimie relative C1-C2 *trans*. Cette stratégie innovatrice, basée sur l'introduction de la base azotée sur un substrat acyclique, permet donc d'envisager la préparation d'une très grande variété de composés, de configuration L, D, α ou β , selon la configuration des centres C2 à C4 présents sur le dithioacétal de départ.

Table des matières

Identification du Jury.....	II
Sommaire	III
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures	VIII
Liste des schémas	IX
Liste des équations	X
Liste des abréviations	XI
Remerciements.....	XIII
Introduction.....	1
Partie 1 - Généralités.....	1
L'approche divergente.....	5
L'approche convergente.....	5
Méthodes générales de glycosylations : Réactions impliquant une base silylée et un furanoside préformé	6
Mécanisme S _N 1 :	7
Déplacements S _N 2.....	8
Les déoxyribonucléosides	8
Partie 2- La voie acyclique.....	10
Objectifs :.....	10
Stratégie.....	12
Mécanisme de cyclisation S _N 1	13
Mécanisme de cyclisation S _N 2	14
Résultats préliminaires :	15
Étape 1 - Introduction de la base.....	15
Étape 2 - Cyclisation.....	16
Chapitre 1 - Optimisation de la réaction de thio-Vorbrüggen (Introduction de la base)	18
Étude de l'effet du groupement directeur	18

Étude de l'effet du groupement partant.....	22
Proposition de mécanisme	24
Preuve de structure du produit majoritaire obtenu	28
Généralisation de la méthode.....	30
Chapitre 2 - Étude sur des Modèles complexes	32
Préparation des dithioacétals 26 et 32	32
Introduction de la base sur les substrats 26 et 32	34
Préparation des dithioacétals 29, 40-42	39
Introduction de la base sur les substrats 29, 40-42	40
Cyclisations des substrats:	43
Preuves de structure :	45
Chapitre 3 - Synthèse d'analogues de nucléosides	47
Préparation des dithioacétals de départ 58-61	47
Préparation et introduction de la base sur les substrats 64, 65, 68, 69	50
Cyclisations des substrats	53
Préparation et introduction de la base sur les composés 79 et 80	56
Cyclisations des substrats	58
Preuves de structure	59
Chapitre 4 :	61
Projets futurs :	61
Conclusion :.....	62
Partie Expérimentale :	63
1. Généralités	63
Procédures générales :	64
Procédure générale I : Préparation des composés 6 et 17	64
Procédure générale II : Préparation des composés 8, 41, 42, 64, 69 et 80	64

Procédure générale III : Préparation des composés 9-13, 18, 22 et 23 à l'aide de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (conditions A).....	65
Procédure générale IV : Préparation des composés 9-13, 18, 22, 23, 33-35, 43-46, 67, 70, 71, 76, 81-84 à l'aide du DMTSF (conditions B).....	65
Procédure générale V : Préparation des composés 19, 47 et 48	66
Procédure générale VI : Préparation des composés 20, 21, et 55	66
Procédure générale VII : Préparation des composés 24, 56 et 57	67
Procédure générale VIII : Préparation des composés 26, 65, 68 et 79	67
Procédure générale IX : Préparation des composés 49, 50, 53, 54, 74, 78 et 86	68
Procédure générale X : Préparation des composés 51, 52, 77 et 85	68
Procédure générale XI : Préparation des composés 59-61	69
Procédure générale XII : Préparation des bases silylées.	69
Autres procédures et caractérisations :	70
Bibliographie :	115

Liste des tableaux

Tableau 1 : Méthodes d'activation pour les réactions de <i>N</i> -Glycosylation	7
Tableau 2 : Résultats préliminaires de l'introduction de la base	16
Tableau 3 : Résultats préliminaires de la cyclisation	17
Tableau 4 : Synthèse des alcools protégés 6 , 7 et 8	19
Tableau 5 : Influence de la taille du groupement directeur (R)	20
Tableau 6 : Addition de l'adénine sur les composés 6 et 17	24
Tableau 7 : Addition des différentes bases azotées sur le dithioacétal 11	30
Tableau 8 : Preuve de structure du composé 26	33
Tableau 9 : Addition de la thymine sur les composés 26 et 32	35
Tableau 10 : Addition de la thymine sur le composé 26 , à l'aide de réactifs à base de mercure	37
Tableau 11 : Addition de l'uracile sur les composés 6 et 8 à l'aide de réactifs à base d'iode.....	38
Tableau 12 : Protection des dithioacétals 38 et 39	40
Tableau 13 : Addition de la thymine sur les substrats 29 , 40 , 41 et 42	41
Tableau 14 : Ratios observés après 75 minutes lors de la réaction de compétition entre les substrats 29 et 40	42
Tableau 15 : Déprotection et cyclisation des composés 33a,b et 35a,b	44
Tableau 16 : Déprotection et cyclisation des composés 43a,b et 45a,b	45
Tableau 17 : Préparation des mono acétonides 58 , 59 , 60 et 61	49
Tableau 18 : Comparaison des déplacements chimiques entre les diols 60 et 61 et les di-acétates 62 et 63 (RMN ¹ H, δ ppm).....	50
Tableau 19 : Addition de l'uracile silylée sur les substrats 68 et 69	53
Tableau 20 : Addition de la thymine silylée sur les composés 79 et 80	57
Tableau 21 : Cyclisation des diols 85a et 85b	58
Tableau 22 : Corrélation des déplacements chimiques produits cyclisés (RMN ¹ H)	60

Liste des figures

Figure 1 : Structure d'un ribonucléoside et d'un désoxyribonucléoside	1
Figure 2 : Analogues de nucléosides modifiés sur la base azotée	3
Figure 3 : Analogues de nucléosides modifiés au niveau du sucre'	3
Figure 4 : Analogues de nucléosides acycliques	4
Figure 5 : Structure du D-3TC et L-3TC	4
Figure 6 : Participation anchimérique d'un groupement voisin	8
Figure 7 : Effet Gauche	11
Figure 8 : Scénarios envisageables pour la cyclisation	13
Figure 9 : États de transition proposés pour la cyclisation impliquant un intermédiaire iminium (mécanisme S_N1)	14
Figure 10 : Addition nucléophile sur un dithioacétal, Bartlett & Heathcock	25
Figure 11 : États de transition proposés par Kita et al. pour l'addition nucléophile sur un thionium	26
Figure 12 : Règle de Felkin-Anh, pour l'addition nucléophile sur un aldéhyde	26
Figure 13 : Mécanisme et états de transitions proposés pour l'addition sur un dithioacétal	27
Figure 14 : Rayon X du composé 13a	28
Figure 15 : Proposition de mécanisme d'échange des groupements SMe et SEt	36
Figure 16 : Effets NOE des produits cyclisés majoritaire et minoritaire 50a et 50b	46
Figure 17 : Approche acyclique appliquée à la synthèse de composés d'intérêt biologique	47
Figure 18 : Structure du D-Lyxose et du D-Xylose	48
Figure 19 : Comparaison des structures des composés 74 et 75	54
Figure 20 : Rayon-X du composé 78a	59
Figure 21 : Addition diastéréosélective suivie d'un déplacement nucléophile intermoléculaire	61
Figure 22 : Application à la synthèse d'analogues de nucléosides acycliques	62

Liste des schémas

Schéma 1 : Introduction de la base azotée en fin de séquence sur un sucre préformé .6	
Schéma 2 : Approche acyclique : Introduction de la base azotée en début de synthèse sur un substrat acyclique.....	6
Schéma 3 : Assistance anchimérique , alternatives permettant l'obtention de désoxynucléosides.	9
Schéma 4 : Livraison intramoléculaire de la base azotée.....	9
Schéma 5 : Objectifs du projet	10
Schéma 6 : Synthèse de l'AZT au moyen de précurseurs acycliques	11
Schéma 7 : Formation de l'intermédiaire acétate	22
Schéma 8 : Synthèse du dithioacétal 17	23
Schéma 9 : Preuve de structure indirecte visant à déterminer la structure du composé majoritaire 12a	29
Schéma 10 : Synthèse du composé 26	32
Schéma 11 : Synthèse du composé 32	34
Schéma 12 : Préparation des dithioacétals 38 et 39	39
Schéma 13 : Corrélation des produits cyclisés 54a,b et 50a,b : <i>trans</i> majoritaire	46
Schéma 14 : Déprotection et cyclisation du composé 70	54
Schéma 15 : Séquence menant aux composés cyclisés 78a et 78b	55

Liste des équations

Équation 1 : Déplacement nucléophile direct de la base sur un halogénure ¹⁷	8
Équation 2 : Cyclisation, mécanisme S _N 2	15
Équation 3 : Préparation du composé 5	18
Équation 4 : Alkylation de l'alcool 19a	29
Équation 5 : Préparation des dithioacétals 64 et 65	51
Équation 6 : Addition de l'uracile sylillée sur le substrat 64	51
Équation 7 : Addition de l'uracile sylillée sur le substrat 65	52
Équation 8 : Préparation des dithioacétals 68 et 69	52
Équation 9 : Préparation des dithioacétals 79 et 80	56

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Analyse élémentaire
A.L.	Acide de Lewis
ARN	Acide ribonucléique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMTSF	Tetrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
Et	Éthyle
Équiv	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexaméthylsilazane
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
M	Molaire
M ⁺	Masse de l'ion moléculaire
Me	Méthyle
OTf	trifluorométhanesulfonate
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
Nu	Nucléophile
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle

ppm	Partie par million
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
Pr	Propyle
Py	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectre de masse
SMHR	Spectre de masse de haute résolution
TBA	tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilyle
THF	Tétrahydrofurane

Remerciements

Dans un premier temps, je tiens à remercier le professeur Yvan Guindon pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma maîtrise au sein de son groupe de recherche. La latitude, la confiance et l'intérêt qu'il m'a accordé m'ont permis d'acquérir de l'assurance tant sur le plan scientifique que personnel. De plus, son souci du détail et sa rigueur m'ont amené à me dépasser tout au long de ce projet.

J'aimerais également remercier le Dr Brigitte Guérin pour ses encouragements, son enthousiasme et son aide lors de la rédaction de ce mémoire, ainsi que le Dr Mohammed Bencheqroun pour ses nombreux conseils et son assistance au laboratoire.

Merci également à l'ensemble de mes collègues de laboratoire qui ont contribué à créer une atmosphère de travail motivante et agréable. Parmi eux j'aimerais souligner de façon particulière la contribution du Dr Isabelle Thumin qui a démarré ce projet et du Dr Daniel Chapdeleine qui le poursuit actuellement. Je voudrais également mentionner Karine Houde, Michel Prévost, Philippe Mochirian, Benoît Cardinal-David, Benoît Daoust, Philippe Dorizon, André Boutros et Daniel Charpentier qui ont été autant des collègues que des amis.

En terminant j'aimerais remercier ma famille et mes amis(es) qui m'ont aidé et encouragé tout au long de mes études.

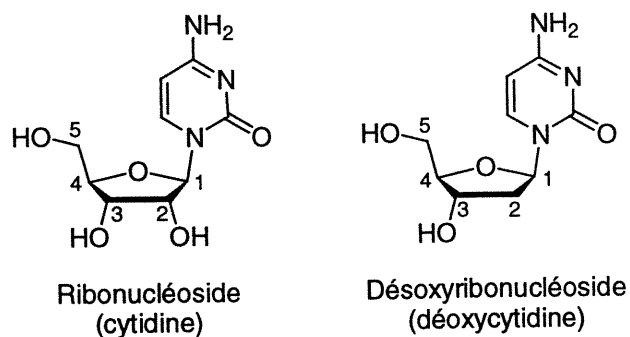
Introduction

Partie 1 - Généralités

L'émergence de nombreuses maladies virales, et plus particulièrement du VIH, a conduit à une intensification de la recherche de composés pouvant inhiber ces agents pathogènes¹. Les *N*-glycosides ou nucléosides sont les constituants de base des acides nucléiques ADN et ARN, véritable banques de données des organismes vivants. Il ne faut donc pas s'étonner que de nombreuses applications thérapeutiques soient associées à cette famille de composés.

Les membres de cette famille, sont constitués d'un sucre et d'une base azotée.² Les nucléosides naturels sont formés d'un sucre de série D, le ribose ou le désoxyribose, et d'une base purique ou pyrimidique. La stéréochimie du centre anomérique est de type β . Les ribonucléosides, composants de l'ARN, possèdent quatre centres stéréogéniques alors que les désoxyribonucléosides, composants de l'ADN, n'en possèdent que trois (figure 1)². Les substituants situés aux centres stéréogéniques 1 et 4 sont essentiels pour l'activité biologique des nucléosides classiques. Cette activité dépend tout d'abord de la base, puisque sa présence au carbone 1 est absolument indispensable. De plus, le groupement hydroxy primaire en position 5 est également un pré-requis puisque le nucléoside doit être phosphorylé à cette position pour devenir actif. La configuration relative des centres stéréogéniques 1 et 4 est cruciale et les deux substituants doivent se retrouver du même côté du plan de la molécule².

Figure 1 : Structure d'un ribonucléoside et d'un désoxyribonucléoside



Les analogues de nucléosides possédant deux centres stéréogéniques peuvent aisément être phosphorylés, et interagir avec les polymérases. Par contre l'introduction d'autres centres stéréogéniques aux positions 2' et/ou 3' rend les interactions enzyme-substrat plus complexes. La discrimination par les enzymes qui métabolisent les nucléosides augmente donc avec le nombre de centres stéréogéniques présents sur le composé.

Certains analogues de nucléosides ont démontré des propriétés antivirales très intéressantes. Ces composés agissent principalement lors de la réplication de l'ADN virale. Pour que l'inhibition de la réplication de l'acide nucléique viral ait lieu, les analogues de nucléosides doivent être phosphorylés *in vivo*, puisque seules les molécules 5'-triphosphates sont reconnues par les polymérases de l'ADN. Une absence de phosphorylation peut donc expliquer le manque d'activité antivirale d'un composé. Cette phosphorylation est assurée par des enzymes cellulaires ou encore par des enzymes codés par le génome viral. Les analogues phosphorylés des nucléosides inhibent la réplication du génome viral selon trois modes d'interaction².

Un premier mode d'action consiste à incorporer le dérivé nucléoside à l'ADN viral². Cette incorporation provoque un désappariement des paires de bases, entraînant ainsi une distorsion de l'ADN et l'inhibition de la réplication. L'emploi de ces composés comporte certains risques puisqu'ils présentent une toxicité due à leur incorporation possible à l'ADN cellulaire et donc, un risque de mutagénicité chez le sujet traité.

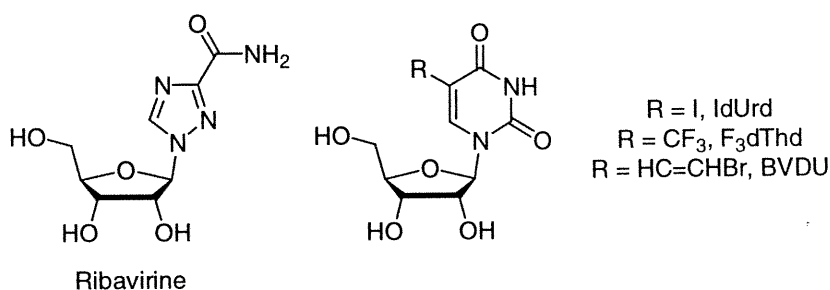
Un deuxième mode d'action des analogues de nucléosides implique l'inhibition de l'enzyme de réplication virale². Contrairement aux molécules précédentes, ces agents ne sont pas incorporés dans le génome viral mais empêchent plutôt la synthèse de l'ADN. C'est notamment le cas des composés employés pour le traitement de l'herpès viral. La faible toxicité de ces molécules est associée au fait que leur affinité avec les polymérases de l'ADN herpétique est plus élevée pour le substrat employé que celle des polymérases de l'ADN cellulaires pour ce même composé.

Finalement, on retrouve également des analogues de nucléosides terminateurs de chaîne². Les nucléosides acycliques et les didésoxynucléosides agissent selon ce mode d'action. Une fois phosphorylés, ces composés sont incorporés à l'ADN, mais

l'absence de fonction hydroxyle en position 3' empêche la formation d'une liaison phosphodiester avec le nucléotide suivant. Par conséquent, l'élongation de la chaîne d'acide nucléique ne peut se poursuivre.

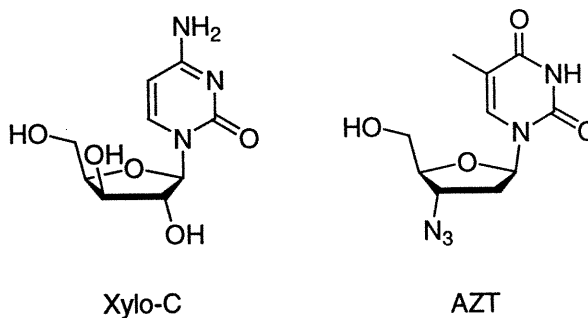
Parmi les composés développés comme agents antiviraux et anti-tumoraux, on retrouve les analogues modifiés au niveau de la base. Ces composés sont obtenus en ajoutant des substituants aux bases naturelles, ou encore en remplaçant ces bases par des hétérocycles, comme par exemple la ribavirine et les dérivés de l'IdUrd (figure 2)³.

Figure 2 : Analogues de nucléosides modifiés sur la base azotée³



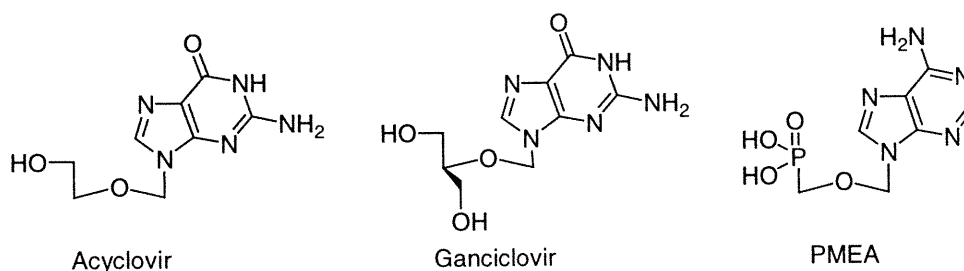
Une autre grande classe d'analogues est constituée de composés dont la partie sucre portant une base naturelle, ou modifiée, a été altérée^{1,4}. C'est notamment le cas des didésoxynucléosides, sur lesquels la fonction hydroxy en position 3' est remplacée par un autre substituant. Le Xylo-C, et l'AZT sont des représentants de cette classe d'analogues (figure 3). Le motif sucre peut également être remplacé par un C-Glycoside ou des dérivés porteurs d'un hétéroatome en position 3'.

Figure 3 : Analogues de nucléosides modifiés au niveau du sucre^{1,4}



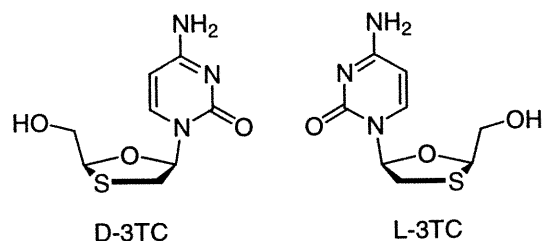
On retrouve également plusieurs exemples d'analogues acycliques⁵. Les composés de cette famille sont employés dans le traitement de l'herpès viral. Il s'agit de molécules sur lesquelles le sucre a été remplacé par une chaîne acyclique. Les agents les plus connus de cette famille sont l'acyclovir, et le ganciclovir (figure 4)⁵. On peut également associer à cette classe de composés les analogues phosphométhoxyméthylés, dont la fonction hydroxy en 5' est remplacée par un substituant phosphoré. Le PMEa en est un exemple (figure 4)⁵.

Figure 4 : Analogues de nucléosides acycliques⁵



En plus des dérivés décrits précédemment, les L-nucléosides, les isomères non naturels, représentent une autre classe d'analogues de nucléosides très prometteurs au niveau thérapeutique⁶. Parmi eux, le plus connu est certainement le L-3TC qui est actuellement employé en tri-thérapie pour le traitement du VIH⁷. Ainsi, le L-3TC est plus actif et moins toxique que son image miroir, le D-3TC⁸ (figure 5). Cette découverte récente a donc conduit à l'étude de cette famille de composés.

Figure 5 : Structure du D-3TC et L-3TC



La propension des virus à commettre des erreurs dans le processus de réplication entraîne l'apparition de nouvelles souches résistantes aux agents antiviraux connus, d'où la nécessité de développer de nouveaux agents thérapeutiques. Le développement de nouvelles méthodes de synthèse, simples et stéréosélectives, de *N*-

glycosides semble donc nécessaire et d'actualité. En effet, malgré le nombre de découvertes prometteuses dans ce domaine, beaucoup d'aspects tant au niveau de la biologie que de la synthèse de ces composés n'ont pas encore été explorés.

Les méthodes synthétiques actuellement employées pour synthétiser les nucléosides peuvent être séparées en deux grandes catégories⁹ : (i) celles qui impliquent la modification de nucléosides naturels (approche divergente) et (ii) celles qui introduisent la base azotée sur un dérivé de sucre à une étape propice de la séquence synthétique (approche convergente). Les méthodes qui utilisent cette dernière approche donnent une plus grande flexibilité quant à la possibilité d'introduire différentes modifications structurales. Par contre, comme les β -nucléosides démontrent généralement une affinité plus importante pour leurs récepteurs biologiques, le principal défi de l'approche convergente consiste à pouvoir lier la base sur la face β du sucre utilisé lors de la réaction de glycosylation.⁹

L'approche divergente

La modification de nucléosides naturels a été la première méthode employée permettant l'obtention d'analogues de nucléosides. La synthèse originale de l'AZT a d'ailleurs été effectuée en utilisant cette technique.² Cette voie repose largement sur des stratégies qui impliquent la déoxygénation de furanonucléosides.² L'avantage principal de cette approche est que le contrôle de la stéréochimie de la liaison glycosidique n'est pas problématique puisqu'elle est déjà fixée sur le produit de départ. Par contre, cette méthode comporte également un inconvénient de taille, puisqu'elle s'appuie sur la disponibilité des nucléosides naturels employés comme matériel de départ (thymidine, cytidine, uridine, adénosine, guanosine).

L'approche convergente

Sachant que cette voie de synthèse permet à la fois l'emploi d'un sucre et d'une base modifiée, elle devrait en principe être la méthode de choix pour la préparation de substrats dans le cadre d'études de relations structure/activité. Toutefois, cette affirmation est vraie seulement si la méthode procure un degré raisonnable de contrôle de la stéréochimie au centre anomérique. Cette voie de synthèse se subdivise en deux

catégories principales. La première, très largement développée dans la littérature¹⁰, consiste à introduire le motif azoté en fin de synthèse sur un sucre déjà formé et fonctionnalisé (schéma 1). Les variantes observées sont liées à la méthode choisie pour contrôler la stéréochimie de la liaison glycosidique formée.¹⁰

La deuxième méthode consiste à introduire la base azotée en début de synthèse, sur un substrat acyclique (schéma 2). Le nucléoside attendu est ensuite obtenu par une réaction de cyclisation en fin de séquence. On ne trouve qu'un seul exemple de cette stratégie dans la littérature¹¹ et c'est la voie que nous avons choisie de développer afin de lui donner un caractère plus général.

Schéma 1 : Introduction de la base azotée en fin de séquence sur un sucre préformé

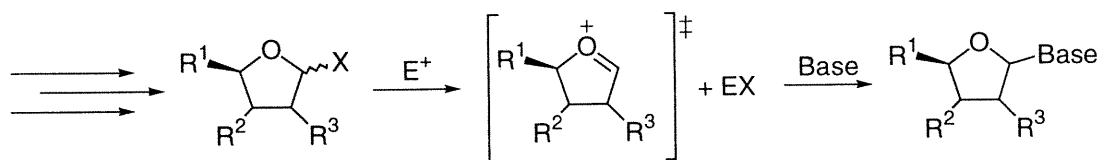
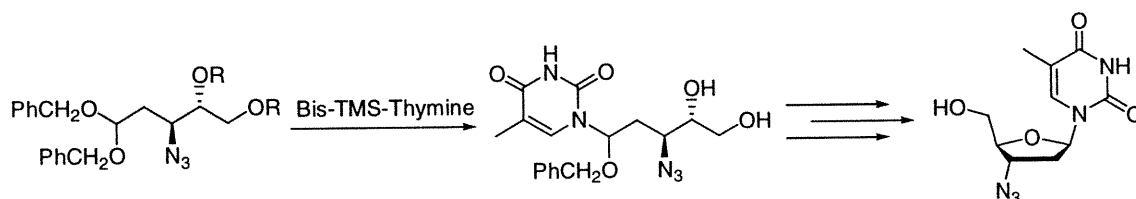


Schéma 2 : Approche acyclique : Introduction de la base azotée en début de synthèse sur un substrat acyclique¹¹

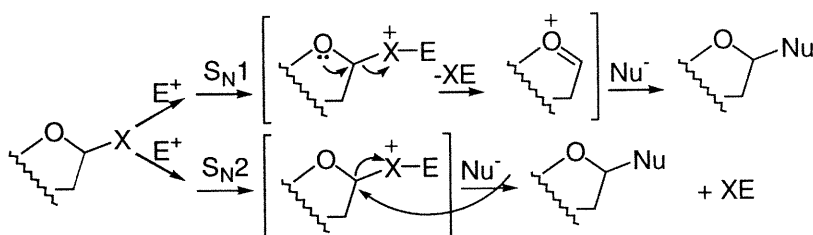


Méthodes générales de glycosylations : Réactions impliquant une base silylée et un furanoside préformé

Dans les réactions de glycosylation impliquant des nucléophiles oxygénés ou azotés, il existe plusieurs façons d'activer la position anomérique (tableau 1). L'approche la plus commune implique l'utilisation d'acides de Lewis (ex : E⁺ = Sel d'argent ou d'étain, TMSOTf)¹² combinée à la présence de fonctions 1-O-acyl/alkyl furano- ou pyranosides qui permettent l'obtention d'ions oxoniums. Une deuxième

méthode utilise à la position anomérique, des groupements pouvant être activés par des électrophiles autres que des acides de Lewis (ex : $X/E^+ = S(O)Ph/Tf_2O$,¹³ PhS/NBS ¹⁴). Dans ce cas, la formation du produit peut résulter d'un déplacement nucléophile direct (S_N2) ou encore procéder via la formation d'un intermédiaire oxonium (S_N1). Une autre technique implique le déplacement d'un groupe partant (généralement des 1-halosucres) via la formation d'un ion oxonium assistée par la présence d'un acide de Lewis ou, selon les conditions choisies, via un mécanisme de type S_N2 ¹⁵.

Tableau 1 : Méthodes d'activation pour les réactions de *N*-Glycosylation



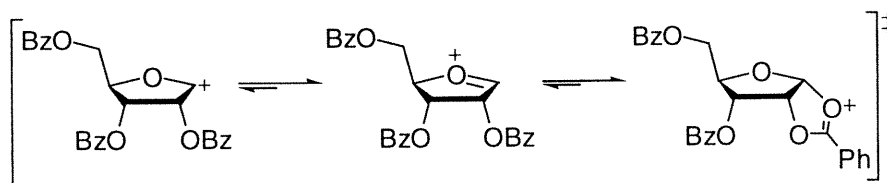
Entrée	X	E^+ (Acide de Lewis)	Nu^- (Nucléophile)	S_N1 / S_N2
1	OR	TMSOTf, $SnCl_4$	OR, CR, NR_2 , SR	S_N1
2	SPh	NBS	OR, NR_2	S_N1 / S_N2
3	$S(O)Ph$	Tf_2O	OR, NR_2	S_N1 / S_N2
4	O-(4-pentenyl)	NBS, I^+	OR, NR_2	S_N1 / S_N2

Mécanisme S_N1 :

Lors de réaction d'introduction des bases sous leur forme silylée, la stéréochimie α ou β de la liaison formée peut-être contrôlée. La participation anchimérique d'un groupement en position 2 favorise l'introduction de la base sur la face β . Dans ce scénario, l'oxygène du cycle ainsi que le catalyseur activent le départ du groupe partant placé en position anomérique pour conduire à la formation d'un oxonium (figure 6).¹⁶ La formation d'un second oxonium, bicyclique, qui masque la face inférieure du sucre, résulte de la participation du groupement carbonyle voisin (Ex : Bz). L'attaque de la base azotée devient ainsi plus facile sur la face supérieure, conduisant majoritairement au β -*N*-Glycoside désiré. Les méthodes générales de synthèse de *N*-glycosides, décrites dans ce chapitre, impliquent donc habituellement des mécanismes

de type S_N1 , nécessitant la formation d'intermédiaires oxonioms qui permettent un contrôle plus ou moins bon de la stéréochimie au centre anomérique.

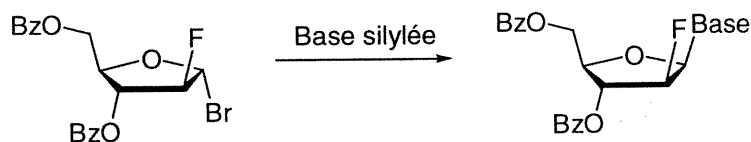
Figure 6 : Participation anchimérique d'un groupement voisin¹⁶



Déplacements S_N2

Il est également possible de contrôler la liaison glycosidique par déplacement nucléophile direct d'un halogénure par la base. La sélectivité est obtenue par une réaction de type S_N2 . Par exemple, en série 2'- β -fluoro-1'- α -halo-2'-déoxyriboside, l'isomère β est obtenu majoritairement par une inversion du centre 1' (Équation 1)¹⁷.

Équation 1 : Déplacement nucléophile direct de la base sur un halogénure¹⁷



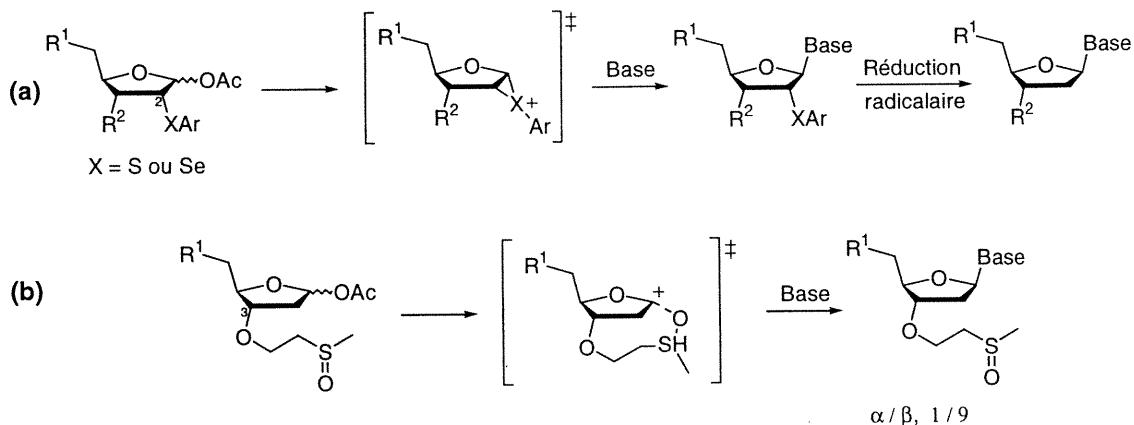
Les réactions d'introduction de la base fonctionnent plutôt bien avec cette approche. Par contre, c'est le contrôle de la stéréochimie de l'halogénure en position 1' qui devient problématique¹⁷.

Les déoxyribonucléosides

Les nucléosides d'intérêt biologique appartiennent souvent à la famille des 2',3'-déoxyribonucléosides. Ceci implique qu'il n'y a pas de groupement voisin capable d'assurer la participation anchimérique nécessaire au contrôle de la stéréochimie β lors de la formation de la liaison glycosidique. Deux stratégies principales ont été élaborées pour contourner ce problème. Elles consistent toutes deux à employer un groupement capable d'effectuer la participation anchimérique requise. La première consiste à

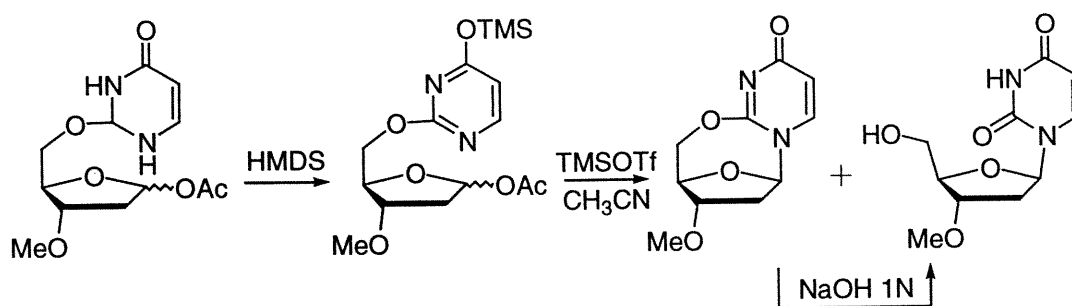
employer un groupement participant aisément clivable en position 2 (schéma 3a).¹⁸ La seconde consiste à placer le groupement participant en position 3.¹⁹ Ce dernier sert alors également de groupement protecteur pour la fonction 3'-hydroxy (schéma 3b).¹⁹

Schéma 3: Assistance anchimérique, alternatives permettant l'obtention de désoxynucléosides^{18,19}.



Une autre méthode permettant l'obtention de 2'-déoxynucléosides de façon contrôlée consiste en une réaction de *N*-glycosylation intramoléculaire²⁰. La stéréochimie de la liaison nucléosidique est alors dictée par la chiralité des fonctions situées en 3' ou 4' du furanose employé. Par exemple, en série uracile, Jung et Castro²¹ ont obtenu le β-nucléoside désiré par une réaction de Vorbrüggen intramoléculaire suivie d'une hydrolyse basique (schéma 4).

Schéma 4 : Livraison intramoléculaire de la base azotée²¹

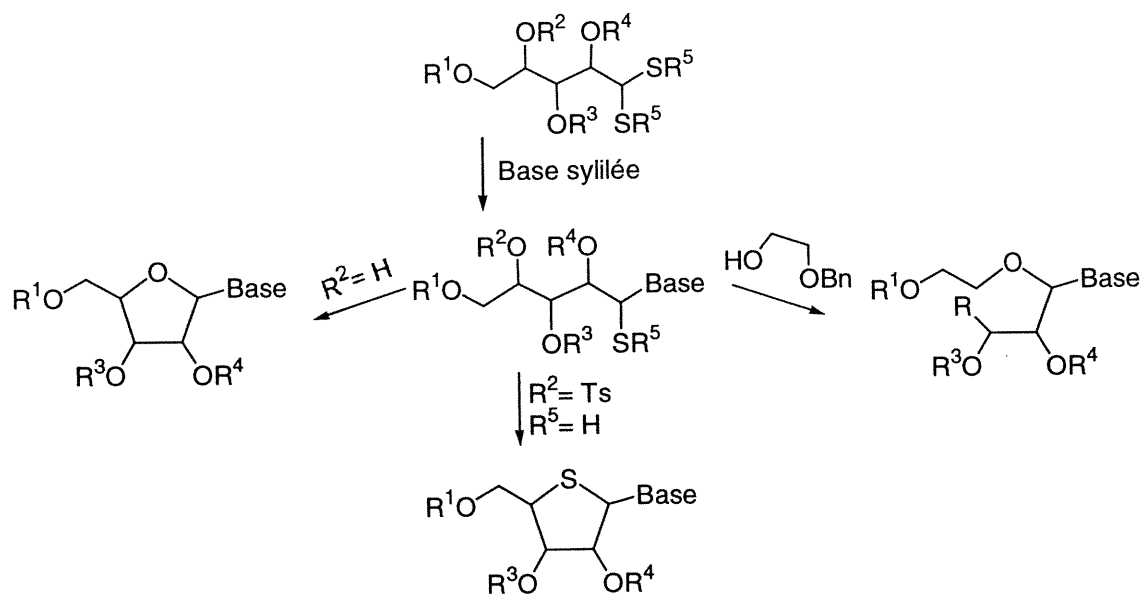


Partie 2- La voie acyclique

Objectifs :

Nous proposons une nouvelle approche de synthèse de *N*-glycosides qui diffère des méthodes classiques, par le couplage de la base azotée via une réaction de type thio-Vorbruggen en début de séquence sur un substrat acyclique (schéma 5). Selon la cible choisie, cette réaction d'addition peut ensuite être suivie d'une cyclisation (dans le cas où $R^2=H$, par déplacement nucléophile de SR^5) et ainsi nous conduire directement à différents analogues de nucléosides. Par l'opération de cyclisation inverse, via l'atome de soufre (i.e. cas où $R^5=H$, et R^2 =groupement partant ex : Tosyl) notre approche nous permettrait également d'avoir accès à la série thio-sucre. Finalement, toujours à partir des mêmes composés intermédiaires, le déplacement nucléophile intermoléculaire par un dérivé de l'éthylène glycol du groupement SR^5 permettrait l'obtention d'analogues acycliques, sans avoir à effectuer un clivage oxydatif des nucléosides cycliques comme certaines stratégies le proposent²².

Schéma 5 : Objectifs du projet



Un avantage important de cette méthode provient du fait que la stéréochimie du produit final est dictée par celle du produit de départ. Ceci a pour conséquence de

conduire autant aux analogues de la série D, qu'à ceux de la série L, et ce à partir de composés acycliques facilement accessibles. Cela s'avère être un atout de taille, sachant qu'on s'intéresse de plus en plus à ces analogues non-naturels et que les composés L sont plus difficilement accessibles par les méthodes conventionnelles, dû à la moins grande disponibilité des sucres de cette série. En bref, notre voie de synthèse offre d'importants avantages comme l'obtention rapide de différents dérivés de nucléosides (nucléosides classiques ou acycliques, et thio-nucléosides), sans être limité à une seule série énantiomérique.

Cette voie de synthèse a déjà été appliquée à la synthèse du D-AZT par le groupe de Liotta en 1991 (schéma 6)¹¹. Dans cet article, les auteurs rapportent un bon contrôle de la stéréochimie au centre anomérique en faveur du produit β lors de l'étape de cyclisation. Sans approfondir les raisons de cette sélectivité, l'auteur propose un état de transition faisant intervenir un intermédiaire iminium et évoque l'hypothèse que le résultat de la cyclisation pouvait être rationalisé par l'effet gauche observé entre les groupements NR_2 et N_3 à l'état de transition (figure 7).

Schéma 6 : Synthèse de l'AZT au moyen de précurseurs acycliques¹¹

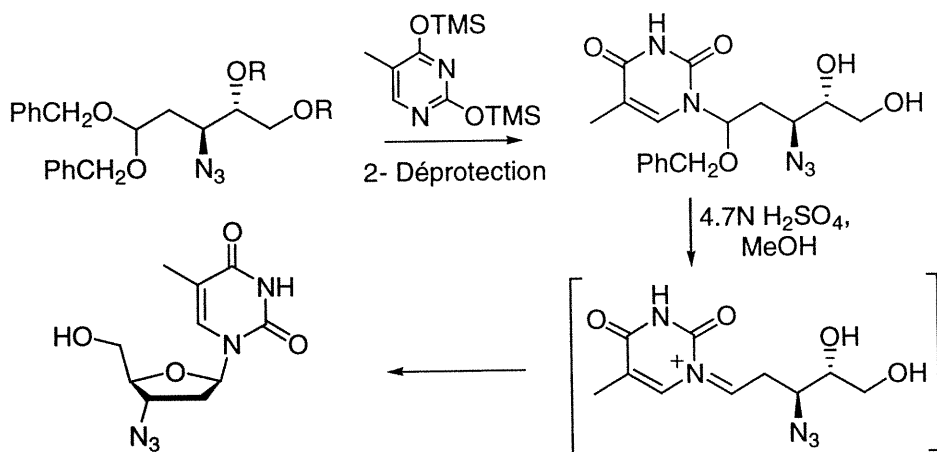
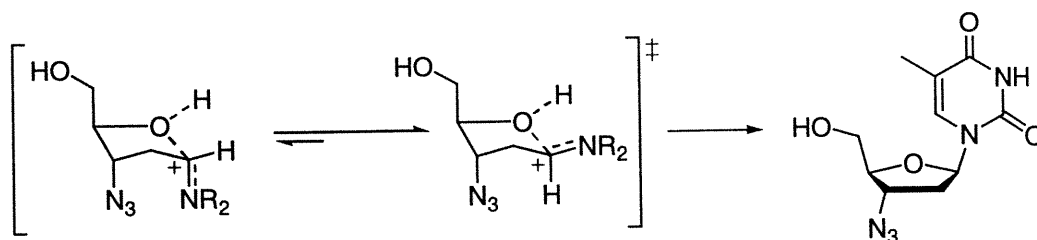


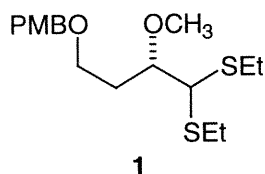
Figure 7 : Effet Gauche



À notre connaissance, ce premier article n'a jamais eu de suite dans la littérature. La synthèse comportait en effet déjà quelques lacunes importantes, dont le faible rendement de l'étape finale (40%) et les conditions drastiques de cyclisations employées (4.7N H₂SO₄ / MeOH) étaient limitants. La publication originale laissait donc place à amélioration.

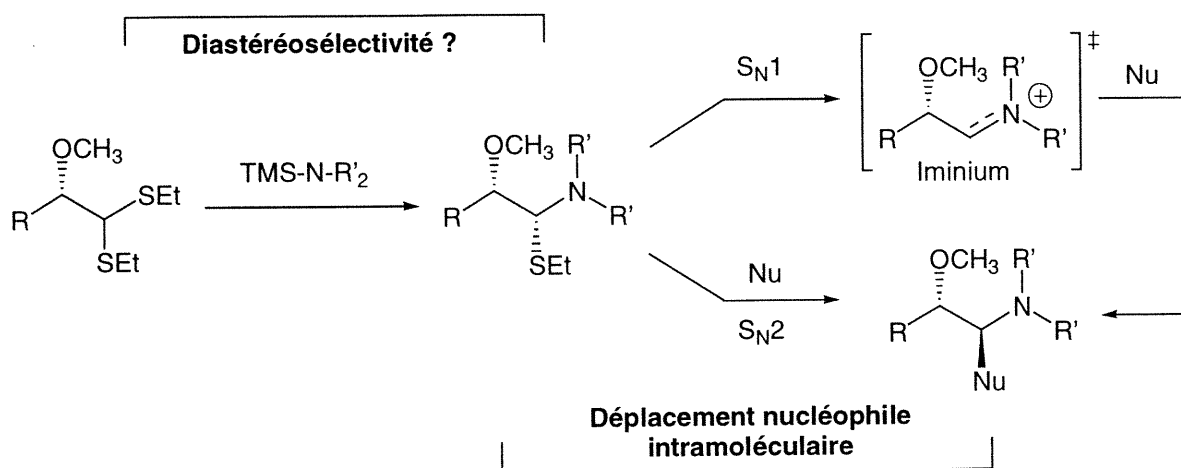
Stratégie

Nous proposons une variante à l'approche présentée par Liotta¹¹, qui est basée sur l'expertise développée dans notre laboratoire au niveau des réactions de cyclisation²³. Notre séquence a initialement été divisée en 2 étapes, la première étant l'introduction de la base ; la seconde, la cyclisation. Notre composé modèle **1** comporte un centre stéréogénique composé d'un groupement hydroxyle protégé sous forme d'éther méthylique. L'emploi d'un dithioacétal nous permet ici d'effectuer les 2 étapes clés de façon chémosélective.



Le centre chiral présent sur le composé **1** a été placé de façon stratégique en alpha du dithioacétal afin d'étudier s'il était possible de contrôler la stéréochimie lors du couplage de la base via une induction de type-1,2 et de vérifier son influence au niveau de la cyclisation (figure **8**).

Figure 8 : Scénarios envisageables pour la cyclisation

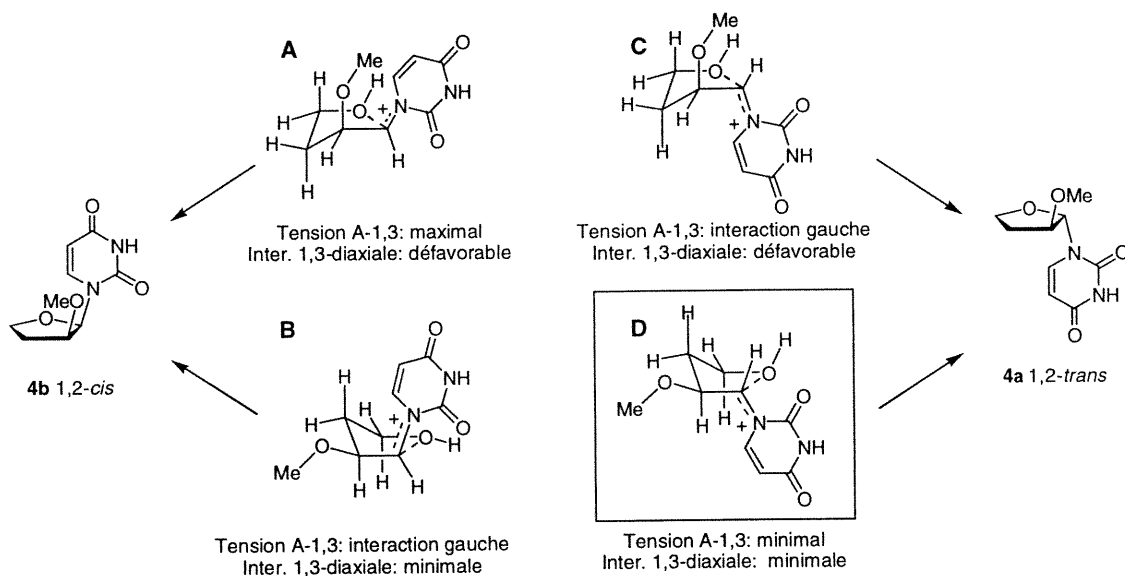


Pour l'étape de cyclisation, deux scénarios sont envisageables (figure 8). Le premier impliquerait une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}1$, ce qui détruirait nécessairement le centre nouvellement formé. Selon ce processus, la cyclisation serait la seule étape déterminante pour le contrôle de la stéréochimie du produit final. Par contre, la deuxième possibilité pourrait plutôt faire intervenir un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (départ du deuxième groupement SEt par inversion du centre nouvellement formé). Ce chemin réactionnel impliquerait quant à lui le maintien des ratios observés au cours de la première étape, d'où la nécessité de bien contrôler l'introduction de la base.

Mécanisme de cyclisation $\text{S}_{\text{N}}1$

Au départ, les arguments nous permettant de croire en la validité du mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ étaient basés sur les travaux effectués précédemment au laboratoire au niveau des réactions de cyclofonctionalisation. En effet, le groupe a déjà démontré que la minimisation des effets stériques importants tels que la tension allylique-1,3 et les interactions 1,3-diaxiales présentes lors de la formation de cycles à 5 chaînons conduisait à des sélectivités élevées en faveur des produits de cyclisation *trans*²³. En transposant ces éléments à la synthèse de nucléosides et plus particulièrement à notre premier composé modèle, nous avons pu proposer les états de transition suivants (figure 9).

Figure 9 : États de transition proposés pour la cyclisation impliquant un intermédiaire iminium (mécanisme S_N1)

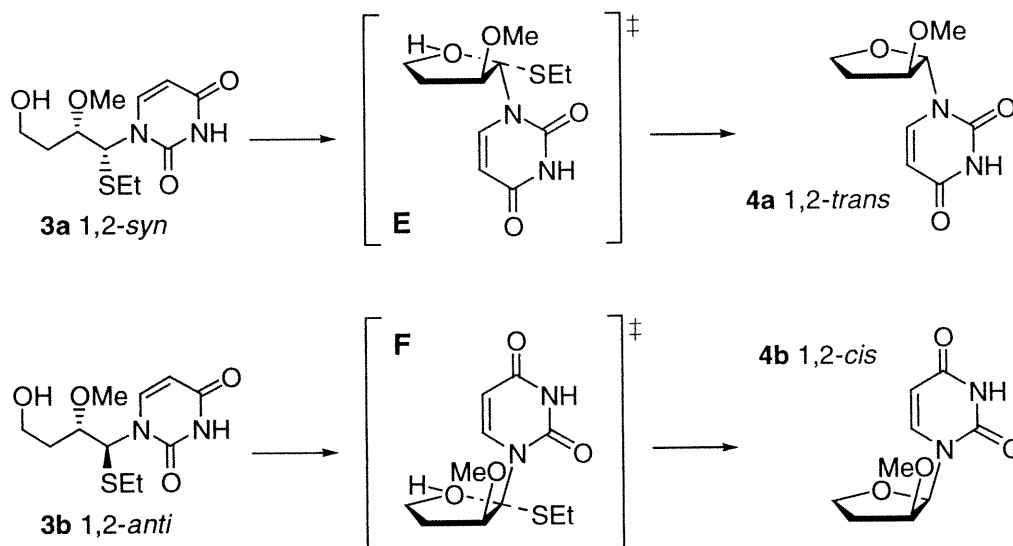


En analysant les 4 états de transition possibles, on constate que la formation du composé *trans* devrait être favorisée. En effet, l'état de transition D est celui sur lequel les contraintes stériques sont minimales, tant au niveau de la tension allylique-1,3 que des interactions 1,3-diaxiales. Dans le cas d'une cyclisation effectuée via un intermédiaire iminium, la formation du composé *trans* désiré devrait donc se faire de façon majoritaire.

Mécanisme de cyclisation S_N2

Contrairement au scénario S_N1 , l'étape cruciale de cette voie synthétique réside au niveau de l'introduction de la base. L'équation 2 illustre ce chemin réactionnel : ici la stéréochimie des composés obtenus lors de la première étape d'addition (*anti* ou *syn*) dicte la stéréochimie du produit final car chaque diastéréoisomère conduit exclusivement à un produit cyclisé (respectivement *cis* ou *trans*).

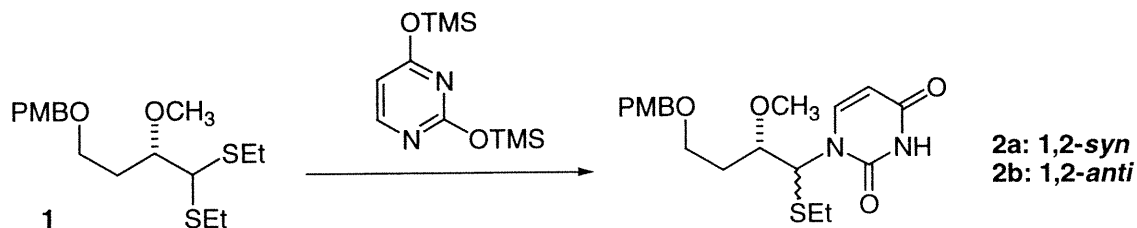
Équation 2 : Cyclisation, mécanisme S_N2



Résultats préliminaires :

Étape 1 - Introduction de la base

Afin de vérifier ces premières hypothèses, le Dr Isabelle Thumin, a effectué les premières expériences au laboratoire, à partir du composé **1** dérivé de l'acide L-malique²⁴. Les premières réactions de thio-Vorbrüggen nous ont démontré un très bon niveau d'induction asymétrique lors de l'introduction de la base (tableau 2). En effet un ratio de 14 / 1, favorisant le diastéréoisomère *syn*,²⁵ jumelé à un rendement de 65% a pu être obtenu à partir de ce modèle simple (Tableau 2, entrée 2). Nous avons également constaté que le niveau de diastéréosélectivité (en faveur du produit *syn*) pouvait varier selon les conditions réactionnelles employées. Les deux réactifs thiophiles employés démontrent en effet des niveaux d'efficacité différents. La combinaison acétate de mercure / TMSOTf²⁶ donne une sélectivité de 7 / 1 à température ambiante dans le CH₂Cl₂ (entrée 1), alors que le DMTSF²⁷ procure une sélectivité de 14 / 1 dans l'acétonitrile à une température de -20 à 0 °C (entrée 2).

Tableau 2 : Résultats préliminaires de l'introduction de la base

Entrée	Conditions de réaction	Ratio a / b (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^a	Rendement (%)
1	A	7 / 1	68
2	B	14 / 1	65

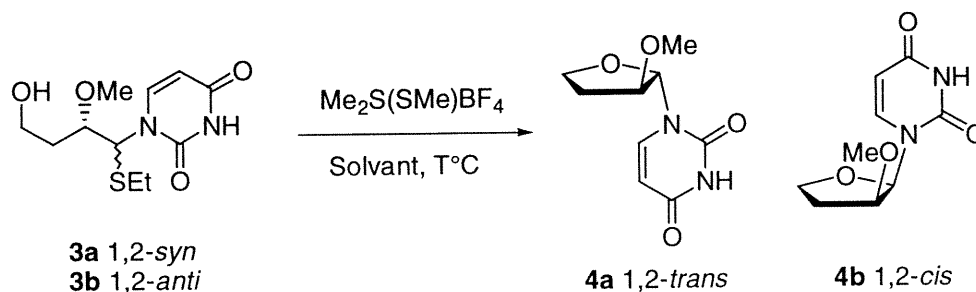
^a Ratio mesuré par RMN ¹H, ^b Mélange complexe

A : Hg(OAc)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂, 23 °C, 48h

B : Me₂S(SMe)BF₄, CH₃CN, -20 à 0 °C, 48h

Étape 2 - Cyclisation

Les composés obtenus lors de la première étape ont été séparés et déprotégés afin de libérer l'alcool primaire, puis soumis aux conditions de cyclisation. Pour ce faire, nous avons employé le même réactif thiophile qu'au cours de la première étape, soit le sel de Me₂S(SMe)BF₄ afin d'induire le départ du second groupement -SEt. Les résultats présentés au tableau 3 indiquent que la réaction procède par un mécanisme S_N2, puisque pour chacun des deux diastéréoisomères, la stéréochimie du produit obtenu correspond dans chaque cas à une inversion complète du produit de départ (entrées 1 et 2). Une étude de l'effet de la température (entrées 3, 4 et 5) et du solvant (entrées 6, 7 et 8) a été effectuée mais à la lumière des résultats, il semble que ces deux facteurs n'ont pas d'influence sur la sélectivité de la réaction ce qui est caractéristique d'une réaction S_N2. En fait, la seule différence observée quant à ces deux éléments se situe au niveau des temps de réactions.

Tableau 3 : Résultats préliminaires de la cyclisation

Entrée	Ratio ^a (<i>syn</i> / <i>anti</i>)	Solvant	Temp. (°C)	Durée	Ratio ^a (<i>trans</i> / <i>cis</i>)	Rendement (%)
1	0 / 1	CH ₃ CN	0	24h	0 / 1	nd
2	1 / 0	CH ₃ CN	0	24h	1 / 0	63
3	1 / 0	CH ₃ CN	-30	20h	1 / 0	75
4	1 / 0	CH ₃ CN	0	24h	1 / 0	63
5	1 / 0	CH ₃ CN	23	1h40	1 / 0	75
6	1 / 0	CH ₃ CN	0	24h	1 / 0	63
7	1 / 0	CH ₂ Cl ₂	0	24h	1 / 0	60
8	1 / 0	THF	0	3h45	1 / 0	86

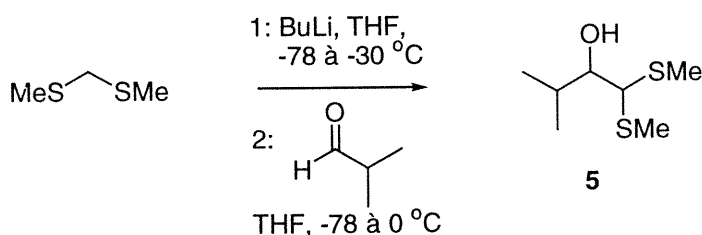
^aRatio mesuré par RMN ¹H

Ayant en main ces résultats prometteurs, plusieurs aspects devaient cependant être approfondis et les objectifs du projet ont été définis à partir de ces travaux. Nous voulions tout d'abord comprendre le mécanisme et les facteurs pouvant affecter la réaction de thio-Vorbrüggen dans le but d'en augmenter la diastéréosélectivité, puisque le succès de notre séquence repose sur cette étape. Nous désirions, de plus, étendre la méthode aux cinq différentes bases azotées disponibles dans le but d'avoir accès au plus large éventail possible d'analogues. Nous voulions également appliquer la séquence à des modèles plus complexes, dans le but d'étudier l'influence des centres chiraux additionnels. Finalement, nous souhaitions vérifier si la réaction de cyclisation était possible avec un alcool secondaire, et surtout si elle était toujours aussi sélective. En bref, les objectifs étaient de connaître les avantages et les limitations de la synthèse de nucléosides par cette approche acyclique.

Chapitre 1 - Optimisation de la réaction de thio-Vorbrüggen (Introduction de la base)

En se basant sur les résultats décrits antérieurement, nous savions que l'étape cruciale de notre séquence consistait en l'introduction de la base. C'est pourquoi nous avons voulu étudier cette réaction plus en détails pour vérifier la possibilité d'augmenter son efficacité et pour comprendre son fonctionnement. Pour ce faire, nous avons entrepris une étude modèle à partir du composé **5** obtenu dans un rendement de 68% à partir de la réaction entre l'isobutyraldéhyde et le bis(méthylthio)méthane (équation **3**).

Équation 3 : Préparation du composé **5**



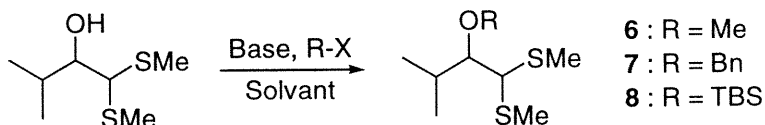
Ce composé modèle a été choisi, puisque l'on peut le préparer rapidement. Nous nous sommes permis de simplifier le modèle en conservant le groupement hydroxyle, nécessaire au contrôle de la réaction par induction-1,2. Pour la préparation de notre composé modèle, nous devons avoir un alcool protégé en position 2 ainsi que la fonction dithioacétal nécessaire pour l'addition de la base. Afin d'étudier les facteurs pouvant influencer la réaction, nous avons fait varier la taille du groupement directeur ainsi que la nature (labilité) du groupement partant.

Étude de l'effet du groupement directeur

Dans un premier temps, nous avons vérifié l'influence de la taille du groupement protecteur placé sur la fonction hydroxyle. Pour y parvenir, le composé **5** a été protégé par trois groupements de taille différente : méthyle (**6**), benzyle (**7**) et *tert*-butyldiméthylsilyle (**8**). Les conditions réactionnelles optimisées pour l'obtention des produits protégés sont décrites au tableau **4**. Les composés **6** et **7** ont été obtenus en

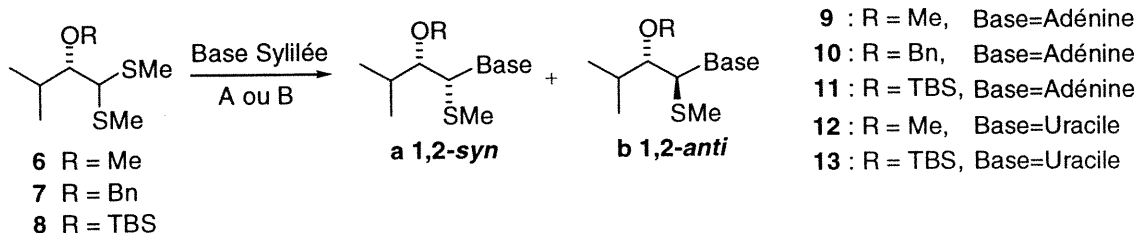
employant l'hydru de potassium dans le THF. L'anion formé a ensuite été trappé respectivement avec le MeOTf (entrée 1) et le bromure de benzyle (entrée 2). Le composé **8** a été obtenu en employant la 2,6-lutidine dans le CH₂Cl₂ ainsi que le triflate de tert-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) comme agent silylant (entrée 3).

Tableau 4 : Synthèse des alcools protégés **6**, **7** et **8**



Entrée	Agent alkylant	Base	Solvant	Température (°C)	Produit formé	Rendement (%)
1	MeOTf	KH	THF	0 à 23	6	67
2	BnBr	KH	THF	-78 à 0	7	81
3	TBSOTf	2,6-Lutidine	CH ₂ Cl ₂	0 à 23	8	90

Ayant en main ces composés, nous étions donc en mesure d'effectuer les premières expériences de couplage. Pour ce faire, les conditions réactionnelles mises au point par le Dr Thumin ont été employées. Ces conditions sont détaillées au tableau 5 et impliquent deux réactifs thiophiles différents soit la combinaison acétate de mercure (Hg(OAc)₂) / TMSOTf (conditions A), ou le sel de Me₂S(SMe)BF₄ (DMTSF, conditions B). Cette étude a été effectuée avec deux bases azotées silylées différentes, soit l'adénine et l'uracile.

Tableau 5 : Influence de la taille du groupement directeur (R)

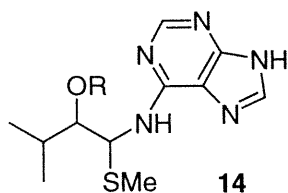
Entrée	R (Substrat)	Conditions	Base	Produits formés	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^a Rendement (%)
1	Me (6)	A		9a : 9b	2.5 : 1 (70)
2	Me (6)	B		9a : 9b	3.5 : 1 (nd)
3	Bn (7)	A		10a : 10b	3.0 : 1 (72)
4	Bn (7)	B		---	--- ^b
5	TBS (8)	A		11a : 11b	11 : 1 (71)
6	TBS (8)	B		---	--- ^b
7	Me (6)	A		12a : 12b	4 : 1 (79)
8	Me (6)	B		12a : 12b	13 : 1 (82)
9	TBS (8)	A		13a : 13b	14 : 1 (76)
10	TBS (8)	B		13a : 13b	>20 : 1 (89)

^a Ratio mesuré par RMN ¹H, ^b Mélange complexe,
 A : Hg(OAc)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂, 23 °C, 24 à 48h
 B : Me₂S(SMe)BF₄, CH₃CN, -20 à 0 °C, 2 à 12h

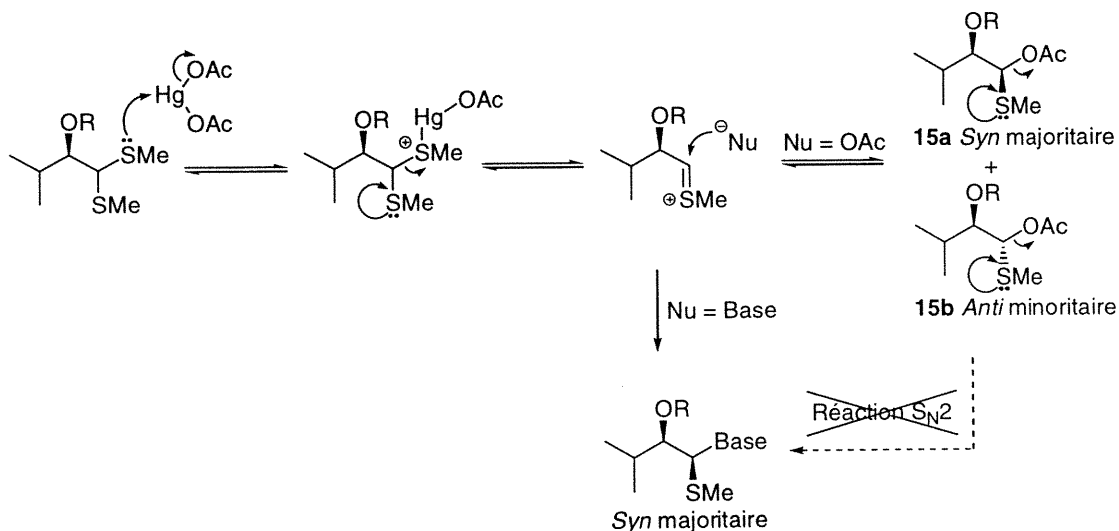
En analysant les résultats présentés au tableau 5, on constate que l'augmentation de la taille du groupement directeur, de Me à TBS, est accompagnée d'une augmentation de la diastéréosélectivité (cf. entrées 1-12). Cette observation est vraie pour les deux bases utilisées. Les ratios varient de ~3 / 1 à 11 / 1 dans le cas de l'adénine (entrées 1-6) et de 4 / 1 à >20 / 1 avec l'uracile (entrées 7-10). L'augmentation de la taille du groupement directeur permet donc d'accroître la sélectivité de la réaction de façon significative.

On observe également que les conditions optimales diffèrent selon la nature de la base employée. Il semble qu'il soit préférable d'utiliser le Hg(OAc)₂ dans le cas de l'adénine (entrée 5). Par contre, pour l'uracile, les meilleurs résultats sont obtenus avec

le sel de $\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})\text{BF}_4$ (entrée 10). En effet, nous avons noté que l'utilisation du sel de tétrafluoroborate conduit avec l'adénine et la guanine, à un mélange complexe de produits d'addition, i.e. à une moins bonne régiosélectivité (voir tableau 5, entrée 6 et tableau 7, entrée 6). Ce problème de régiosélectivité est associé aux bases purines (adénine et guanine) et est relativement bien connu³². Il existe un certain nombre d'approches alternatives qui permettent de contourner ce problème (voir p. 31) et qui permettent ainsi d'éviter la formation de produits secondaires tel que le composé **14**.



On remarque également que les ratios observés avec l'uracile diffèrent grandement selon la nature du réactif thiophile employé. Avec le dithioacétal **5**, il a déjà été observé que les acétals mixtes intermédiaires **15a** et **15b** pouvait être formés et isolés en présence d'acétate de mercure (schéma 7). Heathcock et Bartlett¹⁶ ont d'ailleurs déjà isolé de tels intermédiaires dans le cadre d'additions sur des thioniums en présence de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Les auteurs avaient démontré que l'addition sur les diastéréoisomères *syn* et *anti* isolés conduisait à des ratios identiques de produits finaux, i.e. que la réaction ne procédait pas par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, mais plutôt via un ion thonium. Cette expérience a de plus confirmé que les intermédiaires acétates **15a** et **15b** n'étaient pas des intermédiaires clés et que leur formation était réversible.

Schéma 7 : Formation de l'intermédiaire acétate

Comme nous le verrons plus tard, le sel de tétrafluoroborate peut également être la source d'espèces -SMe nucléophiles et ainsi provoquer d'autres types d'échanges indésirables. Ce processus n'a pu être observé ici puisque le dithioacétal impliqué était également méthylique. On peut néanmoins affirmer que dans le cas de l'uracile ceci ne semble pas être problématique compte tenu des excellents ratios et rendements observés (tableau 5, entrée 12).

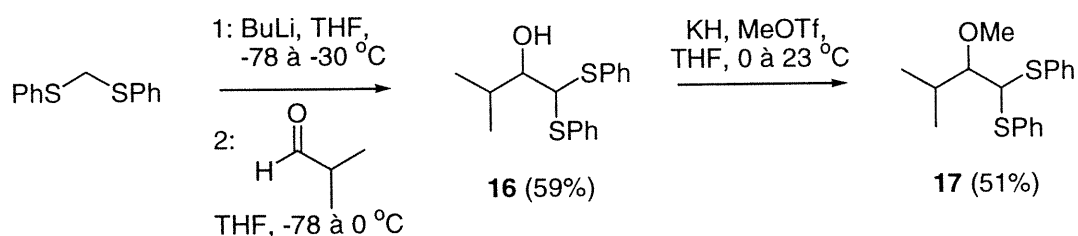
Étude de l'effet du groupement partant

Nous avons également voulu vérifier si la nature des groupements placés sur le dithioacétal pouvait affecter la réaction. C'est pourquoi nous avons fait varier les groupements (R) liés à l'atome de soufre afin d'étudier leur influence sur la réaction d'introduction de la base. Ici, deux facteurs sont à considérer, le premier est la labilité du groupement partant; une plus grande labilité pouvant faciliter la formation de l'intermédiaire thionium. Le deuxième facteur devant être pris en compte est la taille du groupement (R) du dithioacétal. En effet, selon les états de transition proposés, un groupement plus volumineux permettrait une meilleure discrimination des faces d'attaque lors de l'introduction de la base et nous permettrait peut être d'améliorer la sélectivité à cette étape (voir figure 13).

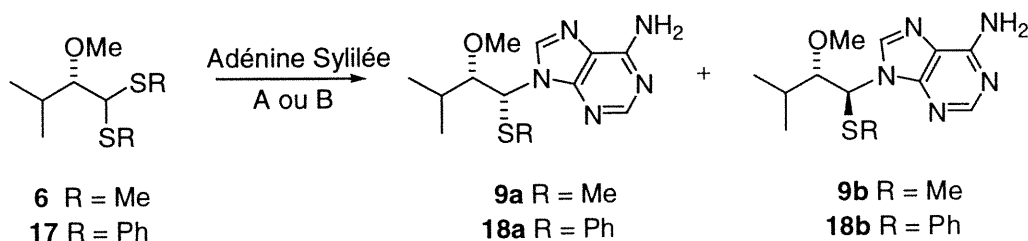
Afin de vérifier ces possibilités, nous avons choisi d'employer les dithioacétals **6** et **17** (schéma 8) portant respectivement les groupements Me et Ph. Le groupement

SPh, grâce à la stabilisation apportée par le groupement aromatique, peut être considéré comme un meilleur groupement partant que le SMe. De plus, sa taille plus importante (vs SMe) pourrait nous permettre de vérifier notre deuxième hypothèse quant à la discrimination faciale. Le dithioacétal **17** a donc été préparé de façon similaire au composé **5**, à partir de l'isobutyraldéhyde. L'alcool secondaire **16** a ensuite été protégé sous forme d'éther méthylique en utilisant l'hydruide de potassium en présence de MeOTf (schéma 8).

Schéma 8 : Synthèse du dithioacétal **17**



Les réactions de couplage ont été effectuées avec l'adénine comme base contrôlée en utilisant $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. La sélectivité de la réaction augmente avec la taille du groupement partant SR (tableau 6, entrées 1 et 2). Ce résultat est conforme à nos hypothèses de départ. Cependant, on observe également une diminution de la réactivité lorsque $\text{R}=\text{Ph}$ et même après 7 jours le produit de couplage n'est obtenu qu'avec un rendement peu élevé de 30% (entrée 2). Cette faible réactivité peut être attribuable à l'encombrement stérique ou encore à la plus grande stabilisation de l'intermédiaire thionium. Ces résultats intéressants nous ont permis de vérifier deux hypothèses mécanistiques. Au niveau pratique, nous avons choisi de poursuivre avec le dithioacétal initial ($\text{R}=\text{Me}$), puisque celui-ci nous a permis d'obtenir d'excellents ratios et rendements avec l'alcool protégé sous forme de TBS dans un temps de réaction raisonnable (tableau 5, entrée 12).

Tableau 6 : Addition de l'adénine sur les composés **6** et **17**

Entrée	P. Départ (Gr. partant SR)	Conditions	Durée	Produits Formés	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^a Rendement (%)
1	6 (SMe)	A	36h	9a,b	2.5 : 1 (70)
2	17 (SPh)	A	7 jours	18a,b	5 : 1 (30)

^a Ratio mesuré par RMN

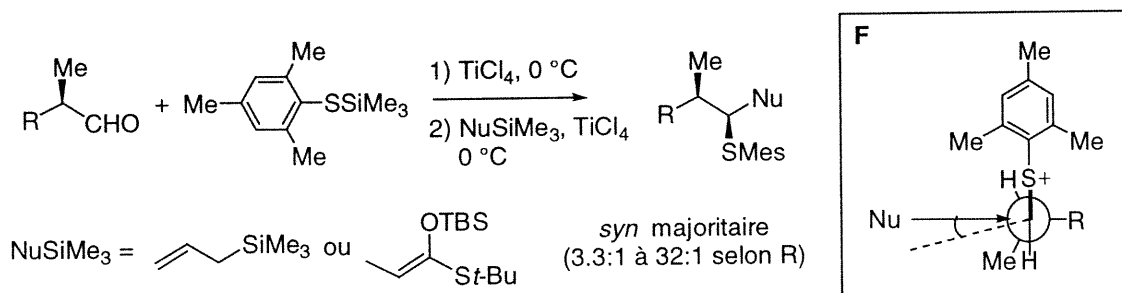
A : Hg(OAc)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂, 23 °C

Proposition de mécanisme

Ces observations nous ont conduit à proposer un mécanisme pour l'introduction de la base azotée. Dans un premier temps, nous avons voulu comparer la réaction de thio-Vorbrüggen avec d'autres exemples d'additions nucléophile sur des dithioacétals.

Dans les travaux rapportés par Bartlett et Heathcock²⁸, le dithioacétal est généré *in-situ* à partir d'un aldéhyde, à l'aide du TiCl₄. L'addition de nucléophiles tel que l'allyl triméthylsilane ou un éther d'énol silylé conduit à des sélectivités variables en faveur du composé *syn*. Ces sélectivités dépendent de la nature du groupement R (figure 10) placé en alpha de l'aldéhyde de départ. Bien que les états de transition ne soient pas représentés dans la publication, les auteurs évoquent les règles de Cram-Felkin, pour expliquer la formation du produit majoritaire et la diastéréosélectivité observée. On peut donc en déduire que l'état de transition **F** conduit au produit majoritaire (figure 10). De plus dans cet exemple, afin de faciliter l'approche du nucléophile, l'angle d'attaque sur le dithioacétal se rapproche plus de 90° que de l'angle de Donitz (109°). À ce sujet et à titre de comparaison, les mêmes auteurs ont déjà rapporté²⁹ que l'angle d'attaque d'un nucléophile sur des cétones encombrées pouvait également varier s'approcher de 90°, par rapport au plan du carbonyle.

Figure 10 : Addition nucléophile sur un dithioacétal, Bartlett & Heathcock ¹⁶



Dans le cadre de la synthèse de thioacétals asymétriques, Kita et al.³¹ ont également observé la formation de l'isomère *syn* de façon majoritaire (figure 11)³¹. Les auteurs émettent deux hypothèses mécanistiques différentes qui sont également représentées à la figure 11. La première implique la formation d'un intermédiaire de type Cram-Chélate (**G**), entre l'oxygène, l'atome de soufre du substrat et le groupement libéré (OSiMe_3). Conformément aux résultats expérimentaux, cette hypothèse explique la formation du composé *syn* de façon majoritaire. Toutefois, la chélation paraît peu probable puisque cet état de transition implique la participation d'un oxygène protégé sous forme d'éther silylé (TBS et TBDPS), ce qui est généralement défavorable du point de vue stérique et électronique. En deuxième lieu, les auteurs proposent un état de transition ouvert de type Felkin-Anh (**H**, figure 11). Contrairement au modèle classique d'addition sur un aldéhyde où les deux plus petits substituants sont coplanaires sur le rotamère de plus basse énergie (figure 12),³⁰ les protons sont ici placés de façon à minimiser les interactions stériques avec les groupements Ph et S-pTol.

Figure 11 : États de transition proposés par Kita et al. pour l'addition nucléophile sur un thionium³¹

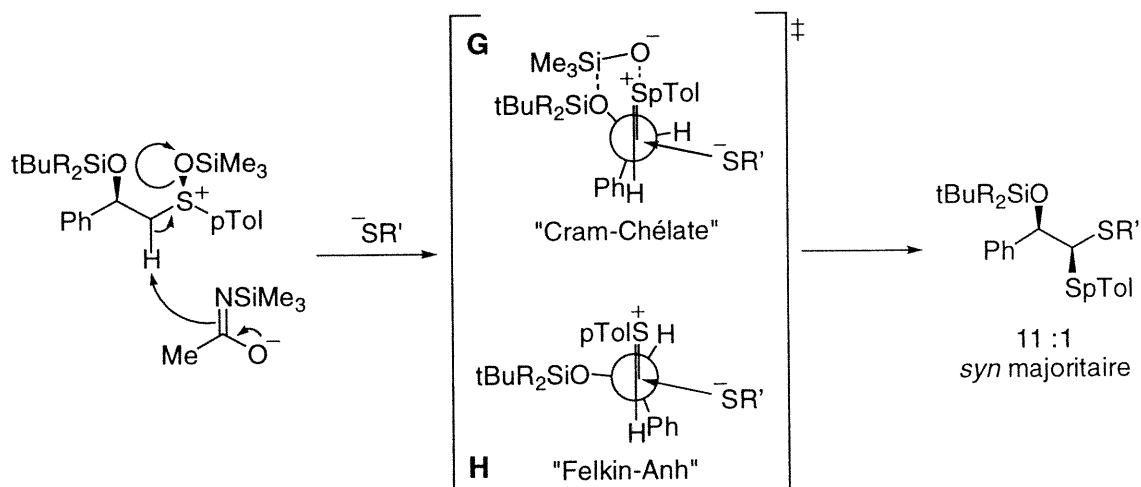
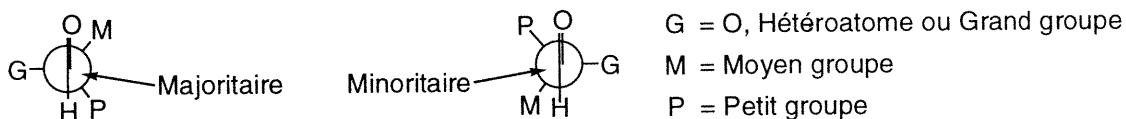


Figure 12 : Règle de Felkin-Anh, pour l'addition nucléophile sur un aldéhyde

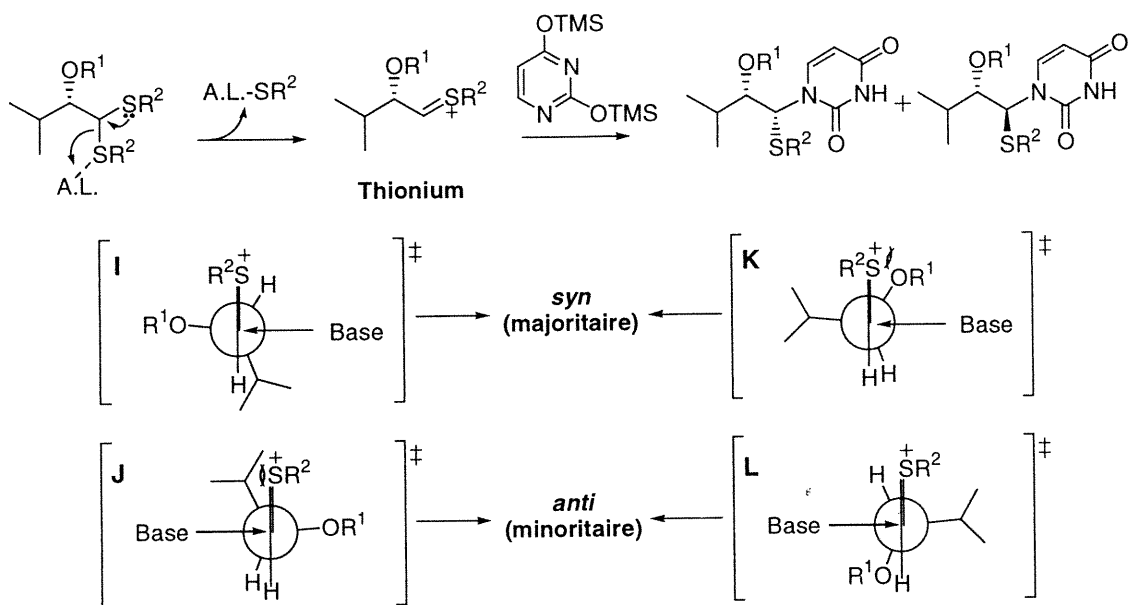


En transposant les éléments rapportés dans ces deux publications, nous avons pu proposer les états de transitions **I**, **J**, **K**, et **L** représentés à la figure **13**. L'attaque d'un nucléophile sur les états de transitions **J** et **L** mène au produit minoritaire *anti* tandis que les états de transitions **I** et **K** conduisent au composé majoritaire *syn*. On distingue ces quatre états de transition par la position relative des substituants vis-à-vis de l'ion thionium. Conformément à la règle de Felkin-Anh, le groupement électronégatif (OR¹) est placé perpendiculairement au thionium sur les états de transition **I** et **J**. Les états de transitions **K** et **L** sont plutôt conformes à la règle de Cram, qui ne tient compte que de la taille des substituants. Ainsi, le groupe isopropyle est perpendiculaire au thionium (dans le cas où R¹=Me).

L'état de transition **K**, qui conduit au composé *syn* peut être éliminé dès le départ puisqu'en plus de contrevenir à la règle de Felkin-Anh, il est défavorisé par une importante contrainte stérique entre les groupements OR¹ et SR² ceci étant particulièrement vrai dans le cas où R¹ = TBS et R² = Ph. En comparant les états de transition restants, on constate que la minimisation des contraintes stériques semble

être maximale pour les états de transition **I** et **L**, conduisant respectivement aux composés *syn* et *anti*.

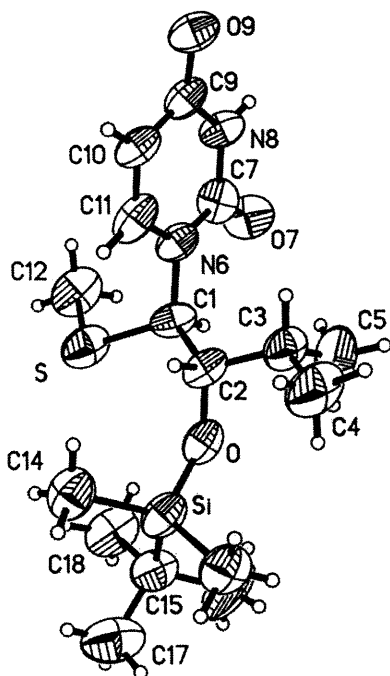
Figure 13 : Mécanisme et états de transitions proposés pour l'addition sur un dithioacétal



L'influence de la taille du groupement directeur sur la sélectivité de la réaction peut être expliquée par le fait que l'état de transition **I** est le plus bas en énergie. En effet, en augmentant la taille du groupement OR^1 , **I** devient le plus favorisé tant au niveau stérique (Cram) qu'électronique (Felkin). Avec un petit groupement directeur (i.e. $\text{R}^1=\text{Me}$), la différence d'énergie entre **L** et **I** devient probablement moindre, comparativement au cas où $\text{R}^1=\text{TBS}$, ce qui explique peut-être les moins bonnes sélectivités observées avec l'alcool **6** protégé sous forme d'éther méthylique. Finalement, l'augmentation des ratios observés avec le dithioacétal **17** ($\text{SR}^2 = \text{SPh}$) est probablement attribuable à une augmentation considérable de l'énergie relative de **J** (menant au composé *anti*) dû à une interaction stérique défavorable entre les groupes isopropyl et SPh. La sélectivité obtenue est donc probablement le reflet de la différence d'énergie qu'on retrouve entre les états de transitions **I** et **L**.

Preuve de structure du produit majoritaire obtenu

Figure 14 : Rayon X du composé **13a**



Afin de déterminer avec certitude la stéréochimie relative des substituants placés sur notre produit de couplage majoritaire obtenu avec l'uracile **13a**, une analyse par diffraction des rayons X a été effectuée.

En observant ce rayon X, on constate que la stéréochimie relative des centres 1 et 2 est de type *syn* (figure 14). Ce résultat est conforme à celui obtenu par le Dr Thumin pour le composé modèle **2** et est également en accord avec les prédictions de notre hypothèse mécanistique.

Comme la structure du produit majoritaire **13a** était connue avec certitude, nous avons voulu vérifier si la réaction de couplage conduisait au diastéréoisomère majoritaire *syn*, avec un groupement directeur plus petit (OMe). Afin de déterminer la stéréochimie relative des produits **12a** et **12b** nous avons effectué une preuve de structure indirecte à partir de ces composés et du produit **13a**. Après déprotection de l'éther silylé **13a**, l'alcool **19a** a été soumis à diverses conditions de méthylation dans le but d'obtenir directement le composé **12a**. Malheureusement, toutes les tentatives de protection de cet alcool (**19a**) se sont avérées infructueuses. Par contre, l'emploi du KH jumelé avec l'utilisation du MeOTf dans un mélange THF : DMF (5 : 1), a conduit aux produits d'alkylation **20a** et **21a** (équation 4). Le produit mono alkylé **12a**, provenant de la simple protection de l'alcool secondaire, n'a malheureusement pas été observé. Comme le proton de l'amine, placé en alpha de deux groupements carbonyle est plus acide que celui de l'alcool, même l'emploi d'un seul équivalent de base a entraîné la déprotonation et l'alkylation de l'amine de façon majoritaire. La proportion des produits **20a** et **21a** variant selon la vitesse d'addition de la base, nous avons obtenu divers résultats, allant de la formation exclusive du produit **20a** à différents mélanges des produits **20a** et **21a**. Après quelques essais, nous avons finalement préféré aller

directement vers le composé diprotégé **21a** en utilisant 2 équivalents de chaque réactif. Les produits **12a** et **12b** (13 / 1) ont été soumis aux mêmes conditions, de façon à pouvoir comparer la structure du diastéréoisomère majoritaire obtenu à celle du produit diprotégé **21a**. Le produit majoritaire obtenu à partir du mélange **12a** :**12b** est identique à celui dérivé du produit **13a** (i.e. **21a**) confirmant ainsi que la sélectivité de la réaction est la même, peu importe la taille du groupement protecteur, et qu'elle est en faveur du diastéréoisomère *syn* (schéma 9).

Équation 4 : Alkylation de l'alcool **19a**

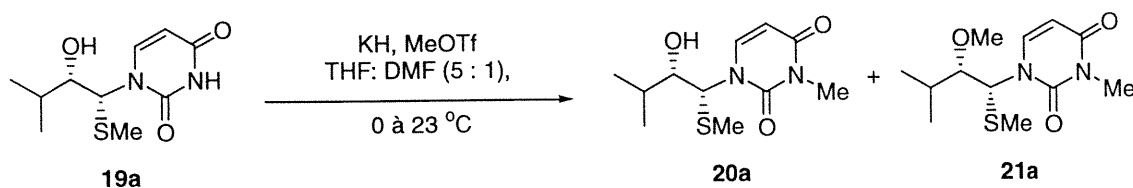
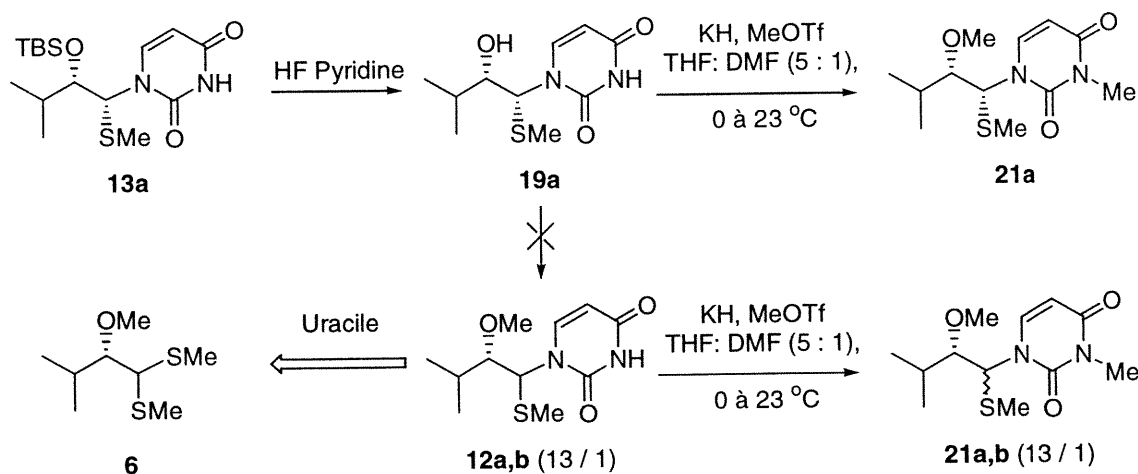


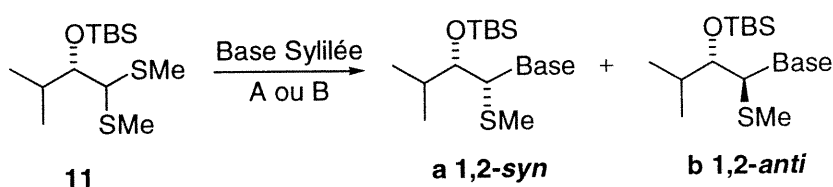
Schéma 9 : Preuve de structure indirecte visant à déterminer la structure du composé majoritaire **12a**



Généralisation de la méthode

Par la suite, nous avons voulu appliquer la méthode aux cinq bases azotées disponibles afin de vérifier la généralité de la réaction. Pour y parvenir, nous avons employé le dithioacétal **11**, avec lequel nous avons précédemment obtenu les meilleures sélectivités pour l'introduction de l'adénine et de l'uracile (tableau 5 entrées 5 et 12).

Tableau 7 : Addition des différentes bases azotées sur le dithioacétal **11**



Entrée	Conditions	Base	Produit formé	Ratio a / b (syn / anti) ^b	Rendement (%)
1	A	Adénine	11a,b	11 : 1	71
2	B	Adénine	--- ^a	---	---
3	A	Uracile	13a,b	14 : 1	76
4	B	Uracile	13a,b	>20 : 1	89
5	A	Guanine	--- ^a	---	---
6	B	Guanine	--- ^a	---	---
7	A	Thymine	22a,b	12 : 1	86
8	B	Thymine	22a,b	>20 : 1	84
9	A	Cytosine	23a,b	>20 : 1	55
10	B	Cytosine	23a,b	16 : 1	66

^a Mélange complexe ^b Ratio mesuré par RMN ¹H

A : Hg(OAc)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂, 23 °C, 24 à 48h

B : Me₂S(SMe)BF₄, CH₃CN, -20 à 0 °C, 2 à 12h

Les résultats présentés au tableau 7 indiquent qu'à l'exception de la guanine, de très bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités sont obtenus. Les moins bons résultats au niveau de la guanine peuvent être expliqués par la présence de plus d'un site nucléophile sur cette base, ce qui entraîne une mauvaise régiosélectivité au

niveau de l'addition (voir p.21) et ce, quelles que soient les conditions réactionnelles employées (entrées 5 et 6). Ce problème de régiosélectivité, observé avec l'adénine et la guanine, peut être contourné grâce à une méthode décrite par Robins *et al.*³² qui consiste à bloquer les fonctions amines pouvant interférer lors de l'addition à l'aide de groupements protecteurs. Malheureusement, cette procédure n'a pas encore été appliquée pour l'instant.

Finalement, l'addition de la cytosine au composé **11** a conduit aux composés **23a** et **23b** dans un rendement de 55%, et un ratio supérieur à 20 / 1 en utilisant le $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (entrée 9). L'utilisation du DMTSF (conditions B) mène aux composés **23a** et **23b** dans un ratio légèrement inférieur de 16 / 1, mais par contre dans un meilleur rendement de 66% (entrée 10).

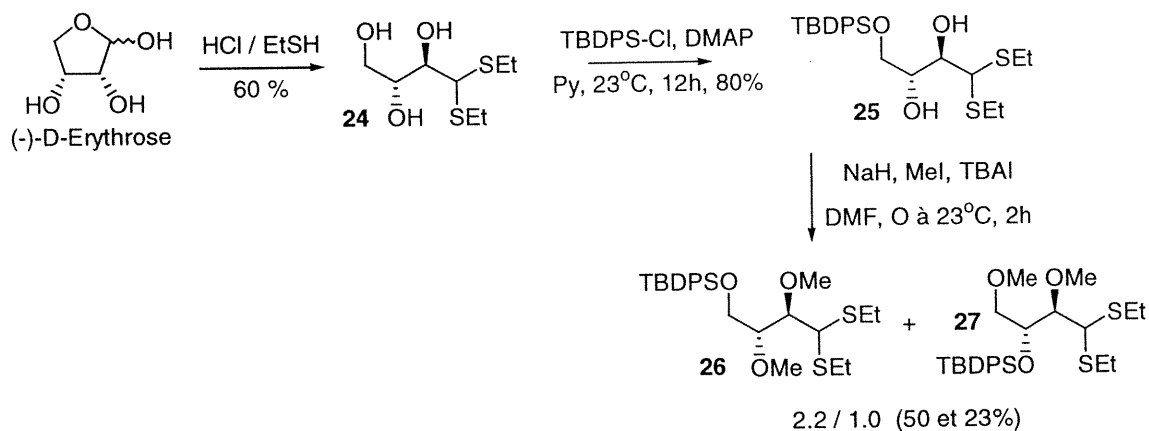
Ces résultats prometteurs démontrent l'efficacité de nos conditions réactionnelles pour l'addition de bases azotées sur des dithioacétals, de façon diastéréosélective.

Chapitre 2 – Étude sur des Modèles complexes

Préparation des dithioacétals 26 et 32

L'objectif de notre projet étant de pouvoir générer différents analogues de nucléosides, nous avons voulu poursuivre notre étude avec des composés plus complexes. Ainsi, nous avons ajouté un centre chiral en position 3, afin de préparer des composés s'apparentant d'avantage à ceux possédant un intérêt biologique. En ajoutant ce centre, nous voulions vérifier si ce dernier allait influencer les réactions clé de la séquence. Pour répondre à ces questions, nous avons préparé les composés **26** et **32**, selon les chemins réactionnels présentés aux schémas **10** et **11**.

Schéma 10 : Synthèse du composé **26**

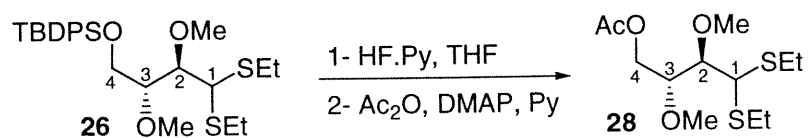


La réaction de Fisher a été utilisée pour générer directement le dithioacétal **24** à partir du (-) D-Erythrose. Par la suite, l'alcool primaire a été protégé sélectivement pour conduire au diol **25**. Malheureusement, la protection du diol **25** n'a pu mener à de meilleurs résultats qu'un mélange de 2.2 / 1 en faveur du composé attendu **26** vis-à-vis du produit **27** provenant de la migration du TBDPS et ce malgré l'essai de plusieurs conditions réactionnelles. N'ayant pu contourner ce problème, nous avons décidé de poursuivre avec ces conditions compte tenu que les composés **26** et **27** étaient séparables par chromatographie éclair.

Afin de déterminer avec certitude la structure du composé **26** nous avons préparé le dérivé acétate **28**. Ce composé a été obtenu par déprotection de l'éther silylé

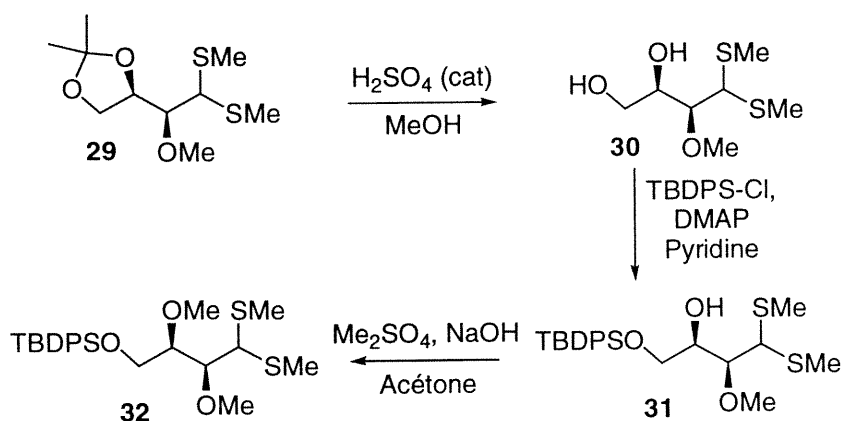
26 avec HF-Pyridine dans le THF, suivi de l'acétylation de l'alcool primaire libéré à l'aide de l'anhydride acétique dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Par la suite, nous avons comparé les déplacements chimiques (RMN ^1H) des produits **26** et **28**. En analysant les résultats présentés au tableau **8** on constate que les protons placés en position 4 du composé **28** sont fortement déblindés, dû à la présence de l'acétate à cette position (entrée 4). Des variations moins importantes ont été notées pour les protons aux positions 1, 2 et 3 (entrées 1, 2 et 3). Le fait que la plus grande variation de déplacement chimique observée correspond à la position acétylée (i.e. position 4), jumelé aux expériences RMN Cosy 2D, nous a donc permis de confirmer la structure de l'éther silylé **26**.

Tableau 8 : Preuve de structure du composé **26**



Entrée	Signaux	Composé 26 (δ ppm)	Composé 28 (δ ppm)
1	H1	4.21	4.13
2	H2	3.82	3.61
3	H3	3.45	3.66
4	H4-H4'	3.86	4.34

Schéma 11 : Synthèse du composé **32**³³



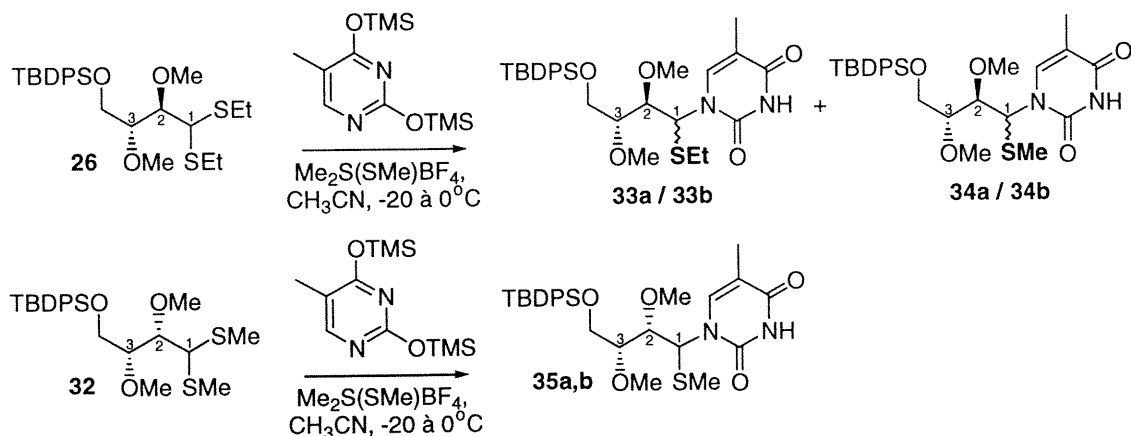
Le composé **32** (2,3-*syn*) n'a pu être préparé directement par la réaction de Fisher comme ce fut le cas pour le composé **26**, le produit de départ *trans* n'étant pas à notre connaissance disponible commercialement. Par contre, nous avons pu l'obtenir à partir du composé **29**²¹ (dont la préparation est décrite au tableau **12**). Le dithioacétal **29** a été placé en présence d'acide sulfurique dans le méthanol afin de libérer le diol **30** (schéma **11**). L'alcool primaire du diol **30** a ensuite été protégé sélectivement sous forme d'éther silylé, en utilisant le chlorure de TBDPS dans la pyridine. L'alcool secondaire du composé **31** a finalement été protégé sous forme d'éther méthylique en employant le sulfate de diméthyle dans l'acétone en présence d'hydroxyde de sodium pour conduire au composé **32**. Ce composé (**32**), ainsi que les produits d'addition et de cyclisation y étant associés ont été préparés par le Dr. Daniel Chapdeleine.²¹

Introduction de la base sur les substrats 26 et 32

Ayant en main les composés **26** (2,3-*anti*) et **32** (2,3-*syn*) nous avons pu effectuer les premières expériences d'introduction de la base et de cyclisation sur ces substrats (tableau **9**). Pour ce faire, nous avons utilisé la thymine silylée et les conditions optimisées au niveau de la première étape. Dans le cas du composé **26** (entrée **1**), contrairement aux résultats précédents (tableaux **2**, **5**, **6** et **7**), nous avons obtenu un mélange de quatre produits de couplage (2 paires de diastéréoisomères). Après analyse du mélange réactionnel, nous avons pu déterminer qu'en plus des produits attendus **33a** et **33b**, nous avons obtenu deux autres produits d'addition **34a** et **34b** (minoritaires dans un ratio de 1 / 2.7) porteur du groupement SMe. De plus, les

ratios observés pour les différents produits de couplage ont été assez faibles, soit de l'ordre de 3 / 1 en faveur du produit *syn*.

Tableau 9 : Addition de la thymine sur les composés **26** et **32**



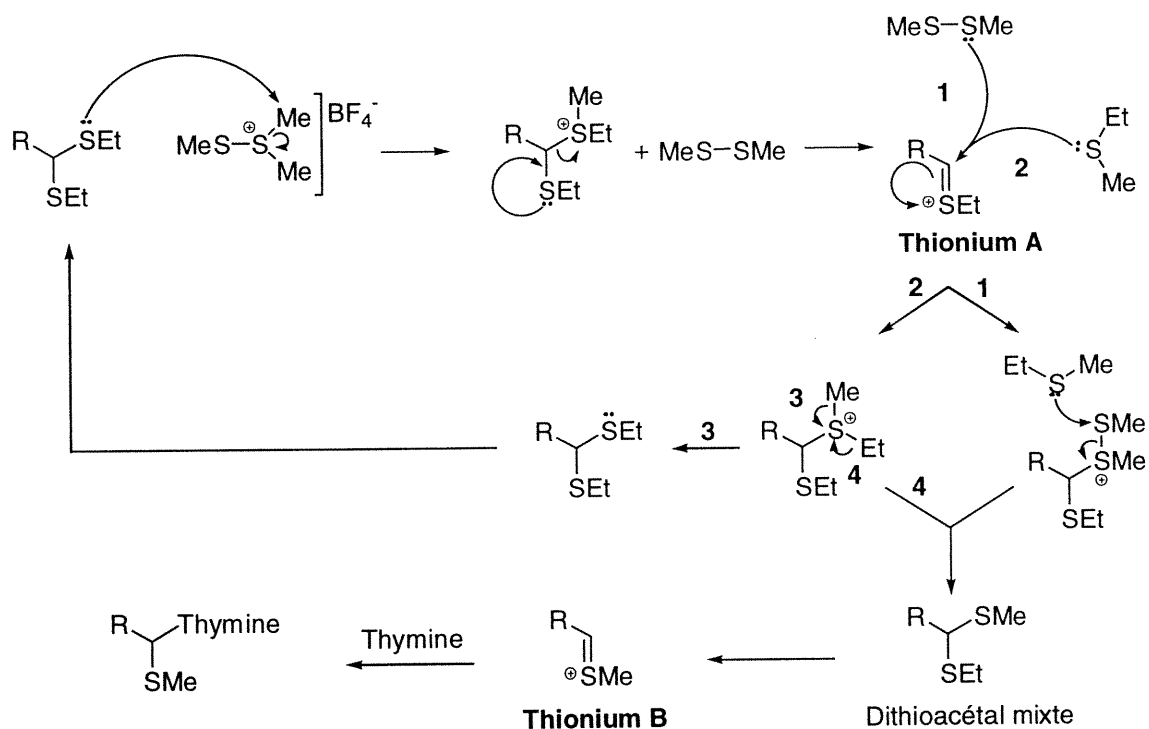
Entrée	Produit de départ	Produits formés	Ratio ^a 1, 2- <i>syn</i> / 1,2- <i>anti</i>	Ratio SEt / SMe (30a+30b) / (34a+34b)	Rendement (%)
1	26	33a,b	3.2 / 1.0	2.7 / 1.0	65
		34a,b	3.4 / 1.0		
2	32 ³³	35a,b ³³	10 / 1	---	81

^aRatio mesuré par RMN ¹H

Le composé **32**, placé dans les mêmes conditions réactionnelles, a conduit aux produits d'addition **35a** et **35b**³³. Évidemment, la nature du dithioacétal **32** ne nous a pas permis d'observer le phénomène d'échange rapporté avec le substrat **26**. Malgré tout, les très bons résultats obtenus au niveau de l'introduction de la base sur ce substrat (ratio de 10 / 1, jumelé à un rendement de 81%, tableau 9, entrée 2) nous confirment que la stéréochimie relative des alcools placés en position 2 et 3 est très importante et influence grandement l'issue de la réaction. À ce sujet, Bernardi et al.³⁴ ont déjà démontré que l'addition de magnésien sur des 2,3-*syn* et 2,3-*anti*-dialkoxyaldéhydes s'effectuait également avec des degrés de diastéréosélectivité différents; le substrat *syn* conduisant également aux meilleurs ratios.

Suite à ces résultats, nous avons tenté d'expliquer les échanges SET / SMe observés (i.e. formation des composés **34a** et **34b**). Il a déjà été rapporté³⁵ que les composés porteurs de liaisons di-sulfures (comme c'est le cas du DMTSF) pouvaient procéder à divers échanges via des intermédiaires de type thionium (voir **A** et **B**, figure 15). Divers mécanismes d'échanges pouvant mener à un acétal mixte (composé **34**) sont donc envisageables.³⁶

Figure 15 : Proposition de mécanisme d'échange des groupements SMe et SET



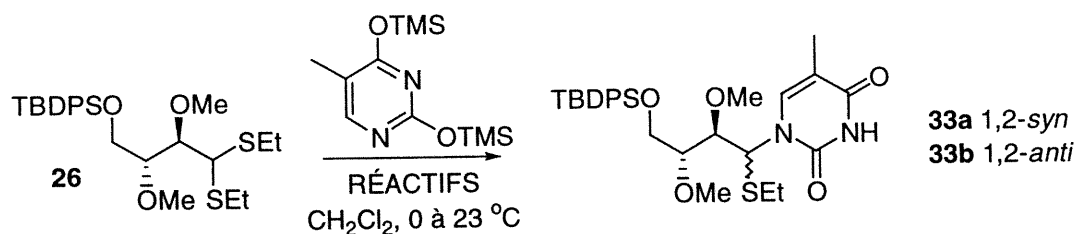
Ce phénomène d'échange n'avait jamais été observé avec les dithioacétals précédents, porteurs des groupements SET ou SPh. Par contre, il est possible que la vitesse d'addition de la base azotée sur le substrat **26** plus encombré soit plus lente. Ceci peut donc possiblement permettre l'apparition d'acétals mixtes qui ne sont pas observés dans les autres exemples, la réaction d'addition sur ces substrats étant probablement plus rapide.

De plus, il est également possible de penser que ces échanges ont lieu après l'addition de la base, ce qui pourrait contribuer à faire chuter les ratios de façon significative. Afin de vérifier cette hypothèse, une réaction contrôlée impliquant la

cyclisation d'un mélange 3 / 1 SMe / SEt a été réalisée. Il faut noter que pour cette expérience, les deux paires de diastéréoisomères avaient des ratios identiques de 2.5 / 1. Comme le ratio des produits cyclisés obtenus à partir du mélange a été maintenu par rapport à celui des produits de départ (i.e. 2.5 / 1) et que la cyclisation est stéréospécifique (S_N2), ceci implique que l'échange SMe / SEt ne s'effectue pas après l'addition de la base et qu'il n'est pas responsable de l'érosion de la diastéréosélectivité observée. En effet, nous avons déjà démontré que l'atome d'azote (de la base azotée) lié au substrat ne participait pas à la formation d'un intermédiaire iminium. On peut donc prédire que si ces échanges avaient lieu après l'introduction de la base, ils procéderaient probablement par un mécanisme S_N2 , tout comme la cyclisation. Selon ce mécanisme, les produits portant le groupement SMe auraient subi une inversion de configuration par rapport à ceux portant le groupement SEt. Le maintien des ratios au niveau des produits cyclisés lors de notre expérience contrôle nous a prouvé que ce n'était pas le cas.

Malgré tout, afin de vérifier si de meilleurs ratios pouvaient être obtenus à partir du dithioacétal 2,3-*anti* **26**, nous avons effectué la réaction d'introduction de la base avec d'autres réactifs thiophiles. Dans un premier temps, le substrat **26** a été traité avec des réactifs à base de mercure en présence de thymine silylée (tableau 10). Avec le $Hg(OAc)_2$ (entrée 1), seulement des traces du produit attendu ont pu être observées et le produit de départ a été récupéré. Le triflate de mercure $Hg(OTf)_2$ a entraîné l'apparition de produits de décomposition (entrée 2).

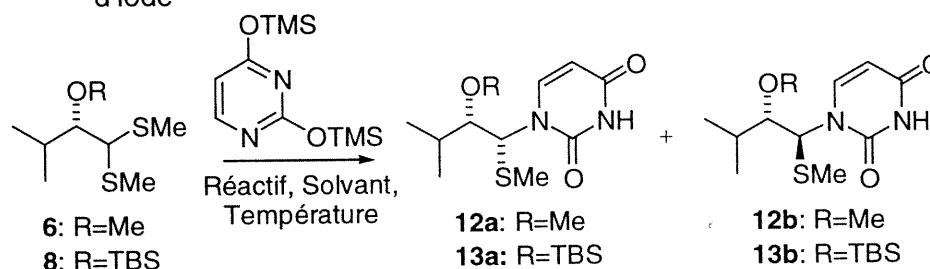
Tableau 10 : Addition de la thymine sur le composé **26**, à l'aide de réactifs à base de mercure



Entrée	Réactifs	Ratio (<i>syn</i> / <i>anti</i>)	Rendement (%)
1	$Hg(OAc)_2$ / TMSOTf	---	Traces
2	$Hg(OTf)_2$	---	Décomposition

Suite aux résultats avec les réactifs de mercure, nous avons choisi d'employer des réactifs thiophiles à base d'iode (tableau 11). Pour ces expériences, nous sommes revenus aux composés modèles plus simples **6** et **8**, dont la préparation a déjà été décrite au chapitre 1. Au départ, nous avons utilisé une combinaison NIS / TMSOTf afin d'activer le départ d'un groupement SMe (entrée 1). Malheureusement, aucune réaction n'a été observée et le produit de départ a été récupéré. Par la suite, nous avons employé l'iode directement (entrée 2) et dans ce cas une bonne sélectivité de 12 / 1 a été obtenue, jumelée à un faible rendement de 27%.

Tableau 11 : Addition de l'uracile sur les composés **6** et **8** à l'aide de réactifs à base d'iode



Entrée	Substrat	Réactif	Solvant	Température (°C)	Ratio ^a (syn / anti)	Rendement (%)
1	6	TMSOTf NIS	CH ₃ CN	-20 à 23	---	Produit départ
2	6	I ₂	CH ₃ CN	23	12 / 1	27
3	8	I ₂	CH ₃ CN	23	---	Décomposition
4	8	I ₂	THF	23	---	Traces

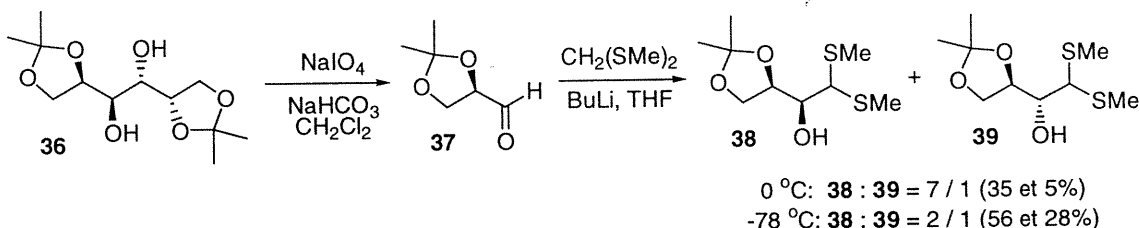
^aRatio mesuré par RMN ¹H

Avant de d'optimiser ce résultat prometteur avec le substrat **26**, nous avons voulu vérifier si ces conditions étaient compatibles avec d'autres groupements protecteurs, notamment le groupement TBS avec lequel nous avons obtenu les meilleures sélectivités. Les expériences ont donc été répétées avec le substrat **8**. On peut constater aux entrées 3 et 4 du tableau 11 que les réactions en présence d'iode n'ont malheureusement pas fonctionné. De la décomposition a été observée dans l'acétonitrile (entrée 3) et seulement des traces du produit attendu ont pu être obtenues dans le THF (entrée 4).

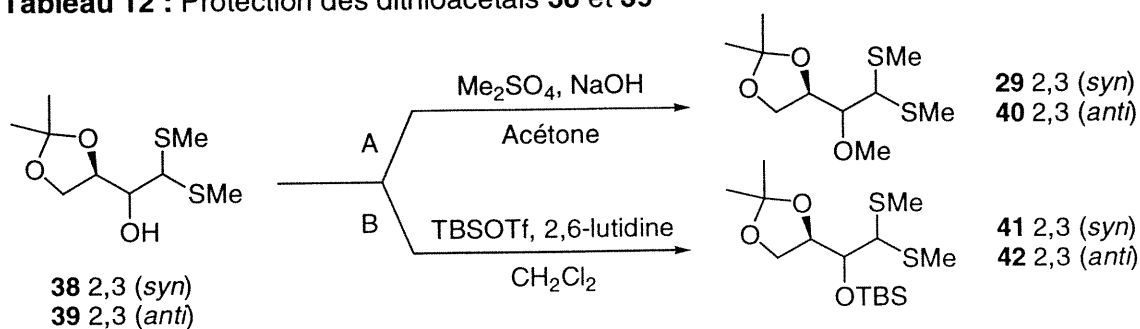
Préparation des dithioacétals 29, 40, 41 et 42

Comme nous ne sommes pas parvenus à trouver des conditions réactionnelles satisfaisantes pour le substrat **26**, nous avons décidé de poursuivre avec les conditions optimisées faisant appel au DMTSF. Afin de vérifier la généralité de la réactivité des 2,3-dialkoxythioacétals lors du couplage de la base silylée, nous nous sommes intéressés à une autre série de composés portant un groupement isopropylidène sur les alcools aux positions 3 et 4. Pour y parvenir, nous avons utilisé le 1,2-5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **36** (schéma **12**), à partir duquel nous avons pu, par clivage oxydatif, obtenir l'aldéhyde **37** selon une procédure décrite par Schmid et Bryant.³⁷ L'addition de l'anion du $\text{CH}_2(\text{SMe})_2$ généré *in-situ* a ensuite produit les composés 2,3-*syn* et 2,3-*anti* **38** et **39** dans un ratio de 2 / 1, jumelé à un rendement de 56%.

Schéma 12 : Préparation des dithioacétals **38** et **39**



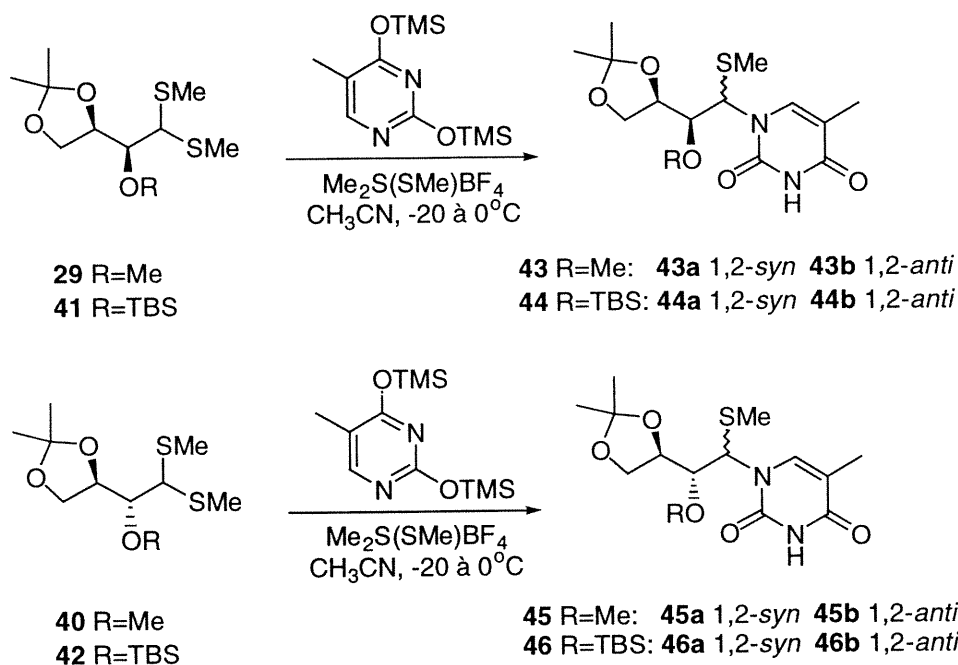
Une addition semblable à celle décrite au schéma **12** avait déjà été rapportée dans la littérature³⁸. Les auteurs rapportaient avoir obtenu un rendement total de 40% accompagné d'un ratio de 7 / 1 en faveur de l'isomère *syn*, en effectuant la réaction à 0°C. L'abaissement de la température (de 0 à -78 °C) nous a ici permis d'obtenir une plus grande quantité de l'alcool 2,3-*syn* **38** (56% vs 35% °C, schéma **12**). Il semble donc que l'isomère minoritaire se dégrade sélectivement à une température supérieure à -78°C, ce qui conduit à une meilleure sélectivité mais aussi à un plus faible rendement. Les alcools résultants de l'addition ont ensuite été isolés et protégés sous forme d'éther méthylique à l'aide du diméthyl sulfure dans l'acétone et d'éther silylé avec le TBSOTf et la 2,6-lutidine dans le CH_2Cl_2 , tel que décrit au tableau **12**.

Tableau 12 : Protection des dithioacétals 38 et 39

Entrée	P. Départ	Conditions	Produit formé	Rendement (%)
1	38	A	29 ³³	80
2	38	B	41 ³³	88
3	39	A	40	54
4	39	B	42	74

Introduction de la base sur les substrats 29, 40, 41 et 42

Les produits protégés 2,3-*syn* **29** et **41**, et 2,3-*anti* **40** et **42** ont par la suite été soumis aux conditions optimisées pour l'introduction de la thymine. Les produits d'addition et de cyclisation qui sont associés aux produits **29** et **41** ont été préparés par le Dr. Daniel Chapdeleine³³. Comme précédemment, les résultats obtenus varient grandement selon le groupement protecteur employé, et également selon la stéréochimie relative des alcools en position 2 et 3.

Tableau 13 : Addition de la thymine sur les substrats **29**, **40**, **41** et **42**

Entrée	P. Départ	Gr. Protecteur	Produits formés	Ratio ^a a / b (1,2- <i>syn</i> / <i>anti</i>)	Rendement (%)
1	29	Me	43a,b	10 / 1	81
2	41	TBS	44a,b	17 / 1	81
3	40	Me	45a,b	2.5 / 1	81
4	42	TBS	46a,b	3.0 / 1	80

^aRatio mesuré par RMN ¹H

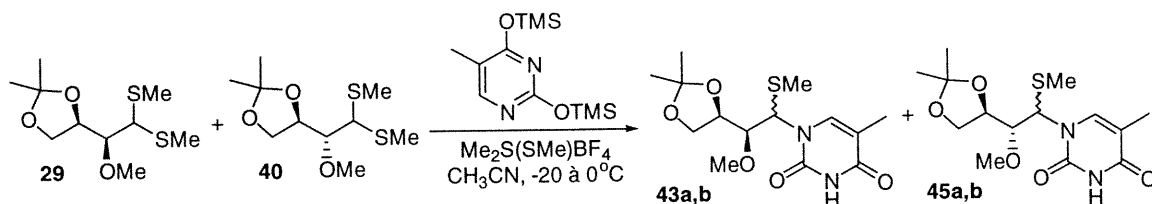
Les substrats **29** et **41** ont conduit à des résultats intéressants, plus particulièrement dans le cas de l'éther silylé **41** avec lequel nous avons observé des ratios de 17 / 1, en faveur de l'isomère 1,2-*syn* (entrée 2, tableau **13**). Comme dans le cas du modèle présenté au chapitre 1, la sélectivité a donc été accrue en augmentant la taille du groupement protecteur de l'alcool en alpha du dithioacétal. Ici, la nature du dithioacétal employé ne permet pas de déterminer si des échanges de groupement SR ont eu lieu ou non, mais on peut à tout le moins affirmer que cela ne semble pas avoir affecter la réaction, vu le degré élevé de diastéréosélectivité observé.

Dans le cas des composés **40** et **42**, ils ont mené à de faibles sélectivités, en faveur de l'isomère 1,2-*syn* et ce peu importe le groupement protecteur employé

(entrées 3 et 4, tableau 13). Il est également intéressant de mentionner que de façon générale, les thioacétals portant les groupes dialkoxy *anti* en C2 et C3, soit **26**, **40** et **42** ont donné de plus faibles ratios en faveur du produit *syn* lors du couplage de la base azotée silylée.

Afin de vérifier s'il existait une grande différence au niveau de la vitesse de réaction des composés 2,3-*anti* vis-à-vis des 2,3-*syn* nous avons effectué une réaction de compétition impliquant les deux différents substrats *syn* **29** et *anti* **40** (tableau 12) et une quantité limitante de réactif thiophile. En regardant les résultats obtenus, on constate qu'après 75 minutes, le composé 2,3-*syn* **29** semble avoir réagi un peu plus rapidement (1.3 / 1). Cet écart est bien petit en comparaison de la différence observée au niveau des ratios de la réaction sur les substrats séparés.

Tableau 14 : Ratios observés après 75 minutes lors de la réaction de compétition entre les substrats **29** et **40**

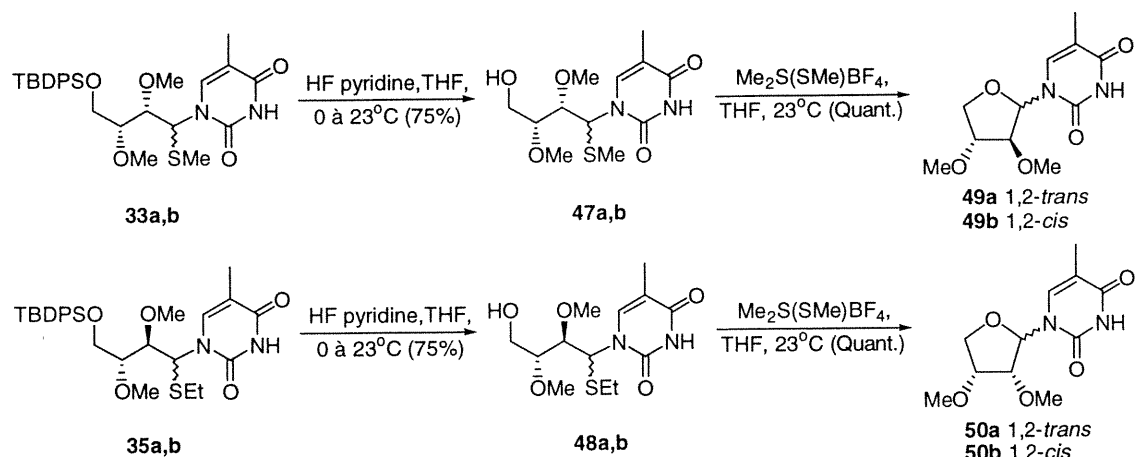


Ratio produits de départ (29 / 40)	Ratio produits de départ récupérés ^a (29 / 40)	Ratio produits de réaction ^a (43a+43b) / (45a+45b)
1 / 1	1.4 / 1	1 / 1.3

^aRatio mesuré par RMN ¹H

Cyclisations :

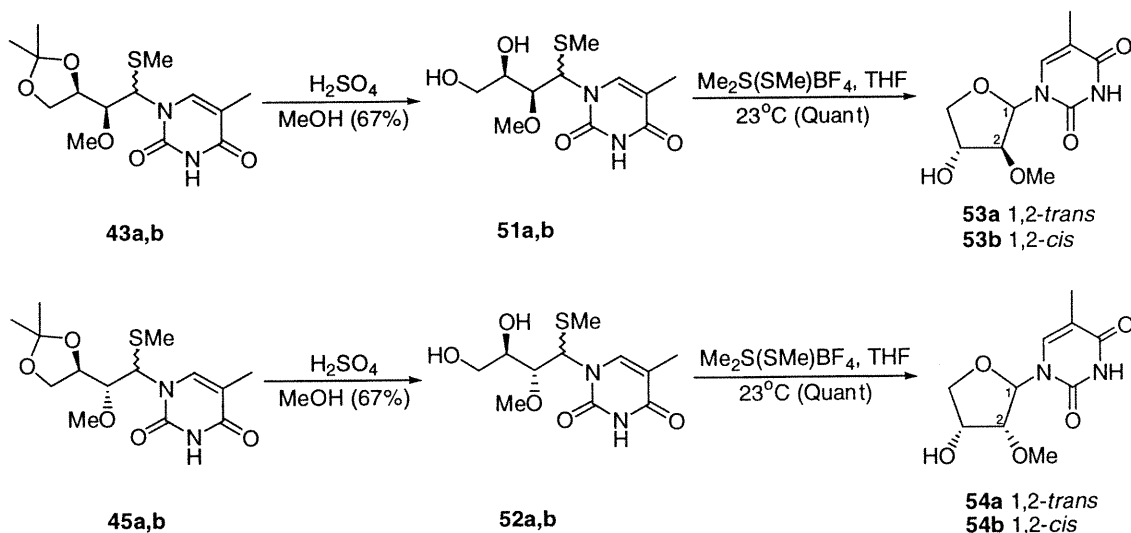
Par la suite, les groupements alkoxy en C4 des composés générés suite à l'addition de la base ont été déprotégés, et les alcools obtenus ont été soumis aux conditions de cyclisation mise au point par le Dr Thumin. Pour débiter, nous avons placé les produits **33a,b** et **35a,b** en présence de HF-Pyridine dans le THF, afin de cliver l'éther silylé et de libérer les alcools primaires **47a,b**³³ et **48a,b** (tableau 15). Les alcools obtenus ont ensuite été cyclisés avec du DMTSF dans le THF à température ambiante. Par cette méthode, les composés cycliques **49a,b**³³ et **50a,b** ont pu être obtenus dans des temps de réaction très courts (i.e. 15 minutes) dans un rendement quasi quantitatif, et avec des ratios identiques à ceux des produits de départ utilisés. Ainsi, les produits **49a** et **49b** ont été obtenus dans un ratio de 13 / 1, en faveur du composé *trans* à partir d'un mélange de 13 / 1 des alcools **47a** et **47b** (entrée 1) et les produits **50a** et **50b** ont été obtenus dans un rapport de 2.5 / 1 toujours en faveur de l'isomère *trans* à partir d'un mélange des alcools **48a** / **48b** de 2.5 / 1 (entrée 2). Bien que nous n'ayons pas de preuve de structure directe au niveau des intermédiaires acycliques impliqués, le fait que les ratios soient maintenus au cours de la réaction nous porte à croire que l'étape de cyclisation semble également procéder par une inversion de configuration de type S_N2. La réaction fonctionne donc via ce mécanisme avec des composés plus complexes, où un alcool primaire est impliqué dans la cyclisation, et ce peu importe la stéréochimie relative des substituants positionnés en C2 et C3.

Tableau 15 : Déprotection et cyclisation des composés **33a,b** et **35a,b**

Entrée	Produits de départ	Stereochimie 2,3	Ratio ^a de départ a / b (1,2- <i>syn</i> / <i>anti</i>)	Produits formés	Ratio ^a cyclisé a / b (1,2- <i>trans</i> / <i>cis</i>)
1	47a,b	<i>Syn</i>	10 / 1	49a,b	10 / 1
2	48a,b	<i>Anti</i>	2.5 / 1	50a,b	2.5 / 1

^aRatio mesuré par RMN ¹H

Nous avons poursuivi nos expériences de cyclisation avec les substrats **43a,b** et **45a,b** (tableau 16) dont les groupements acétonides ont été déprotégés à l'aide d'acide sulfurique concentré dans le méthanol pour conduire aux diols **51a,b** et **52a,b**. Un mélange des diols **51a**³³ et **51b** a été cyclisé (entrée 1) et on constate le maintien des ratios entre le produit de départ et celui des produits cyclisés **53a** et **53b** (17 / 1 vs 17 / 1)³³. Il est également intéressant de mentionner que la cyclisation du diol 2,3-*anti* **52a** isolé a pu être effectuée (entrée 2) et que cette réaction nous a conduit exclusivement au diastéréoisomère **54a**, tendant ainsi à confirmer le caractère stéréospécifique de la réaction ou à tout le moins le très haut niveau de diastéréosélectivité. Finalement, le même phénomène a été observé dans le cas des diols **52a** et **52b** (entrée 3) où on a également pu observer le maintien des ratios entre les produits acycliques et les produits finaux cyclisés (**54a** et **54b**). En terminant, lors des réactions de cyclisation impliquant les diols, on observe également des traces de deux produits cycliques minoritaires qui semblent provenir de la réaction de l'alcool secondaire libre en C3. Malheureusement, la faible quantité obtenue ne nous a pas permis de compléter leur caractérisation, mais la réaction secondaire impliquée conduit à la formation de cycles à 4 membres.

Tableau 16 : Déprotection et cyclisation des composés 43a,b et 45a,b

Entrée	Alcools de départ	Stereochimie 2,3	Ratio ^a de départ a / b (1,2- <i>syn</i> / <i>anti</i>)	Produits formés	Ratio ^a cyclisé a / b (1,2- <i>trans</i> / <i>cis</i>)
1	51a,b ³³	<i>syn</i>	17 / 1	53a,b ³³	17 / 1
2	52a	<i>anti</i>	1 / 0	54a	1 / 0
3	52a,b	<i>anti</i>	1 / 9	54a,b	1 / 11

^aRatio mesuré par RMN ¹H

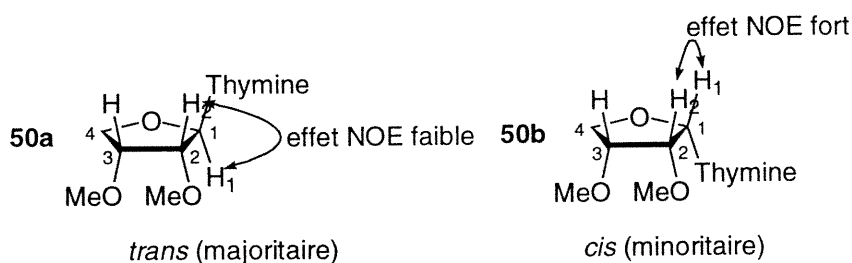
Preuves de structure :

Aucune preuve de structure directe n'a été effectuée sur les intermédiaires acycliques provenant de l'addition de la base. Cependant, deux rayons-X ont été obtenus sur des acétals thioaminyls analogues (**2b** et **13a**) et la stéréochimie de l'addition semble être constante et favoriser la stéréochimie 1,2-*syn*. De plus, l'inversion de configuration observée lors de la cyclisation, qui mène au composés *trans* de façon majoritaire, nous permet de déduire que la stéréochimie des produits de départ acycliques est toujours en faveur de la stéréochimie 1,2-*syn*.

La stéréochimie relative des produits cyclisés **50a** et **50b** ont été confirmées par des expériences RMN NOESY. En comparant l'intensité des signaux associés aux protons H1 et H2 des produits de cyclisation obtenus, nous avons pu déterminer la

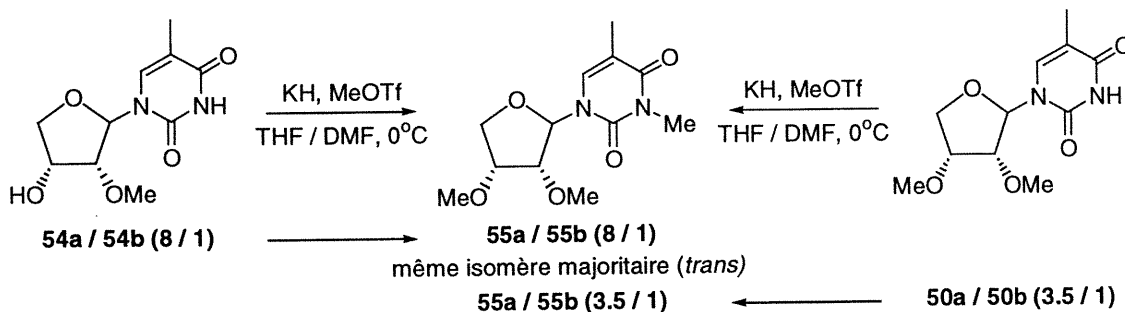
stéréochimie relative des carbones 1 et 2. Un faible NOE entre H₁ et H₂ a été observé pour le produit majoritaire **50a**, ce qui est une indication que la stéréochimie relative de ce composé aux carbones 1 et 2 est de type *trans*. Par contre, un effet NOE de forte intensité a été observé pour le composé **50b**, ce qui signifie que la jonction C1-C2 du produit minoritaire est de type *cis* (figure 16).

Figure 16 : Effets NOE des produits cyclisés majoritaire et minoritaire **50a** et **50b**.



Afin de confirmer la structure des produits cyclisés **54a** et **54b** provenant des produits de couplage **40a** et **40b**, nous avons placé les composés **50a,b** et **54a,b** dans un mélange THF / DMF (5/1) en présence de KH et de MeOTf, afin de protéger les fonctions amine et alcool présentes. Dans les deux cas, nous avons obtenu les mêmes composés **55a** et **55b**. Par comparaison des spectres RMN, nous avons pu déterminer que les réactions effectuées sur les mélanges des produits **50a,b** et **54a,b** ont conduit au même produit majoritaire **55a** (schéma 13); donc que la sélectivité était la même au cours de toute la séquence, peu importe les groupements protecteurs employés.

Schéma 13 : Corrélation des produits cyclisés **54a,b** et **50a,b** : *trans* majoritaire

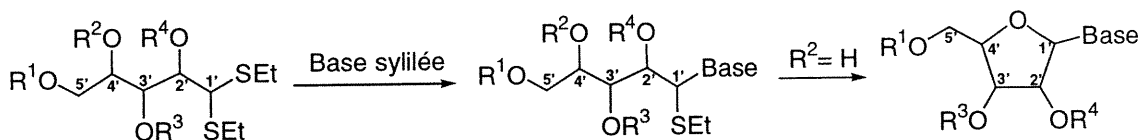


Il faut noter que des preuves de structures similaires ont été effectuées sur les produits de la série 2,3-*syn*, et qu'elles nous ont également menées à la conclusion que les produits cyclisés majoritaires sont de stéréochimie relative 1,2-*trans*.

Chapitre 3 - Synthèse d'analogues de nucléosides

Nous avons voulu poursuivre notre étude avec des composés portant un alcool secondaire en C4, afin de générer des analogues de nucléosides classiques (figure 17). La présence d'un groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$ en C4 est en fait un des impératifs structuraux de ce type de composés. Au niveau synthétique, en plus d'engendrer une contrainte stérique supplémentaire, la présence de ce substituant a pour effet d'impliquer un alcool secondaire pour l'étape finale de cyclisation, alors que les exemples précédents impliquaient plutôt des alcools primaires. Dans un premier temps, l'objectif était donc d'ordre général et consistait à vérifier de quelle façon ce nouvel élément allait influencer notre séquence. Le but était donc de savoir si notre méthode pouvait éventuellement être appliquée à la synthèse totale d'un nucléoside.

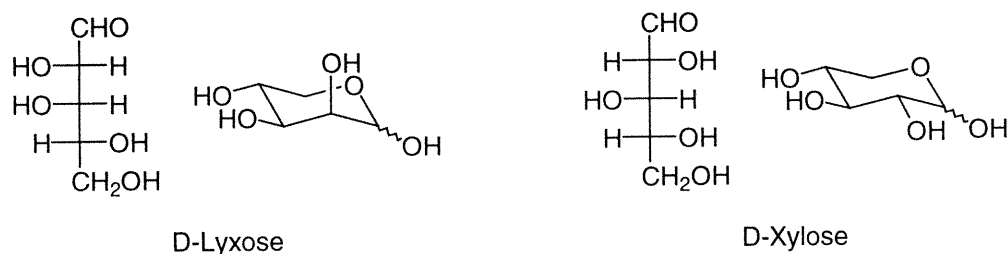
Figure 17 : Approche acyclique appliquée à la synthèse de composés d'intérêt biologique



Préparation des dithioacétals de départ

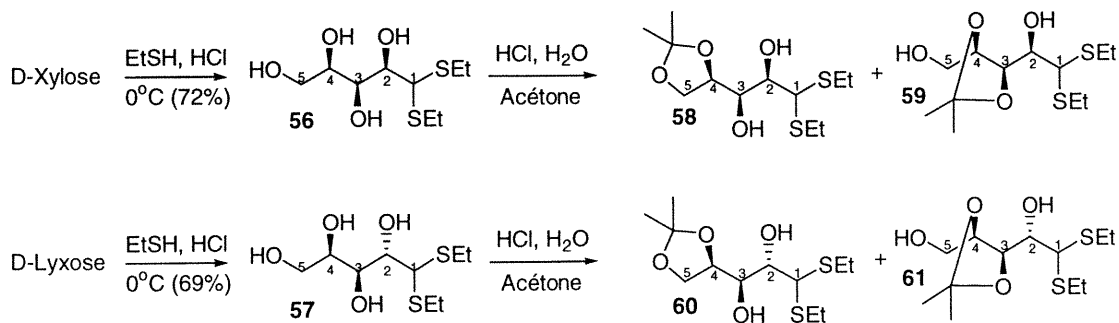
Afin d'avoir accès rapidement à ce type de substrats, le D-Xylose et le D-Lyxose ont été choisis comme composés de départ. Ces deux sucres ne diffèrent que par leur configuration en 2' (figure 18). Ce choix s'explique à la fois par le peu de manipulation nécessaire pour l'obtention des dithioacétals désirés, et par leur faible coût. De plus, ces substrats nous permettent encore une fois de pouvoir comparer les réactivités des 2,3-*syn*- et 2,3-*anti*-dialkoxy dithioacétals, pour cette série de composés portant un alcool secondaire en C4.

Figure 18 : Structure du D-Lyxose et du D-Xylose



Nous avons également choisi de mettre à profit la réaction de Fisher³⁹ pour obtenir, en une seule étape, les thioacétals **56** et **57** portant quatre groupements hydroxy libres. Cette réaction a été immédiatement suivie par la protection de deux alcools sous forme de mono-acétonides, laissant ainsi 2 alcools libres (tableau **17**).

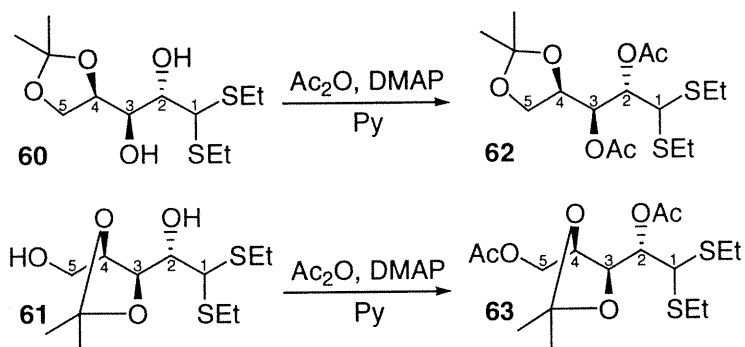
En employant les conditions proposées par Kölln et Redlich,⁴⁰ nous sommes parvenus à obtenir un certain degré de sélectivité au niveau de la formation de ces mono-acétonides. De plus, en faisant varier la concentration du milieu réactionnel et les temps de réaction, il a également été possible d'inverser la sélectivité en faveur ou non de l'acétonide primaire **58**, tel qu'on peut le constater aux entrées 1 et 2 du tableau **17**. Ces différentes sélectivités peuvent être expliquées par le fait que les acétonides primaires sont généralement moins stables (produits cinétiques)⁴⁰ vis-à-vis des acétonides secondaires (produits thermodynamiques)⁴¹. Cette approche synthétique est intéressante puisqu'elle donne accès à deux acétonides différents, donc à deux composés pouvant être étudiés lors du couplage de la base silylée.

Tableau 17 : Préparation des mono acétonides **58**, **59**, **60** et **61**

Entrée	Substrat	Temps (h)	Concentration (M)	Rendement formation des acétonides (%)		
				4,5 (Produit)	3,4 (Produit)	Autres
1	D-Xylose	1.5	0.01	56 (58)	24 (59)	12
2	D-Xylose	72	0.125	34 (58)	51 (59)	9
3	D-Xylose	72	0.125	32 (60)	53 (61)	10

Les composés **58** et **59** étant connus en littérature⁴², nous n'avons eu qu'à comparer les données spectrales et la rotation optique rapportées afin de confirmer leur structure. Par contre, afin de déterminer avec certitude la régiochimie des acétonides **60** et **61**, nous avons dû effectuer une preuve de structure indirecte²⁸ sur ces composés (tableau **18**). Pour y parvenir, nous avons acétylé les diols **60** et **61** qui nous ont menés respectivement aux composés **62** et **63**, à partir desquels nous avons pu effectuer une comparaison des déplacements chimiques de tous les protons en RMN.

Tableau 18 : Comparaison des déplacements chimiques entre les diols **60** et **61** et les di-acétates **62** et **63** (RMN ^1H , δ ppm).



Entrée	Composé	H1	H2	H3	H4	H5 – H5'
1	60	4.27	3.77	3.75	4.42	3.94, 4.11
2	62	3.97	5.44	5.39	4.26	3.83, 3.99
3	61	4.17	3.85	4.02	4.06	3.82
4	63	4.10	5.34	4.27	4.16	3.93, 4.41

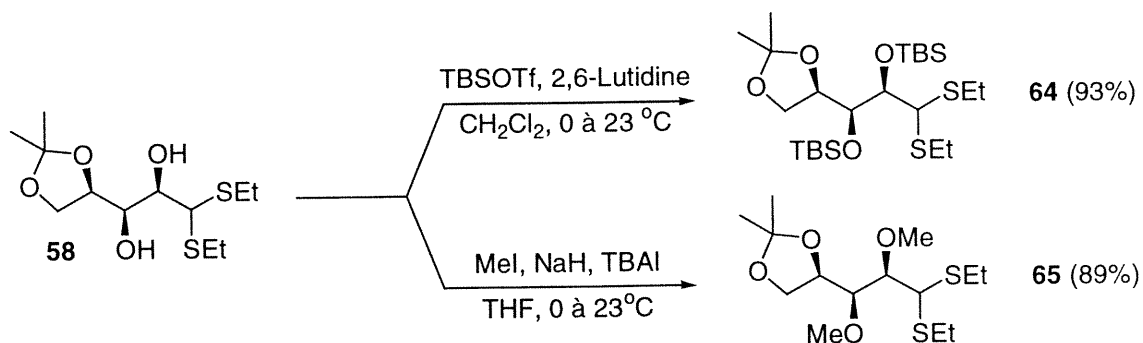
En analysant les résultats présentés au tableau **18**, on remarque qu'au niveau des composés **60** et **62**, la plus grande différence de déplacements chimiques observée se situe au niveau des protons placés aux positions 2 et 3 (entrées 1 et 2). En additionnant cela au fait que les autres signaux sont demeurés relativement dans la même région spectrale, on peut en déduire que les positions 2 et 3 ont été acétylées et par conséquent, confirmer la position de l'acétonide en C4 et C5 pour le composé **60**. En effectuant le même exercice avec les composés **61** et **63**, on constate que dans ce cas les plus grands écarts observés se situent au niveau des protons placés aux positions 2 et 5 (entrées 3 et 4). Cette observation nous a donc également permis de confirmer la présence de l'acétonide en C3 et C4 pour le composé **61**.

Préparation et introduction de la base sur les substrats

Dans un premier temps, nous avons débuté notre étude avec les 4,5-acétonides dérivés du Xylose et plus particulièrement, à partir du dithioacétal **64** obtenu dans un rendement de 93% suite à la protection du diol **58** en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine dans le CH_2Cl_2 à 0°C (équation 5). Le groupement TBS a été choisi puisque

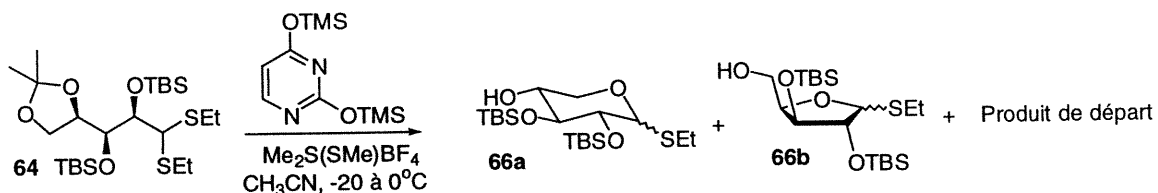
c'est avec ce groupement protecteur que les meilleures sélectivités ont été observées lors de la première étape d'introduction de la base azotée.

Équation 5 : Préparation des dithioacétals **64 et **65****



Malheureusement, dans le cas du substrat **64**, l'addition de l'uracile silylée n'a pas fonctionné (équation **6**). En effet, le produit attendu n'a pu être observé et nous avons plutôt obtenu un mélange du produit de départ et de plusieurs thioglycosides (mélange α / β des composés **66a** et **66b**) provenant de la déprotection de l'acétonide (**64**) suivie de la cyclisation d'un des deux alcools libérés. L'instabilité de cet acétonide (**64**) sous les conditions réactionnelles employées est peut-être à l'origine de ce résultat. Il est également possible que l'encombrement stérique associé à la présence d'un deuxième groupement TBS, placé sur le C3, rende difficile l'addition de la base sur le dithioacétal.

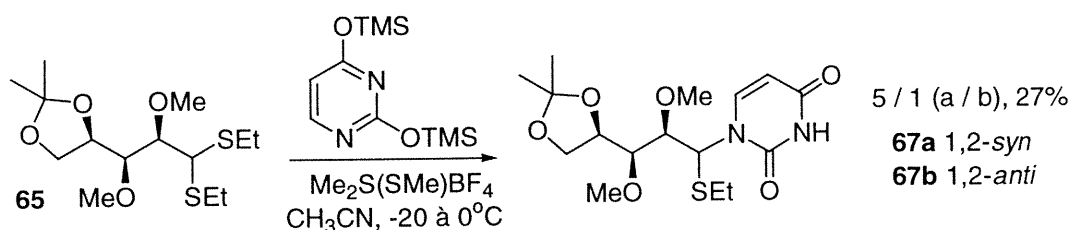
Équation 6 : Addition de l'uracile silylée sur le substrat **64**



Afin de vérifier l'hypothèse de l'encombrement stérique, nous avons préparé le composé di-méthoxylé **65**, obtenu dans un rendement de 89% à partir du composé **58**, en présence d'iodométhane de NaH et TBAI dans le THF à 0 °C (équation **5**). À partir de ce dithioacétal moins encombré, nous avons pu observer le produit d'addition attendu **67**, dans ratio de 5 / 1 jumelé à un rendement de 27% (équation **7**). Il semble

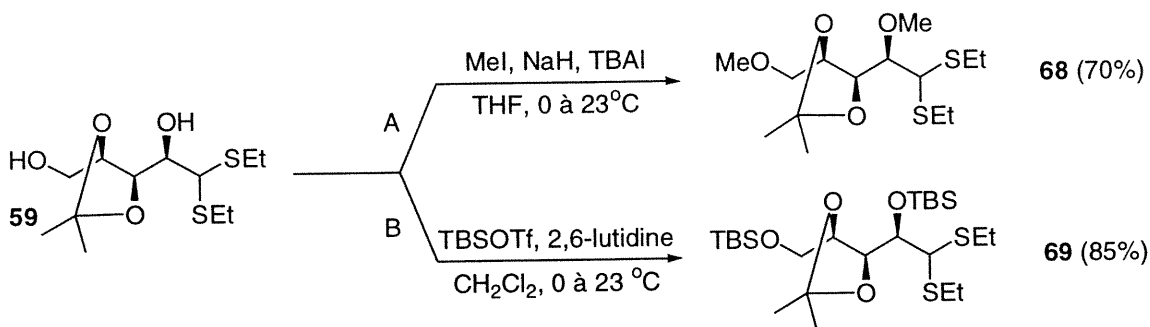
donc que notre hypothèse concernant le trop grand encombrement du dithioacétal **64** ait été vérifiée. Comme un faible rendement a été obtenu avec cet acétonide malgré nos efforts d'optimisation, nous nous sommes tournés vers les 2,3-acétonides.

Équation 7 : Addition de l'uracile silylée sur le substrat **65**



Comme pour l'exemple précédent, les deux alcools libres de l'acétonide **59** ont été protégés sous forme d'éther méthylique (**68**) et silylé (**69**). Les rendements et conditions de protection de ce diol sont d'ailleurs présentés à l'équation **8**.

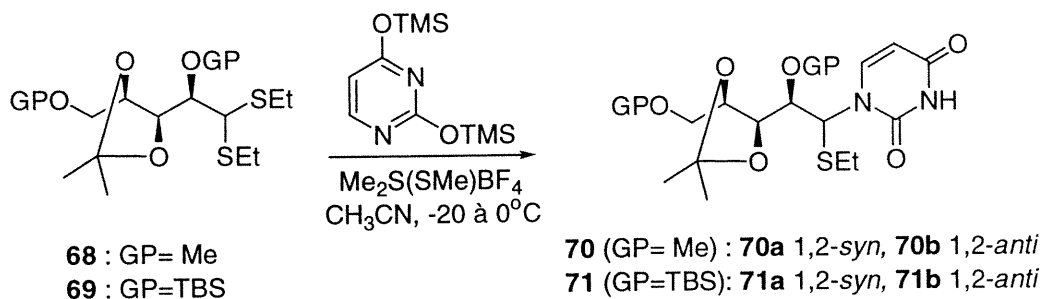
Équation 8 : Préparation des dithioacétals **68** et **69**



Par la suite, nous avons soumis ces composés aux conditions de couplage de la base. Ces expériences ont conduit à des résultats intéressants qui sont présentés au tableau **19**. En effet, nous avons pu obtenir de très bons rendements de 82 et 73% et de très bons ratios de 7 / 1 et 12 / 1 avec les deux différents substrats **68** et **69** respectivement (entrées 1 et 2), la meilleure sélectivité étant pour le substrat portant le groupement TBS en C2. Comme nous l'avons déjà observé, plus la taille de ce groupement protecteur est importante, plus la sélectivité est élevée. Les substrats **68** et **69** sont donc plus réactifs que leurs analogues 4,5-acétonides **64** et **65**. Ceci est probablement attribuable à la plus grande stabilité des acétonides secondaires (**68** et

69) sous les conditions employées pour l'introduction de la base. Finalement, nous avons également observé la formation de produits de couplage porteurs du groupement SMe, signe que l'échange discuté précédemment (voir chapitre 2) n'est pas exclusivement associé aux composés de la série 2,3-*anti*. Par contre, dans ce cas-ci la quantité de ces produits est négligeable par rapport à celle du produit attendu.

Tableau 19 : Addition de l'uracile syllée sur les substrats **68** et **69**



Entrée	Produit de départ	Produits Formés	Ratio ¹ a / b (1,2- <i>syn</i> / <i>anti</i>)	Rendement (%)
1	68	70a,b ²	7 / 1	82
2	69	71a,b ²	12 / 1	73

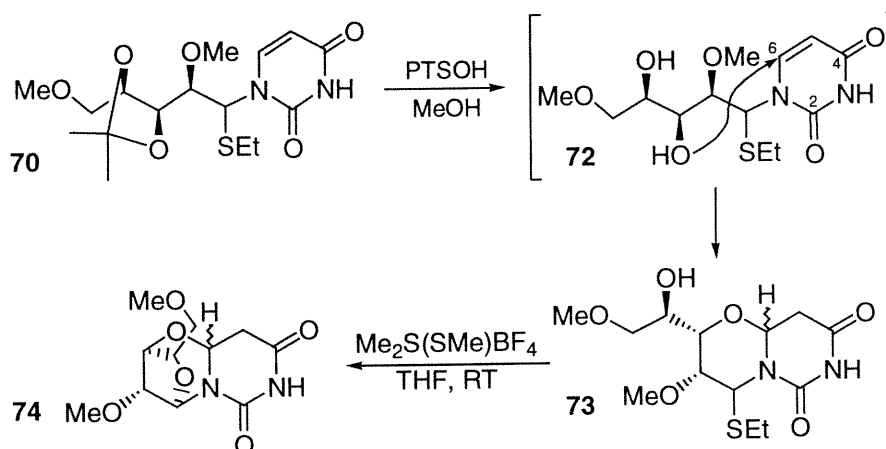
¹Ratio mesuré par RMN ¹H,

² Une quantité négligeable de produits portant la fonction SMe a été observée.

Cyclisations

Avant d'effectuer la cyclisation, nous avons placé le composé **70** dans le méthanol en présence d'acide para-toluènesulfonique dans le but de cliver le groupement isopropylidène et ainsi libérer le diol **72** (schéma **14**). Malheureusement, le produit attendu n'a pas été observé et nous avons plutôt isolé le composé bi-cyclique **73**. La formation inattendue de ce composé résulte de l'addition de Michael intramoléculaire en position 6 de l'uracile par l'alcool placé en C3. Sa structure a été déterminée par diverses expériences RMN : ¹H (1D, Noesy et Cosy) et ¹³C.

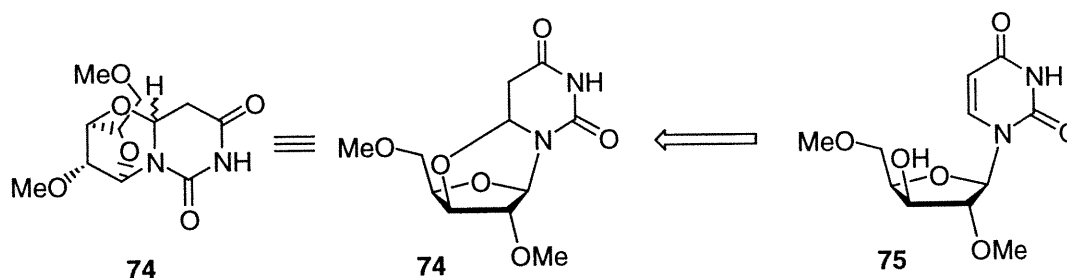
Schéma 14 : Déprotection et cyclisation du composé 70



Malgré tout, nous avons soumis le produit obtenu aux conditions de cyclisation, et nous avons observé la formation du composé tri-cyclique **74**, provenant du déplacement nucléophile du groupement SEt par l'alcool libre du composé **73**.

Le composé **74**, qui paraît complexe tel que représenté sur le schéma **14** peut en fait être redessiné sous une forme qui nous apparaît beaucoup plus familière (figure **19**). Sa structure se rapproche alors considérablement de celle du composé **75** qui était attendu à l'issue de la séquence réactionnelle.

Figure 19 : Comparaison des structures des composés 74 et 75



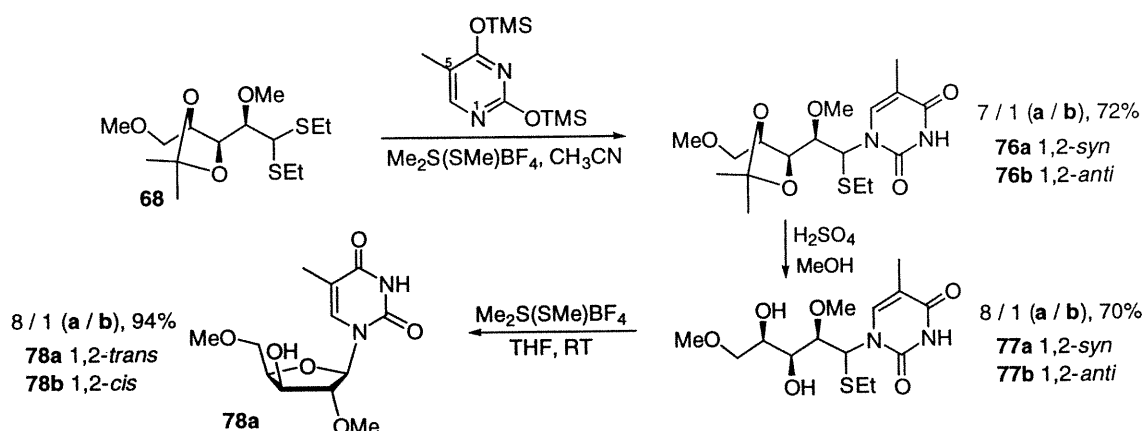
La formation de ce type de composés pourrait peut-être être valorisée dans le cadre de synthèse d'analogues de nucléosides possédant certaines contraintes structurales. La préparation de ce type d'analogues peut s'avérer intéressante dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ou dans le cas d'étude de relations structure / activité. La conversion du composé bicyclique **74** en nucléoside **75** peut

également être envisageable. Cette transformation est présentement à l'étude au laboratoire.

Pour accéder plus directement aux nucléosides classiques, nous avons remplacé l'uracile par la thymine, qui diffère de l'uracile par la présence du groupement méthyle en position 5. La présence de ce méthyle était, selon nous, susceptible d'empêcher ou de rendre plus difficile l'addition de Michael sur la double liaison lors de la déprotection de l'acétonide.

Nous avons donc couplé la thymine silylée au dithioacétal **68**. Les résultats au niveau de ce couplage ont été en tous points semblables à ceux obtenus dans le cas de l'uracile puisque les composés **76a** et **76b** ont été obtenus dans un ratio de 7 / 1 et un très bon rendement de 72% (schéma 15). Par la suite, nous avons placé le composé **76** dans une solution 1M H₂SO₄ / MeOH, dans le but de cliver le groupement isopropylidène, et de libérer le diol **77** nécessaire à la poursuite de la synthèse. Contrairement à ce qu'il avait été observé avec le substrat **70** portant l'uracile, cette déprotection s'est effectuée sans addition de Michael subséquente. Les diols **77a** et **77b** ont pu être obtenus dans un rendement de 71%, avec un léger enrichissement en faveur de l'isomère *syn* (8 / 1), tel que représenté au schéma 15.

Schéma 15 : Séquence menant aux composés cyclisés **78a** et **78b**



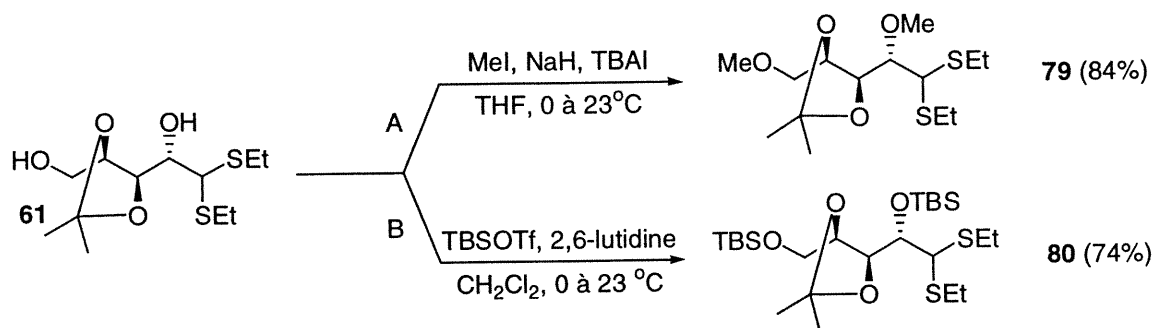
Les diols **77a** et **77b** ont par la suite été cyclisés, à l'aide du DMTSF dans le THF. Cette réaction nous a conduit aux composés **78a** et **78b**, dans un rendement quasi quantitatif. De plus, le ratio des produits cyclisés (8 / 1) a été maintenu par

rapport à celui du celui produit des produits de départ. Ce résultat important nous permet donc d'affirmer que la réaction de cyclisation impliquant un alcool secondaire est non seulement rapide et complète, mais qu'elle semble également procéder par un mécanisme de type S_N2 . Des traces de 2 produits minoritaires semblant provenir de la cyclisation de l'alcool libre placé en C3 ont été observées, comme ce fut le cas avec les composés **51** et **52**. La faible quantité recueillie ne nous a cependant pas permis d'effectuer une caractérisation complète de ces produits, mais la réaction secondaire impliquée conduit à la formation de cycles à 4 chaînons. Des modifications au niveau de la stratégie de protection du xylose pourraient peut-être nous permettre d'éviter ou de tirer profit de cette réaction. La preuve de structure associée à ces produits sera présentée plus tard au chapitre 3, et elle repose sur une corrélation entre les déplacements chimiques de différents produits cyclisés, la structure de certains de ces N-glycosides ayant été confirmée par rayon-X ou par étude NOESY.

Préparation et introduction de la base sur les composés

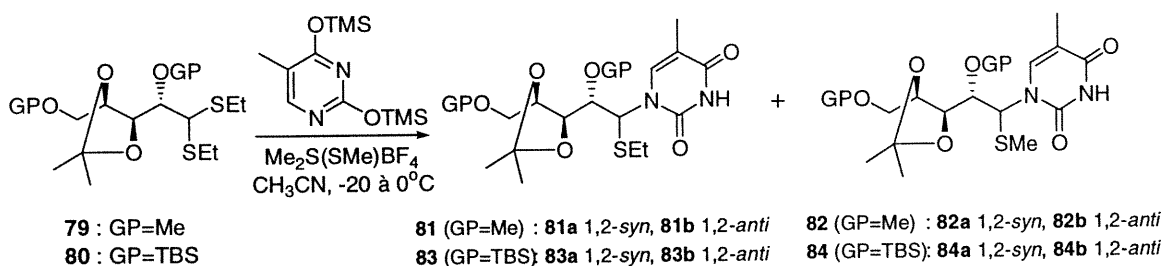
En tenant compte des résultats obtenus avec le Xylose, nous avons poursuivi avec la série du Lyxose portant l'acétonide secondaire **61**, et choisi d'employer la thymine au lieu de l'uracile lors de l'étude du couplage de la base. Ainsi, nous avons dans un premier temps protégé le diol **61** à la fois sous forme d'éther méthylique (**79**) et silylé (**80**), tel que représenté à l'équation 9. Ces deux réactions ont conduit à des rendements du même ordre que dans le cas du xylose soit de 84% dans le cas du composé **79** et 74% pour le composé **80**.

Équation 9 : Préparation des dithioacétals **79** et **80**



Par la suite, nous avons étudié le couplage de la thymine silylée sur les substrats **79** et **80** (tableau 20). Les rendements obtenus au niveau des produits d'addition ont été très bons soit 85 et 72% respectivement. Par contre, comme cela avait été le cas avec le composé **26** porteur de groupements alkoxy ayant une relation *anti* aux carbones 2 et 3 (voir chapitre 2, p.42), nous avons également observé en plus des produits **81** et **83** attendus, la formation d'une quantité non négligeable de produits d'addition porteurs du groupements SMe sur les thioaminyls résultants **82** et **84**. Les rapports SEt / SMe ont été de 4 / 1 et ce, peu importe le groupement protecteur employé (entrées 1 et 2). La diastéréosélectivité observée a été de l'ordre de 4-5 / 1, ce qui est inférieur aux résultats obtenus avec le xylose. De plus, contrairement aux résultats obtenus avec la série 2,3-*syn* (tableau 19, entrées 1 et 2), nous n'avons pas remarqué d'augmentation de la diastéréosélectivité en fonction de la taille des groupements protecteurs employés (entrées 1 vs 2). Ces résultats confirment que la réaction de couplage est moins diastéréosélective dans le cas des substrats porteurs de groupements hydroxy de stéréochimie relative *anti* en position 2 et 3.²²

Tableau 20 : Addition de la thymine silylée sur les composés **79** et **80**



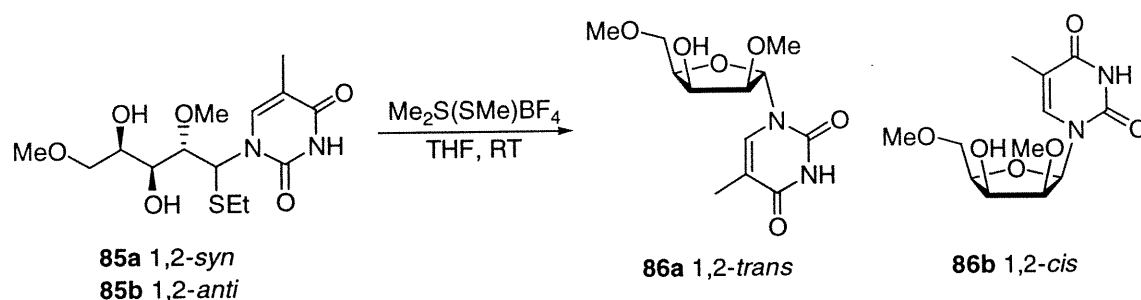
Entrée	Produit de départ	Produits Formés	Ratios ^a		Rendement (%)
			a / b (1,2- <i>syn</i> / <i>anti</i>)	Ratio ^a SEt / SMe	
1	79	81, 82	5 / 1 (81a / 81b), 3 / 1 (82a / 82b)	4 / 1	85 (81 + 82)
2	80	83, 84	4 / 1 (83a / 83b), 5 / 1 (84a / 84b)	4 / 1	72 (83 + 84)

^aRatio mesuré par RMN ¹H

Cyclisations

Afin de conclure notre étude, nous avons placé les composés **81a** et **81b** dans une solution 1M H₂SO₄ / MeOH, dans le but de cliver les groupements isopropylidènes présents sur ces composés et ainsi obtenir dans un rendement de 70% les diols **85a** et **85b** présentés au tableau 21. Ces diols ont ensuite été cyclisés à l'aide du DMTSF dans le THF à température ambiante. Nous avons pu encore une fois vérifier la stéréospécificité de la réaction de cyclisation puisque le diol **85a** isolé, nous a conduit exclusivement au produit cyclisé 1,2-*trans* (entrée 1). De plus, la réaction effectuée sur un mélange de 1 / 18 des diols **85a** et **85b** nous a conduit à l'obtention d'un mélange 1 / 19 en faveur du produit cyclique **86b**. La réaction de cyclisation est donc tout aussi efficace avec les alcools secondaires dans le cas des substrats de stéréochimie relative 2,3-*anti*. Finalement, l'obtention du composé **86b** tend à nous confirmer que la cyclisation s'effectue bel et bien via un processus cinétique puisque sa structure très tendue défavoriserait très certainement sa formation d'un point de vue thermodynamique.

Tableau 21 : Cyclisation des diols **85a** et **85b**



Entrée	Ratio ^a diols départs (85a / 85b)	Ratio ^a produits formés (86a / 86b)	Rendement %
1	1 / 0	1 / 0	91
2	1 / 18	1 / 19	86

^aRatio mesuré par RMN ¹H

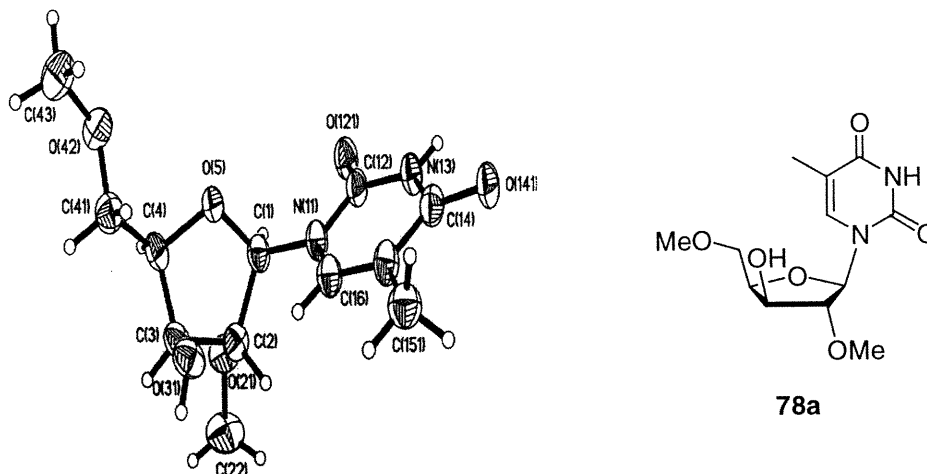
En ce qui concerne les composés portant des éthers silylés (TBS), nous ne sommes malheureusement pas parvenus à effectuer de façon satisfaisante la déprotection sélective du groupement isopropylidène. Ceci nous a donc empêché

d'effectuer les réactions de cyclisation sur les diols dérivés de ces composés. Bien que les essais effectués jusqu'à présent se soient avérés infructueux, quelques méthodes permettant la déprotection sélective de groupements isopropylidènes (en présence de TBS) sont rapportées dans la littérature⁴³.

Preuves de structure

Au niveau de cette série, les preuves de structure effectuées ont surtout porté sur les produits finaux cyclisés. Il a été possible d'obtenir le composé **78a** sous forme cristalline par évaporation lente dans un mélange hexanes / CH₂Cl₂. Les cristaux obtenus ont ensuite été soumis à une analyse par diffraction des rayons-X. La structure obtenue est présentée à la figure **20**, et on y voit bien que la stéréochimie relative des carbones 1 et 2 est *trans*.

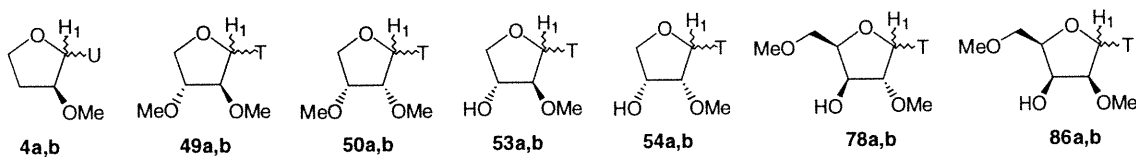
Figure 20 : Rayon-X du composé **78a**



Par la suite, nous avons établi une corrélation entre les déplacements chimiques en RMN ¹H de tous les produits cyclisés obtenus. Ces données sont rassemblées au tableau **22**. En effet, les signaux associés aux protons placés en C1 des produits majoritaires *trans* sont tous, sans exceptions, plus blindés que ceux des produits minoritaires *cis*. De plus, les constantes de couplages (*J* H₁-H₂) associées aux produits majoritaires *trans* sont toutes plus faibles que celles mesurées sur les produits minoritaires *cis*. Ces deux observations ont été vérifiées avec 7 paires de diastéréoisomères différents et nous permettent donc maintenant de prédire la

stéréochimie des produits obtenus grâce à un simple spectre RMN ^1H . Bien entendu, la structure cristalline du composé **78a**, les études NOESY des composés **4a**, **4b**, **50a** et **50b** ainsi qu'une preuve de structure indirecte sur les composés **53a** et **53b** nous ont confirmé la structure de ces composés.

Tableau 22 : Corrélation des déplacements chimiques produits cyclisés (RMN ^1H)



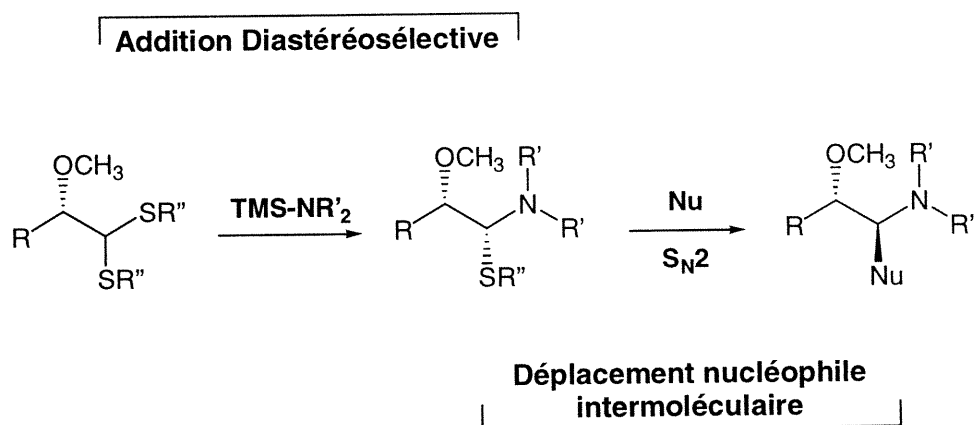
Entrée	Composé	Stéréochimie relative C1 / C2	H1 (δ ppm)	Multiplicité, J H ₁ -H ₂ (Hz)
1	4a	<i>trans</i>	5.82	s
2	4b	<i>cis</i>	6.02	d, 4.39
3	49a	<i>trans</i>	5.95	s
4	49b	<i>cis</i>	6.11	d, 4.00
5	50a	<i>trans</i>	5.66	d, 4.39
6	50b	<i>cis</i>	6.26	d, 6.05
7	53a	<i>trans</i>	5.70	s
8	53a	<i>cis</i>	6.23	d, 3.80
9	54a	<i>trans</i>	5.73	d, 4.03
10	54b	<i>cis</i>	6.19	d, 6.04
11	78a	<i>trans</i>	5.75	d, 1.47
12	78b	<i>cis</i>	6.35	d, 3.85
13	86a	<i>trans</i>	5.71	d, 5.68
14	86b	<i>cis</i>	6.28	d, 7.14

Chapitre 4 :

Projets futurs :

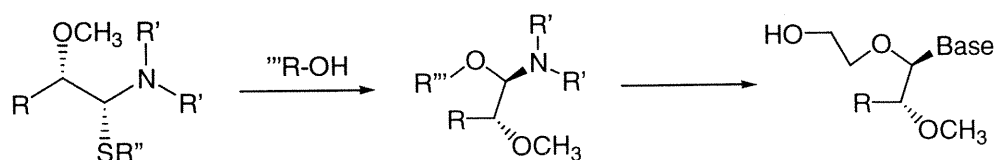
À ce stade, nous avons concentré nos efforts à la préparation de nucléosides et autres analogues de cette famille. Outre un projet de synthèse totale reposant sur cette stratégie, nous aimerions également développer d'autres applications faisant intervenir le caractère stéréospécifique de notre deuxième étape réactionnelle, la cyclisation. Il serait en effet intéressant d'appliquer ces principes à des réaction de substitution nucléophile intermoléculaire (S_N2), tel que représenté à la figure 21.

Figure 21 : Addition diastéréosélective suivie d'un déplacement nucléophile intermoléculaire



Ceci ouvrirait un large éventail de possibilités qui permettrait, selon les nucléophiles (Nu) impliqués, d'entrevoir la préparation de divers composés ayant autant un intérêt synthétique que biologique. On peut ainsi, entre autres, imaginer la synthèse rapide et convergente d'analogues de nucléosides acycliques (figure 22).

Figure 22 : Application à la synthèse d'analogues de nucléosides acycliques



Conclusion :

Dans un premier temps, nous avons démontré que la première étape de notre stratégie, l'addition de la base sur un dithioacétal acyclique, s'effectuait de façon hautement contrôlée et qu'elle était applicable aux cinq bases azotées disponibles. Cette versatilité permet d'envisager la préparation d'une multitude de composés d'intérêt biologique, auxquels on peut également inclure les intermédiaires thioaminyles provenant de la première addition. Ces derniers peuvent être considérés comme une nouvelle classe de thio-nucléosides acycliques. De plus, nous sommes parvenus à prouver le caractère stéréospécifique (S_N2) de la réaction de cyclisation et ce, autant dans le cas des alcools primaires que secondaires. Ce parfait contrôle de la deuxième étape vient confirmer le plein potentiel de la méthode. La séquence réactionnelle a été appliquée à des substrats complexes, et la planification d'un projet de synthèse totale impliquant cette stratégie est présentement en cours dans notre laboratoire. Il faut de plus retenir que notre stratégie peut donner accès à plusieurs nucléosides (L, D, α et β), et cela, en fonction de la stéréochimie du substrat de départ employé.

Nous sommes donc enthousiastes quant au développement de cette stratégie, autant dans le cadre de la chimie des nucléosides qu'au niveau d'autres applications synthétiques pouvant conduire à la préparations de divers composés chiraux.

Partie Expérimentale :

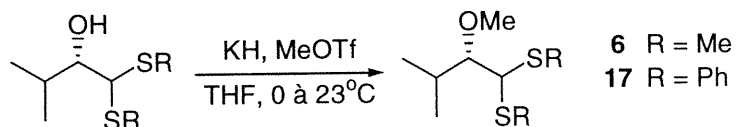
1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes standard tout en appliquant les techniques conventionnelles de seringue. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther ont été distillés dans un milieu sodium/benzophénone immédiatement avant usage. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) l'acétonitrile (CH_3CN) et le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) ont été distillés sur CaH_2 , avant usage. La *N,N*-diméthylformamide a été distillée sous pression réduite (20mm Hg) sur tamis moléculaire et finalement, le 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane (acheté chez Aldrich) a été utilisé directement, sans purification ultérieure.

Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25mm). Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VXR-400S, avec comme référence interne le pic résiduel du solvant utilisé. Les bandes significatives IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Bomem MB104. Les indices de rotation optique ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 343, à la raie D du sodium. Les spectres de masse FAB (SM-FAB) de basse et haute résolution ont été enregistrés sur un spectromètre VG Autospec Q.

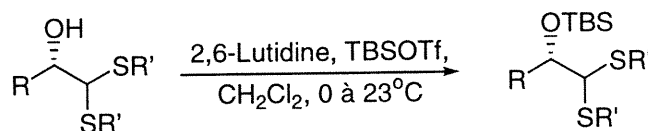
Procédures générales :

Procédure générale I : Préparation des composés 6 et 17.



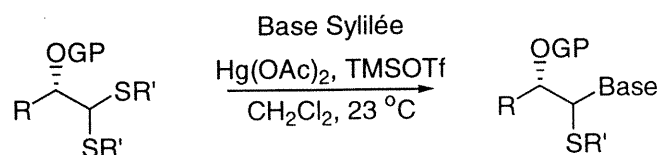
À une solution de l'alcool correspondant (1.0 équiv) dans le THF anhydre (0.1 M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote, est ajouté par petites portions l'hydruure de potassium (1.2 équiv). Après 15 min d'agitation à cette température, le MeOTf est ajouté goutte à goutte (1.05 équiv). L'agitation est ensuite maintenue à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par ccm. La réaction est arrêtée en ajoutant lentement de l'eau. La phase aqueuse est saturée avec NaCl et est ensuite extraite 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Finalement, le résidu brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale II : Préparation des composés 8, 41, 42, 64, 69 et 80.



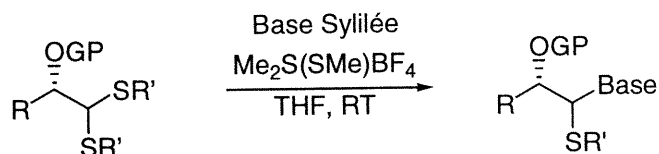
À une solution de l'alcool correspondant (1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ anhydre (0.1 M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote, est ajouté successivement la 2,6-lutidine (2.0 équiv) et le TBDMSOTf (1.5 équiv). L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par ccm. Le milieu réactionnel est alors dilué avec du CH₂Cl₂ et est ensuite lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, le résidu brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale III : Préparation des composés 9, 10, 11, 12, 13, 18, 22 et 23 à l'aide de $Hg(OAc)_2$ (conditions A).



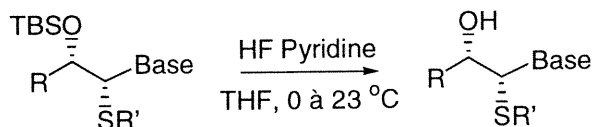
À une solution du dithioacétal correspondant (1.0 équiv), dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.1 M) sous atmosphère d'azote à température ambiante, sont ajoutés successivement le Hg(OAc)_2 (1.05 équiv), la solution de base silylée (3-4 équiv, 1.0 M / CH_2Cl_2) et le TMSOTf (1.05 équiv). L'agitation est maintenue jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par CCM (2-48 h) puis la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après 10 min d'agitation vigoureuse, la phase aqueuse séparée est extraite trois fois avec AcOEt et deux fois avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Finalement, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale IV : Préparation des composés 9, 10, 11, 12, 13, 18, 22, 23, 33, 34, 35, 43, 44, 45, 46, 67, 70, 71, 76, 81, 82, 83 et 84 à l'aide du DMTSF (conditions B).



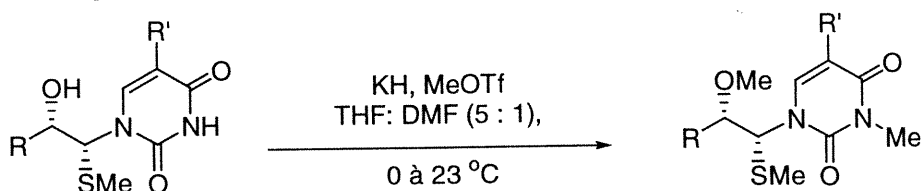
À une solution du dithioacétal correspondant (1.0 équiv) dans le CH_3CN distillé (0.1 M) sous atmosphère d'azote et refroidie à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, sont ajoutés le DMTSF (1.05 équiv), et la solution de base silylée (3-4 équiv, 1.0M / CH_2Cl_2). L'agitation est maintenue jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par CCM (2-12 h) puis la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après 10 min d'agitation vigoureuse, la phase aqueuse séparée est extraite deux fois avec AcOEt et trois fois avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Finalement, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale V : Préparation des composés 19, 47 et 48.



À une solution de l'éther silylé correspondant (1.0 équiv) dans le THF anhydre (0.1 M) refroidi à 0 °C, dans un contenant de plastique, le HF·Pyridine (1.0 mL de la solution commerciale / mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité durant une heure à 0 °C puis la température est remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 12 h, jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par CCM. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, et le mélange est agité cinq min avant l'évaporation du THF sous pression réduite. Le résidu aqueux est ensuite extrait trois fois avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure avant d'être séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Finalement, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

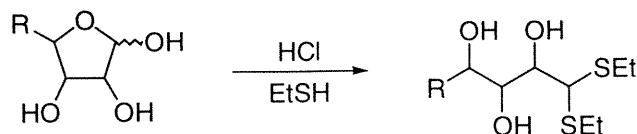
Procédure générale VI : Préparation des composés 20, 21, et 55.



À une solution de l'alcool correspondant (1.0 équiv) dans un mélange THF (anhydre) / DMF (anhydre) 5 / 1 (0.1 M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote, est ajouté par petites portions l'hydrure de potassium (1.5 équiv). Après 15 min d'agitation à cette température, sont ajoutés successivement le MeI (2.0 équiv) et le TBAI (0.1 équiv). L'agitation est ensuite maintenue à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par ccm. La réaction est arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NaCl, et le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu aqueux est ensuite extrait 3 fois avec AcOEt puis les phases

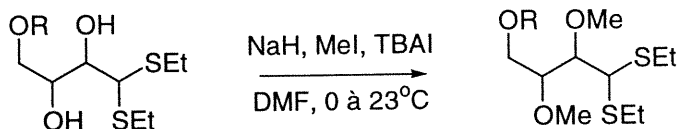
organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Finalement, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale VII : Préparation des composés 24, 56 et 57.



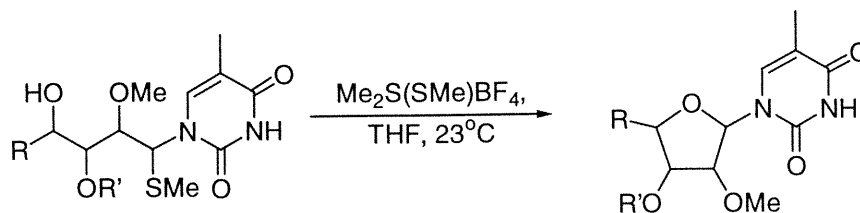
À une solution du sucre correspondant (1.0 équiv) dans l'acide chlorhydrique concentré (1mL / 1mL d'éthanthiol) refroidie à 0 °C, est ajouté lentement l'éthanthiol (3.0 équiv). La température est ensuite remontée à 23 °C et l'agitation est maintenue durant 45 min. Par la suite, la solution est de nouveau refroidie à 0 °C et le milieu réactionnel est neutralisé par l'ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse saturée d'hydroxyde de sodium (jusqu'à pH 8). Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite et le résidu aqueux brut récupéré est co-évalué 3 fois avec du toluène. Le brut est re-dilué avec MeOH et les sels présents sont éliminés par filtration sur célite. Finalement, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 92 : 8).

Procédure générale VIII : Préparation des composés 26, 65, 68 et 79.



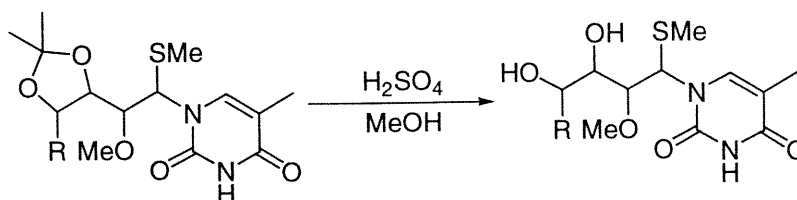
À une solution de l'alcool approprié (1.0 équiv) dans la DMF (0.2M) refroidie à 0°C, est ajouté l'hydrure de sodium par petites portions (1.1 équiv / OH libre). Après l'addition complète du NaH, l'agitation est maintenue 30 min à 0 °C. Par la suite, le TBAI (0.1 équiv) et l'iodométhane (1.1 équiv / OH libre) sont ajoutés successivement. La réaction est ramenée à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit constatée par ccm. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec CH_2Cl_2 , et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Procédure générale IX : Préparation des composés 49, 50, 53, 54, 74, 78 et 86.



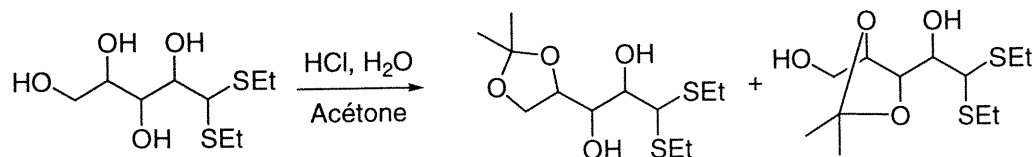
À une solution de l'alcool correspondant (1.0 équiv) dans le THF anhydre (0.1 M) à température ambiante, on ajoute le $(\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})\text{BF}_4)$ (1.05 équiv). L'agitation est ensuite maintenue jusqu'à disparition complète du produit de départ (1 h). La réaction est arrêtée par l'ajout de Et_3N (2.0 équiv) et l'agitation est maintenue pour cinq min additionnelles. Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite et le résidu brut est purifié par chromatographie éclair (CH_2Cl_2 : MeOH, 92 : 8 à 95 : 5).

Procédure générale X : Préparation des composés 51, 52, 77 et 85.



L'acétonide correspondant (1.0 équiv) est placé dans une solution 1M H_2SO_4 / MeOH (0.1 M). L'agitation est maintenue jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par CCM. Par la suite, la réaction est arrêtée par l'ajout de Et_3N , jusqu'à pH 8. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite avant d'être co-éaporé trois fois avec du toluène. Finalement, le résidu brut est purifié par chromatographie éclair.

Procédure générale XI : Préparation des composés 59, 60 et 61.



Au dithioacétal correspondant (1.0 équivalent) dans une solution acétone / eau (27 / 1) (0.125 M) à température ambiante, est ajoutée une quantité catalytique d'acide chlorhydrique (100 μ L). L'agitation est maintenue à température ambiante durant 3 jours. Par la suite, le milieu réactionnel est neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée d'ammoniac (jusqu'à pH 8) puis concentré sous pression réduite. Le résidu récupéré est co-élevaporé 2 fois avec du toluène puis re-dilué dans du chloroforme. Les sels présents sont éliminés par filtration sur célite et le résidu brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

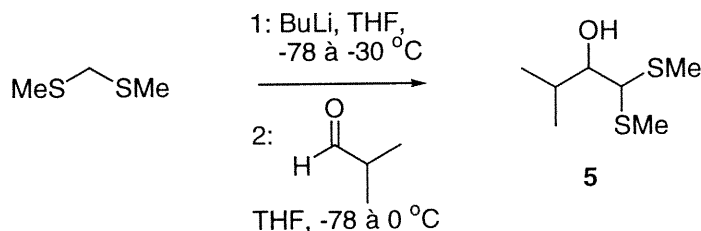
Procédure générale XII : Préparation des bases silylées.⁴⁴

À la base correspondante (1.0 équivalent) en suspension dans le HMDS (0.3 M) sont ajoutés successivement le $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.1 équivalent) et le TMSCl (2.5 équivalent) fraîchement distillé. Le mélange est ensuite chauffé à reflux durant 12 h (jusqu'à ce que le milieu réactionnel soit limpide). Le milieu réactionnel est alors refroidi et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite co-élevaporé trois fois avec du toluène et le produit récupéré est dilué avec CH_2Cl_2 de façon à obtenir une solution 1.0 M. La solution de base est alors prête à être utilisée. Les solutions de bases silylées sont idéalement préparées juste avant leur utilisation.

Autres procédures et caractérisations :

Le mode opératoire pour la préparation et les données correspondants à la caractérisation des composés **1**, **2a,b**, **3a,b**, **4a,b** ont déjà été rapportés.²⁴

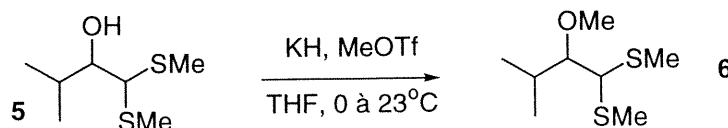
(±) 3-Methyl-1,1-bis-methylsulfonyl-butan-2-ol (**5**) (MG-0112-033-B)



À une solution de bis(méthylthio)méthane (2.0 mL, 19.6 mmol, 1.0 équiv) dans le THF anhydre (80 mL) refroidie à -78 °C sous atmosphère d'azote, est ajoutée goutte à goutte une solution de n-BuLi (1.6 M dans hexanes, 21.5 mmol, 1.1 équiv). Après 1h d'agitation à -78 °C, suivie de 30 min à -30 °C, la solution est à nouveau refroidie à -78 °C puis ajoutée lentement sur une solution d'isobutyraldéhyde (2.1 mL, 23.5 mmol, 1.2 équiv) dans le THF anhydre (30 mL), à -78 °C. L'agitation est ensuite maintenue toute la nuit à 0 °C. La réaction est arrêtée en ajoutant lentement une solution 0.5N d'acide chlorhydrique (25 mL). La phase aqueuse séparée, est extraite 3 fois avec le mélange pentane-CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et de saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et finalement concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (100% hexanes), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (2.40 g, 68%).

R_f 0.34 (Hexanes : AcOEt, 9 : 1); Formule brute : C₇H₁₆OS₂; MM : 180.33 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.96 Hz, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.78 (bs, 1H), 3.38 (dd, J = 7.3, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.85, 14.46, 15.71, 20.12, 30.26, 60.22, 75.19 ppm; **IR (film)** ν_{max} . 3485, 2960, 2872, 1715, 1468, 1390, 1251 cm⁻¹; **SM (EI)** m/e 180 (37, M⁺), 133 (14), 108 (100); **SMHR** calculée pour C₇H₁₆OS₂ (M) 180.0643, trouvée 180.0643 (-0.2 ppm); **Anal.** calculée pour C₇H₁₆OS₂ : C, 46.62; H, 8.94. trouvée : C, 46.61; H, 9.05.

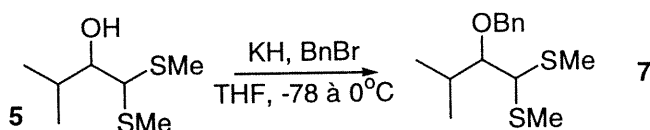
(±) 2-Methoxy-3-methyl-1,1-bis-methylsulfanyl-butane (**6**) (MG-0112-025-A)



Le composé **6** a été obtenu selon la procédure générale I, à partir de l'alcool **5**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (100% hexanes), le produit attendu **6** a été obtenu sous forme d'huile incolore (67%).

R_f 0.55 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); Formule brute : $C_8H_{18}OS_2$; MM : 194.36 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 13.71, 14.24, 17.15, 20.12, 31.67, 58.37, 61.90, 89.66 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2962, 2918, 2828, 1468, 1439, 1363, 1129, 1097 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 194 (36, M^+), 163 (15), 146 (36), 107 (52), 86 (100); **SMHR** calculée pour $C_8H_{18}OS_2$ (M) 194.0799, trouvée 194.0799 (+4.2 ppm); **Anal.** calculée pour $C_8H_{18}OS_2$: C, 49.44; H, 9.33. trouvée : C, 49.44; H, 9.43.

(±) (1-(Bis-methylsulfanyl-methyl)-2-methyl-propoxymethyl)-benzene (**7**) (MG-0085-132-B)

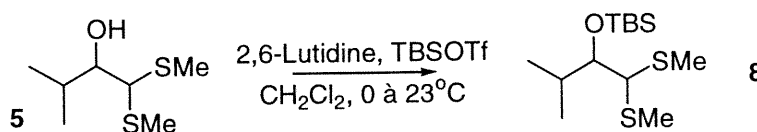


À une solution du composé **5** (190 mg, 1.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF anhydre (5 mL) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote, est ajouté l'hydrure de potassium par petites portions (51 mg, 1.3 mmol, 1.2 équiv). L'agitation est maintenue 15 minutes à cette température et le bromure de benzyle est ajouté lentement (188 μL , 1.6 mmol, 1.5 équiv). La température est remontée jusqu'à température ambiante et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par ccm. La réaction est arrêtée en ajoutant lentement de l'eau (15 mL). La phase aqueuse

est saturée avec NaCl et est ensuite extraite 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 95 : 5), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (169 mg, 59%).

R_f 0.52 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); Formule brute : C₁₄H₂₂OS₂; MM : 270.46 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.16, 14.23, 14.48, 20.3, 31.77, 58.68, 75.72, 87.44, 127.52, 127.77 (2), 128.28(2), 138.62 ppm; **IR** (film) ν_{max}. 3064, 3030, 2961, 2916, 2871, 1496, 1455, 1384, 1346, 1309, 1093 cm⁻¹; **SM** (FAB) 270 (11, M), 223 (48), 163 (32), 107 (26), 91 (100); **SMHR** calculée pour C₁₄H₂₂OS₂ (M) 270.1112, trouvée 270.1117 (-1.8 ppm); **Anal.** calculée pour C₁₄H₂₂OS₂: C, 62.17; H, 8.20. trouvée : C, 62.48; H, 8.39.

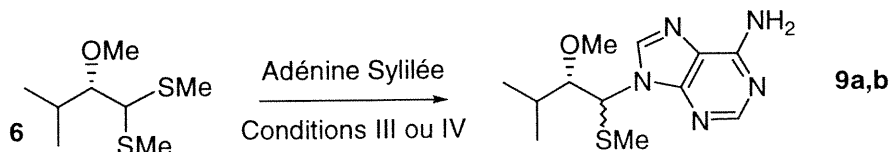
(±) (1-(Bis-methylsulfanyl-methyl)-2-methyl-propoxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (8)
(MG-0104-127-B)



Le composé **8** a été obtenu selon la procédure générale II à partir de l'alcool **5**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (hexanes : AcOEt, 98 : 2), le produit attendu **8** a été obtenu sous forme d'huile incolore (90%).

R_f 0.64 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); Formule brute : C₁₃H₃₀OS₂Si; MM : 294.59 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.65-3.68 (m, 2H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -3.96, -3.54, 14.85, 15.21, 18.27, 18.59, 20.20, 26.25(3), 32.57, 60.61, 80.21 ppm; **IR** (film) ν_{max}. 2957, 2857, 1469, 1436, 1363, 1253, 1127 cm⁻¹; **SM** (FAB) 293 (30, M⁺), 247 (80), 237 (21), 187 (100), 163 (19), 154 (52), 136 (48); **SMHR** calculée pour C₁₃H₃₀OS₂Si (M⁺) 293.1429, trouvée 293.1423 (+2.1 ppm).

(±) 9-(2-Methoxy-3-methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-9H-purin-6-ylamine (**9**) (MG-0095-140-b)

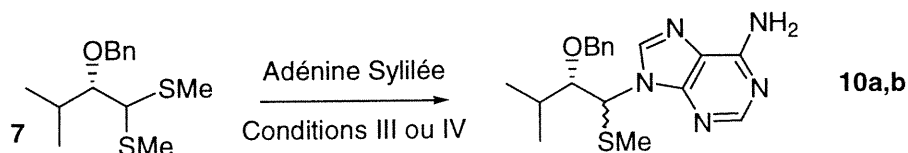


Les composés **9a** et **9b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **6**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10), un mélange inséparable des produits attendus **9a** / **9b** (2.5 / 1) a été obtenu sous forme de solide jaune pâle (77%, pf : décompose au chauffage).

9a (±) (**1S**, **2R**) *R_f* 0.27 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); Formule brute : C₁₂H₁₉N₅OS; MM : 281.38 g/mol; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, *J* = 6.6Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 5.41 (d, *J* = 5.9Hz, 1H), 6.30 (bs, 2H), 8.01 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.54, 17.09, 19.23, 30.56, 61.45, 67.37, 88.75, 111.07, 145.95, 151.45, 153.52, 161.86 ppm; IR (KBr) *v*_{max} 3345, 3301, 3065, 2969, 2950, 2822, 1650, 1596, 1554, 1480, 1389, 1338, 1287, 1216, 1098 cm⁻¹; SM (FAB) 282 (100, MH), 234 (7), 154 (24), 136 (37), 115 (10), 69 (13); SMHR calculée pour C₁₂H₂₀N₅OS (MH) 282.1389, trouvée 282.1398 (-3.3 ppm). Anal. calculée pour C₁₂H₁₉N₅OS : C, 51.22; H, 6.81; N, 24.89; S, 11.40. trouvée : C, 50.96; H, 7.09; N, 24.64; S, 11.22.

9b (±) (**1R**, **2R**) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55-1.64 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 5.5Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 5.39 (d, *J* = 5.1Hz, 1H), 5.58 (bs, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H) ppm.

(±) 9-(2-Benzyloxy-3-methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-9H-purin-6-ylamine (**10**) (MG-0112-076-b)

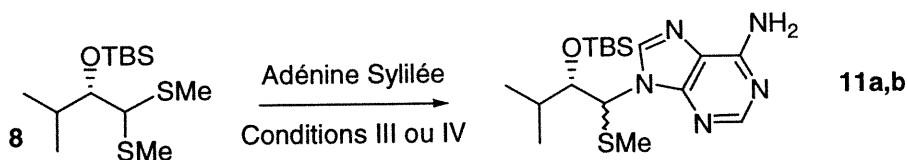


Les composés **10a** et **10b** ont été obtenus selon la procédure générale **III** ou **IV**, à partir de **7**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 93 : 7), un mélange inséparable des produits attendus **10a** / **10b** (3.0 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore (77%, pf : décompose au chauffage).

10a (±) (**1S**, **2R**) *R_f* 0.36 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); Formule brute : C₁₈H₂₃N₅OS; MM : 357.47 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, *J*= 6.6Hz, 3H), 1.02 (d, *J*= 7.0Hz, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 3.81 (dd, *J*=7.0, 4.0Hz, 1H), 4.61 (dd, *J*=10.6, 26.0Hz, 2H), 5.49 (d, *J*= 7.3Hz, 1H), 6.13 (bs, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H), 8.03 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.59, 16.58, 19.64, 30.27, 67.03, 75.57, 85.76, 128.05, 128.25, 128.31, 128.41, 128.55, 136.92, 142.02, 151.45, 153.61 ppm; **IR** (KBr) *v*_{max}. 3313, 3161, 3066, 3034, 2964, 2924, 2874, 2620, 1633, 1594, 1551, 1472, 1385, 1340, 1306, 1213, 1132, 1066 cm⁻¹; **SM** (EI) *m/e* 357 (14, M⁺), 255 (17), 222 (100), 219 (35), 205 (25), 163 (29), 151 (69), 106 (82), 92 (46); **SMHR** calculée pour C₁₈H₂₃N₅OS (M) 357.1623, trouvée 357.1629 (-0.5 ppm).

10b (±) (**1R**, **2R**) **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, *J*= 7.0Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.65 (d, *J*=10.3Hz, 1H), 8.49 (s, 1H) ppm.

(±) 9-(2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-9H-purin-6-ylamine (**11**) (MG-0095-013B)

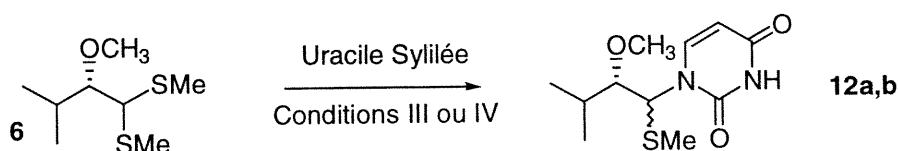


Les composés **11a** et **11b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **8**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10), un mélange inséparable des produits attendus **11a** / **11b** (11 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (71%, pf : décompose au chauffage).

11a (±) (**1S**, **2R**) R_f 0.55 (MeOH: CH₂Cl₂, 20 : 80); Formule brute : C₁₇H₃₁N₅OSSi; MM : 381.61 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.13 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.23 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.33 (bs, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -3.62, -3.32, 13.20, 15.23, 18.53, 19.32, 26.14(3), 31.19, 67.01, 78.56, 110.95, 146.25, 151.57, 153.58, 161.87 ppm; **IR** (KBr) ν_{max} 3354, 3301, 3072, 2959, 2930, 2895, 2857, 1642, 1594, 1473, 1390, 1253, 1066 cm⁻¹; **SM** (FAB) 382 (73, MH), 334 (10), 292 (10), 247 (100), 158 (10), 136 (30); **SMHR** calculée pour C₁₇H₃₂N₅OSSi (MH) 382.2097 trouvée 382.2090 (+1.8 ppm).

11b (±) (**1R**, **2R**) **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (s, 3H), 5.63 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 6.33 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) ppm;

(±) **1-(2-Methoxy-3-Methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione** (**12**)
(MG-0095-124-C)



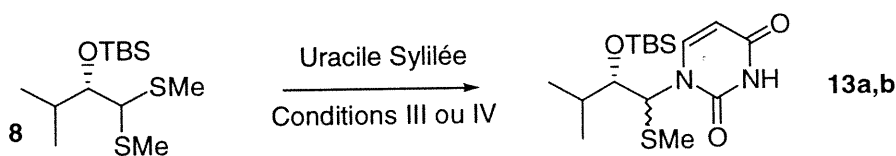
Les composés **12a** et **12b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **6**. Le ratio des produits été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **12a** / **12b** (4 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (79%, pf : 141 °C).

12a (±) (**1S**, **2R**): R_f 0.27 (Hexanes: AcOEt, 50 : 50); Formule brute : C₁₁H₁₈N₂O₃S; MM : 258.34 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* =

2.6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 2.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 5.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.76 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.01, 18.87, 18.96, 32.21, 61.67, 65.68, 89.53, 102.13, 142.29, 151.00, 163.03 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3185, 3087, 3053, 2962, 2932, 2872, 2830, 1755, 1710, 1622, 1461, 1385, 1266, 1092 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 259 (93, MH), 211 (42), 147 (100), 133 (34), 87 (50); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (MH) 259.1116, trouvée 259.1124 (-0.8 ppm).

12b (\pm) (1R, 2R): **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 5.77 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.66 (bs, 1H) ppm;

(\pm) **1-(2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methyl-1-methylsulfonyl-butyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (13) (MG-0095-074-B)**



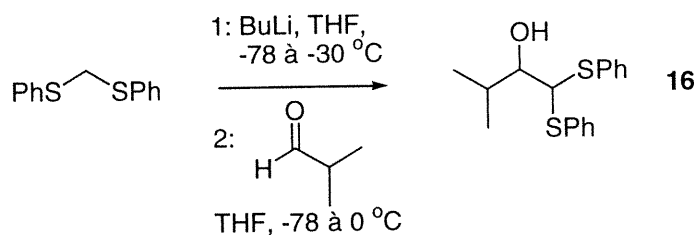
Les composés **13a** et **13b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **8**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 98 : 2), un mélange inséparable des produits attendus **13a** / **13b** (>20 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (89%, Pf : 147 °C).

13a (\pm) (1S, 2R): R_f 0.42 (MeOH: CH_2Cl_2 , 5 : 95); Formule brute: $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$; MM:358.17 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ -0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 1.8, 5.1$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ -4.50, -3.19, 13.71, 18.28, 18.32, 18.51, 25.98(3), 33.03, 67.03, 79.20, 102.21, 142.51, 151.10, 163.27 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3392, 3182, 2956, 2931, 2859, 1745, 1709, 1691, 1678, 1629, 1382, 1089 cm^{-1} ; **SM (FAB+)** m/z 359 (34, MH^+), 311 (33), 247 (84), 227 (22), 189 (39), 73 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ (MH) 359.1825, trouvée 359.1822 (+0.7 ppm);

Anal. calculée pour $C_{16}H_{30}N_2O_3SSi$: C 53.59, H 8.43, N 7.81, S 8.94; trouvée C 53.88, H 8.78, N 7.83, S 8.95.

13b (\pm) (1*R*, 2*R*): RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 3.90 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.87 (bs, 1H) ppm

(\pm) 3-Methyl-1,1-bis-phenylsulfanyl-butan-2-ol (16) (MG-0112-099-B)

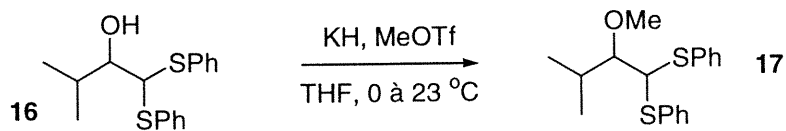


À une solution de bis(phenylthio)méthane (2.35 g, 10.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF anhydre (50 mL) refroidie à -78 °C sous atmosphère d'azote, est ajouté goutte à goutte une solution de BuLi (1.6 M dans hexanes, 11.1 mmol, 1.1 équiv). Après 1 h d'agitation à -78 °C, la solution est réchauffée 30 min à -30 °C, puis refroidie à nouveau à -78 °C, avant d'être canulée lentement sur une solution d'isobutyraldéhyde (1.10 mL, 12.1 mmol, 1.2 équiv) dans le THF anhydre (20 mL), également à -78 °C. L'agitation est ensuite maintenue toute la nuit à 0 °C. La réaction est arrêtée en ajoutant lentement une solution 0.5 N d'acide chlorhydrique (25 mL). La phase aqueuse séparée, est extraite 3 fois avec le mélange pentane- CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont ensuite lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et de saumure, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et finalement concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (hexanes : AcOEt, 95 : 5), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (59%).

R_f 0.18 (Hexanes : AcOEt, 90 : 10); Formule brute : $C_{17}H_{20}OS_2$; MM : 304.47 g/mol; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.28-7.55 (m, 10H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 18.31, 19.23, 30.75, 65.25, 127.94, 128.14, 129.08, 129.21, 132.68, 132.85 ppm; IR (film) ν_{max} 3501, 3058, 2961, 2933, 2871, 2360, 2339, 1950, 1881, 1598, 1583, 1476, 1440, 1390, 1302, 1235, 1169, 1133

cm^{-1} ; **SM (EI) *m/e*** 304 (38, M^+), 195 (100), 146 (8); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OS}_2$ (M) 304.0956, trouvée 304.0951 (+1.4 ppm).

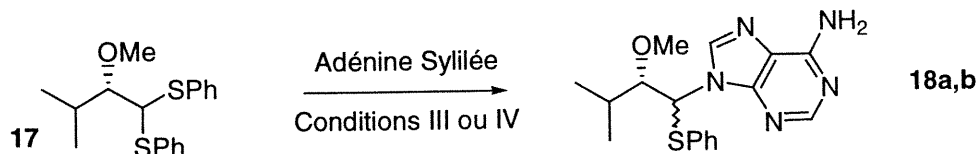
(±) 2-Methoxy-3-methyl-1,1-bis-phenylsulfanyl-butane (17) (MG-0085-081-B)



Le composé **17** a été obtenu selon la procédure générale I, à partir de **16**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (hexanes : AcOEt, 95 : 5), le produit attendu **17** a été obtenu sous forme d'huile incolore (51%).

R_f 0.47 (Hexanes : AcOEt, 90 : 10); Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}_2$; MM : 318.50 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.13-2.27 (m, 1H), 3.17 (d, $J=2.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.60 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.22-7.47 (m, 10H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 18.67, 19.89, 31.84, 62.08, 63.53, 89.20, 127.43, 127.66, 128.94, 129.04, 132.10, 132.52, 135.20, 135.33 ppm; **IR (film)** ν_{max} . 3058, 2960, 2872, 2828, 2360, 2339, 1950, 1880, 1582, 1476, 1440, 1385, 1363, 1333, 1304, 1268, 1157, 1097, 1025 cm^{-1} ; **SM (EI) *m/e*** 318 (39, M^+), 209 (100), 210 (17), 182 (6); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}_2$ (M) 318.1112, trouvée 318.1111 (+0.4 ppm); **Anal.** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}_2$: C, 67.88; H, 6.96. trouvée : C, 67.81; H, 7.06.

(±) 9-(2-Methoxy-3-methyl-1-phenylsulfanyl-butyl)-9H-purin-6-ylamine (18) (MG-0112-103-C)

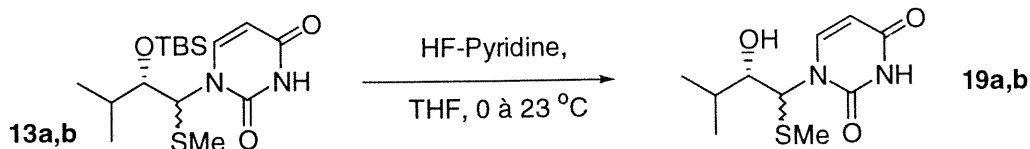


Les composés **18a** et **18b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **17**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN ^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **18a** / **18b** (5 / 1) a été obtenu sous forme de solide jaune pâle (30%, Pf : 203 °C).

18a (\pm) (**1S**, **2R**) R_f 0.25 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$; MM : 343.45 g/mol; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.92 (m, 1H), 3.05 (bs, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.55 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 6.32 (bs, 2H), 7.11-7.29 (m, 5H), 8.50 (s, 1H) ppm; **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 17.41, 18.95, 30.72, 61.27, 70.33, 88.85, 129.75, 129.82, 134.23, 145.77, 151.33, 153.53 ppm; **IR** (KBr) ν_{max} . 3421, 3373, 3291, 3072, 2963, 2934, 2832, 1636, 1591, 1550, 1480, 1382, 1343, 1297, 1213, 1131, 1093 cm^{-1} ; **SM** (EI) m/e 343 (100, M^+), 334 (14), 333 (74), 234 (60); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ (M) 343.1467, trouvée 343.1451 (+4.8 ppm). **Anal.** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C, 59.45; H, 6.16; N, 20.39; S, 9.34. trouvée : C, 59.47; H, 6.25; N, 20.09; S, 9.36.

18b (\pm) (**1R**, **2R**) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 3H) ppm.

(\pm) **1-(2-Hydroxy-3-amino-1-methylsulfonyl-butyl-1H-pyrimidine-2,4-dione** (**19**)
(**MG-0112-57B**)

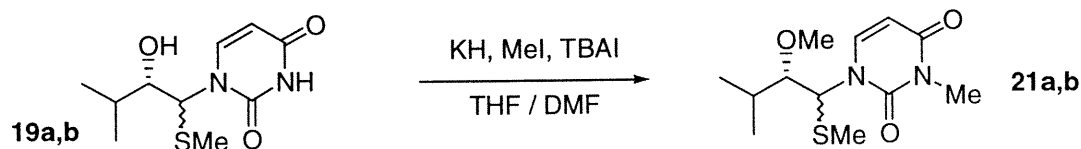


Les composés **19a** et **19b** ont été obtenus selon la procédure générale V, à partir de **13a** et **13b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **19a** / **19b** a été obtenu sous forme de solide blanc (64%, Pf : 83 °C).

19a (\pm) (**1S**, **2R**): R_f 0.17 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$; MM : 244.31 g/mol; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 3.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (dd, $J = 1.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (bs, 1H) ppm;

19b (\pm) (**1R**, **2R**): **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (s, 3H), 5.99 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 3H) ppm;

(±) **1-(2-Methoxy-3-methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-3-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (21) (MG-0112-66-A)**

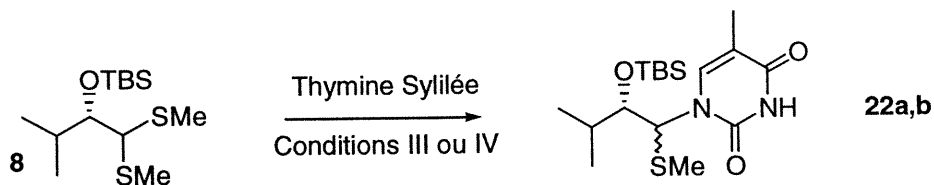


Les composés **21a** et **21b** ont été obtenus selon la procédure générale VI, à partir des composés **12a,b** et/ou **19a,b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CHCl_3 : MeOH, 96 : 4), un mélange inséparable des produits **21a** / **21b** a été obtenu.

21a (±) (**1S**, **2R**): R_f 0.54 (CHCl_3 : MeOH, 96 : 4); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$; MM : 286.14 g/mol; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 2.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) ppm; **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14.06, 18.88, 19.00, 28.01, 32.25, 61.71, 66.62, 89.61, 101.48, 139.88, 152.09, 162.83 ppm; **IR** (KBr) ν_{max} 3089, 2996, 2900, 2876, 2831, 1703, 1660, 1625, 1456, 1411, 1368, 1338, 1287, 1187, 1144, 1094 cm^{-1} ; **SM** (EI) m/e 286 (16, M), 240 (7), 186 (100), 87 (8); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) 286.1351, trouvée 286.1343 (+0.8 ppm).

21b (±) (**1R**, **2R**): **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) ppm;

1-(2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methyl-1-methylsulfanyl-butyl)-5-Methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (22) (MG-0095-033-A)



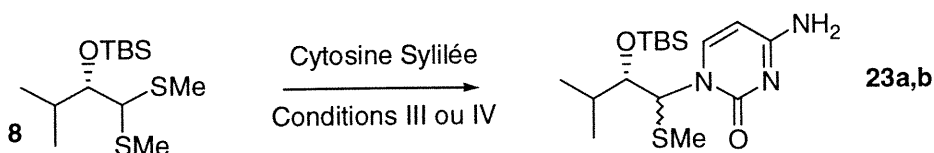
Les composés **22a** et **22b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **8**. Le ratio des produits a été déterminé par **RMN** ^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 :

MeOH, 95-98 : 2-5), un mélange inséparable des produits attendus **22a** / **22b** (>20 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (86%, Pf : 183 °C).

22a (\pm) (**1S**, **2R**): R_f 0.57 (MeOH: CH₂Cl₂, 5 : 95); Formule brute : C₁₇H₃₂N₂O₃SSi; MM : 372.60 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 1.8, 3.3Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.46 (bs, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -4.58, -3.22, 12.58, 13.68, 18.18, 18.34, 18.50, 25.94(3), 33.09, 66.36, 79.45, 110.64, 138.13, 151.20, 164.00 ppm; **IR** (KBr) ν_{\max} 3386, 3156, 3058, 2927, 2883, 2855, 2823, 1696, 1471, 1417, 1370, 1250, 1212, 1128, 1070 cm⁻¹; **SM** (FAB) 373 (29, MH), 325 (41), 247 (70), 189 (33), 73 (100); **SMHR** calculée pour C₁₇H₃₃N₂O₃SSi (MH) 373.1981, trouvée 373.1980 (-1.6 ppm).

22b (\pm) (**1R**, **2R**): **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.32 (bs, 1H) ppm;

4-Amino-1(2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-1-methylsulfonyl-butyl)-1H-pyrimidin-2-one (23) (MG-0095-040-B)



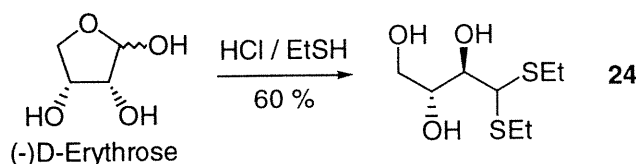
Les composés **23a** et **23b** ont été obtenus selon la procédure générale III ou IV, à partir de **8**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10), un mélange inséparable des produits attendus **23a** / **23b** (>20 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (55%, Pf : 209 °C).

23a (\pm) (**1S**, **2R**): R_f 0.40 (MeOH: CH₂Cl₂, 20 : 80); Formule brute : C₁₆H₃₁N₃O₂SSi; MM : 357.59 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ -0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 5.96 (d, J = 7.3Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.7Hz, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ -5.77, -4.42, 12.28, 17.36, 17.74, 17.84, 25.19(3), 32.68, 67.44, 78.64, 94.83,

143.48, 157.60, 165.84 ppm; **IR (KBr)** ν_{\max} 3674, 3441, 3346, 3277, 3236, 2957, 2931, 2860, 1654, 1599, 1495, 1263, 1174, 1090, 1039 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 357 (50, M), 247 (98), 226 (38), 134 (35), 112 (77), 73 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$ (MH) 358.1985, trouvée 358.2001 (-4.6 ppm).

23b (\pm) (1*R*, 2*R*): **RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)** δ 0.10 (s, 3H) 0.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.98 (bs, 1H), 5.92 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H) ppm;

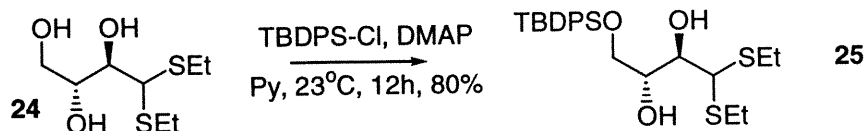
(-) (3*R*, 2*R*) 4,4-Bis-ethylsulfanyl-butane-1,2,3-triol (24) (MG-0112-043-B)



Le composé **24** a été obtenu selon la procédure générale VII à partir du D-Erythrose. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 92 : 8), le produit attendu **24** a été obtenu sous forme d'huile jaune très pâle (58%). $[\alpha]_D^{25}$: -16.0 ($c=1.10$, MeOH).

R_f 0.16 (CH_2Cl_2 : MeOH, 92.5 : 7.5); Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$; MM : 226.36 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.27 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.60-2.79 (m, 4H), 3.09 (bs, 1H), 3.33 (bs, 2H), 3.77-3.87 (m, 3H), 3.89-3.97 (bs, 1H), 4.11 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.54, 14.69, 25.23, 25.60, 54.93, 63.67, 72.03, 73.59 ppm; **IR (film)** ν_{\max} 3475, 2966, 2872, 1452, 1378, 1266, 1082 cm^{-1} ; **SM (EI)** m/e 226 (16, M^+), 165 (24), 135 (100), 104 (23); **SMHR** calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (M) 226.0697, trouvée 226.0701 (-0.4 ppm). **Anal.** Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$: C, 42.45; H, 8.02. Trouvée : C, 42.33; H, 8.22.

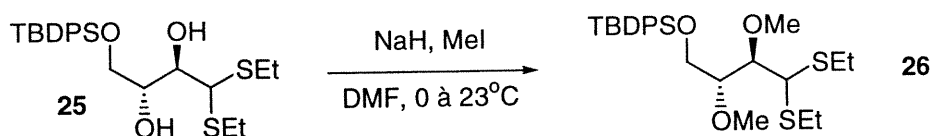
(-) (2*R*, 3*R*) 4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,1-bis-ethylsulfanyl-butane-2,3-diol (25) (MG-0112-022-B)



À une solution de 4,4-Bis-ethylsulfanyl-butane-1,2,3-triol **24** (231 mg, 1.02 mmol, 1.0 équiv) dans la pyridine (5 mL), sous atmosphère d'azote à température ambiante, est ajouté successivement une quantité catalytique de DMAP (24 mg, 0.2 mmol, 0.2 équiv) et le TBDPS-Cl (290 μ L, 1.1 mmol, 1.1 équiv). L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit constatée par CCM. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et co-éaporé deux fois dans le toluène avant d'être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 80 : 20), le produit attendu est obtenu sous forme de gel incolore (80%).

R_f 0.37 (Hexanes : AcOEt, 80 : 20); $[\alpha]_D^{25}$: -12.7 ($c=0.97$, CH_2Cl_2); Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$; MM : 464.76 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.08 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 2.58-2.77 (m, 4H), 3.80-3.97 (m, 4H), 4.23 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.49 (m, 6H), 7.64-7.73 (m, 4H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.60, 14.74, 19.32, 25.66, 25.86, 26.92(3), 54.58, 64.98, 71.59, 73.50, 127.87(6), 129.96, 132.88, 135.56(2), 135.60(2) ppm; **IR (film)** ν_{max} . 3466, 3071, 2960, 2859, 1962, 1892, 1826, 1589, 1468, 1389, 1264, 1115 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 464 (30, M), 241 (65), 221 (100), 199 (32), 163 (24), 135 (83); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ (M-H) 463.1797, trouvée 463.1784 (+2.8 ppm). **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: C, 62.02; H, 7.81. Trouvée : C, 62.24; H, 7.95.

(-) (2R, 3R) (4,4-Bis-ethylsulfanyl-2,3-dimethoxy-butoxy)-tert-butyl-diphenyl-silane (26) (MG-0112-032-A)

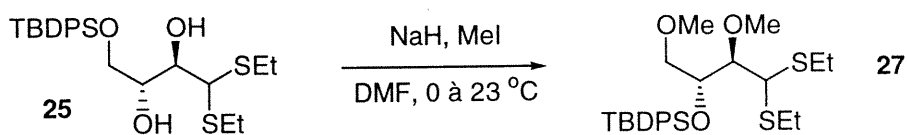


Le composé **26** a été préparé selon la procédure générale VIII à partir de **25**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 98 : 2), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (49%).

R_f 0.50 (Hexanes : AcOEt, 93 : 7); Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$; MM : 492.81 g/mol; $[\alpha]_D^{25}$: -6.9 (0.98, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.07 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.63-2.81 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.60 (s, 3H),

3.82 (dd, $J = 2.9, 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 2.2, 11.4\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 7.69-7.75 (m, 4H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.63, 14.71, 19.34, 25.18, 26.10, 26.91(3), 53.54, 57.80, 61.02, 61.37, 81.83, 83.25, 127.64(2), 127.72(2), 129.68(2), 133.37, 133.66, 135.66(2), 135.85(2) ppm; **IR (film)** ν_{max} 3071, 3049, 2960, 2859, 1826, 1589, 1459, 1428, 1265, 1119 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 491 (50, M-H), 213 (33), 197 (27), 151 (32), 135 (100); **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: C, 63.37; H, 8.18. Trouvée : C, 63.52; H, 8.44.

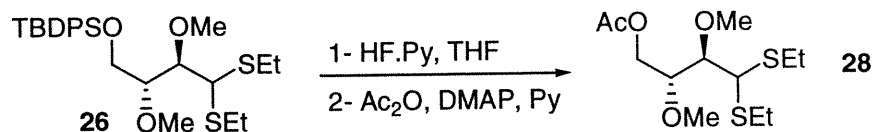
(1*R*, 2*R*) (3,3-Bis-ethylsulfanyl-2-methoxy-1-methoxymethyl-propoxy)-*tert*-butyl-diphenyl-silane (27) (MG-0112-032-B)



Le composé **27** a été obtenu selon la procédure générale VIII à partir du composé **25**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 98 : 2), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (23%).

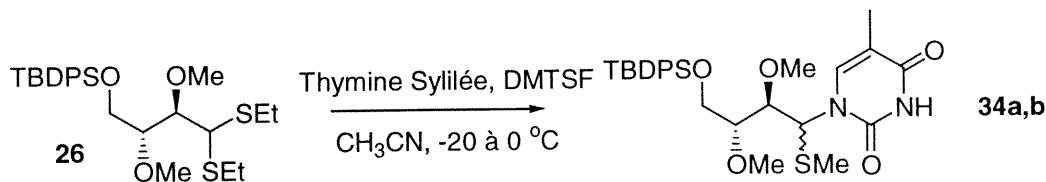
R_f 0.48 (Hexanes : AcOEt, 93 : 7); Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$; MM : 492.81 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.04 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 3.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 7.69-7.75 (m, 4H) ppm;

(1*R*, 2*R*) (4,4-bis-ethylsulfanyl-2,3-dimethoxy-butyl ester (28) (MG-0112-031)



R_f 0.43 (Hexanes : AcOEt, 80 : 20); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$; MM : 296.45 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.63-2.81 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 2.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.64-

1-(4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,3-dimethoxy-1-methylsulfanyl-butyl)-5-methyl-1-*H*-pyrimidine-2,4-dione (34) (MG-0112-035-B)



Les composés **34a** et **34b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **26**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 60 : 40), un mélange inséparable des produits **34a** / **34b** (2.5 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (22%, Pf : 167 °C).

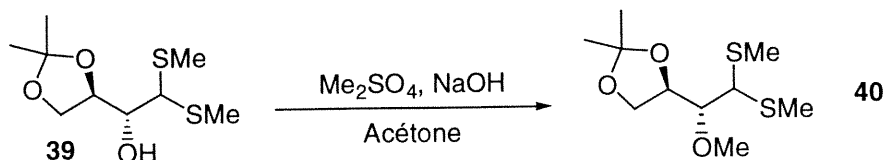
34a (1S, 2R, 3R): R_f 0.24 (Hexanes: AcOEt, 60 : 40); Formule brute : C₂₈H₃₈N₂O₅SSi; MM : 542.76 g/mol; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H), 1.97 (d, J= 1.1Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.29 (td, J= 2.9, 8.8Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.70 (dd, J= 2.6, 8.8Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 2.9, 11.4Hz, 1H), 3.89 (dd, J= 2.2, 9.5Hz, 1H), 6.02 (d, J= 2.9Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 6H), 7.66-7.72 (m, 4H), 7.82 (d, J= 1.1Hz, 1H), 8.19 (s, 1H) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.59, 14.29, 19.29, 26.89, 57.86, 60.60, 60.80, 64.42, 82.00, 82.35, 110.50, 127.66, 127.75, 129.76, 132.97, 133.48, 135.61, 135.89, 138.23, 150.73, 163.41, 165.85 ppm; SM (FAB) 543 (21, MH), 485 (49), 465 (14), 313 (16), 255 (18), 213 (51), 183 (65), 154 (87), 135 (84), 108 (100); SMHR calculée pour C₂₈H₃₉N₂O₅SSi (MH) 543.2349 trouvée 543.2339 (+1.9 ppm).

34b (1R, 2R, 3R): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H), 1.93 (d, J= 1.1Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.84 (dd, J= 2.9, 11.4Hz, 1H), 6.14 (d, J= 2.9Hz, 1H), 8.10 (s, 1H) ppm.

Le mode opératoire pour la préparation et les données correspondants à la caractérisation des composés **36** et **37** ont déjà été rapportés⁴⁵.

Le mode opératoire pour la préparation et les données correspondants à la caractérisation des composés **38** et **39** ont déjà été rapportés.⁴⁶

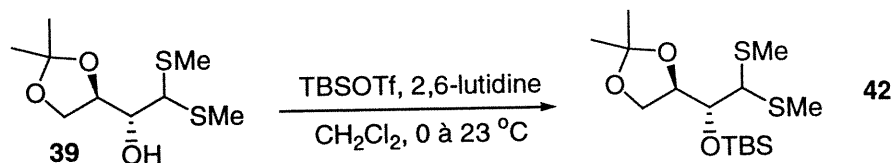
(1*R*, 2*R*) 4'-(1-Methoxy-2,2-bis-methylsulfanyl-ethyl)-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolane (40) (MG-0112-061-B)



À une solution du composé **39** (1.31 g, 5.48 mmol, 1.0 équiv) dans l'acétone HPLC (7.5 mL) refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement une solution aqueuse de NaOH 50% (16.4 mmol, 3.0 équiv) et le Me₂SO₄ (1.6 mL, 16.4 mmol, 3.0 équiv). La température est ensuite remontée lentement à 23 °C et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit observée par ccm. On ajoute alors une solution aqueuse saturée d'ammoniac, pour détruire l'excès de Me₂SO₄. Le milieu réactionnel est ensuite extrait cinq fois avec du chloroforme. Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 80 : 20), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (54%).

R_f 0.48 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); [α]_D²⁵ : 28.7 (c=1.01, CH₂Cl₂); Formule brute : C₁₀H₂₀O₃S₂; MM : 252.40 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 2.9, 7.0Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.9Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.5, 8.4Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 6.2, 8.4Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 6.1Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 14.46, 15.07, 25.25, 26.78, 56.94, 61.25, 66.30, 76.18, 85.59, 109.07 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2985, 2919, 2830, 1439, 1374, 1255, 1156, 1076 cm⁻¹; **SM (EI) *m/e*** 252 (31, M⁺), 220 (20), 205 (17), 173 (17), 107 (100), 101 (14); **SMHR** calculé pour C₁₀H₂₀O₃S₂ 252.0854 (M), trouvé 252.0855 (-0.2 ppm).

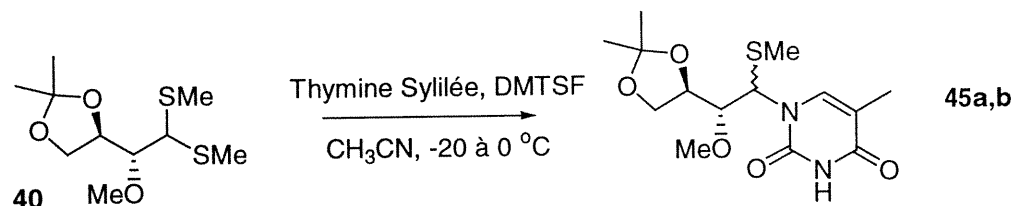
(1*R*, 2*R*) *tert*-Butyl-(1-(2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-2,2-bis-methylsulfanyl-ethoxy)-dimethyl-silane (42) (MG-0112-064-A)



Le composé **42** a été obtenu selon la procédure générale II, à partir de **39**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 95 : 5), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (68%).

R_f 0.43 (Hexanes : AcOEt, 90 : 10); $[\alpha]_D^{25}$: 27.7 ($c=0.99$, CH_2Cl_2); Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$; MM : 352.63 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 0.12 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J = 5.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J = 1.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J = 6.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.31 (q, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** -4.47, -3.66, 15.08, 16.12, 18.38, 25.13, 26.02(3), 26.74, 59.42, 66.67, 76.71, 76.92, 108.77 ppm; **IR (film)** ν_{max} . 2984, 2857, 1470, 1437, 1371, 1256, 1129, 1074 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 352 (20, M^+), 295 (93), 245 (24), 237 (100), 147 (66), 101 (7); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ 352.1562 (M), trouvée 352.1576 (-3.8 ppm). **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: C, 51.09; H, 9.15. Trouvée : C, 50.95; H, 9.55.

1-(2'-(2'',2''-Dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-2'-methoxy-1'-methylsulfanyl-ethyl)-5'-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (45) (MG-0112-063-B)



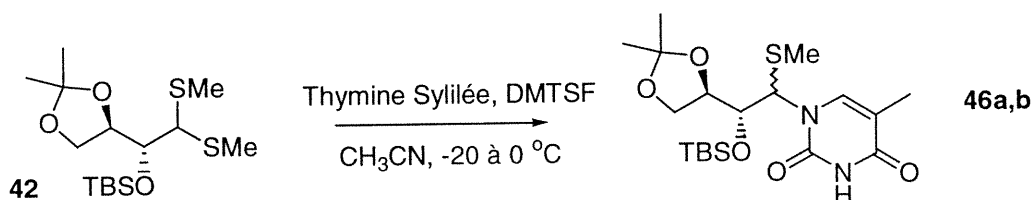
Les composés **45a** et **45b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **40**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN ^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CHCl_3 : MeOH, 96 : 4), un mélange inséparable des produits **45a** / **45b** (2.5 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (81%, Pf : 63 °C).

45a (1'S, 2'R, 3'R): R_f 0.32 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$; MM : 330.40 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.34 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.50 (dd, $J = 3.3, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.49 (dd, $J = 4.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.88 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.61, 14.48, 25.20, 26.75, 60.92, 63.90, 66.39, 76.19, 84.29, 109.58, 110.81, 137.75, 151.20, 163.82 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} . 3200, 3072, 2987, 2932,

2894, 2833, 1699, 1458, 1372, 1262, 1100 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 330 (15, M^+), 282 (18), 251 (75), 225 (87), 205 (27), 185 (100), 183 (53), 101 (27); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M) 330.1249 trouvée 330.1245 (+1.3 ppm).

45b (1'R, 2'R, 3'R): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (dd, $J = 2.9, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J = 6.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J = 6.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H) ppm; ; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.70, 14.16, 25.05, 26.48, 62.07, 62.51, 65.29, 79.99, 83.83, 109.27, 138.44 ppm.

1-(2'-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2''-(2'',2''-Dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-1'-methylsulfonyl-ethyl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (46) (MG-0112-065-B)

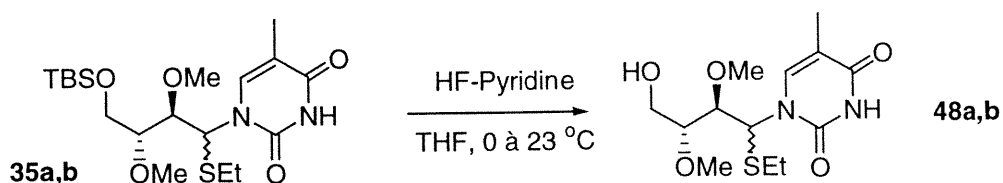


Les composés **46a** et **46b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **42**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN ^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 98 : 2), un mélange inséparable des produits **46a** / **46b** (3.0 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (80%).

46a (1'S, 2'R, 3'R) R_f 0.39 (CHCl_3 : MeOH, 96 : 4); Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$; MM : 430.64 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ -0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 5.9, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 9.59 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ -4.38, -3.38, 12.57, 14.38, 18.19, 25.19, 25.83, 26.54, 66.44, 67.28, 75.25, 77.07, 109.36, 110.09, 138.50, 151.35, 164.01 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3188, 3064, 2991, 2931, 2858, 1703, 1468, 1383, 1265, 1148 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 431 (51, MH), 373 (44), 315 (19), 283 (100), 247 (44), 225 (37), 147 (56), 127 (60); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ (MH) 431.2036 trouvée 431.2021 (+3.4 ppm).

46b (1'R, 2'R, 3'R) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 1.1Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.2, 7.7Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 2.2, 4.8Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.6Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.1Hz), 9.51 (bs, 1H) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -4.04, -3.98, 14.08, 18.33, 24.82, 25.99, 26.30, 63.50, 65.03, 75.48, 76.58, 108.85, 110.32, 139.00, 151.45, 163.88 ppm;

1-(1'-Ethylsulfanyl-4'-hydroxy-2',3'-dimethoxy-butyl)-5-methyl-1-*H*-pyrimidine-2,4-dione (48) (MG-0112-117-B)



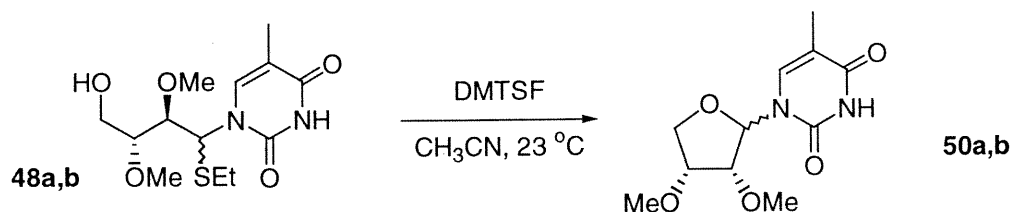
Les composés **48a** et **48b** ont été obtenus selon la procédure générale V, à partir de **35a** et **35b**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits **48a** / **48b** (3.0 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (75%).

48a (1'S, 2'R, 3'R): R_f 0.20 (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5); Formule brute : C₁₃H₂₂N₂O₅S; MM : 318.39 g/mol; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, *J* = 7.3Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.26 (bs, 1H), 2.50 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 2.2, 9.2Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 2.6, 12.5Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.23 (s, 1H) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.57, 14.63, 25.13, 57.40, 57.99, 61.02, 61.90, 81.43, 82.02, 110.59, 138.31, 150.95, 164.07 ppm; IR (film) ν_{max} 3455, 3198, 3067, 2965, 2930, 2833, 1694, 1463, 1372, 1261, 1210, 1105, 1062 cm⁻¹; SM (EI) *m/e* 318 (47, M⁺), 257 (71), 256 (100), 242 (16), 200 (31), 199 (44), 192 (11) ; SMHR calculée pour C₁₃H₂₂N₂O₅S (M) 318.1249 trouvée 318.1243 (+1.9 ppm).

48b (1'R, 2'R, 3'R): NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (s, 3H), 2.27 (bs, 1H), 2.58 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 2.9, 8.1Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 3.3, 12.1Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H) ppm;

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12.74, 25.31, 57.48, 58.47, 60.06, 61.65, 80.37, 82.46, 110.65, 139.17, 151.40, 164.07 ppm.

1-(3',4'-Dimethoxy-tetrahydro-furan-2'-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (50)
(MG-0112-123-A)

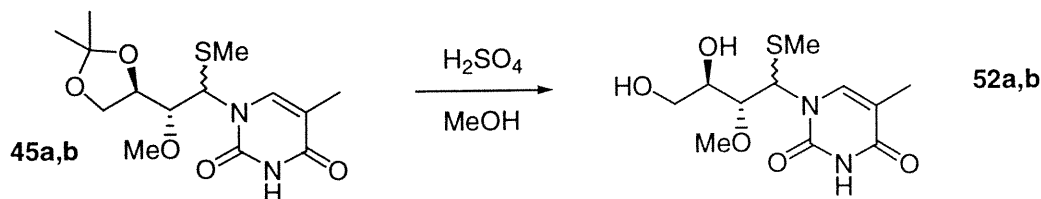


Les composés **50a** et **50b** ont été obtenus selon la procédure générale IX à partir de **48a** et **48b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits **50a** / **50b** (2.5 / 1) a été obtenu sous forme de solide blanc (95%, Pf 159 °C).

50a (2'R, 3'R, 4'R): R_f 0.31 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$; MM : 256.26 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.93 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.33 (dd, $J = 4.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.56, 57.90, 58.48, 70.99, 77.98, 81.82, 92.02, 110.93, 137.09, 150.15, 163.98 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3196, 3072, 2951, 2929, 2837, 1705, 1684, 1471, 1396, 1369, 1266, 1216, 1142, 1070 cm^{-1} ; **SM (EI)**; m/e 256 (63, M^+), 196 (100), 131 (14), 102 (39), 71 (55) **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (M) 256.1059 trouvée 256.1054 (+2.1 ppm).

50b (2'S, 3'R, 4'R): **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.91 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 4.0, 10.3\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J = 3.3, 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.97 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.72, 58.15, 59.86, 78.33, 79.93, 83.30, 109.52, 138.20, 150.95 ppm.

1-(2'-Methoxy-3',4'-dihydroxy-1'-methylsulfanyl-butyl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (52) (MG-0112-106-C 52a et MG-0112-106-B 52b)

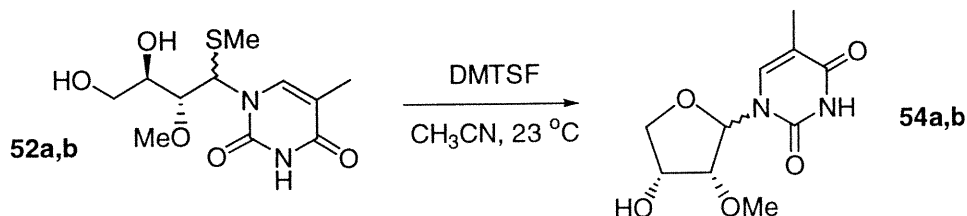


Les composés **52a** et **52b** ont été obtenus selon la procédure générale X à partir de **45a** et **45b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 98 : 2), un mélange séparable des produits **52a** / **52b** (2.5 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (72%).

52a (1'S, 2'R, 3'R): R_f 0.11 (MeOH : CH₂Cl₂, 5 : 95); [α]²⁵_D : 179.5 (c=1.12, CH₂Cl₂);
Formule brute : C₁₁H₁₈N₂O₅S; MM : 290.34 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.97 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.26 (bs, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.75-3.92 (m, 3H), 6.02 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.44 (bs, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.58, 14.32, 60.82, 62.88, 64.83, 72.10, 83.45, 111.17, 137.90, 152.93, 163.93 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3390, 3201, 3051, 2924, 2853, 1683, 1465, 1259, 1099 cm⁻¹; **SM (EI) m/e** 290 (9, M⁺), 243 (27), 228 (100), 185 (67), 104 (45) **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₈N₂O₅S (M) 290.0936 trouvée 290.0940 (-1.3 ppm).

52b (1'S, 2'R, 3'R): R_f 0.15 (MeOH : CH₂Cl₂, 5 : 95); [α]²⁵_D : - 189.4 (0.52, MeOH);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.05 (bs, 2H), 3.26 (dd, J = 3.3, 8.8Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 4.0, 12.1Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 1.5, 9.2Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 2.6, 12.1Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.32 (bs, 1H) ppm;
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.69, 14.57, 61.78, 62.27, 63.53, 71.22, 82.95, 111.39, 138.82, 153.29, 164.01 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3451, 3069, 2987, 2836, 1702, 1468, 1433, 1380, 1261, 1098 cm⁻¹; **SM (EI) m/e** 290 (17, M⁺), 243 (36), 228 (100), 185 (62), 104 (74) **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₈N₂O₅S (M) 290.0936 trouvée 290.0941 (-1.7 ppm).

1-(4'-Hydroxy-3'-methoxy-tetrahydro-furan-2'-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (54) (MG-0112-113-A 54a et MG-0112-112-A 54b)

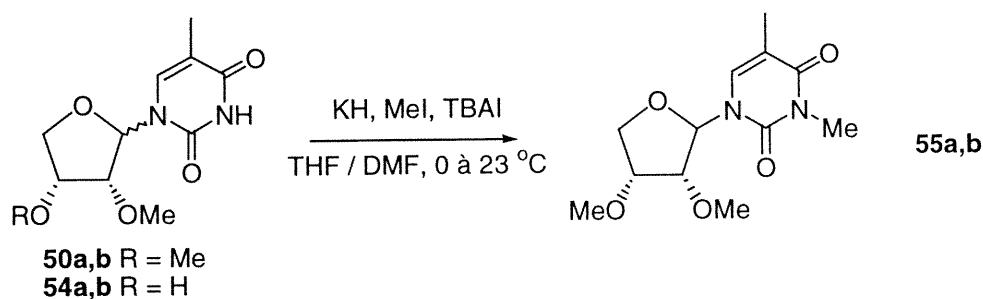


Les composés **54a** et **54b** ont été obtenus selon la procédure générale IX à partir de **52a** et **52b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5), les produits **54a** et **54b** ont été obtenus sous forme d'huile incolore très visqueuse (95%).

54a (2'R, 3'R, 4'R): R_f 0.40 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); [α]²⁵_D : - 35.7 (c=0.44, MeOH); Formule brute : C₁₀H₁₄N₂O₅; MM : 242.23 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.94 (s, 3H), 2.73 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.95 (dd, *J* = 3.7, 8.8Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.1Hz, 1H), 8.66 (bs, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.29, 58.81, 69.15, 74.17, 83.28, 90.82, 111.18, 136.42, 150.10, 163.71 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3447, 3219, 3065, 2954, 2833, 1695, 1476, 1390, 1266, 1212, 1129, 1070 cm⁻¹; **SM (EI)**; *m/e* 242 (98, M⁺), 217 (18), 162 (19), 146 (26), 116 (100), 88 (82); **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₄N₂O₅ (M) 242.0903 trouvée 242.0906 (-1.3 ppm).

54b (2'S, 3'R, 4'R): R_f 0.39 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); [α]²⁵_D : - 24.7 (c=0.74, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** 1.93 (d, *J* = 1.1Hz, 3H), 2.61 (bs, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.88-3.93 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 5.1, 5.9Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.2, 10.3Hz, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.2Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.1Hz, 1H), 8.55 (bs, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.61, 33.61, 60.23, 69.08, 72.19, 80.66, 83.82, 109.57, 137.34, 150.62, 163.88 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3421, 3208, 3072, 2940, 2834, 1687, 1472, 1407, 1275, 1138 cm⁻¹; **SM (EI)**; *m/e* 242 (100, M⁺), 155 (10), 116 (69), 88 (53), 71 (7); **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₄N₂O₅ (M) 242.0903 trouvée 242.0906 (-1.1 ppm).

1-(3',4'-Dimethoxy-tetrahydro-furan-2'-yl)-3,5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (55)
(MG-0112-086-A)

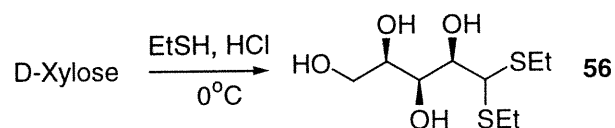


Les composés **55a** et **55b** ont été obtenus selon la procédure générale VI, à partir des composé **50a,b** et/ou **54a,b**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits **55a** et **55b** a été obtenus sous forme de solide blanc.

55a (2'R, 3'R, 4'R): R_f 0.53 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); Formule brute : C₁₂H₁₈N₂O₅; MM : 270.28 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.95 (d, *J* = 1.1Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 4.8, 9.2Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 4.4Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 5.1, 9.2Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.1Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 13.36, 27.74, 57.95, 58.45, 70.92, 77.96, 81.70, 92.58, 110.03, 134.70, 150.80, 163.63 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2998, 2958, 2931, 2828, 1704, 1681, 1646, 1465, 1296, 1096 cm⁻¹; **SM (EI); *m/e*** 270 (81, M⁺), 210 (100), 185 (15), 142 (17), 102 (50), 71 (41); **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₈N₂O₅ (M) 270.1216 trouvée 270.1221 (-1.9 ppm).

55b (2'S, 3'R, 4'R): **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.93 (d, *J* = 1.1Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 4.4, 9.9Hz, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.9Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.1Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 13.50, 27.88, 58.14, 58.87, 69.09, 78.41, 79.86, 84.12, 108.59, 135.85 ppm.

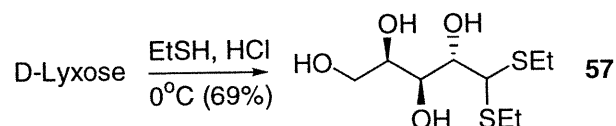
(-) (2*R*, 3*S*, 4*R*) 5,5-Bis-ethylsulfanyl-pentane-1,2,3,4-tetraol (**56**) (MG-0104-074-B)



Le composé **56** a été obtenu selon la procédure générale VII à partir du D-Xylose. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10), le produit attendu a été recristallisé dans l'AcOEt et obtenu sous forme de solide blanc cristallin (63%, Pf : 63 °C).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); [α]²⁵_D : - 30.8 (c=1.25, H₂O). Formule brute : C₉H₂₀O₄S₂; MM : 256.38 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ 1.26 (t, *J* = 7.3Hz, 6H), 2.62-2.81 (m, 4H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.2, 11.4Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 4.8, 11.4Hz, 1H), 3.74 (qd, *J* = 1.5, 5.9Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 3.7, 7.0Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 3.8Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.0Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD)** δ 14.85, 14.93, 25.68, 25.79, 55.66, 64.30, 72.16, 74.47, 75.38 ppm; **IR (KBr)** ν_{max}. 3378, 2963, 2928, 2870, 1466, 1420, 1274, 1200, 1121, 1040 cm⁻¹; **SM (FAB) *m/z*** 257 (29, MH⁺), 235 (5), 177 (7), 135 (100), 104 (43); **SMHR** calculée pour C₉H₂₁O₄S₂ (MH) 257.0881, trouvée 257.0881 (-0.2 ppm).

(+) (2*R*, 3*S*, 4*S*) 5,5-Bis-ethylsulfanyl-pentane-1,2,3,4-tetraol (**57**) (MG-0104-075-B)

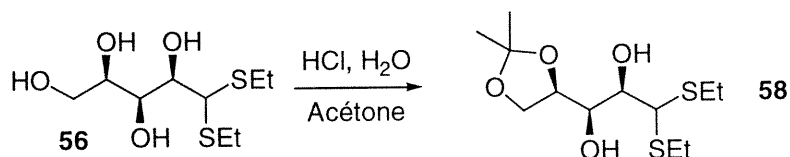


Le composé **57** a été obtenu selon la procédure générale VII à partir du D-lyxose. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10), le produit attendu a été recristallisé dans l'AcOEt et obtenu sous forme de solide blanc cristallin (69%, Pf : 105 °C).

R_f 0.21 (CH₂Cl₂ : MeOH, 90 : 10); [α]²⁵_D : 41.4 (c=0.95, H₂O); Formule brute : C₉H₂₀O₄S₂; MM : 256.38 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ 1.26 (t, *J* = 7.3Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.7Hz, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 1.1,

9.2Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 1.4, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J = 1.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD)** δ 15.10(2), 26.28, 26.52, 55.95, 65.03, 71.54, 72.11, 75.19 ppm; **IR (CH_2Cl_2)** ν_{max} 3555, 2926, 2875, 1753, 1447, 1378, 1080 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 256 (41, M^+), 195 (10), 177 (28), 137 (44), 135 (100), 133 (34), 104 (11); **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ (M) 256.0803, trouvée 256.0802 (+0.5 ppm).

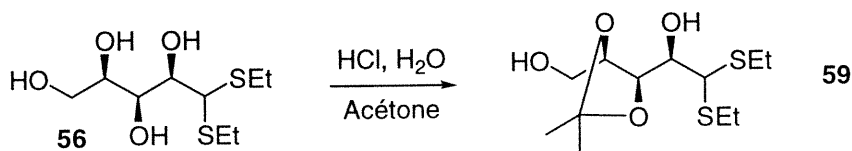
(-) (1*S*, 2*R*, 5'*R*) 1-(2',2'-Diméthyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-3,3-bis-éthylsulfanylpropane-1,2-diol (**58**) (MG-0104-076-B)



À une solution de **56** (1.06 g, 1.2 mmol, 1.0 équiv) dans l'acétone (300 mL) à température ambiante, est ajouté une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré (50 μL). L'agitation est maintenue à température ambiante durant 1.5 h. Par la suite, le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée d'ammoniac (jusqu'à pH = 8) puis concentré sous pression réduite. Le brut récupéré est co-éaporé 2 fois avec du toluène puis re-dilué dans du chloroforme. Les sels présents sont éliminés par filtration. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 70 : 30), le produit attendu est obtenu sous forme de solide blanc (56%, Pf : 79°C).

R_f 0.44 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: - 3.5 ($c=0.97$, MeOH); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$; MM : 296.45 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)** δ 1.29 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.62-2.87 (m, 4H), 3.51 (dd, $J = 1.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J = 1.1, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J = 1.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CHCl_3)** δ 14.49, 14.57, 23.97, 25.52, 25.71, 26.50, 55.24, 66.12, 70.29, 72.96, 76.76, 109.82 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3551, 3048, 2929, 2875, 1444, 1375, 1290, 1100, 1069 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 296 (46, M), 281 (17), 235 (48), 177 (100), 135 (73), 105 (25); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{S}_2$ (MH) 297.1194, trouvée 297.1183 (+3.8 ppm).

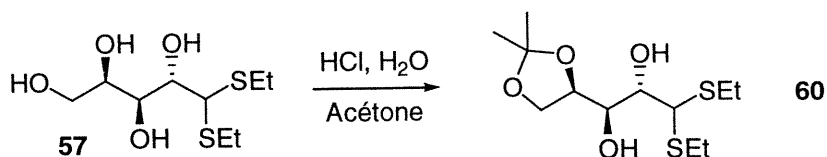
(+) (1*S*, 2*R*, 5'*R*) 2,2-Bis-ethylsulfanyl-1-(5'-hydroxymethyl-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-ethanol (**59**) (MG-0104-046-C)



Le composé **59** a été obtenu selon la procédure générale XI à partir de **56**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 70 : 30), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (51%).

R_f 0.38 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); $[\alpha]_D^{25}$: 51.4 ($c=1.08$, CH_2Cl_2); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$; MM : 296.45 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.28 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 4H), 3.57 (dd, $J = 1.8, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.68 (dd, $J = 4.0, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J = 3.7, 12.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 1.8, 8.4\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.50, 14.52, 24.33, 25.52, 26.85, 27.31, 55.88, 62.92, 70.80, 76.42, 77.87, 109.65 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} . 3428, 3350, 2981, 2930, 2871, 1455, 1382, 1251, 1213, 1162, 1079 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 296 (13, M), 281 (8), 235 (18), 177 (49), 159 (8), 131 (100), 117 (10); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$ (M-H) 295.1038, trouvée 295.1027 (+3.7 ppm).

(-) (1*S*, 2*S*, 5'*R*) 1-(2',2'-Dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-3,3-bis-ethylsulfanylpropane-1,2-diol (**60**) (MG-0104-77-B)

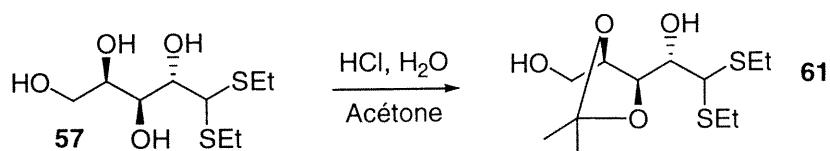


Le composé **60** a été obtenu selon la procédure générale XI à partir de **57**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 70 : 30), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile jaune très pâle (32%)

R_f 0.22 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$; MM : 296.45 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.29 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.39 (s,

3H), 1.45 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.66 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.74 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 7.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J = 6.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (td, $J = 3.3, 6.7\text{Hz}$, 1H) ppm;

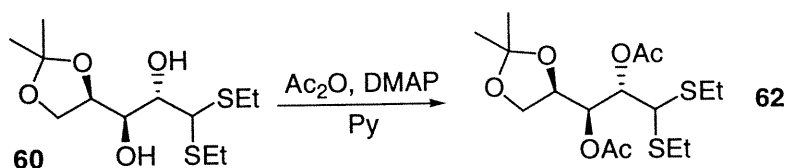
(+) (1*S*, 2*S*, 5'*R*) 1-(2',2'-Dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-3,3-bis-ethylsulfanylpropane-1,2-diol (61) (MG-0104-106-C)



Le composé **61** a été obtenu selon la procédure générale XI à partir de **57**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 70 : 30), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile jaune très pâle (53%).

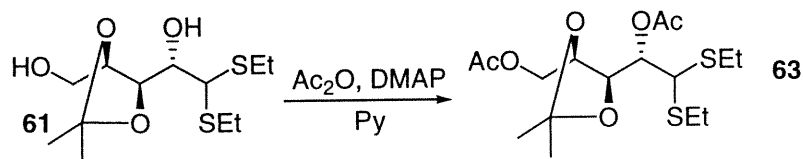
R_f 0.16 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); $[\alpha]_D^{25}$: 17.9 ($c=0.95$, MeOH). Formule brute : $C_{12}H_{24}O_4S_2$; MM : 296.45 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.29 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 4H), 2.92 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.88 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.47, 14.77, 25.77, 26.17, 26.97(2), 54.70, 63.19, 75.18, 78.22, 80.73, 109.31 ppm; **IR (KBr) ν_{max}** 3456, 2968, 2873, 1710, 1453, 1379, 1259, 1164, 1082 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 296 (21, M^+), 235 (10), 217 (28), 177 (62), 161 (12), 135 (100), 131 (35); **SMHR** calculée pour $C_{12}H_{24}O_4S_2$ (M) 296.1116, trouvée 296.1124 (-2.8 ppm).

(1*S*, 2*S*, 5'*R*) Acetic acid 2-acetoxy-1-(bis-ethylsulfanyl-methyl)-2-(2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl)-ethylester (62) (MG-0104-079)



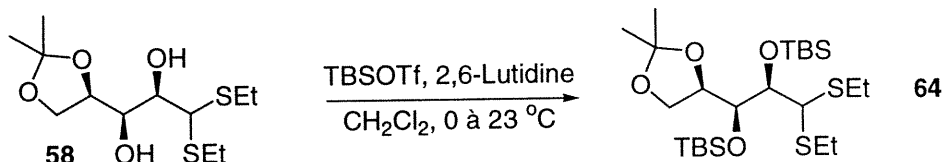
R_f 0.44 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); Formule brute : $C_{16}H_{28}O_6S_2$; MM : 380.52 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.25 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.61-2.76 (m, 4H), 3.83 (dd, $J = 5.9, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 5.39 (dd, $J = 3.7, 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.44 (dd, $J = 3.3, 7.3\text{Hz}$, 1H) ppm.

(1*S*, 2*S*, 5'*R*) Acetic acid 5'-(1-acetoxy-2,2-bis-ethylsulfanyl-ethyl)-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan-4'-yl-methylester (63) (MG-0104-078)



R_f 0.39 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); Formule brute : $C_{16}H_{28}O_6S_2$; MM : 380.52 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.61-2.79 (m, 4H), 3.93 (dd, $J = 7.0, 11.7$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.16 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 2.2, 12.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 3.3, 8.1$ Hz, 1H) ppm.

(-) (1*S*, 2*R*, 5'*R*) 4'-(1,2-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-bis-ethylsulfanyl-propyl)-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolane (64) (MG-0095-107-A)

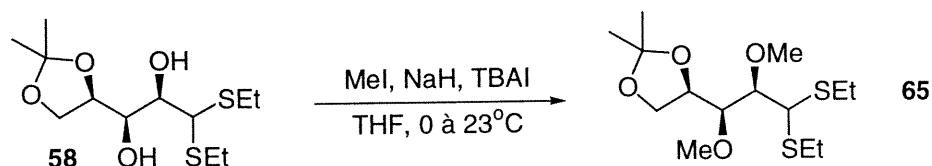


Le composé **64** a été obtenu selon la procédure générale II, à partir de **58**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 95 : 5), le produit attendu a été obtenu sous forme d'huile incolore (96%).

R_f 0.38 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); $[\alpha]_D^{25}$: - 44.5 ($c=1.10, CH_2Cl_2$); Formule brute : $C_{24}H_{52}O_4S_2Si_2$; MM : 524.97 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.08 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.53 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.61-2.80 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 1.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ - 4.60, -4.41, -4.19, -3.94, 14.42, 14.68, 18.27, 18.32, 25.54, 25.74, 25.96(6), 26.43, 26.90, 51.81, 66.81, 76.72, 77.36, 79.29, 107.79 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2930, 2859, 2710, 1469, 1367, 1259, 1120 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 523 (19, M-H), 467 (14), 405 (35), 361 (18),

245 (92), 187 (100), 171 (33), 161 (55), 135 (75), 101 (97); **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{51}O_4S_2Si_2$ (M-H) 523.2767, trouvée 523.2747 (+3.9 ppm).

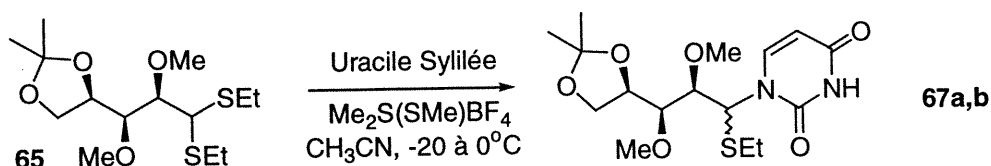
(-) (1*S*, 2*R*, 5'*R*) 4'-(3,3-Bis-ethylsulfanyl-1,2-dimethoxy-propyl)-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolane (65) (MG-0104-061-B)



Le composé **65** a été préparé selon la procédure générale VIII à partir de **58**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 90 : 10), le produit attendu a été obtenu sous forme d'huile incolore (98%).

R_f 0.47 (Hexanes : AcOEt, 80 : 20); $[\alpha]_D^{25}$: - 7.3 ($c=1.01$, CH_2Cl_2); Formule brute : $C_{14}H_{28}O_4S_2$; MM : 324.50 g/mol; **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.61-2.80 (m, 4H), 3.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 4.34 (qd, $J = 1.1, 6.2$ Hz, 1H) ppm; **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.44, 14.55, 25.35, 25.48, 25.61, 26.57, 52.10, 60.71, 60.85, 65.85, 76.57, 81.83, 84.94, 109.02 ppm; **IR** (film) ν_{max} 2990, 2922, 2829, 1453, 1376, 1266, 1163 cm^{-1} ; **SM** (EI) m/e 324 (25, M^+), 205 (14), 191 (100), 135 (45); **SMHR** calculée pour $C_{14}H_{28}O_4S_2$ (M) 324.1429, trouvée 324.1431 (-0.7 ppm).

1-(3'-(2'',2''-Dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4'-yl)-1'-ethylsulfanyl-2',3'-dimethoxy-propyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (67) (MG-0104-68-C)



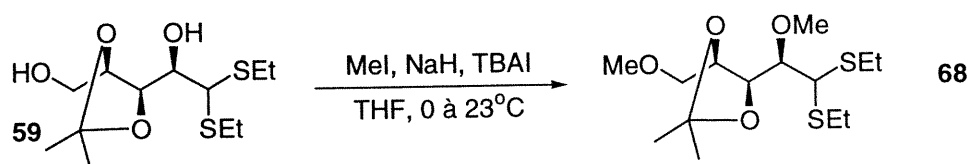
Les composés **67a** et **67b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **65**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN 1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 :

MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits produits **67a** et **67b** a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (27%).

67a (1'S, 2'R, 3'S, 4'R): R_f 0.20 (Hexanes : AcOEt, 40 : 60); Formule brute : $C_{16}H_{26}N_2O_6S$; MM : 374.45 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.51 (qd, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 2H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 2.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 5.94 (bs, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.97 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.43, 25.21, 25.43, 26.37, 60.74, 61.01, 65.43, 75.41, 81.47, 84.10, 102.04, 109.25, 142.71, 150.78, 152.94, 163.50 ppm; **IR (KBr) ν_{max}** 3200, 3059, 2985, 2934, 2832, 1685, 1624, 1456, 1375, 1072 cm^{-1} ; **SM (FAB+)**; 375 (13, M^+), 317 (12), 255 (28), 205 (100), 185 (20), 145 (41), 101 (55), 69 (76); **SMHR** calculée pour $C_{16}H_{27}N_2O_6S$ (MH) 375.1590 trouvée 375.1601 (-2.9 ppm).

67b (1'R, 2'R, 3'S, 4'R): **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 5.41-5.47 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H) ppm.

(-) (**1R, 4'S, 5'R**) 4'-(2,2-Bis-ethylsulfanyl-1-methoxy-ethyl)-5'-methoxymethyl-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan (**68**) (MG-0104-059-B)

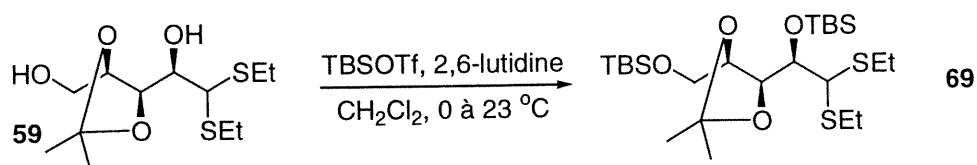


Le composé **68** a été préparé selon la procédure générale VIII à partir de **59**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 90 : 10), le composé **68** a été obtenu sous forme d'huile incolore (70%).

R_f 0.37 (Hexanes : EtOAc, 80 : 20); $[\alpha]_D^{25}$: - 4.9 (c=1.00, MeOH); Formule brute: $C_{14}H_{28}O_4S_2$; MM: 324.14 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.62-2.82 (m, 4H), 3.39 (dd, $J = 4.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H),

4.29 (dd, $J = 3.7, 8.1\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 14.31, 14.59, 25.31, 25.53, 26.91, 27.14, 52.84, 59.51, 61.35, 73.85, 76.03, 79.16, 84.17, 109.37 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2982, 2929, 2830, 1740, 1453, 1375, 1252, 1129 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 324 (31, M^+), 292 (53), 263 (10), 231 (46), 199 (88), 174 (21), 157 (100), 135 (45); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2$ (M) 324.1429, trouvée 324.1418 (+3.3 ppm).

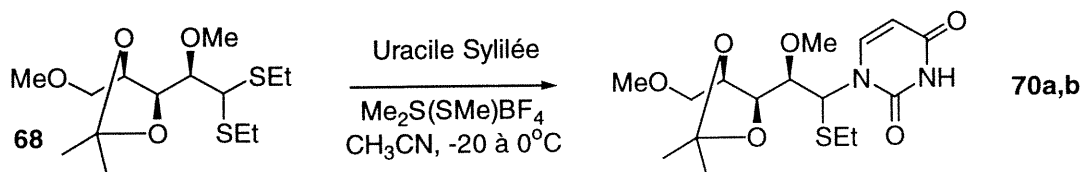
(+) (1*R*, 4'*S*, 5'*R*) 4'-(1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-2,2-bis-ethylsulfanyl-ethyl)-5'-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2',2'-dimethyl-(1,3)dioxolane (69) (MG-0104-054-A)



Le composé **69** a été obtenu selon la procédure générale II, à partir de **59**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 95 : 5), le composé **69** a été obtenu sous forme d'huile incolore (96%).

R_f 0.33 (Hexanes : EtOAc, 95 : 5); $[\alpha]_D^{25}$: + 0.7 (0.95, CH_2Cl_2); Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$; MM : 524.97 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), , 2.72 (qd, $J = 2.2, 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.74 (dd, $J = 4.8, 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J = 3.7, 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.19 (dd, $J = 4.8, 7.7\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ - 5.22, -5.20, -4.34, -4.09, 14.37, 14.53, 18.53(2), 25.34, 26.05(3), 26.10(3), 26.26, 27.18, 27.36, 53.81, 64.26, 77.05, 78.26, 78.99, 108.64 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2930, 2857, 2710, 1468, 1376, 1256, 1134 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 525 (35, M), 509 (47), 467 (25), 347 (23), 245 (82), 161 (56), 135 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$ (M-H) 523.2767, trouvée 523.2753 (+2.7 ppm).

1-(1'-Ethylsulfanyl-2'-methoxy-2'-(5''-methoxymethyl-2'',2''-dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-ethyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (70) (MG-0104-037-C)

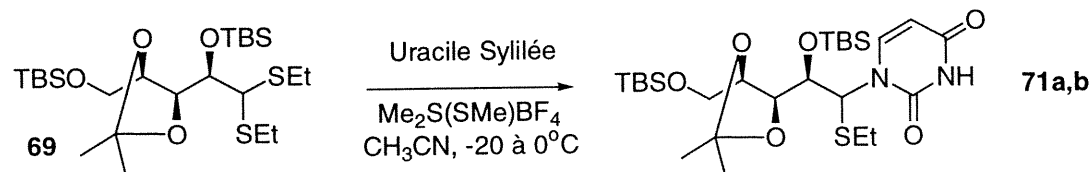


Les composés **70a** et **70b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **68**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **70a** / **70b** (7 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (78%).

70a (1'S, 2'R, 4''S, 5''R): R_f 0.19 (EtOAc-Hexanes, 60 : 40); Formule brute : C₁₆H₂₆N₂O₆S; MM : 374.45 g/mol; **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.23 (t, *J* = 7.3Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 2.50 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 9.19 (s, 1H) ppm; **RMN¹³C (100 MHz, CD₃OD)** δ 14.05, 24.92, 26.78, 26.84, 58.82, 60.39, 73.36, 76.85, 80.21, 85.07, 101.74, 109.19, 127.22, 142.11, 151.35, 163.62 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3464, 3222, 3061, 2986, 2931, 2834, 1695, 1454, 1377, 1260, 1161, 1086 cm⁻¹; **SM (FAB+) *m/z*** 375 (17, MH⁺), 342 (100), 310 (11), 281 (79), 249 (61), 229 (11), 189 (14), 157 (31), 145 (11); **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₇N₂O₆S (MH) 375.1590 trouvée 375.1589 (+0.1 ppm).

70b (1'R, 2'R, 4''S, 5''R): **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.28 (t, *J* = 7.3Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.72 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.98 (s, 1H) ppm; **RMN¹³C (100 MHz, CD₃OD)** δ 53.06, 73.54, 101.84, 109.11 ppm.

1-(2'-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2'-(5''-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2'',2''-dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-1'-ethylsulfanyl-ethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (71) (MG-0104-049-C)

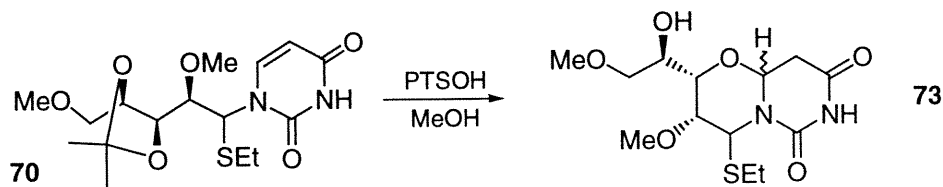


Les composés **71a** et **71b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **69**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 70 : 30), un mélange inséparable des produits attendus **71a** / **71b** (12 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (73%).

71a (1'S, 2'R, 4''S, 5''R): R_f 0.19 (Hexanes : AcOEt, 70 : 30); Formule brute : $C_{26}H_{50}N_2O_6SSi_2$; MM : 574.92 g/mol; RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 3.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 3.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 2.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 7.98 (bs, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) ppm; RMN¹³C (100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.32, -5.25, -4.51, -3.35, 14.23, 18.38, 18.47, 24.98, 25.98(3), 26.06(3), 26.90, 27.12, 63.36, 64.02, 76.75, 77.77, 78.09, 101.49, 108.99, 143.11, 151.03, 163.90 ppm; IR (KBr) ν_{max} 3200, 3059, 2957, 2931, 2886, 2858, 1696, 1626, 1463, 1379, 1257, 1245, 1136, 1081 cm^{-1} ; SM (FAB) 575 (11, MH), 517 (25), 347 (26), 245 (100), 211 (30), 187 (82), 186 (75), 142 (38); SMHR calculée pour $C_{26}H_{51}N_2O_6SSi_2$ (MH) 575.3007 trouvée 575.3028 (-3.7 ppm).

71b (1'S, 2'R, 4''S, 5''R): RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68 (dd, $J = 2.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, 7.7Hz, 1H) ppm.

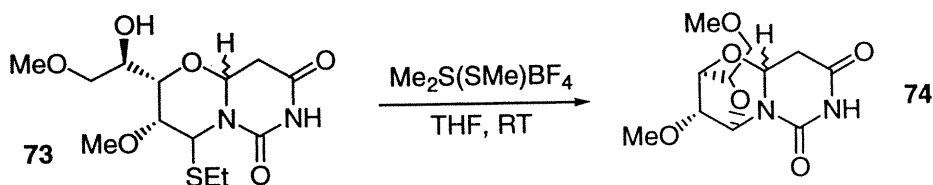
4-Ethylsulfanyl-2-(1-hydroxy-2-methoxy-ethyl)-3-methoxy-tetrahydro-pyrimido(6,1-b)(1,3)oxazine-6,8-dione (73) (MG-0104-043-B)



À une solution de **70** (90 mg, 0.24 mmol, 1.0 équiv) dans le MeOH (10 mL) à température ambiante, on ajoute une quantité l'acide paratoluène sulfonique (7 mg, 0.05 mmol, 0.2 équiv). L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à ce que la disparition complète du produit de départ soit constatée par CCM. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par l'ajout d'un excès de Et₃N (0.25 mL) et concentré sous pression réduite. Le brut récupéré est finalement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (MeOH : CH₂Cl₂, 5 : 95) (76%). N.B. La stéréochimie exacte du composé **73** n'a pas été assignée.

73 R_f 0.26 (MeOH : CH₂Cl₂, 5 : 95); Formule brute : C₁₃H₂₂N₂O₆S; MM : 334.39 g/mol; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, *J* = 7.3Hz, 3H), 2.59-2.79 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 3H), 3.36-3.52 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.55 (dd, *J* = 3.3, 5.9Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 13.85, 24.77, 34.85, 56.11, 56.24, 58.15, 69.69, 72.71, 76.46, 76.55, 78.28, 152.80, 168.60 ppm; **IR** (KBr) ν_{max} 3443, 2932, 2828, 1695, 1626, 1468, 1390, 1205, 1102 cm⁻¹; **SM** (EI) *m/e* 334 (14, M), 302 (78), 273 (100), 228 (31), 149 (32); **SMHR** calculée pour C₁₃H₂₂N₂O₆S (M) 334.1199 trouvée 334.1198 (+0.1 ppm).

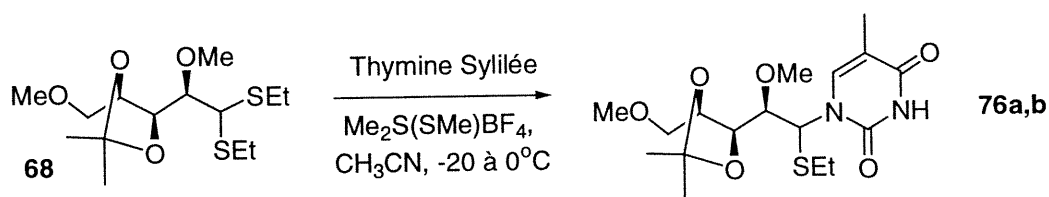
12-Methoxy-10-methoxymethyl-8,11-diaza-tricyclo(7.2.1.0^{2,7})dodecane-3,5-dione (74) (MG-0104-046-AA)



Le composé **74** a été obtenu selon la procédure générale IX à partir de **73**.

74 R_f 0.28 (MeOH : CH₂Cl₂, 5 : 95); Formule brute : C₁₁H₁₆N₂O₆; MM : 272.25 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 2.60 (dd, $J = 10.3, 16.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 4.8, 16.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 6.2, 9.9$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 7.0, 9.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.28 (td, $J = 2.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 4.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.54 (bs, 1H) ppm;

1-(1-Ethylsulfanyl-2-methoxy-2-(5''-methoxymethyl-2'',2''-dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-ethyl-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (76) (MG-0104-064-C)



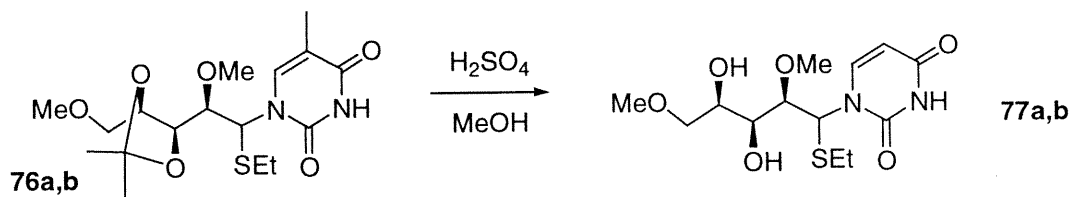
Les composés **76a** et **76b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **68**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN¹H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 40 : 60), un mélange inséparable des produits attendus **76a** / **76b** (7 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (82%).

76a (1'S, 2'R, 4''S, 5''R): R_f 0.24 (Hexanes : AcOEt, 40 : 40); Formule brute : C₁₇H₂₈N₂O₆S; MM : 388.48 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.49 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.83 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 9.45 (s, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.51, 14.30, 26.91(2), 27.03, 59.45(2), 61.00, 73.51, 76.48, 79.21, 84.63, 109.68, 110.33, 138.32, 151.20, 164.53 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3520, 3196, 3066, 2984, 2931, 2832, 1711, 1464, 1375, 1262, 1211, 1132, 1103 cm⁻¹; **SM (EI) m/e** 388 (46, M⁺), 356 (100), 295 (79), 263 (51), 199 (13), 174 (22), 157 (34), 114 (10); **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₈N₂O₆S (M) 388.1668 trouvée 388.1683 (-3.8 ppm).

76b (1'R, 2'R, 4''S, 5''R): **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.37 (s, 3H), 6.04 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 9.22 (s, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ

12.59, 25.27, 26.54, 26.87, 59.52, 61.04, 73.65, 75.35, 76.37, 79.72, 109.64, 152.93, 164.50 ppm.

1-(1'-Ethylsulfanyl-3',4'-dihydroxy-2',5'-dimethoxy-pentyl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (77) (MG-0112-107-B)

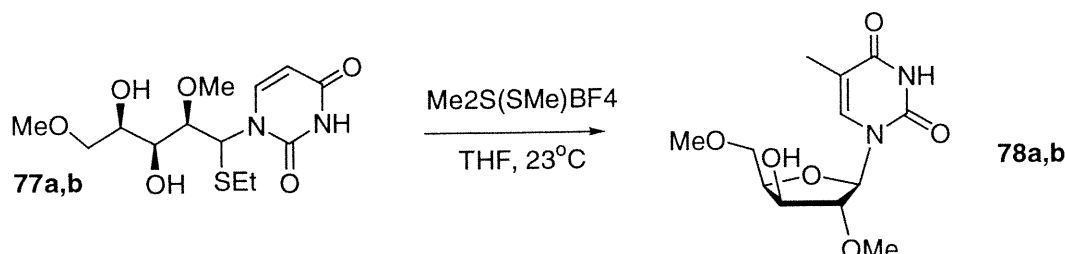


Les composés **77a** et **77b** ont été obtenus selon la procédure générale X à partir de **76a** et **76b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **77a** / **77b** (7 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (72%).

77a (1'S, 2'R, 3'S, 4'R): R_f 0.15 (MeOH : CH_2Cl_2 , 5 : 95); Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$; MM : 348.42 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.21 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.44 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.93 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.67, 14.48, 25.17, 59.21(2), 61.62, 69.59, 73.45, 75.10, 84.69, 111.09, 138.01, 151.78, 164.06 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3427, 3207, 3065, 2977, 2929, 2830, 1690, 1464, 1384, 1266, 1208, 1117, 1058 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 348 (10, M^+), 287 (35), 242 (100), 200 (17), 199 (24), 149 (88), 118 (19); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (M) 348.1355, trouvée 348.1356 (-0.2 ppm).

77b (1'R, 2'R, 3'S, 4'R): **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.24 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.01 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.81, 14.60, 50.83, 59.27, 61.06, 74.72, 84.46, 111.27 ppm

1-(4'-Hydroxy-3'-methoxy-5'-methoxymethyl-tetrahydro-furan-2'-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (78) (MG-0104-070-A & MG-0112-110-Mix)

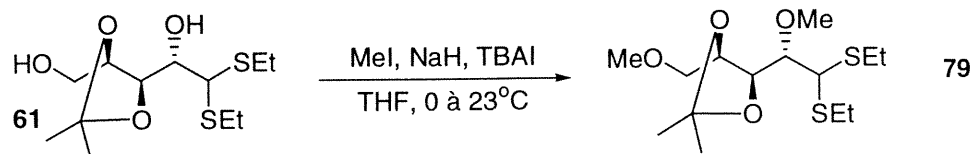


Les composés **78a** et **78b** ont été obtenus selon la procédure générale IX à partir de **77a** et **77b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 60 : 40), le produit minoritaire **78a** a été obtenu sous forme de solide blanc (Pf : 158 °C). Un mélange enrichi du produit minoritaire a également été récupéré, sous forme d'huile incolore très visqueuse (94%).

78a (2'R, 3'R, 4'R, 5'R): R_f 0.50 (MeOH : CH₂Cl₂, 10 : 90); $[\alpha]_D^{25}$: - 2.9 (c=0.45, MeOH); Formule brute : C₁₂H₁₈N₂O₆; MM : 286.28 g/mol; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.90 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.87 (bs, 1H), 3.88 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 3.3, 11.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.09 (bs, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.67, 58.12, 29.72, 71.26, 75.20, 80.38, 90.09, 90.70, 110.47, 137.64, 150.32, 163.87 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3450, 3167, 3061, 2937, 2880, 2831, 1714, 1468, 1405, 1382, 1305, 1136 cm⁻¹; **SM (EI)**; *m/e* 286 (100, M⁺), 160 (76), 132 (19), 115 (23), 87 (57) **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₈N₂O₆ (M) 286.1165, trouvée 286.1168 (-1.1 ppm).

78b (2'S, 3'R, 4'R, 5'R): R_f 0.47 (MeOH : CH₂Cl₂, 10 : 90); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 1.91 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 58.89, 59.88, 71.38, 75.27, 79.60, 85.08, 85.15, 137.48 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3417, 3203, 3065, 2933, 2829, 1695, 1470, 1266, 1198, 1105 cm⁻¹; **SM (EI)** *m/e* 286 (100, M⁺), 160 (67), 132 (20), 115 (23), 87 (40); **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₈N₂O₆ (M) 286.1165, trouvée 286.1168 (-1.3 ppm).

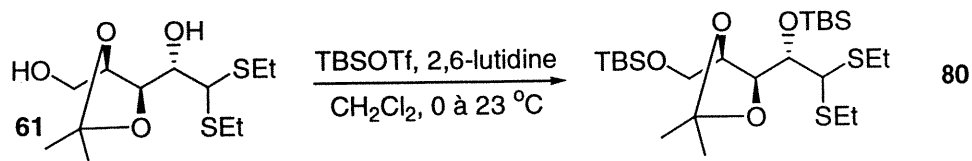
(+) (1S, 2S, 5'R) 4'-(2,2-Bis-ethylsulfanyl-1-methoxy-ethyl)-5'-methoxymethyl-2',2'-dimethyl-(1',3')dioxolan (79) (MG-0104-116-A)



Le composé **79** a été préparé selon la procédure générale VIII à partir de **61**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 80 : 20), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (79%).

R_f 0.37 (Hexanes : AcOEt, 75 : 25); Formule brute : $C_{14}H_{28}O_4S_2$; MM : 324.50 g/mol; $[\alpha]_D^{25}$: 13.8 ($c=1.00$, CH_2Cl_2); **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.23 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.61-2.76 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 7.7, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 2.2, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.93 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (td, $J = 2.2, 7.7\text{Hz}$, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 14.46, 14.53, 25.62, 26.28, 27.05, 27.21, 53.71, 59.37, 61.41, 74.53, 76.71, 79.24, 86.86, 109.68 ppm; **IR (film)** ν_{max} . 2975, 2922, 2830, 1452, 1375, 1251, 1162, 1133 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 324 (13, M^+), 263 (33), 231 (7), 157 (8), 145 (100), 135 (57), 87 (18); **SMHR** calculée pour $C_{14}H_{27}O_4S_2$ (M-H) 323.1341, trouvée 323.1351 (+3.0 ppm). **Anal.** Calculée pour $C_{14}H_{28}O_4S_2$: C, 51.82; H, 8.70. trouvée : C, 51.45; H, 9.08.

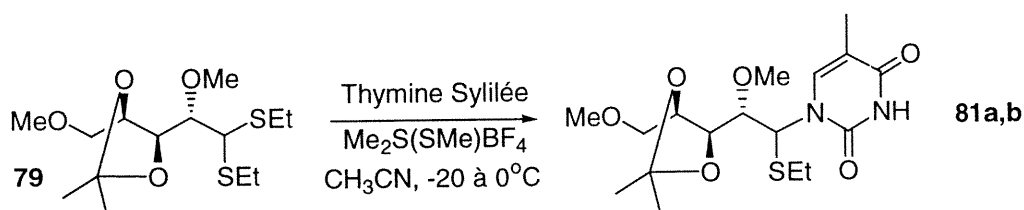
(+) (1S, 4'S, 5'R) 4'-(1-(tert-Butyl-dimethyl-silanoxy)-2,2-bis-ethylsulfanyl-ethyl)-5'-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2',2'-dimethyl-(1,3)dioxolane (80) (MG-0104-115-A)



Le composé **80** a été obtenu selon la procédure générale II, à partir de **61**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes : AcOEt, 98 : 2), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (92%).

R_f 0.31 (Hexanes : AcOEt, 95 : 5); Formule brute : $C_{24}H_{52}O_4S_2Si_2$; MM : 524.97 g/mol; $[\alpha]^{25}_D$: 27.6 ($c=1.03$, CH_2Cl_2). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), , 2.62-2.72 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 5.1, 11.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 2.6, 11.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.05, (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 6.2, 7.7$ Hz, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ -5.28, -5.24, -3.98, -3.47, 14.50, 14.65, 18.53, 25.93, 26.01(3), 26.19(3), 26.52, 27.42, 27.82, 55.32, 64.73, 77.11, 77.25, 77.99, 80.57, 109.53 ppm; **IR (film)** ν_{max} 2929, 2858, 1468, 1378, 1257, 1165, 1102 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 523 (24, M-H), 467 (11), 409 (13), 347 (12), 245 (76), 187 (70), 161 (51), 135 (100); **SMHR** calculé pour $C_{24}H_{51}O_4S_2Si_2$ (M-H) 523.2767, trouvé 523.2753 (+2.7 ppm).

1-(1-Ethylsulfanyl-2-methoxy-2-(5''-methoxymethyl-2'',2''-dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-ethyl-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (81) (MG-0104-085-B)



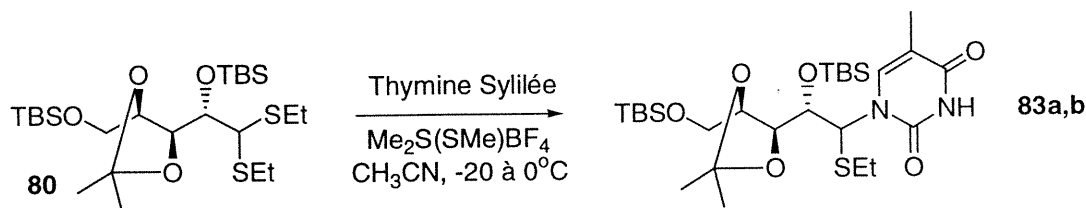
Les composés **81a** et **81b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **79**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN 1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), un mélange inséparable des produits attendus **81a** / **81b** (7 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (70%).

81a (1'R, 2'S, 4''S, 5''R): R_f 0.12 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $C_{17}H_{28}N_2O_6S$; MM : 388.48 g/mol; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.47-2.58 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.43-3.62 (m, 3H), 4.17 (td, $J = 2.6, 7.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 12.63, 14.52, 25.89, 26.98, 27.01, 59.46, 60.73, 61.98, 74.07, 76.68, 79.54, 86.03, 110.28, 110.66, 138.20,

151.09, 163.91 ppm; **IR (film)** ν_{\max} 3192, 3065, 2984, 2930, 2833, 1695, 1456, 1374, 1260, 1210, 1101 cm^{-1} ; **SM (EI)** m/e 388 (44, M^+), 356 (81), 295 (100), 263 (66), 199 (21), 174 (28), 157 (59), 145 (16); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (M) 388.1668 trouvée 388.1671 (-0.7 ppm).

81b (1'S, 2'S, 4''S, 5''R): **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.26 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.04 (bs, 1H), 7.68 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.70, 25.47, 26.86, 27.11, 61.34, 77.26, 78.34, 109.94, 110.35, 138.68, 151.16 ppm.

1-(2'-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2'-(5''-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2'',2''-dimethyl-(1'',3'')dioxolan-4''-yl)-1'-ethylsulfanyl-ethyl)-5-méthyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (83) (MG-0112-095-B (83a), MG-0112-095-BC (83b))



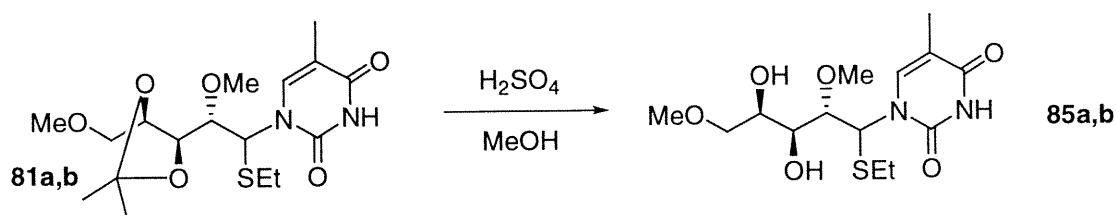
Les composés **83a** et **83b** ont été obtenus selon la procédure générale IV, à partir de **79**. Le ratio des produits a été déterminé par RMN^1H à partir du résidu brut obtenu de la réaction. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 98 : 2), un mélange inséparable des produits attendus **83a** / **83b** (5 / 1) a été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (73%).

83a (1'R, 2'S, 4''S, 5''R): R_f 0.37 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}_2$; MM : 588.95 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 2.46 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.65 (dd, $J = 2.9, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J = 2.2, 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.09 (m, 3H), 5.92 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H) 8.78 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ -5.33, -5.34, -4.55, -3.42, 12.57, 14.48, 18.06, 18.35, 25.71, 25.87, 25.93, 27.11, 27.42, 63.82, 64.71, 76.58, 76.72, 80.21, 109.89, 110.00, 138.97, 151.04, 163.64 ppm; **IR (KBr)** ν_{\max} 3193,

3064, 2930, 2859, 1672, 1472, 1387, 1265, 1141, 1094 cm^{-1} ; **SM (FAB)** 589 (9, M), 575 (39), 517 (38), 459 (29), 283 (48), 245 (100), 187 (71), 115 (58).

83b (1'S, 2'S, 4''S, 5''R): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47-2.56 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H) ppm.

1-(1'-Ethylsulfanyl-3',4'-dihydroxy-2',5'-dimethoxy-pentyl)-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (85) (MG-0112-109-C (85a) et MG-0112-109-B (85b))



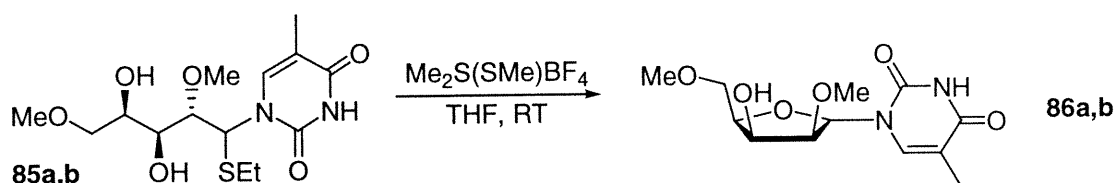
Les composés **85a** et **85b** ont été obtenus selon la procédure générale X à partir de **81a** et **81b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), les produits attendus **85a** et **85b** ont été obtenu sous forme d'huile incolore très visqueuse (65%).

85a (1'R, 2'S, 3'S, 4'R): R_f 0.47 (CH_2Cl_2 : MeOH, 90 : 10); $[\alpha]_D^{25}$: 127.6 ($c=0.21$, CH_2Cl_2); Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$; MM : 348.42 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.25 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.53 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (bs, 1H), 3.53-3.80 (m, 5H), 3.97 (bs, 1H), 6.17 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (bs, 1H), 9.63 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.55, 14.61, 25.54, 59.28, 60.98, 62.41, 68.14, 72.44, 75.63, 83.91, 110.80, 138.42, 151.13, 164.10 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3429, 3201, 3047, 2982, 2931, 2835, 1680, 1464, 1262, 1101 cm^{-1} ; **SM (EI) m/e** 348 (27, M^+), 287 (35), 242 (87), 199 (63), 182 (30), 149 (100), 118 (59), 87 (20); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (M) 348.1355, trouvée 348.1359 (-1.1 ppm).

85b (1'S, 2'S, 3'S, 4'R): R_f 0.49 (CH_2Cl_2 : MeOH, 90 : 10); $[\alpha]_D^{25}$: - 221.0 ($c=0.61$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.27 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.95 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.67 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.79 (dd, $J = 1.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (bs, 2H), 6.07 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 9.16

(bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.74, 14.50, 25.61, 59.24, 60.78, 61.87, 68.01, 70.55, 74.96, 83.26, 111.06, 139.29, 152.41, 163.73 ppm; **IR (film)** ν_{max} 3412, 3206, 3065, 2978, 2929, 2834, 1698, 1456, 1247, 1101 cm^{-1} ; **SM (EI)** m/e 348 (17, M^+), 287 (24), 242 (100), 199 (24), 149 (73), 118 (20); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (M) 348.1355, trouvée 348.1354 (+0.2 ppm).

1-(4'-Hydroxy-3'-methoxy-5'-methoxymethyl-tetrahydro-furan-2'-yl)-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (86) (MG-0112-122-B (86a) & MG-0112-121-A (86b))



Les composés **86a** et **86b** ont été obtenus selon la procédure générale IX respectivement à partir des composés **85a** et **85b**. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5), les produits **86a** et **86b** ont été obtenus sous forme d'huile incolore très visqueuse dans des rendements de 91 et 86%.

86a (2'S, 3'S, 4'R, 5'R): R_f 0.10 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$; MM : 286.28 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.92 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H), 2.84 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 7.0, 10.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (dd, $J = 3.7, 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.35 (dd, $J = 5.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.47 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.33 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.49, 58.73, 59.53, 69.89, 71.47, 81.83, 83.61, 91.59, 111.22, 137.63, 150.27, 163.83 ppm; **IR (KBr)** ν_{max} 3446, 3215, 3064, 2987, 2933, 2826, 2361, 1695, 1470, 1282, 1066 cm^{-1} ; **SM (EI)**; m/e 286 (65, M^+), 160 (100), 132 (30), 115 (37), 87 (95); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (M) 286.1165, trouvée 286.1163 (+0.5 ppm).

86b (2'R, 3'S, 4'R, 5'R): R_f 0.10 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95 : 5); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: 32.4 ($c=0.34$, MeOH); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 1.92 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 2.80 (bs, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 6.6, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J = 4.4, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 6.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 12.69, 59.53, 59.91, 68.95,

70.47, 78.59, 80.85, 109.63, 137.78, 150.65, 163.81 ppm; **IR (film)** ν_{\max} 3447, 3201, 3068, 2930, 1687, 1472, 1275, 1109 cm^{-1} ; **SM (EI) *m/e*** 286 (100, M^+), 160 (61), 132 (16), 115 (19), 87 (47); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (M) 286.1165, trouvée 286.1169 (-1.4 ppm).

Bibliographie :

- (¹) (a) Mitsuya, H; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1911. (b) DeClercq, E. *Adv. Drug. Res.* **1987**, 20, 53. C (c) Declercq, E. *J. Antimicrob. Chemother. Suppl. A* **1989**, 23, 35. (d) Blackburn, G.M.; Gait, M.J. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, Eds.; IRL : New York, **1992**. (e) Mitsuya, H.; Yarochan, R.; Broder, S. *Science* **1990**, 249, 1533.
- (²) Aubertin, A.-M.; Kirn, A.; Obert, G. « Les molécules antivirales et leurs cibles » tiré de *Pharmacologie moléculaire : Mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments*, 2^E Ed. Landry, Y.; Gies, J.-P.; Arnette; Paris **1993**.
- (³) (a) Hennen, W.J.; Wong, C.H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4692. (b) Asakura, J.; Robins, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4928.
- (⁴) Gosselin, G.; Bergogne, M.C.; Derudder, J.; DeClercq E.; Imbach, J.L. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 982.
- (⁵) (a) Gao, H.; Mitra, A.K. *Synthesis*, **2000**, 329. (b) Shiragami, H.; Izawa, K. *et al. Nucleosides et Nucleotides*, **1995**, 14, 337.
- (⁶) Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; Kraus, J.L. *Abstracts of Papers, Fifth International Conference on AIDS, Montreal; Canada*, **1989**, Abstract no. T.C.01, p. 515.
- (⁷) Wilson, E.K. *C & EN*. **1996**, July 29, 42.
- (⁸) Coates, J.A.V.; Cammack, N.; Jenkinson, H.J.; Mutton, I.M.; Pearson, B.A.; Storer, R.; Cameron, J.M.; Penn, C.R. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1992**, 36, 202-205.
- (⁹) Liotta, D.C.; El-Kattan, A.; Hager, M.W.; Wilson, L.J., *Synthesis* **1995**, 1465.

-
- (¹⁰) (a) Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlentz, C., *Organic Reactions*, **2000**, 55, 1. (b) Lukevics, E.; Tablecka, A. *Nucleoside Synthesis Organosilicon Methods*; Horwood, E. Ed.; New York, 1991.
- (¹¹) Liotta, D.C.; Hager, M.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5117.
- (¹²) (a) Mukayama, T.; Katsurada, M.; Takashimata, T. *Chem. Lett.* **1991**, 985. (b) Vorbrüggen, H.; Kroilkiewicz, K.; Nennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1234. (c) Mukayama, T.; Katsurada, M.; Suda S. *Chem. Lett.* **1991**, 891. (d) Paulsen H.; Tietz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 128.
- (¹³) Kahne, D.; Walker, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6881.
- (¹⁴) Nicolaou, K.C.; Seitz, S.P.; Papahatjis, D.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430.
- (¹⁵) (a) Vorbrüggen, H.; Kroilkiewicz, K.; Nennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1234. (b) Ratcliffe, A.J.; Konradsson, P.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5665. (c) Walkup, R.D.; Mosher, M.D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8545.
- (¹⁶) (a) Nukada, T.; Berces, A.; Zgierski, M.Z.; Withfield, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13291. (b) Scott, R.W.; Fox, D.E.; Williams, D.K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8207.
- (¹⁷) Howell, H.G.; Brofuehrer, P.R.; Brundlage, S.P.; Benigdi, D.A.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 85.
- (¹⁸) (a) Wilson, L.J.; Hager, M.W.; El-Kattan, Y.A.; Liotta, D.C. *Synthesis* **1995**, 1465. (b) Diaz, Y.; El-Laghdach, A.; Matheu, M.I.; Castillon, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501.
- (¹⁹) Okauchi, T.; Kubota, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, 801.

-
- (²⁰) a) Xia, X.; Wang, J.; Hager, M.W.; Sisti, N.; Liotta, D.C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 1111. b) Jung, M.E.; Castro, C. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 807.
- (²¹) (a) Jung, M.E.; Castro, C. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 807. (b) Sujino, K.; Sugimara, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1883.
- (²²) Elkattan, Y.; Gosselin, G.; Imbach, J.L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, *10*, 1289.
- (²³) (a) Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghire, É.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4257. (b) Guindon, Y.; Denis, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 339.
- (²⁴) Résultats non publiés, Rapport Post-Doctoral, I. Thumin, **1998**.
- (²⁵) Preuve de structure : Rayon X du diastéréoisomère minoritaire *anti* voir ref. 14.
- (²⁶) Branalt, J.; Kvarnström, I.; Niklasson, G.; Svensson, S.C.T.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 1783.
- (²⁷) Trost, B.; Murayama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6529.
- (²⁸) Mori, I. ; Bartlett, P.A. ; Heathcock C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966.
- (²⁹) a) Mori, I. ; Bartlett, P.A. ; Heathcock C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7199. b) Lodge, E.P.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819.
- (³⁰) a) Cherest M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. b) Fleisher, J.M.; Gushurst, A.J.; Jorgensen, W.L. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 490.
- (³¹) Kita, Y. et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 109.
- (³²) Robins, J.M.; Zou, R.; Guo, Z.; Wnuk, F. *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 9207.
- (³³) Résultats non publiés, D. Chapdeleine et Y.Guindon **2001**.

-
- (³⁴) Bernardi, R.; Fuganti, C.; Grasselli, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4021.
- (³⁵) Benesh, R.E.; Benesh, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 1666.
- (³⁶) Kim, J.K.; Pau, J.K.; Caserio, M.C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1544.
- (³⁷) Schmid, C.R.; Bryant, J.D. *Org. Synt.*, **1993**, *72*, 6.
- (³⁸) a) Galisteo Gonzalez, D.; Lopez Sastre, J.A.; Martinez Garcia, J.F.; Rodriguez Amo, J.F.; Sanz Tejedor, M.A. *An. Quim.*, **1994**, *90*, 212. b) Arroyo Gomez, Y.; Lopez Sastre, J.A.; Rodriguez Amo, J.F.; Sanz Tejedor, M.A. *Perkin Trans. 1*, **1996**, 2933.
- (³⁹) Wolfrom, M.L.; Newlin, M.R.; Stahly, E.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 4379.
- (⁴⁰) a) Kölln, O.; Redlich, H. *Synthesis* **1996**, 826. b) Kölln, O.; Redlich, H. *Synthesis* **1996**, 963.
- (⁴¹) Gelas, J.; Horton, D. *Heterocycles*, **1981**, *16*, 1587.
- (⁴²) a) Grindley, T.; Bruce, T.; Wickramage, C. *Carbohydr. Res.* **1987**, 105. b) Grindley, T.; Bruce, T.; Cote, C.J.P.; Wickramage, C. *Carbohydr. Res.* **1985**, 215.
- (⁴³) (a) Kim, K.S.; Song, Y.H.; Lee, B.H.; Hahn, C.S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404. (b) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H.E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912. (c) Sen, S.E.; Roach, S.L.; Boggs, J.K.; Ewing, G.J.; Magrath, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684. (d) Marko, I.E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207.
- (⁴⁴) a) Nishimira, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1961**, *12*, 352. b) Kita, Y.; Haruta, J.; Segawa, J.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4311. c) Parmentier, G.; Schmitt, G.; Dolle, F.; Luu, B. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 5361.
- (⁴⁵) Schmid, C.R.; Bryant, J.D. *Org. Synt.*, **1993**, *72*, 6.

-
- (⁴⁶) Sastre, J.A.; Rodriguez Amo, J.F.; Banez Sanz, J.M.; Garcia M.C.; Gonzalez, D.G.; Tejedor, M.A. *An. Quim.*, **1992**, *88*, 711.