

Université de Montréal

Addition stéréosélective de nucléophiles sur un centre acétal. Synthèse de nucléosides 1',2'-*cis*.

Par
Olivier St-Jean

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.) en chimie

Avril 2010
© Olivier St-Jean, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:
Addition stéréosélective de nucléophiles sur un centre acétal. Synthèse de nucléosides 1',2'-*cis*.

Présenté par :
Olivier St-Jean

A été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur : Pr André Charette
Directeur de recherche : Pr Yvan Guindon
Membre du jury : Pr James D. Wuest
Grade conféré le :

Résumé

Plusieurs analogues de nucléosides thérapeutiques (Ara-C, Clofarabine), utilisés pour le traitement de leucémies, présentent un arrangement 1',2'-*cis* entre la nucléobase reliée au centre anomère et le substituant (électroattracteur) en C-2'. Récemment, notre laboratoire a développé une approche synthétique pour former sélectivement des analogues de nucléosides et de thionucléosides 1',2'-*trans* et 1',2'-*cis* à partir de précurseurs acycliques.

Ce mémoire présente une nouvelle méthodologie pour accéder efficacement aux analogues de nucléosides 1',2'-*cis* à partir de furanosides. Différents groupements en position anomérique ont été examinés, sous conditions cinétiques en utilisant le bromure de diméthylbore pour générer sélectivement des produits acycliques ou cycliques. Les intermédiaires cinétiques de différents furanosides de méthyle formés en présence de Me₂BBr ont été piégés *in situ* par un thiol pour générer des thioacétals acycliques avec de bonnes voire d'excellentes diastéréosélectivités. Les produits générés sont en accord avec une rétention globale de l'information stéréochimique du centre acétal et deux déplacements S_N2 consécutifs ont été suggérés pour rationaliser ces résultats. Toutefois, l'objectif de synthétiser des analogues de nucléosides à partir de furanosides de méthyle a échoué.

Tel que démontré par le Dr Michel Prévost, l'activation par Me₂BBr des lactols des quatre différents furanosides suivie d'une addition *in situ* d'une base silylée a permis de former diastéréosélectivement les analogues de nucléosides 1',2'-*cis* correspondants avec d'excellents rendements. Nous avons démontré que d'autres substrats peuvent être employés et que l'induction stéréochimique est sous contrôle du substituant électroattracteur en C-2. D'autres acides de Lewis, tel que TMSBr, peuvent également être utilisés.

Cette méthodologie a également été étendue à d'autres nucléophiles tels que des Grignards ou des éthers d'énols silylés, conduisant à de bonnes sélectivités.

MOTS CLÉS : oxocarbenium, paire d'ions intime, acide de Lewis, S_N2, clivage endocyclique, acétal, effet anomérique, lactol, analogues de nucléosides.

Abstract

Many therapeutically relevant nucleoside analogs (Ara-C, Clofarabine) for the treatment of leukemia have a 1',2'-*cis* arrangement between the nucleobase attached at the anomeric center and the non-hydrogen substituent at C-2'. Recently, our laboratory has developed a versatile approach to the synthesis of 1',2'-*trans* and 1',2'-*cis* nucleoside and thionucleoside analogues from acyclic scaffolds.

This work will present a new methodology to access efficiently 1',2'-*cis* nucleoside analogues from cyclic furanoside. Activation of various anomeric groups by Me₂BBr was investigated, and under kinetic control acyclic substrates or cyclic ones could be generated selectively. Trapping the kinetic product of methyl furanoside formed in presence of Me₂BBr by thiol in the presence of base led to the formation of acyclic thioacetal in good to excellent diastereoselectivity. The results obtained are in accordance with total retention of the stereochemical information of the acetal moiety and thus suggested that the mechanism of these two reactions is two successive S_N2 displacements. The objective of synthesizing nucleoside analogs from methyl furanoside was unsuccessful.

As shown recently by Dr Michel Prévost, activation of all four furanoside lactol scaffolds by Me₂BBr with an *in situ* addition of silylated nucleobase afforded 1',2'-*cis* pyrimidine nucleoside analogues in very good yields and with diastereoselectivities greater or equal to 20:1. Expanding this methodology to other scaffolds provided evidence of stereoelectronic control of the C-2 electron-withdrawing substituent. Other Lewis acids such as TMSBr can be used.

This methodology was also applied to other nucleophiles such as allyl Grignard and silylated enols ethers, which were successfully alkylated in good yield and 1,2-*cis* diastereoselectivity.

KEYWORDS: oxocarbenium, ion pair, Lewis acid, S_N2, endocyclic cleavage, anomeric effect, lactol, nucleoside analogues.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des figures	viii
Liste des schémas	x
Liste des tableaux	xii
Listes des abréviations	xiv
Remerciements	xvii
Chapitre 1	1
Les nucléosides, glycosylation et synthèse de nucléosides 1',2'-cis	1
1.1. Introduction	1
1.1.1. Les nucléosides en tant qu'agents anticancéreux et antiviraux	2
1.1.2. Nucléosides 1',2'-cis : importance de la première phosphorylation	5
1.2. Méthodes de synthèse des nucléosides	6
1.2.1. Approche acyclique	8
1.2.2. Glycosylations, mécanismes et effets stéréoelectroniques	8
1.2.2.1. Glycosylation par un déplacement S _N 2 de type paire d'ions intime (P.I.I.)	9
1.2.3. Glycosylation par un déplacement S _N 2 d'un haloacétal	15
1.2.3.1. Synthèse d'haloacétals et mécanismes d'anomérisation	15
1.2.3.2. 1-Halo-2-oxyfuranosides	17
1.2.3.3. 1-Halo-2-désoxy-2-fluorofuranosides	19
1.3. Notre approche : synthèse de nucléosides via des α/β-D-furanosides de méthyle	20
1.3.1. Précédents sur les ouvertures cinétiques des pyranosides de méthyle et des furanosides de méthyle en présence d'acides de Lewis	22
1.3.1.1. Méthode d'Olsson	22
1.3.1.2. Méthode de Guindon	23
1.3.2. Effet anomérique des glycosides de méthyle	25
1.3.3. Notre approche et hypothèse	26
Chapitre 2	28
Réactivité des glycosides de méthyle induite par le bromure de diméthylbore	28
2.1 Introduction	28
2.2. Réactivité des α/β-D-furanosides de méthyle	28
2.2.1. Réactivité des 2,3,5-tri- <i>O</i> -benzyl α-D-furanosides de méthyle	28
2.2.2. Réactivité des 2,3,5-tri- <i>O</i> -benzyl β-D-furanosides de méthyle	30
2.2.3. Preuves de structure	32
2.3. Étude d'un modèle en conditions thermodynamiques et chimiosélectivité de l'aglycone	35
2.3.1. Preuves de structure	39

2.4.	Glycosylation utilisant des lactols ¹⁰⁵⁻¹¹⁴	40
2.5.	Conclusion	43
Chapitre 3		45
<i>N</i>-Glycosylation : étude modèle pour l'addition de nucléophiles azotés sur un bromure anomérique		45
3.1.	Introduction	45
3.2.	Impact de l'acide de Lewis sur la <i>N</i> -glycosylation d'un furanoside	45
3.2.1.	Addition de la cytosine	47
3.2.2.	Addition de bases purine	48
3.2.3.	Preuves de structure.....	50
3.3.	Effets stéréoelectroniques du substituant en C-2 sur un modèle simple	51
3.3.1.	Couplage de bases pyrimidine	51
3.3.1.1.	Preuves de structure	57
3.3.2.	Couplage de bases purine	59
3.3.2.1.	Preuves de structure	61
3.4.	Conclusion	62
Chapitre 4		64
<i>C</i>-Glycosylation : couplages de nucléophiles carbonés induits par le bromure de diméthylbore.....		64
4.1.	Introduction	64
4.2.	Couplage du cyanure de triméthylsilyle	66
4.2.1.	Preuves de structure.....	68
4.3.	Allylation sur un bromoacétal induite par Me ₂ BBr	69
4.3.1.	Optimisation des conditions réactionnelles	69
4.3.2.	Effets du groupement protecteur	72
4.3.3.	Preuves de structure.....	74
4.4.	Couplage d'éthers d'énols silylés sur un bromoacétal induit par Me ₂ BBr	75
4.4.1.	Identification des conditions de <i>C</i> -glycosylation	75
4.4.1.1.	Effet du métal.....	78
4.4.2.	Développement d'une réaction tandem : couplage du (2-bromo-1-méthoxyprop-1-ényloxy)triméthylsilane 209 suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée	79
4.4.3.	Preuves de structure.....	82
4.5.	Conclusion	83
Chapitre 5		84
Interprétations mécanistiques.....		84
5.1.	<i>N/C</i> -Glycosylation du bromoacétal cyclique induite par le bromure de diméthylbore ..	84

5.2.	Interprétation mécanistique de l'ouverture cinétique des furanosides de méthyle par Me_2BBr	87
	Conclusion.....	91
	Partie expérimentale	93
1.	Généralités.....	93
2.	Détails expérimentaux	94
	Notes et Références	95
	Annexe 1. Experimental procedures and characterization data of compounds...xviii	

Liste des figures

Figure 1. Composantes moléculaires primaires de l'ADN et de l'ARN ainsi que de leurs bases azotées	1
Figure 2. Phosphorylation des nucléosides en nucléotides pour la synthèse d'ADN et d'ARN	2
Figure 3. Les furanosides naturels complémentaires du β -D-riboside	2
Figure 4. Exemples d'analogues de nucléosides utilisés en oncologie.....	3
Figure 5. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pour le traitement du VIH.....	4
Figure 6. INTI pour différents types d'infections virales	5
Figure 7. Ponts hydrogène impliqués lors de l'activation de la gemcitabine dans le site actif de la dCK ¹⁰	6
Figure 8. Stratégie générale d'addition de bases azotées sur un tétrahydrofurane	7
Figure 9. Conformères optimisés par modélisation moléculaire de l'enveloppe ³ E et E ₃ de l'oxocarbénium du L-arabinofuranoside ¹⁴	13
Figure 10. Addition nucléophile sur un conformère "enveloppe" d'un oxocarbénium	14
Figure 11. Activation par un acide de Lewis d'un D-furanoside de méthyle.....	20
Figure 12. Équilibre dynamique d'un 1-chlorofuranoside en présence de TMSCl ⁸¹	21
Figure 13. Chemins réactionnels possibles d'un acétal en présence d'un acide de Lewis	22
Figure 14. Différentes voies réactionnelles possibles en fonction de l'anomère.....	25
Figure 15. Impact de l'effet anomère <i>exo</i> et <i>endo</i> des pyranosides de méthyle sur la longueur de liaison du centre acétal	26
Figure 16. "Basicité" d'un acétal: effet anomère <i>exo</i> dominant.....	26
Figure 17. Chemin réactionnel proposé pour la synthèse stéréosélective de nucléosides 1',2'- <i>cis</i>	27
Figure 18. Mécanisme d'une double inversion S _N 2 lors d'une activation endocyclique..	31
Figure 19. Comparaison des déplacements chimiques par spectroscopie RMN ¹ H du (E/Z)-1,2-diméthoxybut-1-ène	33
Figure 20. Preuve de la structure 130 élucidée par diffraction des rayons X	35
Figure 21. Preuve de la structure 124a	35
Figure 22. Mécanisme proposé pour la formation du bromure anomérique.....	38
Figure 23. Identification des stéréochimies relatives de 146a , 146b , 147a et 147b	39
Figure 24. Analyse des différentes conformations C-2 <i>endo</i> et C-3 <i>endo</i> proposées ¹¹⁶ ...	43
Figure 25. nOe 1D des nucléosides 165a , 169a , 172a , 179a , 183a , 184a , 186a et 186b .	59
Figure 26. Mécanisme proposé pour l'addition de la N ⁶ -benzoyladénine sur l'iodoacétal 190 en présence de TMSI ¹¹⁷	61
Figure 27. Exemples de C-nucléosides	64
Figure 28. Produits naturels pouvant potentiellement provenir d'une C-glycosylation 1,2- <i>cis</i>	65
Figure 29. Diversités des hétérocycles potentiellement accessibles par une cyanohydrine	67

Figure 30. États de transition proposés pour l'iodocycloétherification et la réduction radicalaire (effet exocyclique).....	81
Figure 31. Études nOe (NOESY 1D) de 208a	82
Figure 32. États de transition possibles lors d'une glycosylation	84
Figure 33. Mécanisme et nucléophilicité (<i>N</i>) selon Woerpel <i>et al.</i> ¹⁴⁶	85
Figure 34. États de transition "explosés" lors de la <i>N</i> -glycosylation	86
Figure 35. États de transition à paire d'ions intime (P.I.I.) lors de la <i>C</i> -glycosylation.....	87
Figure 36. États de transition S _N 2 du β-D-riboside de méthyle 114b	88
Figure 37. États de transition S _N 2 du α-D-arabinoside de méthyle 115a	89
Figure 38. États de transition "explosés" du α-D-ribofuranoside de méthyle 114a	90
Figure 39. Couplage développé en activant un acétal en présence de Me ₂ BBr avec différents nucléophiles	91

Liste des schémas

Schéma 1. <i>N</i> -Glycosylation 1',2'- <i>trans</i> assistée par l'effet anchimérique.....	7
Schéma 2. Synthèses de D-nucléosides et de L-thionucléosides à partir de précurseurs acycliques.....	8
Schéma 3. <i>N</i> -Glycosylation d'un MOP anomérique induite par TMSOTf d'Hanessian <i>et al.</i>	9
Schéma 4. <i>N</i> -Glycosylation d'un thiofuranoside activée par NBS.....	10
Schéma 5. β -Mannosylation développée par Crich <i>et al.</i> ²⁴	11
Schéma 6. État de transition "explosé" asymétrique de Marel <i>et al.</i> ⁴⁰	12
Schéma 7. <i>O</i> -Glycosylation stéréocontrôlée de Boons <i>et al.</i> ¹⁴	12
Schéma 8. Modèle d'addition nucléophile sur un oxocarbénium à 5 membres de Woerpel possédant un groupement alkoxy en C-2 et C-3 ⁵³	13
Schéma 9. Alkylation de tétrahydrofuranes hautement fonctionnalisés ⁵³	15
Schéma 10. Formation d'un haloacétal dans les conditions de Fletcher.....	15
Schéma 11. Formation de l'anomère α par un équilibre thermodynamique.....	16
Schéma 12. Mécanisme suggéré par Lemieux de l'anomérisation d'halopyranoside.....	17
Schéma 13. Synthèse de nucléoside 1',2'- <i>cis</i> par un déplacement S _N 2 sur un chlorure anomérique.....	17
Schéma 14. Déplacement S _N 2 d'un chlorure anomérique par une purine.....	18
Schéma 15. Déplacement d'un fluorure anomérique de Noyori <i>et al.</i> ⁷²	18
Schéma 16. <i>N</i> -Glycosylation d'un bromofuranoside par transfert de phase de Seela <i>et al.</i> ⁷³	19
Schéma 17. Déplacement S _N 2 du bromure d'un 2-désoxy-2-fluoro- α -D-arabinosyle.....	19
Schéma 18. Déplacement S _N 2 <i>in situ</i> d'un bromofuranoside par une base azotée silylée	21
Schéma 19. Méthylation stéréosélective d'un oxocarbénium acyclique selon Olsson <i>et al.</i> ⁸⁴	23
Schéma 20. Élimination stéréospécifique d'un sulfoxyde par pyrolyse.....	33
Schéma 21. Synthèses d'oléfines trisubstituées.....	34
Schéma 22. Étude par RMN ¹ H d'un bromure anomérique provenant d'un acétal traité en conditions thermodynamiques en présence de Me ₂ BBr.....	36
Schéma 23. Synthèse des précurseurs 146a et 146b	36
Schéma 24. Preuves de structure de 148a et 148b <i>via</i> la synthèse des oléfines 150a et 150b	39
Schéma 25. Synthèse de disaccharides par une activation <i>in situ</i> d'un 1-hydroxysucre selon Kim <i>et al.</i> ³⁹	41
Schéma 26. Activation <i>in situ</i> d'un lactol par Me ₂ BBr pour la synthèse de nucléosides 1',2'- <i>cis</i> ¹¹⁶	42
Schéma 27. Activation par TMSI du furanose 161	46
Schéma 28. Étude par RMN ¹ H de la réaction de <i>N</i> -glycosylation induite par TMSBr et Me ₂ BBr ¹¹⁶ de 161 et 163 respectivement.....	47
Schéma 29. Addition de la cytosine silylée sur le D-ribofuranoside 163	48

Schéma 30. Preuves de structure des purines 167a et 168a	50
Schéma 31. Préparation du précurseur 171 pour l'étude d'un modèle simple substitué en C-2.....	52
Schéma 32. Mécanisme de fluoration d'un hydroxyle par le DAST pour la préparation du précurseur 177	54
Schéma 33. Preuve de structure par les rayons X de la <i>N</i> -glycosylation de la cytosine silylée induite par Me ₂ BBr.....	57
Schéma 34. Synthèse du dérivé 186b (1',2'- <i>trans</i>) par assistance anchimérique.....	58
Schéma 35. <i>N</i> -Glycosylation de 180 par la thymine silylée induite par TMSI.....	60
Schéma 36. Arylation de Friedel-Crafts sur le 1-chlorofuranose d'Hoffer	65
Schéma 37. Mécanisme suggéré de l'addition de TMSCN en présence de BF ₃ •OEt ₂ sur un oxocarbénium ¹⁷⁹	68
Schéma 38. Couplage du cyanure de triméthylsilyle sur le modèle simple 171 induit par Me ₂ BBr	68
Schéma 39. Preuve de la structure 197a	69
Schéma 40. Preuves de structure des produits d'allylation 205a , 200a et 203a	74
Schéma 41. Synthèse de tétrahydrofuranes 3,4- <i>anti</i> par iodocycloétherification et réduction radicalaire stéréocontrôlée	80
Schéma 42. Couplage de l'éther d'énol silylé 209 sur un bromoacétal suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée	82
Schéma 43. Couplage de l'éther d'énol silylé 223 sur un bromoacétal en présence de SnBr ₄ suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée	82

Liste des tableaux

Tableau 1. Clivage endocyclique des pyranosides de méthyle induit par Me ₂ BBr	23
Tableau 2. Compétition entre les clivages <i>endo</i> et exocyclique des furanosides de méthyle induits par Me ₂ BBr.....	24
Tableau 3. Clivage des α-D-furanosides de méthyle induit par Me ₂ BBr.....	29
Tableau 4. Clivage des β-D-furanosides de méthyle induit par Me ₂ BBr	30
Tableau 5. Détermination de la stéréochimie relative du centre anomère par une étude RMN ¹ H des constantes de couplage J _{H1-H2}	32
Tableau 6. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹ H de 136a et 136b	34
Tableau 7. Réactivité des 1-méthoxytétrahydrofuranes 146a et 146b en présence de Me ₂ BBr	37
Tableau 8. Optimisation du modèle tétrahydrofuran-1-ol 145 en présence de Me ₂ BBr... 38	
Tableau 9. Détermination de la stéréochimie des oléfines 150a et 150b par corrélation de leur déplacement chimique en RMN ¹ H.....	40
Tableau 10. Étude de l'impact de l'acide de Lewis sur la <i>N</i> -glycosylation <i>in situ</i>	46
Tableau 11. Couplage de la <i>N</i> ⁶ -benzoyladénine silylée sur le D-ribofuranoside 163	49
Tableau 12. Couplage de la 6-chloropurine silylée sur le D-ribofuranoside 163	50
Tableau 13. Optimisation de la <i>N</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr sur le modèle simple 145 substitué par un benzyloxy en C-2	51
Tableau 14. <i>N</i> -Glycosylation induite par Me ₂ BBr sur le modèle simple substitué en C-2 par un <i>tert</i> -butyl(diméthyl)silyloxy 171 ou un méthyle 173	53
Tableau 15. Optimisation de la <i>N</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr sur le modèle simple 178 substitué par un fluorure en C-2	55
Tableau 16. Optimisation de la <i>N</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr sur le précurseur 180 substitué par un fluorure en C-2.....	56
Tableau 17. Réaction de <i>N</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr sur 180 en présence de différentes bases silylées	57
Tableau 18. Déprotection de 172a et 169a , convergence vers le produit 186a et comparaison par RMN ¹ H dans le CDCl ₃	58
Tableau 19. Effet de l'acide de Lewis sur la <i>N</i> -glycosylation de la <i>N</i> ⁶ -benzoyladénine silylée sur 180	60
Tableau 20. Étude de l'effet du métal lors de l'allylation sur le modèle simple 171 induite par Me ₂ BBr	70
Tableau 21. Optimisation de l'allylation de l'allyle Grignard avec le modèle simple 171 induite par Me ₂ BBr	70
Tableau 22. Optimisation du nombre d'équivalents d'allyle Grignard lors de la <i>C</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr.....	71
Tableau 23. Optimisation du solvant lors du couplage de l'allyle Grignard induit par Me ₂ BBr	72
Tableau 24. Versatilité de la <i>C</i> -glycosylation avec d'autres nucléophiles de type Grignard	72

Tableau 25. Effet de l'encombrement du substituant en C-2 lors de l'allylation induite par le Me ₂ BBr	74
Tableau 26. Addition de l'éther d'énol silylé 207 sur le modèle simple 171	75
Tableau 27. Addition de l'éther d'énol silylé 207 sur le modèle simple 171 : effet de la source de magnésium	76
Tableau 28. Couplages de divers éthers d'énols silylés sur le modèle simple 171 induit par Me ₂ BBr : étendue de la méthodologie utilisant MgBr ₂ •OEt ₂	77
Tableau 29. Optimisation de l'acide de Lewis lors de l'addition de l'éther d'énol silylé 207 sur le modèle simple 171	78

Listes des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique (raie du sodium)
Ac	acétate
A.L.	acide de Lewis
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
°C	degré Celsius
calc	calculé
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	spectroscopie de corrélation 2D
δ	déplacement chimique
d	doublet
dd	doublet de doublet
dt	doublet de triplet
DCM	dichlorométhane
DCE	dichloroéthane
DiBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
Et	éthyle
EI	ionisation par impact électronique
FAB	« fast atomic bombardment »
g	gramme
h	heure
Hex	hexanes
Hz	hertz
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LAH	hydrure de lithium-aluminium
LDA	diisopropylamidure de lithium
m	multiplet
M	molarité
Majo	Diastéréoisomère majoritaire
Mino	Diastéréoisomère minoritaire
min	minute
mL	millilitre
Me	méthyle
mmol	millimole
<i>nOe</i>	«nuclear Overhauser effect»
<i>N</i>	valeur de nucléophilicité
Nu	nucléophile

Ph	phényle
ppm	partie par million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
μL	microlitre
q	quadruplet
RMN ¹³ C	résonance magnétique du carbone
RMN ¹ H	résonance magnétique du proton
Rdt	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
r.d.	rapport diastéréomérique
ROH	Molécule contenant un alcool nucléophile
s	singulet
SMHR	spectrométrie de masse haute résolution
t	triplet
T	température
td	triplet de doublet
TBAF	fluorure de tétra-butylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMS	triméthylsilane
t.p.	température ambiante

Cet ouvrage est dédié à la mémoire de Dylan Ross.

Remerciements

J'aimerais profiter de l'occasion pour remercier le Pr Yvan Guindon de m'avoir donné l'opportunité d'étudier et de travailler sur un projet aussi motivant, inspirant et important qui m'a fait grandir au cours des dernières années. Je suis particulièrement touché qu'il m'ait laissé une aussi grande liberté dans le laboratoire afin d'explorer à ma guise tout en me guidant au meilleur de ses connaissances.

Mon passage au laboratoire a été profondément marqué par le savoir-faire, le professionnalisme et les judicieux conseils, tant scientifiques que de vie, du Dr Philippe Mochirian qui a su m'aider dans les moments plus difficiles. Son apport à mes connaissances et à mon apprentissage m'a grandement fait évoluer. Également, je remercie profondément le Dr Michel Prévost pour son acharnement à rendre au meilleur les gens et à peaufiner des travaux. J'admire ton savoir-faire, ta passion pour la chimie et la façon dont tu transmets tes connaissances, sans oublier ta touche d'humour.

Sans aucun doute, la présence des nombreux collègues qui ont agrémenté les discussions et débats ne sera jamais oubliée. Ainsi, j'aimerais remercier Fred, J-F, Mohammed, Marie-Ève, François et Starr pour leurs constantes contributions sociales et les discussions fructueuses. Je remercie également Hélène Labrosse-Duguay pour sa généreuse contribution dans la section 4.4. Son apport considérable a permis de cibler des conditions gagnantes sur un projet de grande importance.

Un clin d'œil à Dominique qui a su agrémente mes mercredis soir pour découvrir la vie, Montréal et se défouler en bonne compagnie.

Je vais finir par remercier mes parents et ma sœur. Sans eux, ce travail n'aurait jamais été possible sans leur soutien constant durant ces années. Merci Gaétan pour tes conseils philosophiques et diplomatiques en temps de conflit. À ma mère Colette, pour sa compréhension et son aide incalculable pour la rédaction de ce manuscrit, merci mille fois.

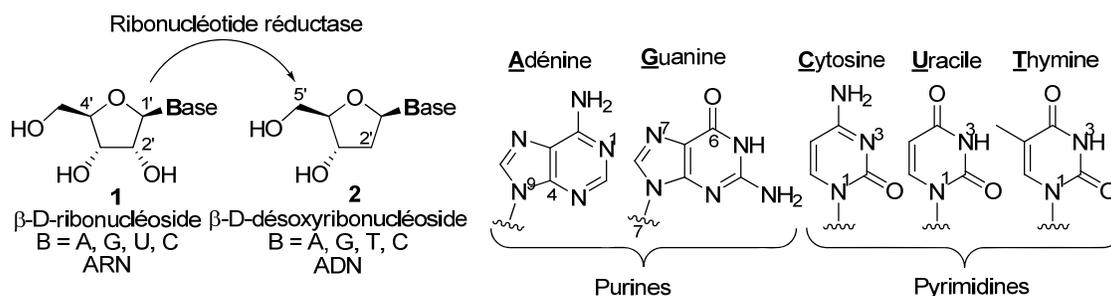
Chapitre 1

Les nucléosides, glycosylation et synthèse de nucléosides 1',2'-cis

1.1. Introduction

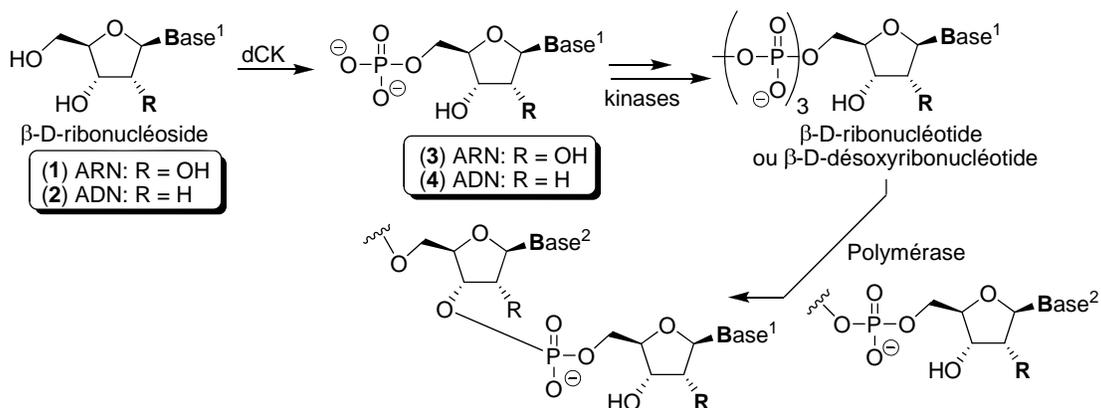
Les nucléotides sont les blocs primaires qui composent l'ADN (acide désoxyribonucléique) et l'ARN (acide ribonucléique) des êtres vivants. Ils jouent donc un rôle déterminant dans l'intégrité, la transmission de l'information génétique, le stockage de gènes et donc du fonctionnement vital. Un nucléotide est un dérivé triphosphate de l'hydroxyle O-5' d'un nucléoside. Les nucléosides parents sont composés d'un sucre D-ribose (Figure 1) et d'une base azotée : Guanine, Adénine, Cytosine, Thymine (ADN) ou Uracile (ARN) attachée au carbone anomérique (C-1') de stéréochimie β . Les bases azotées sont divisées en deux familles : les purines (**G**, **A**) et les pyrimidines (**C**, **T**, **U**). Les pyrimidines sont liées au riboside par l'azote N^1 tandis que les purines sont liées par l'azote N^9 .

Figure 1. Composantes moléculaires primaires de l'ADN et de l'ARN ainsi que de leurs bases azotées



L'ADN se distingue de l'ARN à deux niveaux : l'action enzymatique de la ribonucléotide réductase sur un ribonucléotide (1) provoque la désoxygénation de l'hydroxyle en C-2' pour former un désoxyribonucléotide (2; Figure 2). Deuxièmement, la thymine (T) est spécifique à l'ADN tandis que l'uracile (U) est propre à l'ARN.

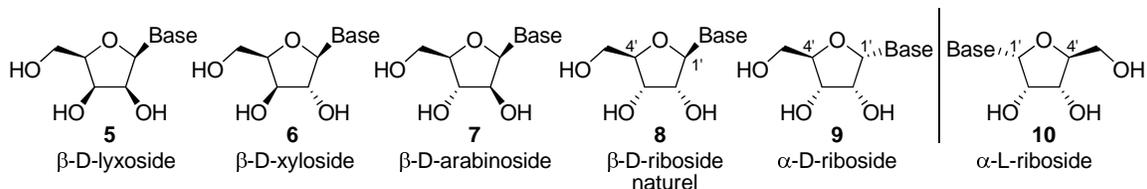
Figure 2. Phosphorylation des nucléosides en nucléotides pour la synthèse d'ADN et d'ARN



Le processus de triphosphorylation des nucléosides (**1,2**) en nucléotides (**3,4**) s'effectue dans la cellule hôte grâce à l'action de kinases telle que la désoxycytidinekinase (dCK). Ces nucléotides triphosphates peuvent désormais être incorporés pour la synthèse d'ADN ou d'ARN par l'action de polymérase (Figure 2).

D'autres furanoses ont été utilisés dans le cadre de la synthèse d'analogues de nucléosides endogènes (Figure 3). Par exemple, le D-lyxose (**5**), le D-xylose (**6**) et le D-arabinose (**7**) ainsi que leurs énantiomères non naturels correspondants (e.g. série L (**10**)) ont servi à la synthèse de nucléosides non naturels. Sur le D-riboside (**8**), la base azotée se situe sur la même face (β) que le substituant en C-4'. Lorsqu'elle se situe sur la face opposée, on le nomme sucre α (**9**).

Figure 3. Les furanosides naturels complémentaires du β -D-riboside

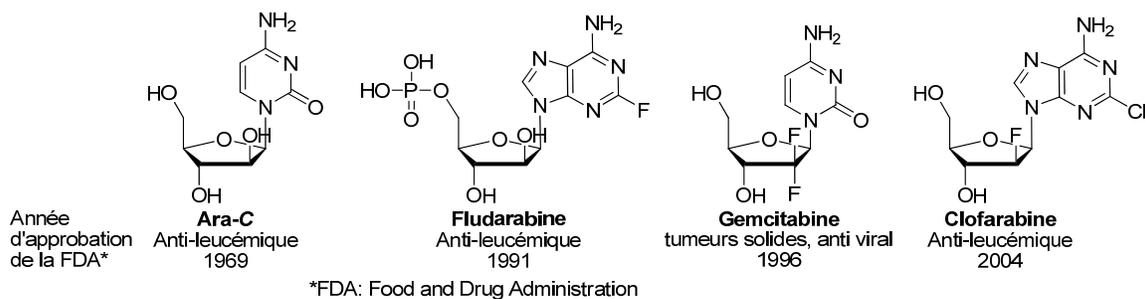


1.1.1. Les nucléosides en tant qu'agents anticancéreux et antiviraux

L'ADN et l'ARN sont directement impliqués dans la réplication cellulaire. Lorsque cette prolifération cellulaire devient anormale et incontrôlée, cela conduit à la formation de cellules cancéreuses. L'inhibition de l'ADN polymérase et/ou de la

ribonucléotide réductase devient alors un objectif thérapeutique important. En effet, la biosynthèse de nucléotides est une des étapes limitantes de la prolifération cellulaire. De plus, ces enzymes abondent dans les cellules malignes par rapport aux cellules saines.^{1,2}

Figure 4. Exemples d'analogues de nucléosides utilisés en oncologie

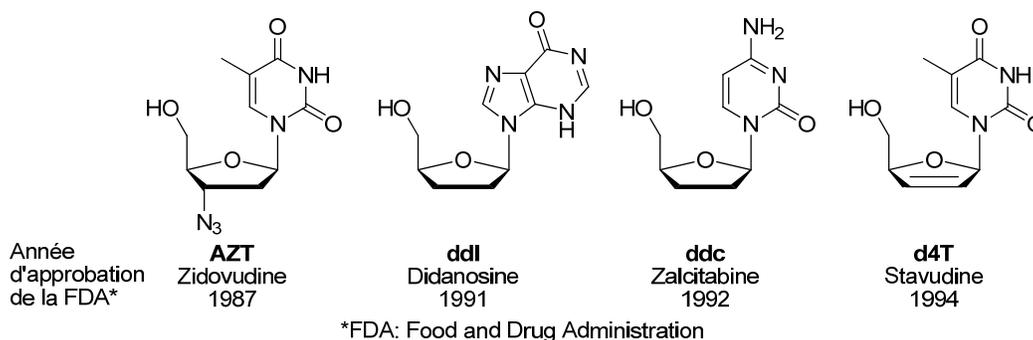


Les analogues de nucléosides sont reconnus pour être une importante classe d'agents anticancéreux et antiviraux inhibant ces deux enzymes clés de la reproduction cellulaire. Les nucléosides représentés à la Figure 4 sont des prodrogues utilisées comme agents anticancéreux. Ils agissent comme agents cytotoxiques, sous la forme triphosphate, dans la cellule hôte pour inhiber la reproduction cellulaire ou déréguler l'équilibre du *pool* de 2'-désoxynucléotides et de ribonucléotides en inhibant la ribonucléotide réductase. La clofarabine est particulièrement intéressante, car elle est utilisée contre la leucémie myéloïde qui atteint les jeunes enfants et agit sur plusieurs cibles dans la cellule pour induire l'apoptose.³ L'utilisation d'un groupe électroattracteur en C-2' confère une stabilisation accrue du lien glycosidique (comparativement à un 2'-désoxyribonucléotide) envers l'hydrolyse acide et enzymatique (nucléases). Cet effet est d'autant plus marqué si la substitution en C-2' comporte un fluorure. L'analogue de nucléoside pénètre par diffusion passive dans la cellule en fonction du gradient de concentration (intra et extracellulaire) ou par l'intermédiaire de transporteurs de nucléoside actifs (hENT₁, hENT₂ par exemple).³ Une fois dans la cellule maligne, il s'ensuit l'étape limitante du processus global: la triphosphorylation par la dCK.^{4,5} L'analogue triphosphate (NTP) devient un excellent substrat pour l'ADN polymérase, s'insérant dans la chaîne en répllication. Cette action cause une terminaison de l'élongation du brin d'ADN et ainsi inhibe la synthèse d'ADN. De plus, en inhibant la ribonucléotide réductase, la concentration cellulaire en 2'-désoxyribonucléotide,

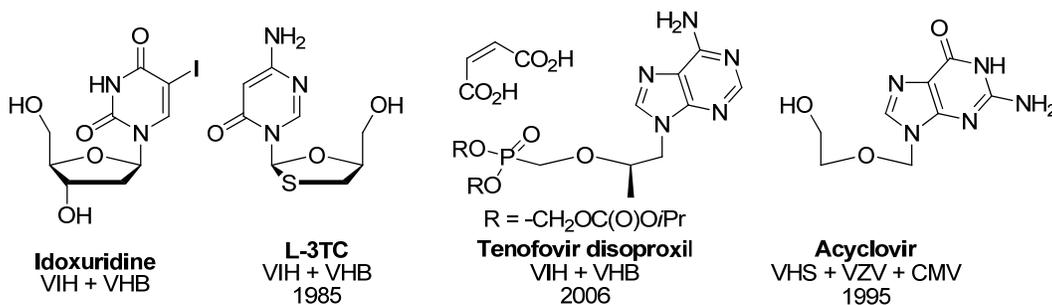
nécessaire à la synthèse de l'ADN, chute radicalement. Ceci entraîne une hausse de l'activité enzymatique de la dCK qui confère une double activation à ce processus (*self potentiation*). Un autre mécanisme implique le dérèglement du potentiel membranaire des mitochondries qui provoque la libération de cytochrome *c* (facteur inducteur d'apoptose).³

Plusieurs analogues de nucléosides de type 2'-3'-didésoxy servent à traiter d'importantes infections virales tel le virus d'immunodéficience humaine (VIH) en interférant dans le mécanisme de réplication virale par deux mécanismes différents (Figure 5).

Figure 5. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pour le traitement du VIH



En effet, l'AZT, le ddl, le ddC, ou le d4T sont des prodrogues d'analogues de nucléosides. Une fois triphosphatés sous l'action de kinases, ils inhibent la transcriptase inverse (INTI) du virus (Figure 6). Ces nucléotides s'incorporeraient par l'ADN polymérase virale, induisant une terminaison de l'élongation de la chaîne ADN par l'absence du groupement hydroxyle en C-3'. D'autres types d'analogues de nucléosides sont actifs contre l'hépatite C (VHC), l'hépatite B (VHB), le cytomégalovirus (CMV) et l'herpès simplex (VHS).⁶ Le cas du tenofovir disoproxil illustre une variante importante, la première phosphorylation limitante de l'hydroxyle C-5' étant contournée en incorporant un groupement phosphonate. Ces analogues phosphonate tendent aussi à développer plus lentement une résistance comparativement aux autres familles d'analogues de nucléosides.⁷

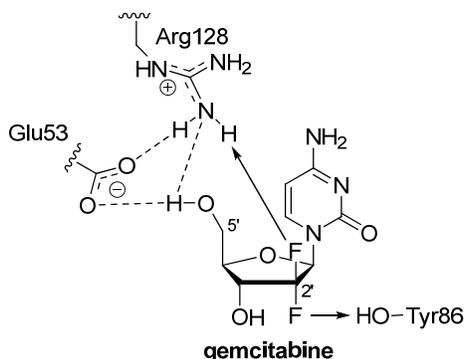
Figure 6. INTI pour différents types d'infections virales

Malgré l'amélioration des traitements contre le cancer et des infections virales, on observe que de sévères complications, des effets secondaires et l'apparition de résistances à ces agents sont malheureusement habituels lors de traitements à long terme.⁸ Pour ces raisons, le développement de nouvelles combinaisons de drogues (synergies) et de nouveaux analogues de nucléosides constituent un axe prioritaire de recherche dans le contexte actuel.⁹ Depuis la fin des années 90, on assiste à une recrudescence de nouvelles souches virales de maladies respiratoires (influenza, SRAS, etc...) tels que H5N1 et plus récemment H1N1.

1.1.2. Nucléosides 1',2'-*cis* : importance de la première phosphorylation

Il est intéressant de noter parmi les analogues de nucléosides précédemment présentés (Figure 4) que l'hétéroatome présent en C-2' possède une stéréochimie relative identique dans tous les cas, à savoir 1',2'-*cis* (à la base azotée). Lavie et Sabini ont étudié le mécanisme enzymatique de la désoxycytidine kinase (dCK) et ont également réussi à cristalliser l'enzyme avec différents substrats tels que la désoxycytidine (dC; substrat naturel), l'Ara-C ainsi que la gemcitabine (Figure 7).¹⁰

Figure 7. Ponts hydrogène impliqués lors de l'activation de la gemcitabine dans le site actif de la dCK¹⁰

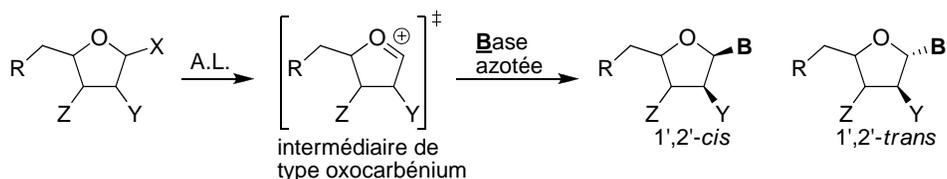


L'analyse par rayons X du complexe dCK avec la gemcitabine révèle une implication majeure de l'acide aminé Arg128 et l'accepteur de pont hydrogène, le fluorure en position C-2' arabinosyle (1',2'-*cis* avec la base). Grâce à cet hétéroatome, il se produirait une cascade d'événements favorables où Arg128 augmenterait son affinité avec Glu53, dont sa basicité serait haussée pour faciliter la déprotonation de l'hydroxyle en C-5'. Ces cascades de ponts hydrogène imbriqués se traduiraient par une nucléophilicité accrue de l'oxygène en C-5' et une phosphorylation quatre fois plus rapide que celle de la désoxycytidine (dC). Cette étude a permis de rationaliser l'activité biologique supérieure notée dans les drogues possédant un hétéroatome en position arabino en C-2' et en particulier ceux qui possèdent une stéréochimie 1',2'-*cis*.

1.2. Méthodes de synthèse des nucléosides

Deux approches sont utilisées pour la synthèse de nucléosides : l'approche divergente ou convergente. La première consiste en la modification d'un nucléoside naturel. Le *pool* de substrats de départ est toutefois limité. Pour cette raison, ce n'est pas une méthode de choix pour obtenir des analogues de nucléosides, particulièrement lorsqu'une base non naturelle est désirée. La seconde stratégie est la plus couramment employée : elle consiste à insérer la base azotée sur un intermédiaire de type oxocarbénium, souvent à la fin de la séquence synthétique, pour ainsi obtenir l'analogue de nucléoside désiré (Figure 8).

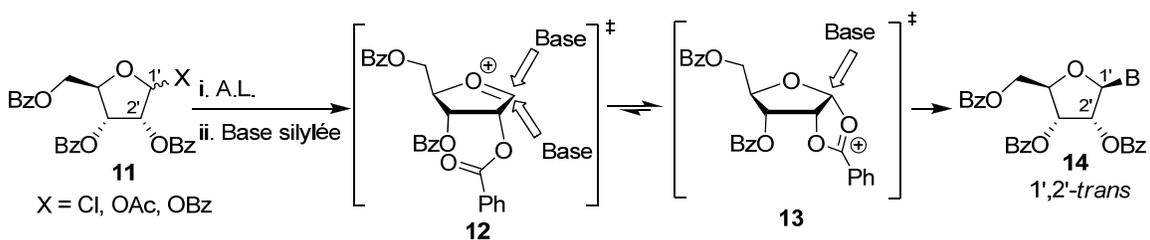
Figure 8. Stratégie générale d'addition de bases azotées sur un tétrahydrofurane



Cette approche générale nécessite donc le développement de méthodes synthétiques pour additionner stéréosélectivement la base sur un oxocarbenium de type tétrahydrofurane hautement fonctionnalisé.

Entre autres, l'élaboration de méthodes stéréocontrôlées pour former le lien glycosidique de nucléosides 1',2'-*trans* (**14**) a su tirer profit de façon très efficace de l'effet anchimérique tel que démontré par Vorbrüggen (Schéma 1).^{11,12}

Schéma 1. *N*-Glycosylation 1',2'-*trans* assistée par l'effet anchimérique

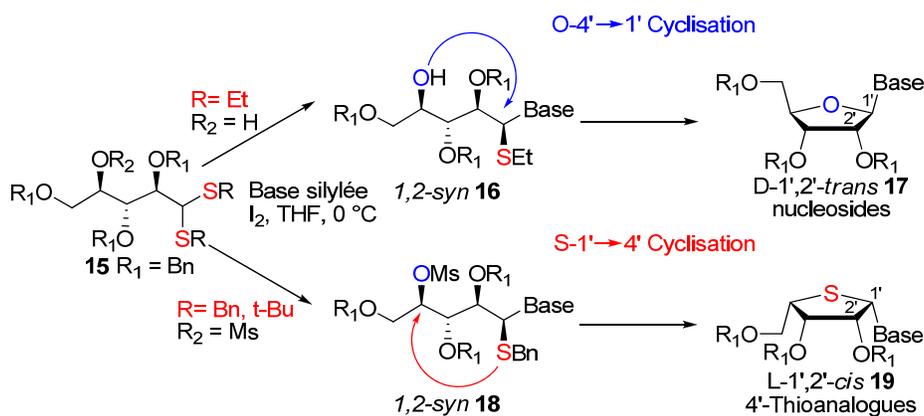


Cette stratégie consiste à stabiliser l'intermédiaire oxocarbenium **12** par un groupement acyle (Bz, Ac) sur le carbone adjacent **13**. L'intermédiaire **13** formé est stabilisé par la délocalisation de la charge positive. La structure bicyclique de l'intermédiaire favorise conséquemment l'approche de la base silylée sur la face opposée (face convexe) de l'ester participant. L'utilisation de la base silylée (version silylée d'Hilbert-Johnson) permet une solubilité et une nucléophilicité accrues du réactif.^{11,13} Cependant, cette stratégie s'applique uniquement à la synthèse de nucléosides 1',2'-*trans* et la synthèse de nucléosides 1',2'-*cis* demeure encore un défi synthétique de taille puisque le nucléophile doit être livré sur la face la plus encombrée du furanoside.¹⁴ Dans cette section, une revue de la littérature montrera l'éventail des méthodes qui ont été développées pour résoudre ce problème.

1.2.1. Approche acyclique

Le Dr Benoît Cardinal-David, le Dr Michel Prévost et le Dr Daniel Chapdelaine, anciens membres du laboratoire du Pr Guindon, ont développé une approche peu commune et très efficace de synthèse d'analogues de nucléosides en utilisant un précurseur acyclique **15** (Schéma 2).¹⁵ En effet, le couplage d'une base azotée, purine ou pyrimidine, sur le dithioacétal **15** s'effectue en présence d'iode pour générer le thioaminal **16** ou **18** avec de bons ratios entre 15:1 et 4:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) et de bons rendements (90-100%). En utilisant l'acide de Lewis thiophilique Me₂S(SMe)BF₄, la cyclisation de l'atome d'oxygène en C-4 sur le thioaminal **16** s'effectue selon un mécanisme de type S_N2 pour obtenir avec inversion de configuration complète le D-nucléoside 1,2-*trans* **17** correspondant.

Schéma 2. Synthèses de D-nucléosides et de L-thionucléosides à partir de précurseurs acycliques



De plus, la stratégie acyclique permet de protéger l'alcool par un mésylate (**18**) et en présence de 2,6-lutidine, le thioéther déplace le mésylate (MsO-4') par un mécanisme de type S_N2 pour générer, avec inversion, le L-thionucléoside **19** de configuration 1',2'-*cis*. Cette étude a permis de mettre en évidence la versatilité de cette méthodologie puisqu'elle a été appliquée avec succès aux séries *arabino*, *ribo*, *xylo* et *lyxose*.

1.2.2. Glycosylations, mécanismes et effets stéréoélectroniques

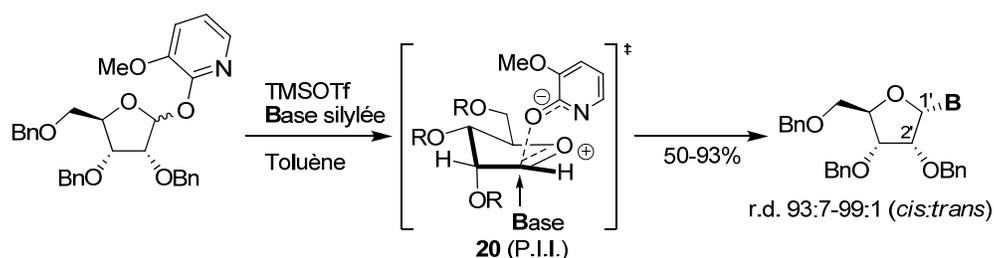
La formation du lien glycosidique peut procéder par deux types de mécanismes: de type S_N1 ou S_N2. Pour chacun de ces mécanismes, différents mécanismes

intermédiaires sont impliqués : paires d'ions (d'halogénure, de trifluorométhanesulfonate ou phosphonate) ou oxocarbénium.¹⁶ Dans cette section, nous allons traiter des méthodologies importantes de glycosylation 1,2-*cis*, des intermédiaires impliqués et des mécanismes suggérés. La caractérisation des intermédiaires est souvent complexe et plusieurs groupes ont eu recours à la spectroscopie RMN et des calculs pour appuyer leurs théories. Les furanoses ont aussi plusieurs conformations possibles qui peuvent être impliquées dans divers états de transition lors de l'addition de nucléophiles sur le centre anomère.^{17,18,14,19,20}

1.2.2.1. Glycosylation par un déplacement S_N2 de type paire d'ions intime (P.I.I.)

Le groupe d'Hanessian a rapporté une méthodologie de synthèse de nucléosides 1',2'-*cis* comportant des bases purine ou pyrimidine. L'activation du 3-méthoxy-2-pyridoxy (MOP) ou du 2-thiopyridylcarbonate (TOPCAT) anomérique en présence de TMSOTf ou de AgOTf, respectivement, induirait la formation d'une paire d'ions **20** (Schéma 3).²¹ En présence d'une base azotée silylée, la paire d'ions située sur la face la moins encombrée serait favorisée pour des raisons stériques. Celle-ci subirait par la suite un déplacement de type S_N2 stéréosélectif pour générer le nucléoside 1',2'-*cis* correspondant.

Schéma 3. *N*-Glycosylation d'un MOP anomérique induite par TMSOTf d'Hanessian *et al.*

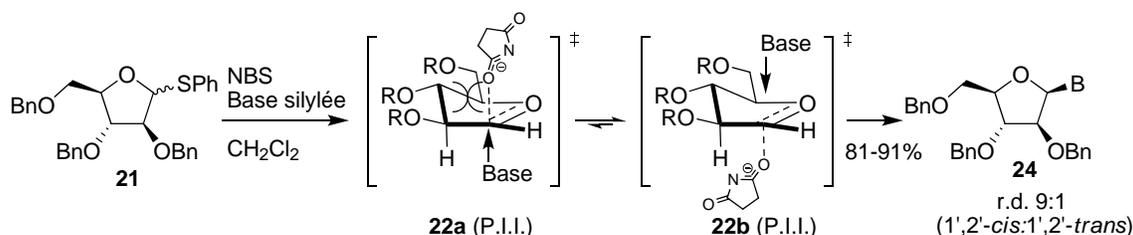


Par contre, la stéréochimie relative en C-2' du furanose semble être cruciale, car dans le cas de l'arabinose (hydroxyle en C-2 de configuration β), une érosion de la sélectivité a été observée (r.d. 4:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*)).

Le groupe de Sugimura²² a développé une méthodologie où l'approche du nucléophile est dictée par la présence d'une paire d'ions intime **22** pour atteindre

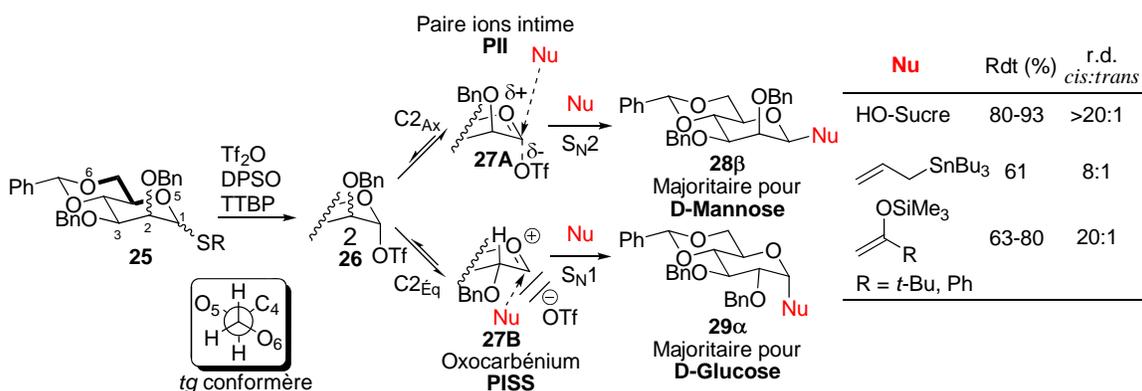
efficacement le nucléoside **24** 1',2'-*cis* comportant des pyrimidines (Schéma 4). En activant avec le *N*-bromosuccinimide (NBS) le mélange d'anomères thioglycosidiques **21**, la formation d'une paire d'ions intime de l'anion succinimide est obtenue sur la face la moins encombrée (1,2-*trans*, **22b**) pour des raisons stériques.

Schéma 4. *N*-Glycosylation d'un thiofuranoside activée par NBS



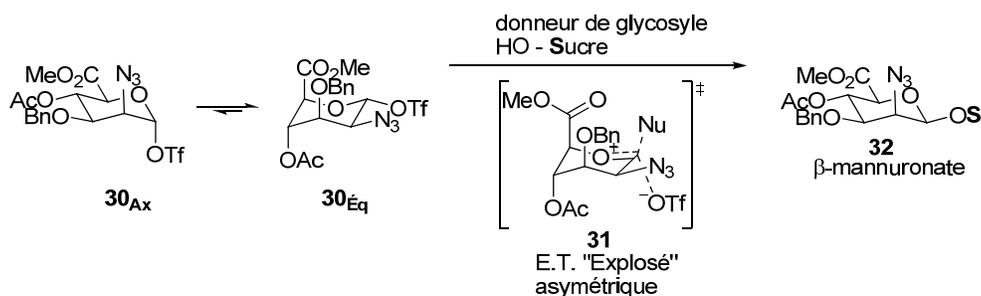
L'auteur suggère un mécanisme de type S_N2 à paire d'ions intime qui conduirait majoritairement à l'analogie de nucléoside **24** 1',2'-*cis*. L'utilisation d'un solvant peu polaire comme CH_2Cl_2 semble être cruciale pour former efficacement la relation 1',2'-*trans* de la paire d'ions.

D'autres réactions de *O*- et *C*-glycosylations sont aussi intéressantes pour les aspects mécanistiques qui sont suggérés. Il faut par exemple noter les glycosylations de thioglycoside à six membres de Crich (Schéma 5). Ils ont étudié la glycosylation du thioglycoside **25** activé en présence d'anhydride triflique (Tf_2O), de 2,4,6-tri-*tert*-butylpyridine (TTBP) et de diphenyl sulfoxyde (DPSO) pour générer exclusivement le produit d'addition 1,2-*cis*. Lorsque **25** possède $\text{C}2_{\text{Ax}}$ (mannose), l'intermédiaire de type paire d'ions intime **27A** serait favorisé pour former exclusivement le β -mannosyl **28 β** (Schéma 5).^{20,23-26} L'intermédiaire réactif serait un triflate anomérique **26** axial qui subirait un déplacement de type S_N2 . Le rôle du 4,6-*O*-benzylidène serait crucial à la sélectivité observée en augmentant l'énergie nécessaire à la formation de l'oxocarbénium **27B** (PISS : paire d'ions séparés par le solvant).²⁷⁻²⁹

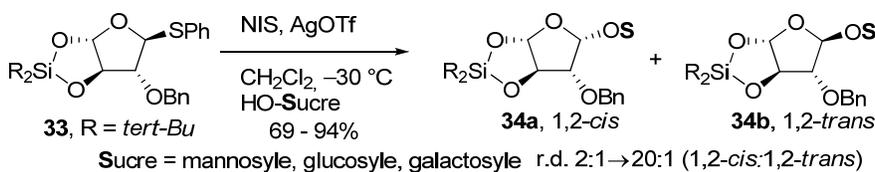
Schéma 5. β -Mannosylation développée par Crich *et al.*²⁴

Par contre, lorsque la chaîne benzyloxy en C-2 est positionnée équatoriale, cas du D-glucose, l'oxocarbénium serait maintenant de plus basse énergie et contribuerait à la formation majoritaire du produit **29 α** . L'intermédiaire oxocarbénium **27B** (PISS) serait favorisé pour des raisons torsionnelles entre les atomes O2-C2-C3-O3.^{30,31} Dans le cas du D-glucose **27B**, cet angle relâché favoriserait sa formation, menant à l'attaque du nucléophile sur la face α par un état de transition de type chaise, de plus basse énergie, pour générer **29 α** .³²

Cette interprétation est en accord avec celle des groupes de Kishi,³³ d'Ito,³⁴⁻³⁶ d'Iadonisi,³⁷ de Ko,³⁸ de Kim³⁹ et de Marel (Schéma 6).⁴⁰ Les travaux de ce dernier ont mené à la première observation, selon des évidences par spectroscopies RMN ¹H, COSY et HSQC, du triflate (OTf) équatorial **30**.⁴⁰ En présence d'un alcool, la β -O-glycosylation mène exclusivement au produit **32**. L'intermédiaire **30** est stable à -80 °C et est en équilibre dans un rapport 1:3 (**30_{ax}**:**30_{eq}**). Le conformère **30_{eq}** serait favorisé, car le centre anomère chargé positivement serait stabilisé par un effet stéréoélectronique des substituants axiaux en C-5,²⁸ C-3 et C-4 tel qu'invoqué par le groupe de Woerpel lors de la formation d'oxocarbéniums substitués.^{32,41-44} De plus, l'atome d'hydrogène positionné en C-2 pourrait stabiliser la charge positive par hyperconjugaison. Marel invoque un état de transition asymétrique de type "explosé" où la paire d'ions triflate (OTf) et la participation de l'atome d'oxygène *endo* seraient impliquées lors de la O-glycosylation tel que représenté au Schéma 6.

Schéma 6. État de transition "explosé" asymétrique de Marel *et al.*⁴⁰

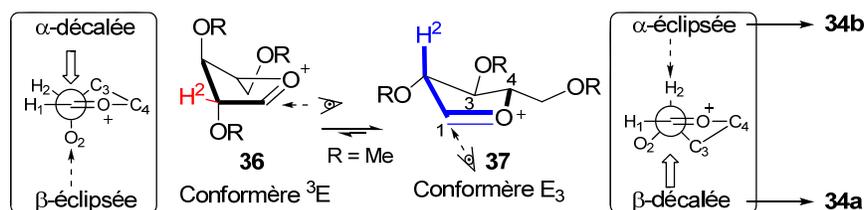
Des calculs entrepris par le groupe de Boons¹⁴ ont permis de rationaliser les *O*-glycosylations 1,2-*cis* stéréosélectives sur la face β avec des ratios allant jusqu'à 20:1 après l'activation du 3,5-*O*-di-*tert*-butylsilyl-2-*O*-benzyl-thioarabinofuranose **33** avec l'iodosuccinimide et le trifluorométhanesulfonate d'argent (Schéma 7). Ce groupe a appliqué cette méthodologie pour la synthèse stéréosélective de β -disaccharides et de β -oligosaccharides.

Schéma 7. *O*-Glycosylation stéréocontrôlée de Boons *et al.*¹⁴

En optimisant par modélisation moléculaire (calcul B3LYP/6-31G**) l'état de transition du 2,3,5-tri-*O*-méthyle L-arabinofuranoside, deux conformères ont été minimisés : les conformères ³E **36** et E₃ **37** (Figure 9). Les calculs prédisent un équilibre entre **36** et **37**. Une grande différence d'énergie entre les états de transition correspondants à l'attaque α et β de **37** (différence minime pour **36**) expliquerait la sélectivité observée. L'attaque sur la face β de **37** serait favorisée par une stabilisation de l'oxocarbénium par hyperconjugaison de H₂ (σ_{C-H} aligné avec $\pi_{C=O}$). En effet, l'attaque sur la face α de **37** présente des interactions éclipsées de haute énergie qui seraient responsables de la formation de **34b**, tandis que l'approche sur la face β décalée serait de plus basse énergie conduisant à la formation majoritaire de **34a**. Boons a noté que l'angle

diédral (C₁-O(endo)-C₄-C₃) est de 4.7° à l'état de transition, plaçant ces atomes pratiquement périplanaires.

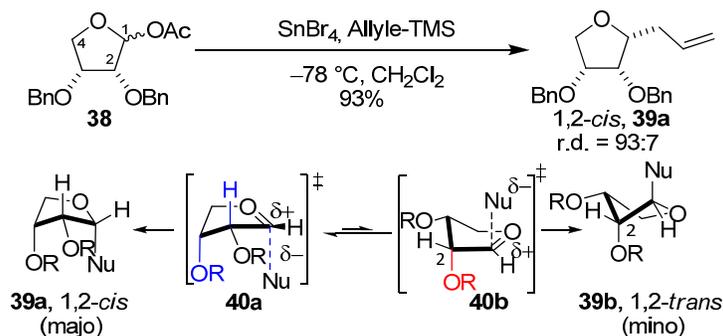
Figure 9. Conformères optimisés par modélisation moléculaire de l'enveloppe ³E et E₃ de l'oxocarbénium du L-arabinofuranoside¹⁴



Matsuda a par la suite démontré, lors de *C*-glycosylations (avec l'allyle de triméthylsilane ou des éthers d'énols silylés), que le 2,3-*O*-(3-pentylidène)-*D*-riboside pouvait induire d'excellentes sélectivités 1,2-*trans* (>20:1) pour obtenir le β-riboside en bloquant le sucre dans le conformère ³E.⁴⁵ La réaction serait dans ce cas sous contrôle stérique grâce au groupement 2,3-*O*-pentylidène qui empêche l'approche du nucléophile par la face α-décalée (de plus haute énergie) tandis que l'approche éclipsée de la face β serait favorisée (non illustré).

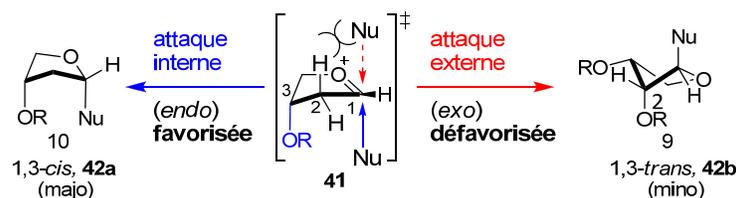
Une contribution majeure dans la compréhension de ces types de réactions fut apportée par les travaux de Woerpel sur l'addition stéréosélective de nucléophiles carbonés entres autres (allyle, éthers d'énols silylés, TMS-CN, Et₃SiH) en présence d'acides de Lewis forts (BF₃•OEt₂, TiCl₄, SnBr₄, SnCl₄) sur un oxocarbénium à 5⁴⁶⁻⁴⁹ et à 6^{32,41-43,50-52} membres fonctionnalisés (Schéma 8).

Schéma 8. Modèle d'addition nucléophilique sur un oxocarbénium à 5 membres de Woerpel possédant un groupement alkoxy en C-2 et C-3⁵³



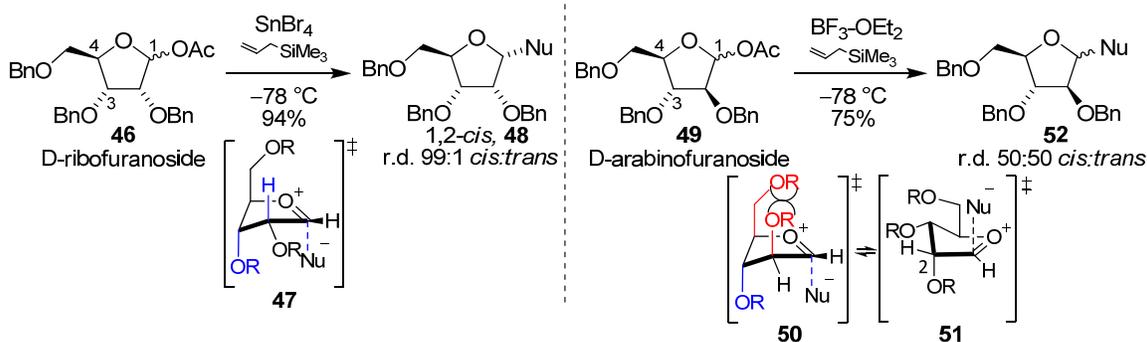
Le tétrahydrofurane **38**, avec un groupement acétate anomérique, générerait efficacement un intermédiaire oxocarbénium avec une conformation de type "enveloppe" **40**. L'addition nucléophile pourrait se faire sur la face interne ou externe de l'enveloppe (Figure 10). Cette dernière mènerait à un état de transition éclipsé de haute énergie menant au produit **42b** tandis que l'attaque sur la face interne générerait un état de transition décalé de plus basse énergie expliquant la formation majoritaire de **42a**.

Figure 10. Addition nucléophile sur un conformère "enveloppe" d'un oxocarbénium



Plusieurs études ont conclu qu'un groupement alkoxy en C-3 dirigerait fortement l'attaque en faveur du produit **42a** (1,3-*cis*) grâce à une stabilisation de la charge positive dans l'état de transition causée par un effet stéréoélectronique du groupement électroattracteur placé en position axiale (Figure 10).^{46,47,53,54} Un groupement alkoxy en C-2 dirigerait modérément en faveur de la relation 1,2-*cis* lorsque le groupement le plus électrodonneur (C₂-H en position axiale) stabilise par σ -donation (hyperconjugaison) la charge positive de l'état de transition. Cette stabilisation stéréoélectronique abaisse davantage l'énergie de **40a** par rapport à **40b** pour générer **39a** avec d'excellents r.d. (Schéma 8). La chaîne en C-4 ne semble pas favoriser un conformère "enveloppe" en particulier, ce qui amène de faibles sélectivités lors de l'addition nucléophile sur l'oxocarbénium. Par contre, lorsque la chaîne CH₂OBn en C-4 est présente sur un tétrahydrofurane hautement fonctionnalisé de type *arabino* **49**, il génère une interaction *syn*-pentane de haute énergie dans l'état de transition **50** avec le groupement en C-2 (Schéma 9). Dans ce cas, aucun des états de transition **50** ou **51** n'est favorisé et il en ressort une mauvaise sélectivité 1:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*) ce qui n'est pas le cas à partir du tétrahydrofurane *ribo* **46** correspondant avec un r.d. de 99:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*).

Schéma 9. Alkylation de tétrahydrofuranes hautement fonctionnalisés⁵³

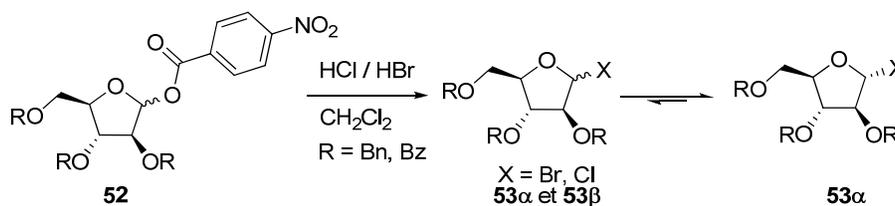


1.2.3. Glycosylation par un déplacement S_N2 d'un haloacétal

1.2.3.1. Synthèse d'haloacétals et mécanismes d'anomérisation

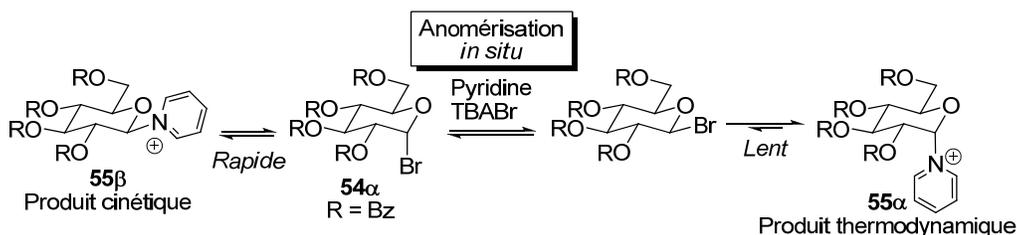
Les haloacétals ont été très utilisés comme accepteurs de glycosyles pour la synthèse d'analogues de nucléosides 1',2'-*cis*,⁵⁵ 1',2'-*trans* ou de disaccharides.⁵⁶ Fletcher est un des pionniers à avoir rapporté la synthèse d'haloacétals (Schéma 10).⁵⁷ Lorsqu'un pyranose ou un furanose possède un *p*-nitrobenzoyle anomérique tel **52**, il réagit rapidement avec l'acide bromhydrique ou l'acide chlorhydrique gazeux pour former l'haloacétal correspondant **53**.

Schéma 10. Formation d'un haloacétal dans les conditions de Fletcher



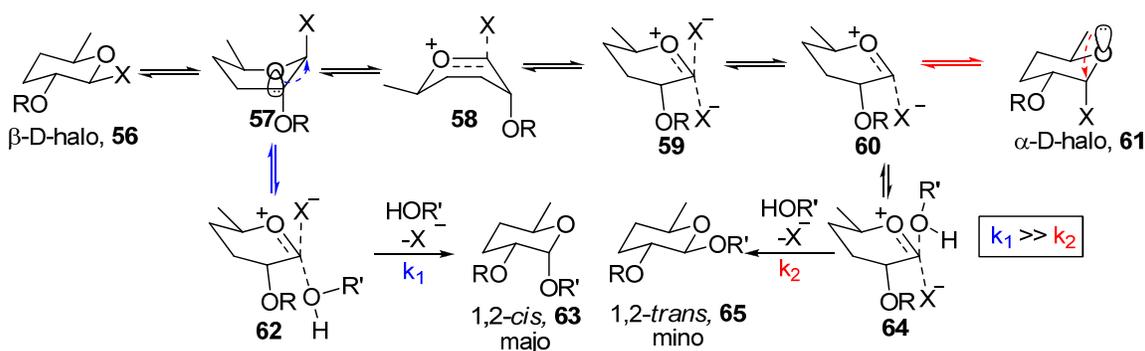
Il est préférable de faire la réaction dans un solvant (CH_2Cl_2) où l'acide *p*-nitrobenzoïque précipite (CH_2Cl_2) pour isoler l'haloacétal après filtration. Fletcher a observé lors de la formation du bromure anomérique que la réaction est sous contrôle cinétique pour former majoritairement **53β**.⁵⁸ Rapidement, un équilibre thermodynamique s'installe et **53α** devient l'anomère majoritaire pour des raisons stéréoelectroniques dictées par l'effet anomère (voir section 1.3.2).⁵⁹

Schéma 11. Formation de l'anomère α par un équilibre thermodynamique



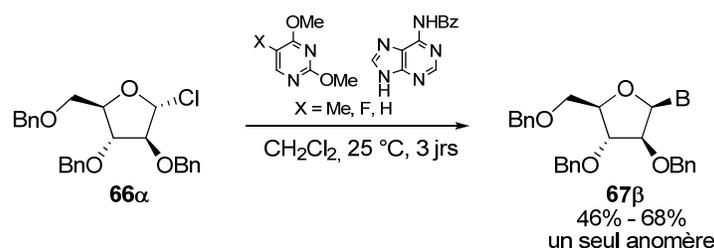
Lemieux⁵⁶ a observé un phénomène similaire d'anomérisation d'haloacétal lorsqu'il a additionné de la pyridine sur **54** (Schéma 11) en présence de bromure de tétrabutylammonium (TBABr). Il a observé la formation d'un produit cinétique (**55 β**) et sous contrôle thermodynamique, une fois l'équilibre atteint, seul **55 α** était observé. En augmentant la concentration d'anions bromure (TBABr), l'anomérisation s'en trouve accélérée, suggérant que **55 α** et **55 β** sont impliqués dans le processus.

S'appliquant sur les travaux de Deslongchamps⁶⁰ sur l'effet anomérique, Lemieux⁵⁶ a suggéré un mécanisme pour expliquer l'équilibre entre les halogénures anomériques et à la synthèse de liens disaccharides α en présence de TBABr. Le Schéma 12 illustre le processus d'anomérisation impliquant l'effet anomérique, où la participation de l'atome d'oxygène *endo* faciliterait le départ du nucléofuge au carbone anomérique. De plus, on doit postuler que l'équilibre entre l'halogénure α et β est plus rapide que la réaction d'*O*-glycosylation, en accord avec le principe de Curtin-Hammett.⁶¹⁻⁶³ Il en découle que la paire d'ions **62** doit réagir beaucoup plus rapidement que la paire d'ions **64**. Cette différence de réactivité pourrait s'expliquer par une différence d'énergie attribuable à la stabilisation de **60** par l'effet anomère *endo*. Conséquemment, **62**, n'ayant pas cet alignement orbitalaire stabilisant, son énergie d'activation serait plus faible que **64**. Il est à noter que le nucléophile doit être assez fort pour déplacer l'halogénure sans acide de Lewis additionnel pour qu'un tel équilibre soit valable.

Schéma 12. Mécanisme suggéré par Lemieux de l'anomérisation d'halopyranoside

1.2.3.2. 1-Halo-2-oxyfuranosides

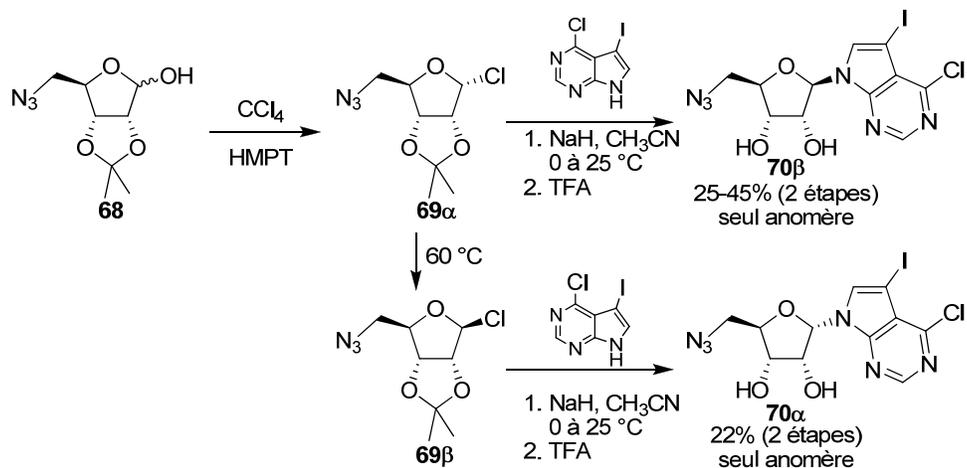
Glaudemans,^{55,64} Fletcher,⁶⁵ Keller,^{66,67} Shen, Lewis, Ruyle⁶⁸ et Montgomery⁶⁹ ont été les premiers à rapporter la synthèse d'analogues de nucléosides 1',2'-*cis* en utilisant des haloacétals (Schéma 13). Le déplacement du chlorure anomérique **66α** par des bases pyrimidine et purine d'Hilbert-Johnson⁷⁰ se produirait par une inversion de Walden de type S_N2 pour former **67β**.⁵⁵ Il est à noter que l'utilisation du bromure anomérique est peu rapportée dans la littérature due à son instabilité (facilement hydrolysable). L'état cristallin du chlorure anomérique lui confère une stabilité accrue et permet par ailleurs une purification par recristallisation.

Schéma 13. Synthèse de nucléoside 1',2'-*cis* par un déplacement S_N2 sur un chlorure anomérique

Les travaux de Ugarkart ont permis d'observer dans la série *ribo* que **69α** est relativement stable à température ambiante, mais celui-ci s'anomérisse rapidement vers le produit thermodynamique **69β** à 60 °C (Schéma 14). Lorsque soumis aux conditions de couplage avec de l'hydru de sodium et une base purine, **69α** et **69β** génèrent le produit de couplage résultant d'une inversion de Walden de type S_N2 dans des conditions non

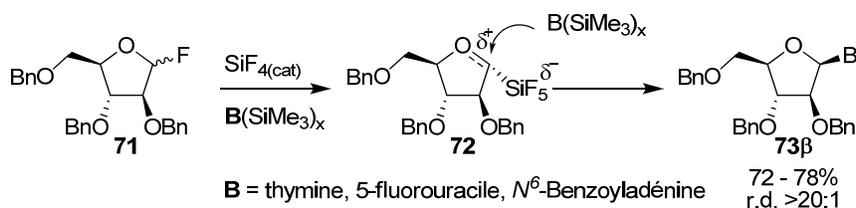
anomérisantes pour donner respectivement **70β** et **70α**.⁷¹ Encore une fois, cette méthode n'est pas rapportée pour d'autres types de substrats autres qu'en série *ribo*.

Schéma 14. Déplacement S_N2 d'un chlorure anomérique par une purine



D'autres halogénures anomériques peuvent aussi induire sélectivement un déplacement S_N2 (Schéma 15). Le fluorure anomérique **71** réagit avec une purine ou une pyrimidine silylée en présence d'une quantité catalytique de tétrafluorure de silane pour générer le produit de couplage **73β** avec de bons rendements (72-78%) et de bonnes sélectivités 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*).⁷² Par contre, l'application de cette méthodologie sur le ribofuranoside correspondant mène à des mélanges α et β de produits de couplage avec un rapport de 60:40 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). Aucune explication n'est suggérée pour expliquer l'érosion de la sélectivité dans le cas du ribose. L'implication de la paire d'ions **72** expliquerait la sélectivité observée pour les mêmes raisons discutées que pour la méthode d'Hanessian (voir section 1.2.2).

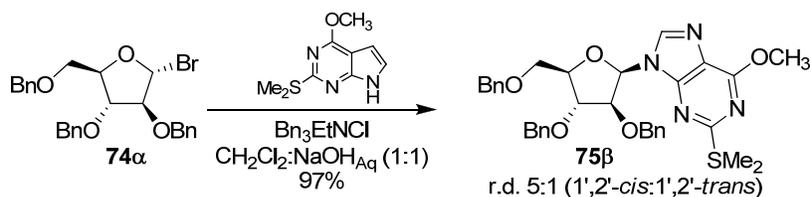
Schéma 15. Déplacement d'un fluorure anomérique de Noyori *et al.*⁷²



Seela a développé une *N*-glycosylation sur un bromure anomérique (**74α**) utilisant des bases purine par transfert de phase à l'aide d'un mélange biphasique (Schéma 16). La

méthodologie permet de générer rapidement le nucléoside **75 β** avec une bonne sélectivité de 5:1 (**75 β** :**75 α**).⁷³ Seela invoque un déplacement S_N2 sur le bromure anomérique α majoritaire expliquant ainsi la formation majoritaire du produit de couplage 1',2'-*cis*. L'auteur ne suggère pas d'explication pour expliquer l'érosion importante du bromure anomérique et du produit final.

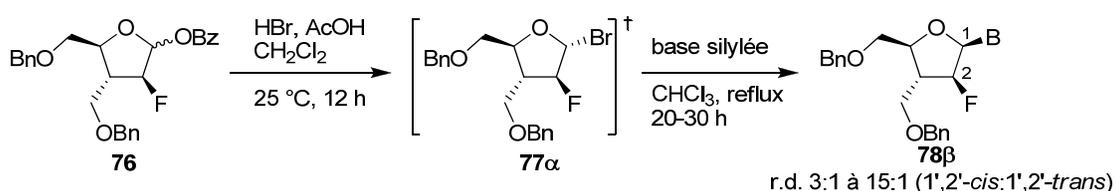
Schéma 16. *N*-Glycosylation d'un bromofuranoside par transfert de phase de Seela *et al.*⁷³



1.2.3.3. 1-Halo-2-désoxy-2-fluorofuranosides

La substitution de l'alkoxy en C-2 par un fluorure permet une meilleure stabilité du lien glycosidique envers l'hydrolyse enzymatique (nucléases; voir section 1.1.1) et chimique de la molécule (Schéma 17). La stabilité que confère le fluorure à ce lien proviendrait de son pouvoir inductif qui augmenterait grandement l'énergie de formation de l'oxocarbénium provenant du composé **76** (la création d'une charge positive en α d'un carbone pauvre en électrons). Ainsi, le bromure **77 α** est moins nucléofuge et tend moins à épimériser ce qui rend sa purification, sa caractérisation et sa manipulation beaucoup plus simple. Par contre, la formation du bromofuranoside **77 α** à partir de **76** exige 12 h à température ambiante en conditions acides (AcOH:HBr).⁷⁴⁻⁷⁶ L'addition de bases purine ou pyrimidine silylées sur l'halogénure nécessite de plus hautes températures et des temps de réaction plus longs afin d'obtenir de bons rendements en faveur du produit 1',2'-*cis* **78 β** . Il a été rapporté que le déplacement de **77 α** procéderait par un déplacement de type S_N2.

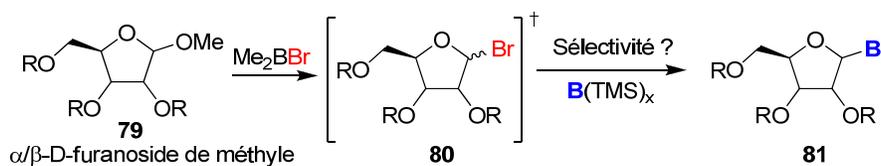
Schéma 17. Déplacement S_N2 du bromure d'un 2-désoxy-2-fluoro- α -D-arabinosyle



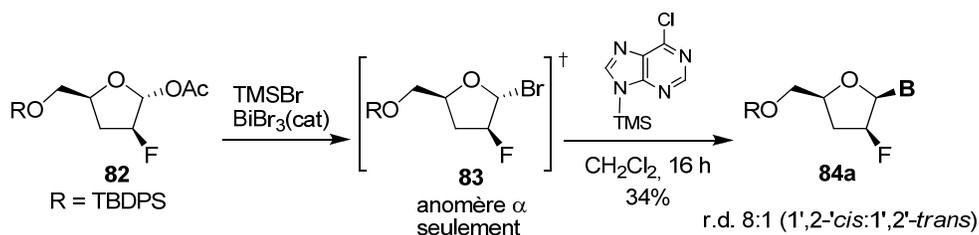
1.3. Notre approche : synthèse de nucléosides *via* des α/β -D-furanosides de méthyle

En s'inspirant de travaux antérieurs portant sur les ouvertures d'acétals par Me_2BBr et l'addition stéréosélective de nucléophiles divers sur un bromoacétal intermédiaire,⁷⁷⁻⁷⁹ notre groupe de recherche s'est intéressé au déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$ de bromoacétals dérivés de sucres avec des bases azotées silylées (pyrimidine ou purine). (Figure 11). L'utilisation d'un acide de Lewis devrait permettre d'éviter les conditions fortement acides ($\text{AcOH}:\text{HBr}$), ce qui rendrait la méthode plus compatible avec l'élaboration de nouveaux analogues hautement fonctionnalisés. À partir du furanoside de méthyle **79**, l'emploi de Me_2BBr devrait nous conduire à générer *in situ* le bromoacétal **80** qui réagirait par la suite avec une base silylée selon un déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$. Un autre attrait de la méthodologie poursuivie serait de rendre l'utilisation de groupements activateurs anomériques (Ac, Bz, *p*- NO_2Bz ...) superflus pour obtenir le bromoacétal (**80**) ni d'avoir à l'isoler comme dans les cas présentés précédemment (*vide supra*). Peu de groupes ont additionné un nucléophile sur un bromoacétal formé *in situ* et on pourrait croire que la sélectivité sur ce type d'intermédiaire soit de type $\text{S}_{\text{N}}2$ tel que rapporté précédemment. Mais en présence d'un mélange de bromures, quel type de sélectivité peut-on espérer ? La section suivante tentera d'y répondre.

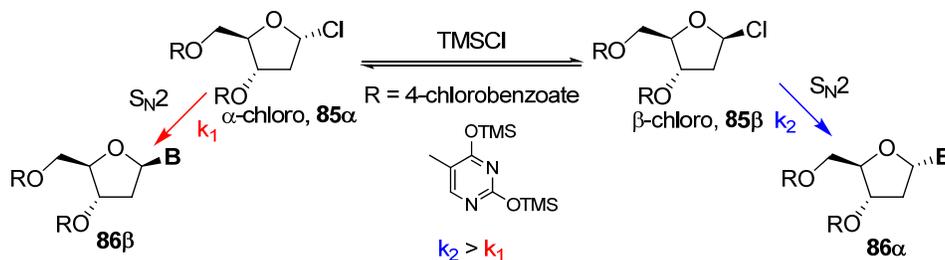
Figure 11. Activation par un acide de Lewis d'un D-furanoside de méthyle



En effet, Chaudhury a démontré que la formation d'un bromure anomérique **83** est possible en présence de TMSBr et BiBr_3 à partir de l'acétate anomérique **82**. Il s'ensuit un déplacement *in situ* par la base azotée pour conduire au nucléoside désiré (Schéma 18).⁸⁰ Il est à noter que de faibles rendements et sélectivités sont observés. Le mécanisme serait en partie de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le bromoacétal (*vide supra*).⁶⁹

Schéma 18. Déplacement S_N2 *in situ* d'un bromofuranoside par une base azotée silylée

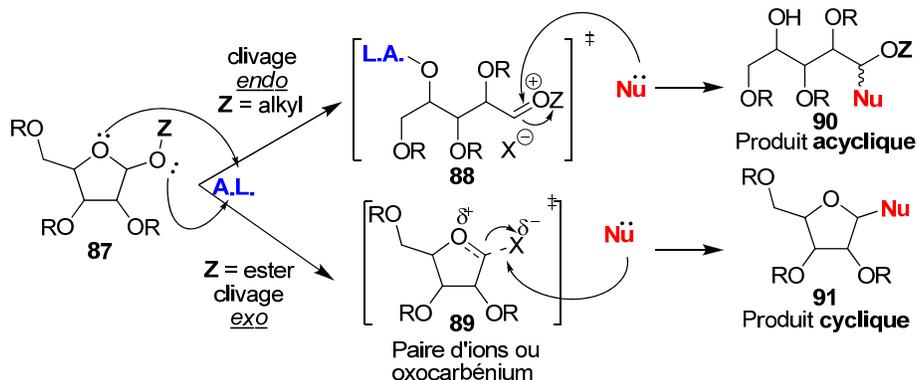
Bardos et Hubbard ont observé qu'en présence de TMSCl, l'addition d'une base silylée sur l' α -chloro **85 α** mène majoritairement au nucléoside **86 α** (Figure 12).⁸¹ Par contre, en l'absence de TMSCl, **86 β** est majoritaire. Bardos rationalise ces résultats en s'appuyant sur le principe de Curtin-Hammett où la formation de lien C-N est sous conditions cinétiques.⁶¹ Dans les deux cas, une inversion de Walden obtenue par un mécanisme de type S_N2 sur **85** permettrait d'expliquer le produit observé. Comme avait remarqué Lemieux, la présence d'ions halogénure (TBABr) en grande quantité permet un équilibre dynamique entre **85 α** et **85 β** . Ainsi, lorsque **85 α** et **85 β** sont présents dans le mélange réactionnel (en présence de TMSCl), le principe de Curtin-Hammett suggère que celui qui possède l'énergie d'activation la plus basse réagira en priorité. Donc, s'il y a un équilibre entre **85 α** et **85 β** en solution, **85 β** réagirait plus rapidement que **85 α** pour observer uniquement le produit d'addition **86 α** ($k_2 > k_1$). En absence de TMSCl, il n'y a donc pas d'anomérisation vers **85 β** et seul **85 α** réagit par un mécanisme S_N2 pour générer seulement **86 β** .

Figure 12. Équilibre dynamique d'un 1-chlorofuranoside en présence de TMSCl⁸¹

1.3.1. Précédents sur les ouvertures cinétiques des pyranosides de méthyle et des furanosides de méthyle en présence d'acides de Lewis

Comme nous l'avons décrit dans la section 1.2, l'activation par un acide de Lewis sur un nucléofuge anomérique induit un clivage exocyclique (Figure 13) conduisant à la formation d'un intermédiaire oxocarbenium cyclique **89**. L'addition d'un nucléophile sur la face α ou β de l'oxocarbenium génère un produit cyclique **91**. Il a été démontré par Guindon^{77,79} et Olsson⁸²⁻⁸⁴ qu'un groupement éther (Z = alkyle) en position anomérique d'un tétrahydropyrane ou d'un tétrahydrofurane tend à favoriser un clivage endocyclique en présence d'un acide de Lewis (Me₂BBr, AlMe₃•ZnMe₂) pour former un intermédiaire oxocarbenium acyclique **88** qui peut être piégé par des nucléophiles carbonés ou sulfurés. Quelques exceptions ont été notées par Guindon où l'intermédiaire cyclique **89** est formé. La stéréochimie de l'anomère serait un facteur déterminant dicté par l'effet anomère.^{59,77,79}

Figure 13. Chemins réactionnels possibles d'un acétal en présence d'un acide de Lewis

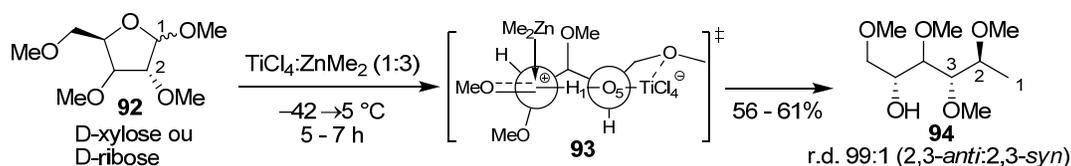


1.3.1.1. Méthode d'Olsson

Lorsque le 1-méthoxytétrahydropyrane^{83,84} ou le 1-méthoxytétrahydrofurane⁸² **92** est activé par le complexe TiCl₄•ZnMe₂, il génère un intermédiaire oxocarbenium acyclique **93** où l'addition stéréosélective de nucléophiles crée un centre stéréogénique (Schéma 19). Les anomères α et β mènent à des sélectivités identiques, suggérant qu'un intermédiaire commun est impliqué. Ces résultats indiquent qu'un mécanisme de type S_N1 où l'état de transition **93** est de type oxocarbenium acyclique expliquerait la sélectivité observée. L'induction proviendrait d'une stabilisation de l'oxocarbenium par un pont hydrogène entre H1 et O5 tel que proposé par Corey.^{85,86} L'intermédiaire à 6

membres formé par l'acide de Lewis bidentate chélatant les atomes d'oxygène O-5 et O-4 favoriserait l'attaque β qui mènerait à un état de transition décalé de plus basse énergie. Il semblerait que l'atome d'oxygène en C-2 soit nécessaire à l'induction stéréogénique : sa suppression entraîne une chute des rapports diastéréomériques. De plus, la méthode s'applique difficilement à d'autres nucléophiles (une érosion de la sélectivité est observée dans le cas du diéthylzincique).

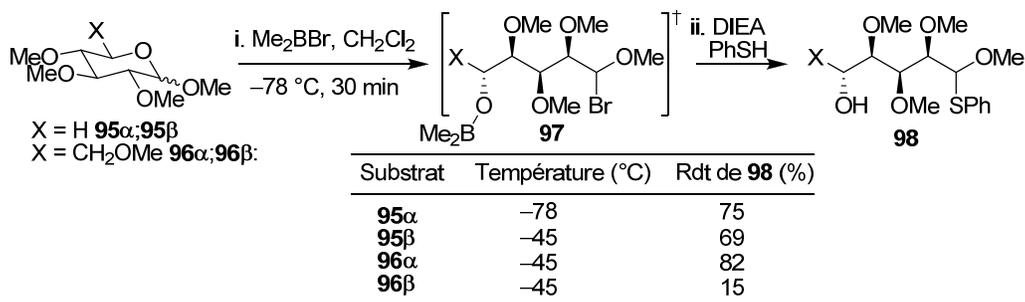
Schéma 19. Méthylation stéréosélective d'un oxocarbénium acyclique selon Olsson *et al.*⁸⁴



1.3.1.2. Méthode de Guindon

Dix ans avant Olsson, notre groupe avait démontré que le clivage endocyclique des glucosides de méthyle **95** et **96** est favorisé en condition cinétique à basse température en présence de Me_2BBr dans un solvant non-complexant (Tableau 1).^{77,79,87} L'intermédiaire acyclique **97** serait formé rapidement et piégé par l'ajout d'un nucléophile (alcool, thiol, hydrure, cyanure, cuprate ou magnésien) en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine pour former le thioacétal **98**.

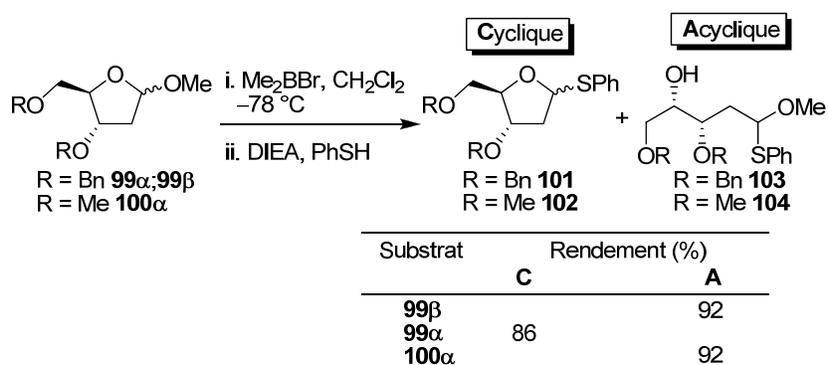
Tableau 1. Clivage endocyclique des pyranosides de méthyle induit par Me_2BBr



Une différence de réactivité marquée entre l'anomère α et β dans la série D-xylopyranose (**95** α ;**95** β) et D-glucopyranose (**96** α ;**96** β) serait attribuable à un effet stéréoélectronique. En effet, l'anomère α possède deux effets anomères tandis que le β

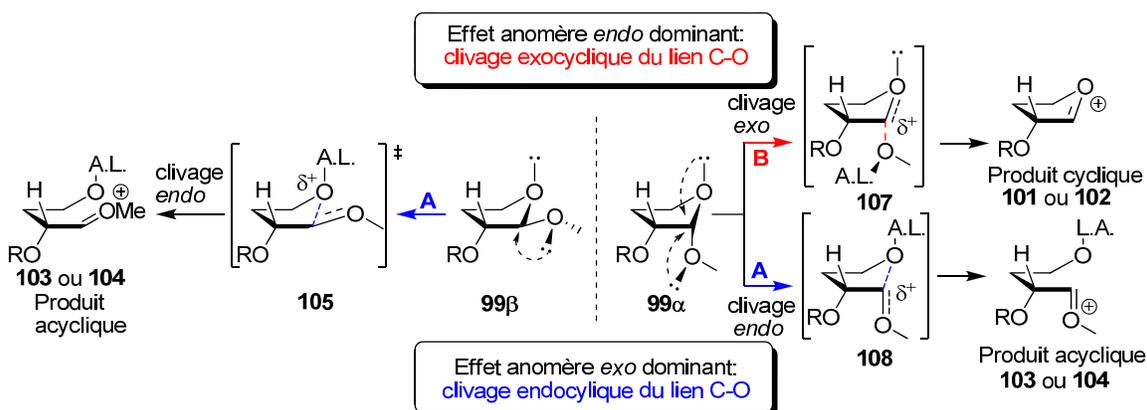
n'en possède qu'un. Ce simple effet anomère confère à l'anomère β un lien C1–O5 *endo* plus long, diminuant ainsi l'énergie d'activation en faveur du clivage endocyclique en accord avec Lemieux.⁸⁸ Un autre argument a été invoqué telle que la basicité de l'atome d'oxygène *endo* (O-5) de l'anomère β serait plus élevée puisque non impliqué dans un effet anomère. L'absence de cet effet stéréoelectronique rendrait plus basique le doublet non liant de l'atome d'oxygène pour complexer l'atome de bore.^{89,90} Il est à noter qu'aucune diastéréosélectivité lors de la formation des thioacétals n'a été observée.

Tableau 2. Compétition entre les clivages *endo* et exocyclique des furanosides de méthyle induits par Me₂BBr



L'étude sur les 2-désoxyfuranosides de méthyle **99 α** , **99 β** et **100 α** démontre qu'ils réagissent de façon similaire aux tétrahydropyranes **95** et **96** (Tableau 1 et Tableau 2). Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle l'assistance stéréoelectronique est un facteur déterminant, de même que l'encombrement du furanoside, pour dicter la voie réactionnelle favorisée : clivage exo vs endocyclique (Figure 13). En effet, l'anomère **99 β** mènerait aux produits acycliques **103** ou **104** suivant la voie réactionnelle **A** (Figure 14). Par contre, l'anomère **99 α** pourrait réagir selon deux chemins réactionnels en tenant compte des effets stéréoelectroniques. Si l'atome d'oxygène (O-4) *endo* est encombré par la présence de groupements benzyloxy sur le furanoside, l'activation de l'atome d'oxygène (O-1) *exo* de **107** sera favorisée et **101** ou **102** devraient être majoritaires. Par contre, dans le cas où l'atome d'oxygène *endo* de **108** est moins encombré, sa complexation devrait être favorisée et la formation du produit acyclique sera majoritaire. Des résultats similaires ont été observés dans la série des pyranosides de méthyle.

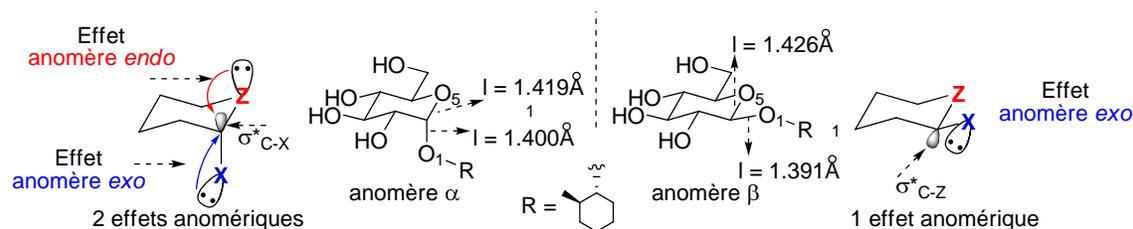
Figure 14. Différentes voies réactionnelles possibles en fonction de l'anomère



1.3.2. Effet anomérique des glycosides de méthyle

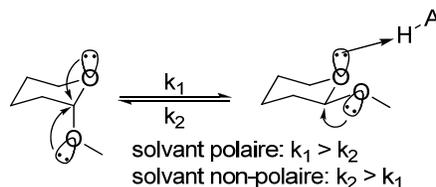
L'effet anomère est défini comme l'alignement antipériplanaire d'une paire d'électrons non liants (η) d'un hétéroatome ($Z = O, N, S, P$), ce qui permet une délocalisation dans l'orbitale σ^* du lien C-X ($X =$ atome électronégatif) et confère une stabilisation orbitale causant une augmentation apparente de l'ordre de la liaison C-Z (Figure 15).⁵⁹ Ce phénomène rigidifie la structure de l'acétal lui conférant un caractère pseudo sp^2 . Plusieurs études détaillées des conformations et des réactivités sur des acétals^{60,91-93} et des glycosides démontrent l'importance du phénomène.^{89,94,95} Cette section mettra l'accent sur l'effet anomère *exo* et *endo* des glycosides.^{88,90} L'effet anomère *endo* concerne la délocalisation du doublet libre (η) de l'atome d'oxygène endocyclique ($Z = O-5$) d'un glycoside dans l'orbitale antiliante (σ^*_{C-O1}) du lien C-X. L'effet anomère *exo* concerne la délocalisation du doublet libre (η) de l'oxygène exocyclique ($X = O-1$) d'un glycoside dans l'orbitale antiliante (σ^*_{C-O5}) du lien C-Z. Le glycoside α possède deux effets anomériques tandis que l'anomère β n'en a qu'un, ce qui confère une stabilité accrue à l'anomère α .

Figure 15. Impact de l'effet anomère *exo* et *endo* des pyranosides de méthyle sur la longueur de liaison du centre acétal



En étudiant les longueurs de liaisons par diffraction des rayons X et par calculs théoriques sur les glycosides, Lemieux a suggéré que l'effet anomère *exo* était plus fort que l'effet *endo*, car le caractère sp^2 est plus prononcé (liaison plus courte) pour le lien O1–C1 que O5–C1 (Figure 15).^{59,88,90} Ces effets stéréoélectroniques (effets *exo* et *endo* anomères) expliquent les résultats expérimentaux qui ont conduit à la première définition de l'effet anomère. Contrairement aux cyclohexanes, les dérivés tétrahydropyranes ont en solution des comportements différents. Dans un solvant "protique" (CHCl_3), la conformation équatoriale des pyranosides est favorisée pour maximiser l'effet anomère *exo*, laissant le doublet de l'atome d'oxygène non liant faire un pont hydrogène (Figure 16). Au contraire, la conformation axiale est favorisée dans un solvant non polaire (CCl_4) pour maximiser le double effet anomère (*exo* et *endo*). Ceci suggère expérimentalement, en accord avec les résultats de P. Deslongchamps, que l'atome d'oxygène O-5 est plus basique que O-1 (dans un solvant non protique et non polaire) et que l'effet anomère *exo* confère une plus grande stabilité énergétique et peut induire un changement conformationnel.

Figure 16. "Basicité" d'un acétal: effet anomère *exo* dominant

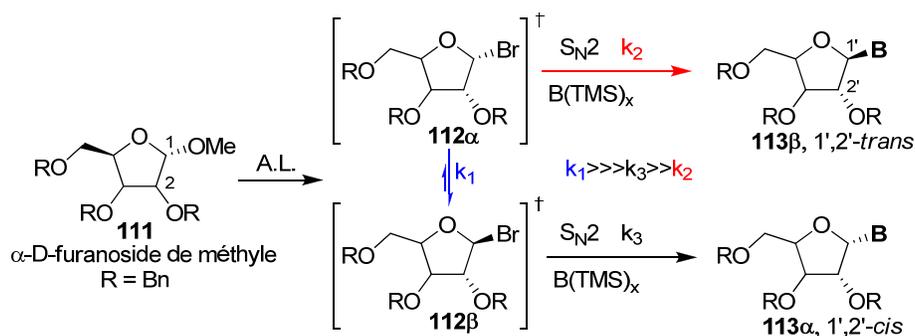


1.3.3. Notre approche et hypothèse

En s'intéressant aux travaux de Fletcher, Montgomery, Chaudhry, Seela et d'autres au sujet de la synthèse de nucléosides 1',2'-*cis*, nous avons remarqué que les

stratégies demandent généralement un bon nucléofuge au carbone anomérique pour promouvoir la *N*-glycosylation. Les résultats obtenus par Guindon nous suggèrent (Tableau 2) que le furanoside **111** (Figure 17) pourrait réagir avec le bromure de diméthylbore à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour générer le bromoacétal cyclique **112**.⁷⁹ Selon les précédents (section 1.2 et 1.3), le bromoacétal **112** pourrait réagir en conditions cinétiques (Curtin-Hammett), par un déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$ du bromure **112 β** plus rapide que **112 α** , dans des conditions favorisant l'anomérisation. Lemieux, Bardos et Hubbard ont suggéré que l'anomérisation se produit favorablement lorsqu'une concentration adéquate d'anions est présente dans un solvant peu polaire et sans l'ajout d'acides de Lewis forts.⁸¹ Aussi, il nous paraissait plausible que l'utilisation du bromure de diméthylbore dans le dichlorométhane (en conditions cinétiques) soit adéquate pour que cette réaction génère le bromure cyclique et ainsi promouvoir l'équilibre en question (**112 α** et **112 β**) lors de la *N*-glycosylation en présence d'une base silylée pour conduire aux nucléosides 1',2'-*cis* **113 α** attendus.

Figure 17. Chemin réactionnel proposé pour la synthèse stéréosélective de nucléosides 1',2'-*cis*



Chapitre 2

Réactivité des glycosides de méthyle induite par le bromure de diméthylbore

2.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous investiguerons la réactivité des furanosides de méthyle en présence de Me_2BBr . Les intermédiaires bromoacétal seront par la suite piégés par des thiols et d'une base de Brønsted. L'étude permettra d'élucider si nous pouvons différencier stéréoelectroniquement (effet anomère) l'atome d'oxygène *exo* de l'*endo* pour générer le 1-bromofuranoside correspondant afin d'étudier la synthèse d'analogues de nucléosides par une *N*-glycosylation *in situ*.

2.2. Réactivité des α/β -D-furanosides de méthyle

2.2.1. Réactivité des 2,3,5-tri-*O*-benzyl α -D-furanosides de méthyle

Nous avons commencé par étudier la réactivité des α -D-furanosides de méthyle pour les raisons discutées précédemment (voir section 1.3.3). Nous nous sommes inspirés du protocole expérimental de travaux antérieurs du laboratoire pour l'appliquer à la synthèse de bromofuranosides à partir de furanosides de méthyle connus.^{77,79,96} L'utilisation de groupements protecteurs benzyloxy devrait permettre d'encombrer l'atome d'oxygène (O-4) endocyclique du furanose favorisant ainsi le clivage exocyclique (Tableau 3).

Tableau 3. Clivage des α -D-furanosides de méthyle induit par Me_2BBr

Substrat			Rdt (%)
	Produit Acyclique r.d. (a:b; 1,2-syn:1,2-anti) ^a	Produit Cyclique r.d. (a:b; 1,2-cis:1,2-trans) ^a	
1 114a	 118a:118b <i>(pas observé)</i>	 119a:119b (4:1)	79
2 115a	 120a:120b (1:20)	 121a:121b <i>(pas observé)</i>	77
3 116a	 122a:122b (20:1)	 123a:123b <i>(pas observé)</i>	51
4 117a	 124a:124b (1:9)	 125a:125b <i>(pas observé)</i>	64

(a) Voir la section 2.2.3 pour les preuves de structure.

Le Tableau 3 résume l'étude systématique de la réaction des quatre α -D-furanosides de méthyle **114a-117a** en présence de bromure de diméthylbore à basse température suivie de l'addition du thiophénol en présence d'une base de Brönsted. Seul le ribofuranoside de méthyle **114a** conduit à la formation exclusive du produit cyclique **119** dans un ratio de 4:1 (**119a:119b** 1,2-cis:1,2-trans) avec un bon rendement indiquant que le clivage exocyclique est prédominant dans ce cas (entrée 1). Pour les trois autres anomères α de la série *arabino* **115a**, *xylo* **116a** et *lyxo* **117a**, les thioacétals acycliques **120**, **122** et **124** ont été isolés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (entrées 2-4). Pour ces substrats, ces résultats démontrent que le clivage endocyclique est la voie réactionnelle dominante. N'ayant pas atteint l'objectif de

synthétiser des intermédiaires bromoacétals cycliques pour tous les substrats, nous avons décidé d'étudier les anomères β .

2.2.2. Réactivité des 2,3,5-tri-*O*-benzyl β -D-furanosides de méthyle

Le Tableau 4 résume les résultats obtenus lorsque les β -D-furanosides de méthyle sont soumis aux mêmes conditions que précédemment.

Tableau 4. Clivage des β -D-furanosides de méthyle induit par Me_2BBr

		Acyclique	Cyclique	
Substrat		Produit Acyclique r.d. a:b (1,2-syn:1,2-anti) ^b	Produit Cyclique r.d. a:b (1,2-cis:1,2-trans) ^b	Rdt (%)
1	 114b	 118a:118b (1:20)	 119a:119b (pas observé)	83
2 ^a	 115b	 120a:120b (pas observé)	 121a:121b (20:1)	37
3	 116b	 122a:122b (1:8)	 123a:123b (pas observé)	91
4	 117b	 124a:124b (20:1)	 125a:125b (pas observé)	71

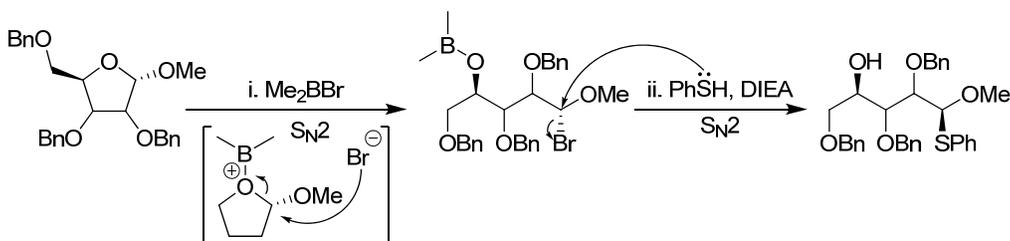
(a) La réaction a été conduite à -20 °C par cause d'une cinétique lente de réaction. (b) Voir la section 2.2.3 pour les preuves de structure.

Une tendance similaire à celle observée pour les anomères α a été notée pour la série des β -D-furanosides de méthyle où l'activation de l'atome d'oxygène (O-4) *endo* a été favorisée dans la majorité des cas (entrées 1, 3 et 4) et d'excellentes

diastéréosélectivités de 8:1-20:1 ont été observées. Dans le cas de la série *arabino* **115b**, seulement lorsque la réaction est conduite à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ qu'on observe une réactivité et malgré ce changement, un faible rendement est observé. Il semblerait que l'activation de l'atome d'oxygène (O-1) *exo* ait été favorisée pour générer **123a** (entrée 2) uniquement.

La sélectivité observée pour la formation des thioacétals était inattendue, car les études antérieures sur des substrats similaires ne suggéraient pas la formation stéréosélective de ces composés. Pour l'instant, nos études ne permettent pas de conclure sur le pourquoi d'une telle induction. Des investigations plus poussées devront être réalisées afin de déterminer l'origine particulière de cette transformation sélective. Toutefois, une tendance claire se dégage lorsqu'on examine plus finement ces résultats (Tableau 3 et Tableau 4). En effet, tous les furanosides de méthyle montrant une relation 1,2-*cis* forment majoritairement un thioacétal acyclique avec une relation 1,2-*syn* (Tableau 3, entrées 1 et 3; Tableau 4, entrée 4). À l'opposé les furanosides, avec une relation 1,2-*trans*, induisent majoritairement la formation d'un thioacétal acyclique 1,2-*anti* (Tableau 3, entrée 4; Tableau 4, entrées 1 et 3). Cette observation nous suggère que la réaction serait sous le contrôle d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ avec rétention globale de l'information stéréogénique du centre acétal. On suggère qu'une première inversion serait causée par l'attaque du bromure sur le centre acétal suivie d'un déplacement nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ par le thiol sur le bromure (Figure 18).

Figure 18. Mécanisme d'une double inversion $\text{S}_{\text{N}}2$ lors d'une activation endocyclique



Les résultats nous suggèrent un effet anomère *exo* dominant pour la majorité des furanosides, puisque l'atome d'oxygène O-4 *endo* serait plus basique que O-1 tel que décrit par Lemieux (section 1.3.2). Étant plus basique, l'atome d'oxygène O-4 est plus apte à venir complexer l'acide de Lewis de bore, ce qui entraînerait un clivage *endo* plus facilement suite à l'attaque du bromure. Afin de rationaliser la formation d'un produit

cyclique aux dépends d'un produit acyclique, une discussion plus approfondie sera présentée au Chapitre 5 pour tenter d'expliquer cette chimiosélectivité de l'activation *exo* et *endo*.

2.2.3. Preuves de structure

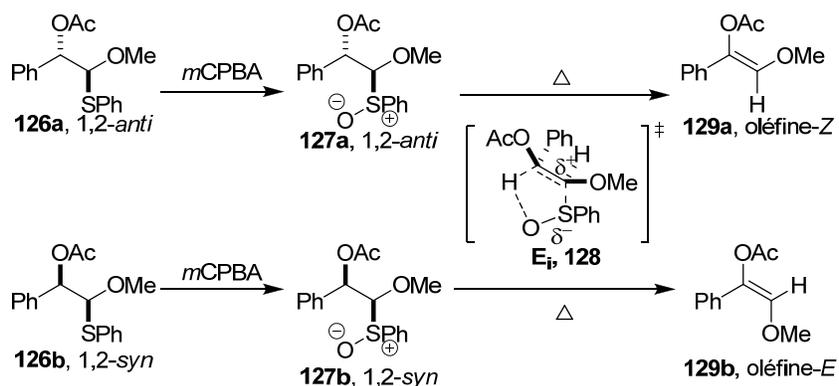
Pour déterminer la stéréochimie du groupement anomérique des D-furanosides de méthyle **114a-117a** et **114b-117b**, nous avons comparé les constantes de couplage (J_{H1-H2}) du spectre RMN 1H de nos produits avec ceux connus de la littérature.⁹⁶ Il est connu qu'une grande constante de couplage (J_{H1-H2}) est caractéristique du produit 1,2-*cis* tandis qu'une petite est associée à une relation 1,2-*trans* (Tableau 5).

Tableau 5. Détermination de la stéréochimie relative du centre anomère par une étude RMN 1H des constantes de couplage J_{H1-H2}

	J_{H1-H2} expérimentale	J_{H1-H2} littérature ⁹⁶		J_{H1-H2} expérimentale	J_{H1-H2} littérature ⁹⁶
114a	4.3 Hz	4.0 Hz		114b	0 Hz
115a	bs	bs		115b	4.0 Hz
116a	4.1 Hz	4.0 Hz		116b	0.9 Hz
117a	2.2 Hz	2.4 Hz		117b	3.7 Hz

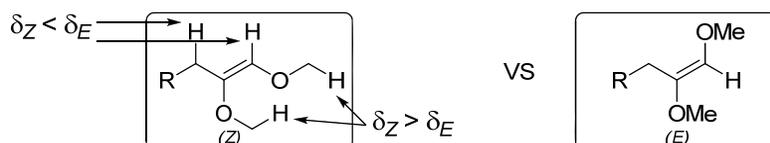
Pour déterminer la configuration relative des thioacétals **118**, **120**, **122** et **124**, nous avons eu recours à une élimination par pyrolyse stéréospécifique d'un sulfoxyde. Ce mécanisme stéréospécifique, tel que rapporté par Sato,⁹⁷ Trost,⁹⁸ Yoshimura⁹⁹ et autres,¹⁰⁰ permet de conserver l'intégrité de l'information stéréogénique du centre acétal et ainsi former l'oléfine (*E*) ou (*Z*) en fonction respective de la relation 1,2-*syn* ou 1,2-*anti* du thioacétal (Schéma 20).

Schéma 20. Élimination stéréospécifique d'un sulfoxyde par pyrolyse



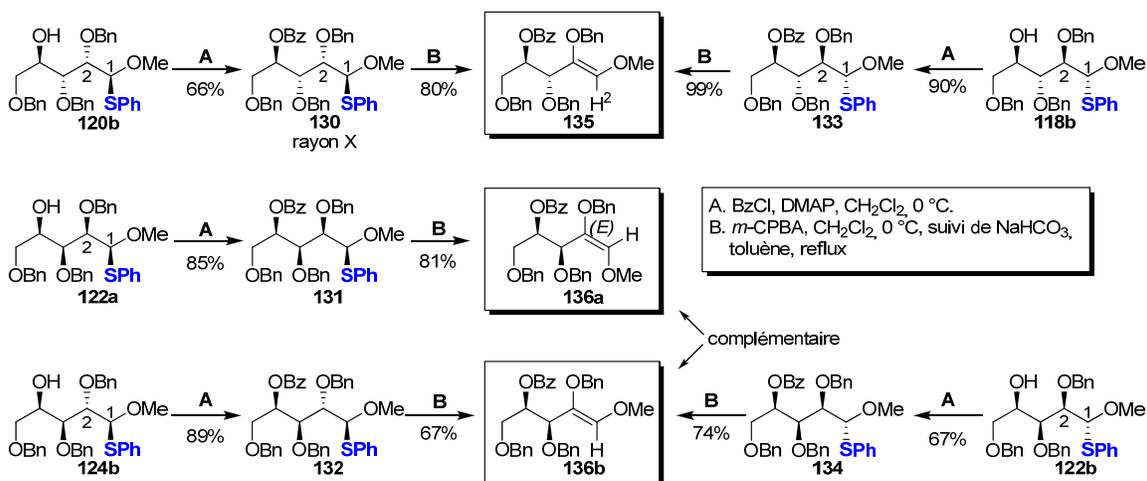
Yoshimura a démontré que l'élimination *syn* passe par un état de transition plan **128** à 5 membres de type E_i concerté, lui donnant son caractère stéréospécifique.⁹⁹ Une fois l'oléfine synthétisée, l'analyse et la comparaison des déplacements chimiques par spectroscopie RMN ^1H permettrait d'identifier la stéréochimie de l'oléfine, telle qu'illustrée à la Figure 19, et par conséquent la stéréochimie relative du thioacétal.^{97,101,102}

Figure 19. Comparaison des déplacements chimiques par spectroscopie RMN ^1H du (*E/Z*)-1,2-diméthoxybut-1-ène



En nous inspirant de la procédure stéréospécifique d'élimination *syn* de Sato, nous avons synthétisé les trois oléfines **135**, **136a** et **136b** (Schéma 21). La benzylation des alcools **118b**, **120b**, **122a**, **122b** et **124b** a été nécessaire avant d'oxyder le soufre au sulfoxyde et ainsi isoler les oléfines **135**, **136a** et **136b**. Sans cette protection, seuls des produits de dégradation ont été observés lors de l'oxydation (Schéma 21).

Schéma 21. Synthèses d'oléfines trisubstituées



En convergeant les thioacétals vers les oléfines, ceci nous permettait de réduire le nombre de produits à identifier, ces derniers passant de 6 à 3. En effet, **136a** et **136b** étant complémentaires, il a été trivial d'assigner la stéréochimie des oléfines selon leur spectre RMN ¹H tel que décrit à la Figure 19. L'analyse des déplacements chimiques importants est illustrée au Tableau 6. Sans équivoque, **136a** est l'oléfine (*E*) et **136b** l'oléfine (*Z*) puisque les 4 signaux respectent la tendance que Heathcock¹⁰¹ et Sato⁹⁷ ont décrite pour l'identification stéréogénique des oléfines disubstituées par des atomes d'oxygène. La nature des oléfines ayant été définie, cela nous a permis d'obtenir la configuration relative des thioacétals.

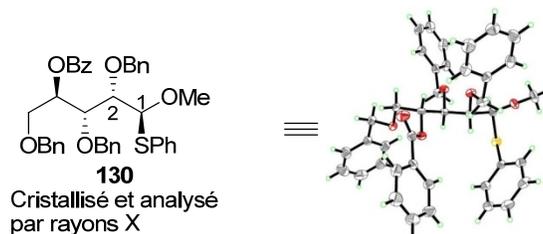
Tableau 6. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹H de **136a** et **136b**

δ (ppm)	H₁ (m)	H₂ (m)	H₃ (m)	H₄ (m)
136a (<i>E</i>)	3.45 (s)	6.01 (s)	4.88 (d)	4.75(d) + 4.65 (d)
136b (<i>Z</i>)	3.59 (s)	5.68 (s)	3.94 (d)	5.14(d) + 5.03 (d)
Différence	$\delta Z > \delta E$	$\delta Z < \delta E$	$\delta Z < \delta E$	$\delta Z > \delta E$

Afin d'identifier **120b**, nous avons eu recours à l'analyse par diffraction des rayons X du thioacétal **130** démontrant clairement la relation 1,2-*anti* (Figure 20).

L'oxydation de **130** et de **133** suivie de l'élimination *syn* a convergé vers **135** et nous a permis de comparer les spectres RMN ^1H obtenus pour confirmer que les deux oléfines étaient identiques, confirmant la configuration relative de **118b**.

Figure 20. Preuve de la structure **130** élucidée par diffraction des rayons X



La relation 1,2-*anti* assignée à **124b** a permis de confirmer que son diastéréoisomère **124a** était de stéréochimie relative 1,2-*syn*, grâce à des études spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C (Figure 21).

Figure 21. Preuve de la structure **124a**



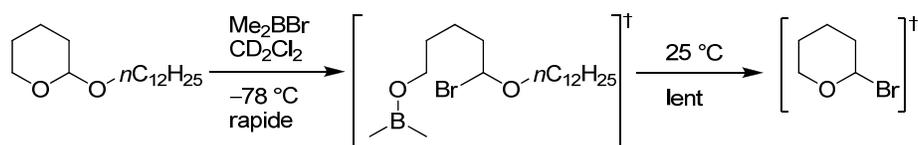
2.3. Étude d'un modèle en conditions thermodynamiques et chimiosélectivité de l'aglycone

N'ayant pas atteint l'objectif de synthétiser des bromofuranosides par l'activation en conditions cinétiques des α/β -D-furanosides de méthyle, nous voulions étudier leur réactivité en conditions thermodynamiques. En effet, en conditions cinétiques à basse température, nous n'avons pas réussi à différencier l'activation de l'atome d'oxygène *exo* de l'*endo*, indépendamment de l'anomère. Comme nous l'avons décrit dans les sections précédentes, en conditions cinétiques, le clivage *endo* prédomine. Celui-ci est contrôlé par une basicité dominante de l'atome d'oxygène (O-4) du furanoside tel qu'attendu dû à l'effet anomère *exo* plus fort pour l'anomère α et l'absence d'effet anomère *endo* pour l'anomère β .

Guindon a traité, en conditions cinétiques à basse température, le 1-*n*-dodécyloxytétrahydropyrane en présence de Me_2BBr et a observé une formation rapide

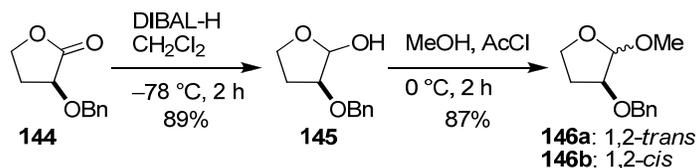
de l'intermédiaire acyclique provenant du clivage endocyclique. Stable à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'intermédiaire acyclique recyclise vers le bromure anomérique lorsqu'il est agité à température ambiante (Schéma 22).^{79,103}

Schéma 22. Étude par RMN ^1H d'un bromure anomérique provenant d'un acétal traité en conditions thermodynamiques en présence de Me_2BBr



Cette observation a également été notée sur des tétrahydrofuranes.⁷⁹ La formation du bromure anomérique sous des conditions thermodynamiques a d'abord été étudiée sur le modèle simple **146**. Nous avons synthétisé les deux diastéréoisomères de **146** *via* une méthanolyse en conditions acides du lactol **145**, lui-même provenant d'une réduction en présence de DIBAL-H de la lactone **144**, connue de la littérature (Schéma 23).⁴⁹ Chaque anomère **146a** et **146b** a pu être séparé par chromatographie sur gel de silice et nous avons entrepris l'étude pour la formation du bromoacétal en présence de Me_2BBr .

Schéma 23. Synthèse des précurseurs **146a** et **146b**



Le composé **146a** est traité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le Me_2BBr , suivi de l'addition d'une base de Brønsted et de thiol. La formation du produit acyclique **148a** a été observée dans un rapport de 10:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) et un rendement de 88% (Tableau 7, entrée 1). Dans les mêmes conditions cinétiques, le diastéréoisomère **146b** (entrée 2) conduit aux produits **148b** dans un rapport de 1:11 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) avec un rendement de 89%. Leurs réactivités étant similaires à celles des furanosides **114b**, **115a**, **116a**, **116b**, **117a** et **117b**, seul le thioacétal acyclique a été observé. Il est à noter que **146a** (1,2-*cis*) a généré le thioacétal 1,2-*syn* majoritairement et **146b**, le thioacétal 1,2-*anti*. Cette tendance est compatible avec un mécanisme majoritairement $\text{S}_{\text{N}}2$ tel que discuté dans le cas des furanosides (section 2.1 et 2.2). Les thioacétals proviendraient d'une double $\text{S}_{\text{N}}2$ avec

inversion pour former avec rétention globale de la stéréochimie du centre acétal de départ. Encore une fois, l'effet anomère *exo* est dominant pour ces substrats. Lorsque la réaction est portée à 0 °C durant 30 min avant l'addition de la base et du thiol, le produit cyclique **147** est observé à hauteur de 10%, signifiant la formation du bromure anomérique dans le mélange réactionnel (entrée 3). Pour obtenir d'excellents rendements du produit cyclique, nous avons démontré qu'il faut agiter **146b** en présence de Me₂BBr durant plus de 2 h à température ambiante avant d'ajouter la base et le thiol pour isoler 96% de **147** (entrée 5). Par contre on observe que lorsque la réaction est conduite à 0 °C ou à 25 °C, les rapports de **147** (1,2-*cis*:1,2-*trans*) sont faibles, rendant cette approche peu avantageuse pour la synthèse stéréosélective de nucléosides (entrées 3, 4 et 5). De plus, la formation du bromure anomérique requiert de longues heures d'agitation à température ambiante en présence de Me₂BBr. Cette limitation pourrait engendrer des réactions secondaires dans le cas de molécules complexes plus fonctionnalisées. Guindon a démontré la versatilité du bromure de diméthylbore pour cliver différents groupements fonctionnels tels que des acétals, cétals, éthers ou époxydes.^{79,103}

Tableau 7. Réactivité des 1-méthoxytétrahydrofuranes **146a** et **146b** en présence de Me₂BBr

146a: 1,2-*cis*
146b: 1,2-*trans*

147a: 1,2-*cis*
147b: 1,2-*trans*

148a: 1,2-*syn*
148b: 1,2-*anti*

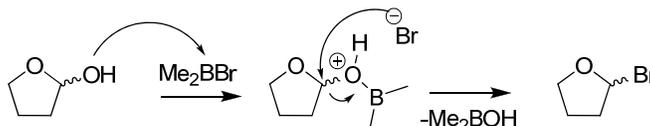
Entrée	Substrat	T °C	Temps (min)	r.d.	
				147a:147b^a (Rdt%)	148a:148b^a (Rdt%)
1	146a	-78	30	-	10:1 (88)
2	146b	-78	"	-	1:11 (89)
3	146b	0	"	1.4:1 (10)	1:1.3 (78)
4	146b	25	"	1.3:1 (77)	1:1 (21)
5	146b	25	120	1.3:1 (96)	-

(a) Voir la section 2.3.1 pour les preuves de structure.

Pour ces raisons, nous nous sommes dorénavant penchés sur une activation chimiosélective en modifiant le groupement fonctionnel du centre anomère. Toutes ces limitations montraient clairement la difficulté de différencier chimiquement parlant, les deux atomes d'oxygène O-1 et O-4 envers Me₂BBr. Un alcool libre étant beaucoup plus nucléophile qu'un éther, on pourrait croire qu'il serait plus réactif envers le bore et ainsi

favoriser le clivage exocyclique. L'alcool pourrait former un borinate en présence de Me_2BBr suivi d'une substitution nucléophile du bromure sur le borinate pour générer ainsi le bromure désiré (Figure 22).¹⁰⁴

Figure 22. Mécanisme proposé pour la formation du bromure anomérique



La première tentative a été réalisée en activant durant 30 min à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ le lactol **145** en présence de Me_2BBr (Tableau 8, entrée 1). L'addition subséquente de thiol et de base a permis d'isoler 36% du composé **147a** dans un bon rapport de 10:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*). Suite à l'analyse du spectre RMN ^1H du brut de la réaction, une quantité importante du produit de départ n'avait pas réagi avec Me_2BBr . Si la réaction est réalisée à $0\text{ }^\circ\text{C}$ ou $25\text{ }^\circ\text{C}$, les rapports chutent, par contre d'excellents rendements suggèrent une formation complète du bromure anomérique (entrées 2 et 3). Sachant que le bromure anomérique peut être généré avec d'aussi bons rendements, nous avons augmenté le temps d'agitation avant de piéger le bromure anomérique par le thiol en présence de base (entrées 4 et 5). Il a suffi d'agiter le lactol **145** en présence de Me_2BBr pendant 3 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pour que le bromure anomérique soit formé efficacement (entrée 5). Ces conditions ont permis d'isoler 86% de **147a** dans un excellent rapport de 13:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*). Contrairement aux modèles précédemment étudiés, dans aucun des cas présentés au Tableau 8, nous n'avons relevé la formation des composés acycliques de type **148**.

Tableau 8. Optimisation du modèle tétrahydrofuran-1-ol **145** en présence de Me_2BBr

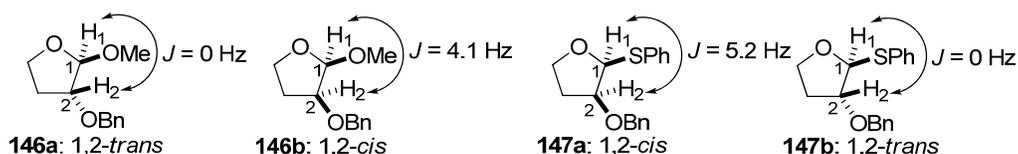
Entrée	T °C	Temps (min)	r.d. (147a : 147b) ^a (Rdt%)
1	-78	30	10:1 (36)
2	0	"	4.6:1 (85)
3	25	"	1.8:1 (86)
4	-78	120	12:1 (52)
5	-78	180	13:1 (86)

(a) Voir la section 2.3.1 pour les preuves de structure.

2.3.1. Preuves de structure

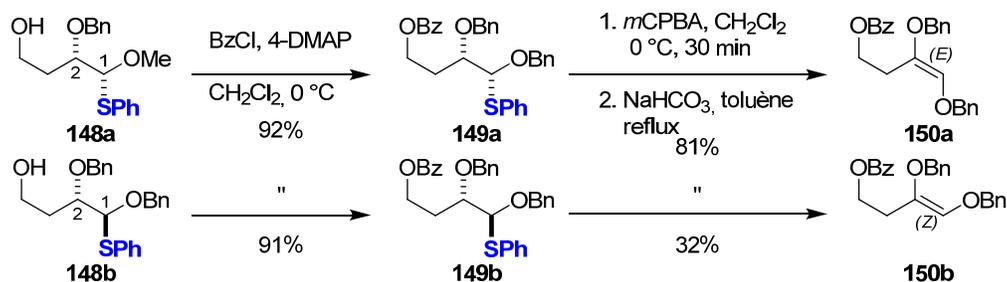
Afin de déterminer la stéréochimie relative des tétrahydrofuranes **146a**, **146b**, **147a** et **147b**, nous nous sommes basés sur les constantes de couplage J_{H1-H2} tel que montré pour les furanosides au Tableau 5. La Figure 23 montre les constantes de couplage qui permettent d'identifier sans équivoque les stéréochimies relatives : 1,2-*trans* lorsque $J = 0$ Hz et 1,2-*cis* lorsque $J \geq 4$ Hz.

Figure 23. Identification des stéréochimies relatives de **146a**, **146b**, **147a** et **147b**



L'élimination stéréospécifique d'un sulfoxyde a été encore la stratégie de choix pour assigner la stéréochimie relative du C1–C2 des thioacétals **148** tel que discuté à la section 2.2.1.

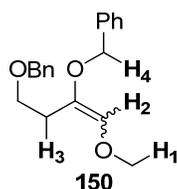
Schéma 24. Preuves de structure de **148a** et **148b** via la synthèse des oléfines **150a** et **150b**



Une synthèse analogue à celle des oléfines **135**, **136a** et **136b** a été utilisée afin d'obtenir **150a** et **150b**. Les thioacétals **148a** et **148b** ont été benzoylés en présence de 4-DMAP et de chlorure de benzoyle pour obtenir les produits **149** correspondants avec d'excellents rendements de 92% et 91% respectivement. L'oxydation du soufre vers le sulfoxyde avec l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque a été réalisée suivie de la pyrolyse pour isoler les oléfines **150a** et **150b** avec des rendements de 81% et 32% respectivement. La comparaison des déplacements chimiques des spectres RMN 1H des atomes d'hydrogène H_1 , H_2 , H_3 et H_4 a permis d'assigner la stéréochimie (*E*) à **150a** et (*Z*) à **150b** (Tableau 9).

Par analogie, nous avons assigné la stéréochimie relative du thioacétal **148a** comme étant 1,2-*syn* et 1,2-*anti* pour **148b**.

Tableau 9. Détermination de la stéréochimie des oléfines **150a** et **150b** par corrélation de leur déplacement chimique en RMN ^1H

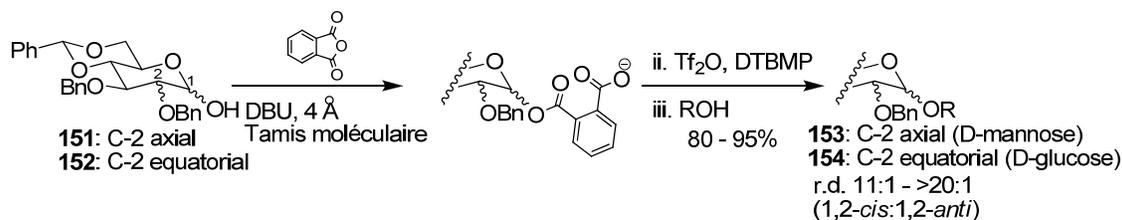


δ (ppm)	H₁ (m)	H₂ (m)	H₃ (m)	H₄ (m)
150a (<i>E</i>)	3.50	5.91	4.50	4.67
150b (<i>Z</i>)	3.56	5.51	4.40	5.05
Différence	$\delta Z > \delta E$	$\delta Z < \delta E$	$\delta Z < \delta E$	$\delta Z > \delta E$

2.4. Glycosylation utilisant des lactols¹⁰⁵⁻¹¹⁴

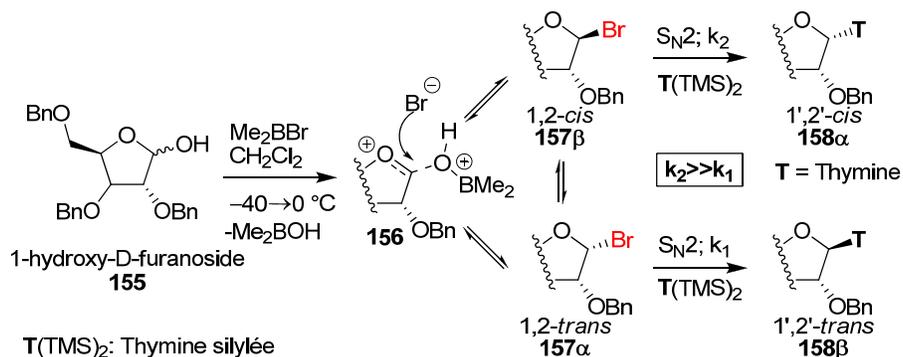
L'activation par des acides de Lewis en présence d'un groupement partant au centre anomère a fait l'objet d'études exhaustives qui ont mené à la majorité des méthodologies utilisées pour la formation de liens glycosidiques. Une des voies qui a été moins explorée consiste en la formation *in situ* d'un nucléofuge latent au centre anomère, suivie de l'addition de nucléophiles directement à partir de l'hydroxyle anomérique suivant une procédure un pot. Cette approche synthétique réduit le nombre d'étapes nécessaire à son isolation. L'activation d'un lactol demeure un défi de taille, car la majorité des approches connues ont des sélectivités et des rendements variant avec les substrats et des produits de dimérisation sont souvent isolés.¹¹¹ Plusieurs types d'intermédiaires *in situ* ont été étudiés tels que les halogénures,¹⁰⁸ carbamates,¹⁰⁷ pyridinium,^{109,110} phosphonium,¹⁰⁸ sulfoxonium,^{112,113} urée, ou bien des complexes métalliques^{105,115} et d'acides de Lewis.^{106,111,113} Récemment, Kim a rapporté une *O*-glycosylation utilisant une activation *in situ* de l'hydroxyle anomérique par l'anhydride phtalique permettant de synthétiser avec d'excellents rendements (80-95%) et de bons rapports de 10:1→20:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*) des disaccharides du mannose **151** et du glucose **152** (Schéma 25).³⁹

Schéma 25. Synthèse de disaccharides par une activation *in situ* d'un 1-hydroxysucre selon Kim *et al.*³⁹



Récemment dans notre groupe de recherche, le Dr Michel Prévost a développé une méthodologie de synthèse stéréosélective de nucléosides 1',2'-*cis*.¹¹⁶ Au meilleur de nos connaissances, cette méthodologie est la première à induire stéréosélectivement la stéréochimie 1',2'-*cis* sur tous les furanoses indépendamment de la stéréochimie relative de l'alkoxy en C-3 et de la chaîne alkyle en C-4. Lorsque le lactol du furanoside **155** est activé par Me₂BBr, un mélange de bromures anomériques **157** est rapidement généré (Schéma 26).¹¹⁶ L'ajout *in situ* de thymine silylée sur cet intermédiaire permet de générer dans la série *arabino*, *xylo*, *lyxo* et *ribo* le nucléoside **158** correspondant avec la relation 1',2'-*cis* avec des sélectivités égales ou supérieures à 20:1 et d'excellents rendements de 75 à 83%.¹¹⁶ En suivant la réaction par RMN ¹H, il a pu démontrer qu'un mélange de bromures anomériques était impliqué et que la sélectivité ne provenait pas de la formation stéréosélective d'un seul bromure 1,2-*trans* qui subirait une S_N2 classique. Ainsi, il a proposé un mécanisme de type S_N2, impliquant un équilibre sous contrôle Curtin-Hammett, où le bromure **157α** (1,2-*trans*) réagissait essentiellement pour générer majoritairement **158β** (1',2'-*cis*). Ceci impliquerait donc que le bromure **157β** (1,2-*trans*) réagirait plus rapidement que le bromure **157α** (1,2-*cis*) avec la base silylée pour former le lien N-glycosidique.

Schéma 26. Activation *in situ* d'un lactol par Me_2BBr pour la synthèse de nucléosides 1',2'-*cis*¹¹⁶

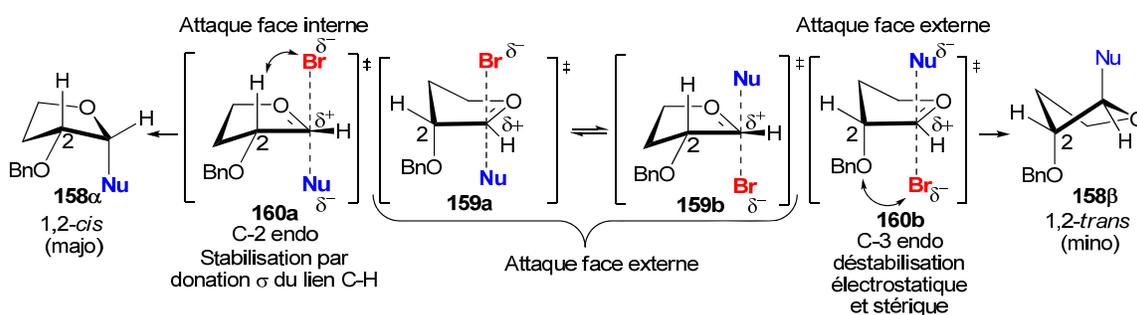


Ces résultats suggèrent que la réaction n'est pas influencée par des effets stériques et que celle-ci est sous contrôle cinétique. En effet, cette méthodologie appliquée aux quatre furanoses, même ceux dont la position anomérique étaient plus encombrée (α -D-lyxose), conduit aux produits 1',2'-*cis* désirés avec d'excellentes diastéréosélectivités. Nous suggérons que l'induction n'est pas influencée par des effets stériques (comme la chaîne en C-4) ou par un effet stéréoelectronique dû à l'alkoxy en C-3. Ces résultats sont intéressants et suggèrent que l'induction proviendrait d'un effet stéréoelectronique induit par le groupement alkoxy en C-2.

Pour expliquer cette différence de réactivité, nous nous sommes basés sur les précédents de la littérature, notamment les travaux de Woerpel et de Lemieux (Chapitre 1). L'état de transition "explosé" proposé posséderait ainsi un caractère sp^2 au centre anomère causé par une stabilisation de la charge positive du C-1 par l'atome d'oxygène endocyclique (effet anomère *endo*) (Figure 24). En analysant les conformères C-2 *endo* (**159b**, **160a**) et C-3 *endo* (**159a**, **160b**) des bromures **157 β** (1,2-*cis*) et **157 α** (1,2-*trans*), on peut éliminer les conformères **159a** et **159b** car l'approche du nucléophile sur la face externe de l'enveloppe génère un état de transition de conformation éclipsé de plus haute énergie, processus défavorisé. Par contre, que l'attaque sur la face interne (**160a**, **160b**) mène à la formation d'un état de transition de conformation décalée de plus basse énergie. Cette attaque sur le bromure 1,2-*cis* **160b** entraînerait une répulsion électrostatique entre deux atomes électronégatifs éclipsés et une gêne stérique (bromure nucléofuge et le groupement alkoxy) défavorables. Au contraire, cette face d'attaque sur

le bromure 1,2-*trans* **160a** posséderait une stabilisation de la charge positive par σ donation (hyperconjugaison) de l'hydrogène (C-2) perpendiculaire au système π , causée par un effet stéréoélectronique. Cette différence d'énergie serait responsable de la grande sélectivité observée.

Figure 24. Analyse des différentes conformations C-2 *endo* et C-3 *endo* proposées¹¹⁶



Ces résultats laissent penser que l'induction observée serait sous le contrôle du groupement en C-2. Dans le chapitre suivant, nous allons démontrer l'importance de ce groupement électroattracteur sur l'induction du nouveau centre stéréogénique.

2.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que les α/β -D-furanosides de méthyle activés en conditions cinétiques par le bromure de diméthylbore génèrent majoritairement un intermédiaire bromoacétal acyclique. Cet intermédiaire peut être piégé en présence de base et de thiol avec d'excellentes sélectivités et de bons rendements pour former le thioacétal correspondant. Cette chimiosélectivité envers l'atome d'oxygène *endo* serait attribuable à un effet anomère *exo* dominant reflété par une basicité accrue de celui-ci (O_5 plus basique que O_1). La sélectivité résulterait d'une double inversion par un mécanisme de type S_N2 où l'information stéréochimique du centre acétal serait globalement conservée. En utilisant un modèle simple, nous avons démontré que son activation thermodynamique à plus haute température en présence de Me_2BBr pouvait générer le produit de glycosylation cyclique. Cependant, de faibles diastéréosélectivités ont été observées lors de l'addition d'un thiol. Il a donc été impossible de différencier efficacement l'atome d'oxygène *exo* de celui *endo* (chimiosélectivité) en utilisant les effets stéréoélectroniques des acétals pour la synthèse d'analogues de nucléosides. Enfin,

nous avons démontré que l'activation chimiosélective en utilisant des lactols pouvait efficacement générer un bromure cyclique, qui pouvait être par la suite piégé *in situ* par un thiol en présence de base. Le Dr Michel Prévost a démontré que cette approche s'appliquait aussi à la synthèse de 1-bromo-D-furanosides. Ces derniers peuvent conduire à un déplacement S_N2 *in situ* du bromure 1,2-*anti* en présence d'une base azotée silylée pour mener à d'excellents rendements et diastéréosélectivités du nucléoside 1',2'-*cis* correspondant. Dans les prochains chapitres, nous allons démontrer l'étendue de cette méthodologie en utilisant d'autres nucléophiles azotés (Chapitre 3) et carbonés (Chapitre 4). De plus, nous démontrerons l'impact du substituant électroattracteur en C-2 sur l'induction diastéréosélective observée lors de la *N*-glycosylation sur un bromoacétal.

Chapitre 3

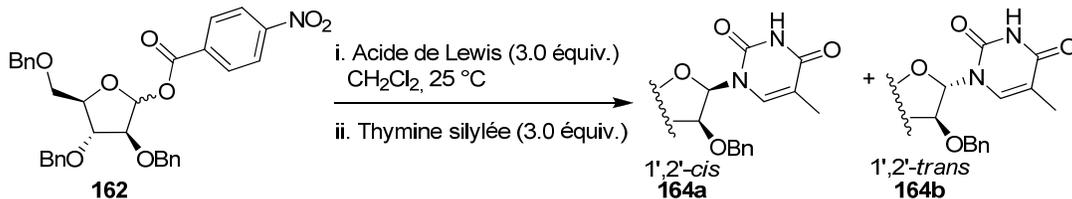
***N*-Glycosylation : étude modèle pour l'addition de nucléophiles azotés sur un bromure anomérique**

3.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons explorer la glycosylation avec différentes bases nucléiques silylées (pyrimidines et purines) en utilisant le bromure de diméthylbore comme agent activant de furanosides. Nous discuterons brièvement de l'importance de l'acide de Lewis utilisé en analysant les intermédiaires impliqués par une étude RMN ^1H de la réaction. Par la suite, nous démontrerons l'importance de l'hétéroatome en C-2 sur l'induction du nouveau centre stéréogénique par une étude sur un modèle simple. Cette recherche a permis le développement d'une approche synthétique d'analogues de nucléosides 1',2'-*cis* sur le 2-fluorotétrahydrofuran-1-ol utilisant des pyrimidines et des purines.

3.2. Impact de l'acide de Lewis sur la *N*-glycosylation d'un furanoside

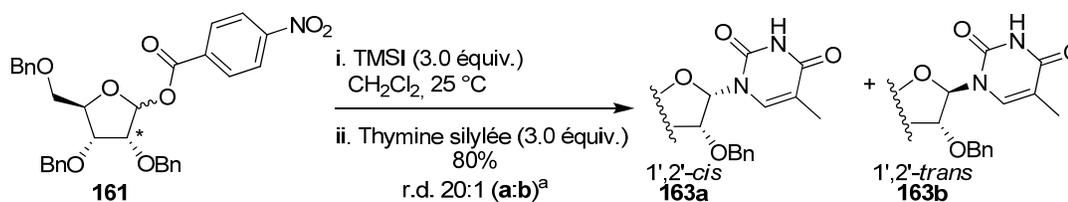
Pour évaluer l'impact et l'importance du Me_2BBr sur la sélectivité observée lors de la réaction de *N*-glycosylation (Schéma 26), nous avons décidé de générer l'intermédiaire haloacétal en utilisant d'autres méthodes telles que HCl(g) , TMSBr et le TMSI (Tableau 10). Nous allons pouvoir ainsi évaluer l'impact du type d'acides de Lewis et de l'halogénure anomérique sur l'induction. L'activation du 1-*O*-*p*-nitrobenzoyl-2,3,5-tri-*O*-benzylarabinofuranoside **162** s'effectue en présence de TMSBr (3.0 équiv.) à température ambiante pour former après 3 h l'adduit cyclique (Tableau 10, entrée 1). L'addition *in situ* de la thymine silylée résulte en un couplage rapide (2 h) pour former le β -arabinoside **164a** correspondant dans un rapport 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) avec un excellent rendement (95%). Si l'on échange le bromure anomérique par l'iodure en utilisant le TMSI , on observe des résultats similaires (entrée 2). Par contre, la substitution par un chlorure anomérique érode le rapport à 10:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) tout en conservant un rendement similaire de 84% (entrée 3).

Tableau 10. Étude de l'impact de l'acide de Lewis sur la *N*-glycosylation *in situ*


	Substrat	Acide de Lewis	r.d. (a:b; 1',2'-cis:1',2'-trans) ^a	Rdt (%)
1	162	TMSBr	20:1	95
2	162	TMSI	20:1	91
3	162	HCl _g	10:1	84

(a) Voir la section 3.2.3 pour les preuves de structure.

L'activation par le TMSI peut également s'appliquer au riboside **161** pour donner 80% de rendement avec un rapport 20:1 le nucléoside **163** (entrée 4).

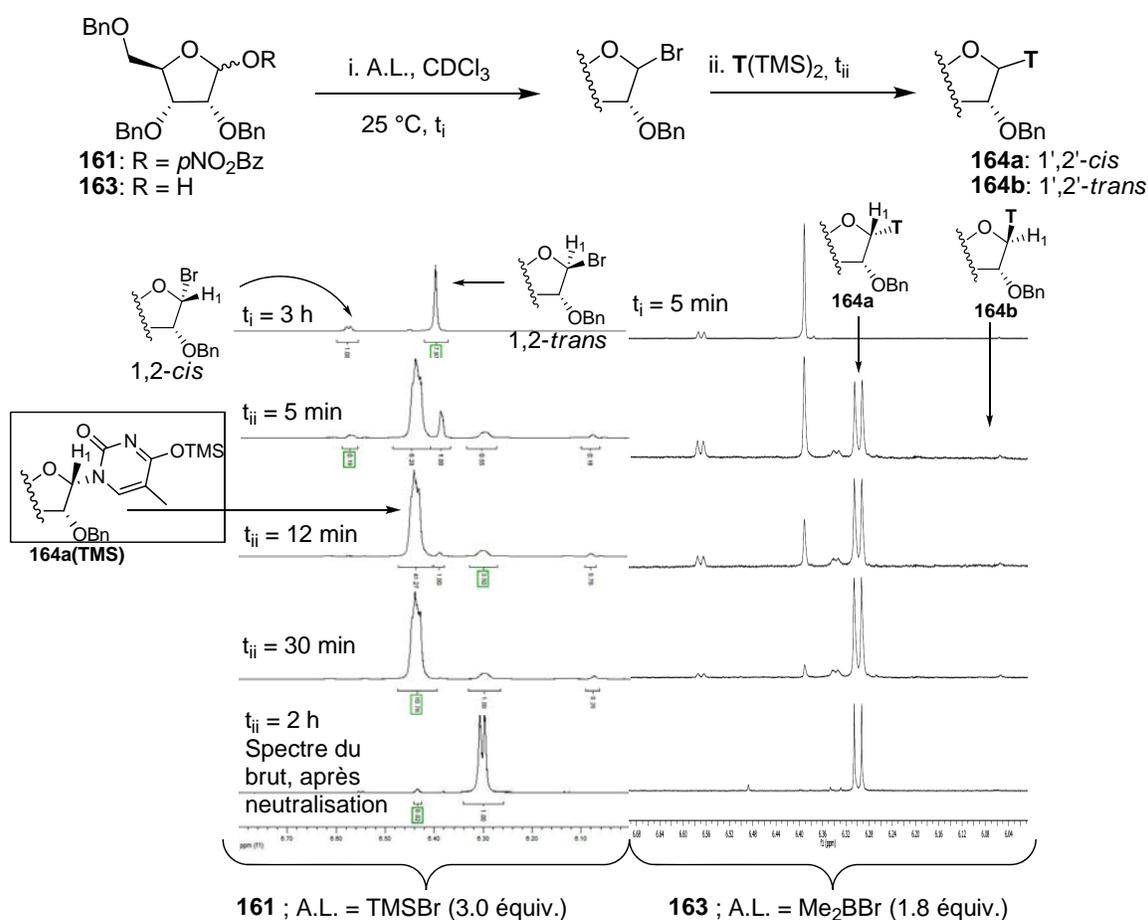
Schéma 27. Activation par TMSI du furanose **161**

(a) Voir la section 3.2.3 pour les preuves de structure.

Afin de mieux comprendre l'origine de cette sélectivité, d'identifier et de comparer les intermédiaires impliqués dans la réaction de *N*-glycosylation, induite par TMSBr et Me₂BBr, nous avons suivi la réaction par RMN ¹H (Schéma 28).¹¹⁶ Le déplacement chimique de l'atome d'hydrogène anomérique des bromures et des nucléosides se situe entre 6.0-7.0 ppm et permet leur quantification relative en l'absence d'autres signaux parasites. Il est à noter que la réaction s'effectue dans le chloroforme deutéré et est conduite à 25 °C pour faciliter la lecture. Une fois les bromures formés (3 h à l'aide de TMSBr et 5 min avec Me₂BBr), un rapport similaire de 1:7 (1,2-*cis* :1,2-*trans*) est noté dans les deux cas (t_i). Douze minutes après l'ajout de la thymine silylée (t_{ii} = 12 min), on peut observer que la réaction avec TMSBr est terminée tandis que celle impliquant avec Me₂BBr est à 50% de conversion. La différence majeure entre les deux réactions demeure l'apparition d'un grand pic non dédoublé dans le cas du TMSBr. Une fois neutralisé (voir partie expérimentale pour détails), le brut réactionnel correspond au produit **164a** observé par le Dr Michel Prévost dans le mélange réactionnel avec Me₂BBr.

Il est probable qu'à concentration élevée (3.0 équiv.) de TMSBr, cet agent silylant réagirait avec la base azotée du nucléoside pour ainsi donner **164a(TMS)** (Schéma 27), tandis que la concentration de TMSBr dans la réaction sous Me₂BBr atteint potentiellement un maximum de 1 équiv. à la fin de la réaction. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons silylé **164a** en présence de BSA et de TMSCl. Les spectres RMN ¹H étant identiques, cela nous a permis de confirmer que le pic à 6.44 ppm appartient à **164a(TMS)**.

Schéma 28. Étude par RMN ¹H de la réaction de *N*-glycosylation induite par TMSBr et Me₂BBr¹¹⁶ de **161** et **163** respectivement

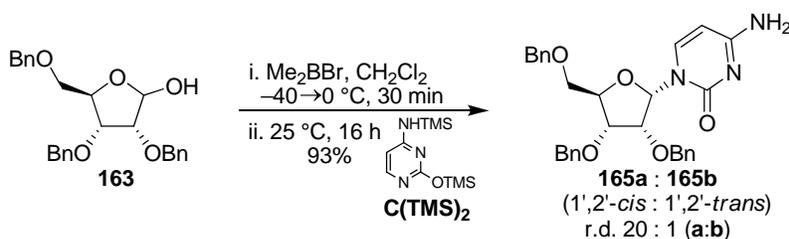


3.2.1. Addition de la cytosine

La cytosine est très répandue dans les agents thérapeutiques, on la retrouve dans l'Ara-C, la gemcitabine, le ddC et le L-3TC entre autres (Section 1.1.1). Étendre la méthodologie à cette base serait d'un intérêt majeur dans cette optique pour le développement d'analogues de nucléosides. En utilisant les conditions de *N*-glycosylation

induite par Me_2BBr préalablement rapportées par le Dr Michel Prévost,¹¹⁶ nous avons étudié le couplage de la cytosine silylée. La réaction s'effectue doucement en ajoutant d'abord 1.8 équiv. de Me_2BBr à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ au lactol **163** et en réchauffant à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 min. suivie de l'addition *in situ* de la cytosine silylée (Schéma 29). La réaction est plus lente qu'avec la thymine et requiert 16 h d'agitation à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pour atteindre une conversion complète vers le nucléoside **165a** correspondant avec un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) et un rendement de 93% similaire au résultat obtenu pour la thymine.

Schéma 29. Addition de la cytosine silylée sur le D-ribofuranoside **163**



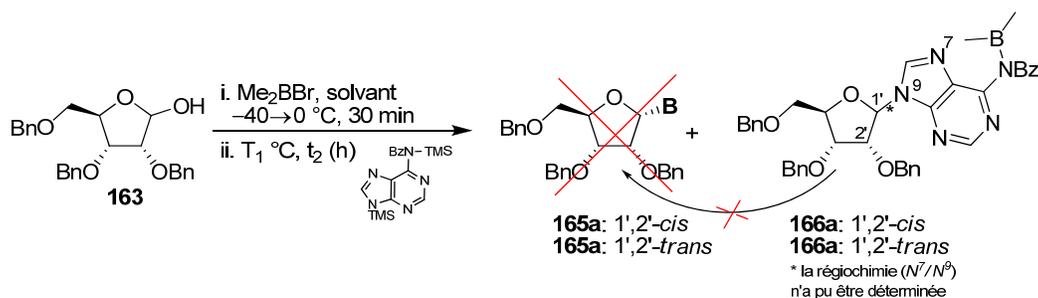
(a) Voir la section 3.2.3 pour la preuve de structure.

3.2.2. Addition de bases purine

On retrouve les purines sur des agents thérapeutiques de grandes importances tels la fludarabine, la clofarabine, le ddl, le tenofovir disoproxil ou l'acyclovir. C'est une classe de bases nucléiques importante et l'application de la méthodologie à celle-ci contribuerait à rendre cette méthodologie très versatile. Une problématique souvent rencontrée lors de l'addition de bases purine est l'obtention d'un mélange de régioisomères N^7 et N^9 de la purine lors de la formation du lien glycosidique (Section 1.1). Nous avons amorcé cette étude par l'addition de la N^6 -benzoyladénine silylée sur le lactol **163** en utilisant les conditions précédentes (Tableau 11). À température ambiante, le couplage est complété après 48 h pour isoler 75% du produit **166** avec un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (entrée 1). Pour accélérer la réaction, nous avons chauffé au reflux du toluène pour n'isoler que 34% et un mélange complexe de produits secondaires inconnus après 16 h (entrée 2). Après un examen minutieux des spectres RMN ^1H du produit majoritaire isolé de la réaction, nous avons constaté la formation (entrées 1 et 2) d'un adduit où le bore est complexé avec la base azotée. Plusieurs tentatives pour cliver le lien N-B se sont avérées infructueuses. Lorsque **166** a été soumis à une co-évaporation

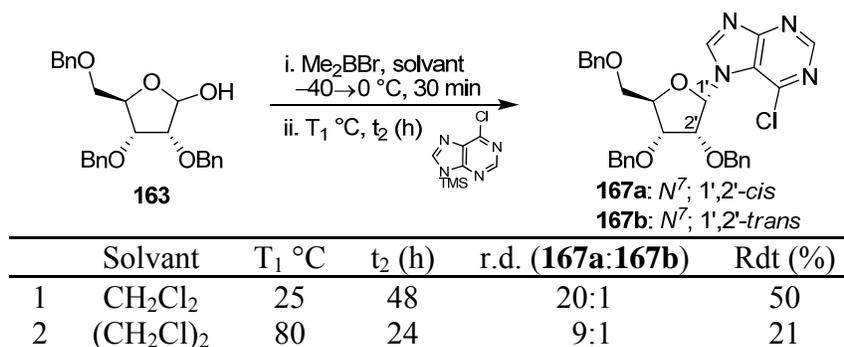
en présence de MeOH/silice ou agité en présence de TMEDA, des produits secondaires inconnus ou d'épimérisation ont été isolés. Peu de précédents dans la littérature ont rapporté ce type de liaisons. Ainsi, des études plus poussées seront nécessaires afin de trouver de meilleures conditions pour cliver cette liaison indésirable. Par conséquent, il nous a été impossible d'utiliser les méthodes habituelles (^{13}C , UV) pour déterminer le site de *N*-glycosylation entre N^7 ou N^9 .

Tableau 11. Couplage de la N^6 -benzoyladénine silylée sur le D-ribofuranoside **163**



	Solvant	T ₁ °C	t ₂ (h)	r.d. (a:b ; 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>)	Rdt (%)
1	CH ₂ Cl ₂	25	48	20:1	75 (166)
2	Toluène	110	16	20:1	34 (166)

En utilisant la 6-chloropurine (Tableau 12), nous voulions éliminer la possibilité que l'atome de bore complexe l'azote N^6 basique. Dans les mêmes conditions de couplage, il a fallu encore 48 h avant d'atteindre une conversion complète pour isoler 50% de **167** dans un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) du régioisomère N^7 (entrée 1). Le régioisomère N^7 est connu pour être un produit cinétique lors de l'addition de purines et le produit N^9 celui thermodynamique.¹¹⁷ Nous avons effectué la réaction à plus haute température. De façon analogue à la N^6 -benzoyladénine, en chauffant même à 80 °C dans le dichloroéthane, nous avons observé un faible rendement isolé de 21% et un rapport érodé à 9:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (entrée 2). Beaucoup de produits secondaires inconnus ont également été isolés.

Tableau 12. Couplage de la 6-chloropurine silylée sur le D-ribofuranoside **163**

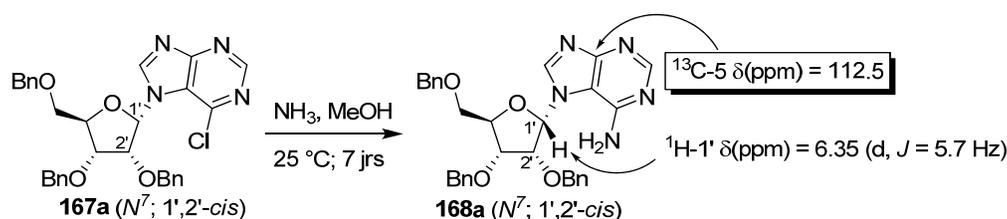
(a) Voir la section 3.2.3 pour la preuve de structure.

3.2.3. Preuves de structure

Le nucléoside **165a** comportant la cytosine en série D-ribose a déjà été rapporté par notre laboratoire. Il a suffi de comparer les spectres RMN ¹H et ¹³C et d'y assigner la stéréochimie 1',2'-*cis*.¹⁵

L'assignation de la régiochimie *N*⁹ ou *N*⁷ des purines s'effectue couramment en analysant le déplacement chimique ¹³C du C-5 de la base nucléique. L'assignation de ce carbone est souvent triviale de sorte qu'il est toujours le carbone hétérocyclique le plus blindé.^{15,117-123} Grant et Townsend ont analysé le spectre RMN ¹³C de plusieurs purines pour démontrer une tendance claire entre la régiochimie *N*⁷ ou *N*⁹ de la purine. Le signal en ¹³C du C-5 du régioisomère *N*⁷ de l'adénine se situe généralement entre 109 et 114 ppm et est systématiquement plus blindé d'environ 10 ppm que celui du régioisomère *N*⁹, qui se situe entre 118 et 122 ppm.¹²³ Le Schéma 30 montre la preuve de structure de **167a** par l'analyse de l'adénine sur **168a**. De plus, la valeur de la constante de couplage *J*_{H1-H2} = 5.7 Hz nous suggère une relation 1',2'-*cis* pour le nucléoside.

Schéma 30. Preuves de structure des purines **167a** et **168a**



3.3. Effets stéréoelectroniques du substituant en C-2 sur un modèle simple

En étudiant la glycosylation en présence de la thymine silylée ($T(TMS)_2$) induite par Me_2BBr , le Dr Michel Prévost avait remarqué dans les quatre séries de sucres (*arabino*, *xylo*, *ribo*, *lyxo*) une sélectivité égale ou supérieure à 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) telle que montrée à la Section 2.4. Ces résultats suggéraient que le groupement en C-2 était le groupement directeur induisant une grande sélectivité pour le produit 1',2'-*cis* correspondant.

3.3.1. Couplage de bases pyrimidine

Afin de valider cette hypothèse, nous voulions investiguer directement l'impact de ce groupement sur un modèle simple tel que **145**. La *N*-glycosylation de ce dernier par la thymine silylée induite par Me_2BBr selon les conditions rapportées par Michel Prévost résultait en un clivage du groupement benzyloxy (Tableau 13, entrée 1). Cette réaction secondaire était inattendue puisque les furanoses étudiés portaient trois groupements benzyloxy (Schéma 26) dont un primaire. L'optimisation de la réaction présentée au Tableau 13 a permis d'identifier la quantité de bromure de diméthylbore et la température idéale pour minimiser le clivage du groupement protecteur et ainsi isoler 91% de **169a** dans un rapport 20:1 (**169a**:**169b**) (entrée 4). Ce résultat venait appuyer l'hypothèse que seul le groupement oxygéné en C-2 avait un impact dominant sur l'induction du nouveau centre stéréogénique.

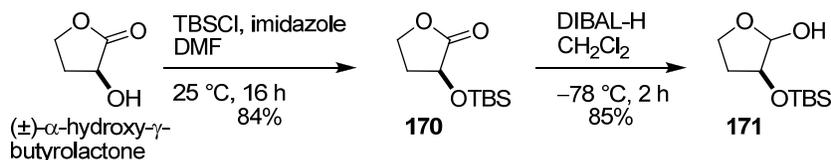
Tableau 13. Optimisation de la *N*-glycosylation induite par Me_2BBr sur le modèle simple **145** substitué par un benzyloxy en C-2

T_1 °C	#équiv. Me_2BBr	r.d. (169a : 169b) ^b	Rdt (%)	
1	-40	1.8	20:1	12 + BnOH
2	-78	1.0	20:1	38 + 145
3	-78	1.3	20:1	64 + 145
4	-78	1.6	20:1	91

(a) Thymine silylée (b) Voir la section 3.3.1.1 pour les preuves de structure.

Par la suite, nous avons investigué l'impact stérique du substituant en C-2. L'utilisation du groupement *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy semblait donc un choix judicieux pour débiter cette étude, car ce groupement est de type non participatif (tout comme le benzyloxy **145**). Le Schéma 31 présente la synthèse du précurseur **171** qui débute par la silylation de l' α -hydroxy- γ -butyrolactone dans des conditions classiques en présence d'imidazole et de chlorure de *tert*-butyl(diméthyl)silyle pour générer la lactone **170** avec 84% de rendement.¹²⁴ La réduction de la lactone au lactol s'effectue en présence de DiBAL-H à -78 °C. La conversion complète après 2 h permet d'isoler 85% de **171**.

Schéma 31. Préparation du précurseur **171** pour l'étude d'un modèle simple substitué en C-2



Ayant en main le lactol **171**, nous avons débuté l'étude en utilisant les conditions rapportées par le Dr Michel Prévost. La glycosylation s'effectue doucement en additionnant à -40 °C, 1.8 équiv. de Me_2BBr (Tableau 14, entrée 1). La conversion complète est observée 2 h après l'addition de la thymine silylée et permet d'isoler 88% de **172** dans un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). L'utilisation d'un groupement benzyloxy (Tableau 13, entrée 4) ou *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy permet de générer avec une excellente diastéréosélectivité le nucléoside 1',2'-*cis* correspondant. Cette observation est en accord avec les résultats du Dr Michel Prévost : la réaction de *N*-glycosylation sur un bromoacétal n'est pas influencée par l'encombrement stérique des substituants sur le tétrahydrofurane.

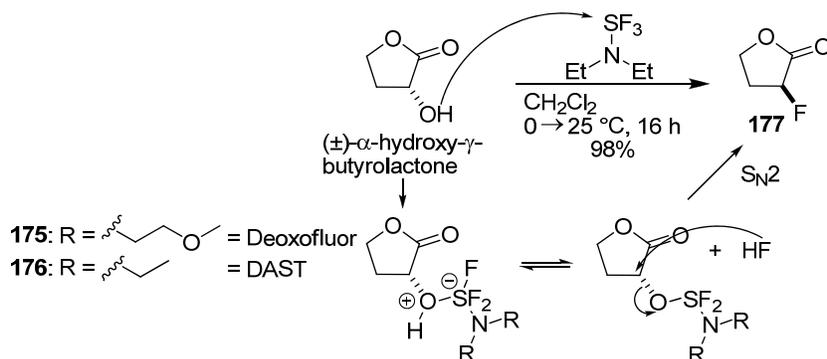
Tableau 14. *N*-Glycosylation induite par Me₂BBr sur le modèle simple substitué en C-2 par un *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy **171** ou un méthyle **173**

Substrat	r.d. (a:b; 1',2'-cis:1',2'-trans) ^b	Rdt (%)
1	171 20:1	88 (172a)
2	173 1:1	98 (174a+174b)

(a) Thymine silylée (b) Voir la section 3.3.1.1 pour les preuves de structure.

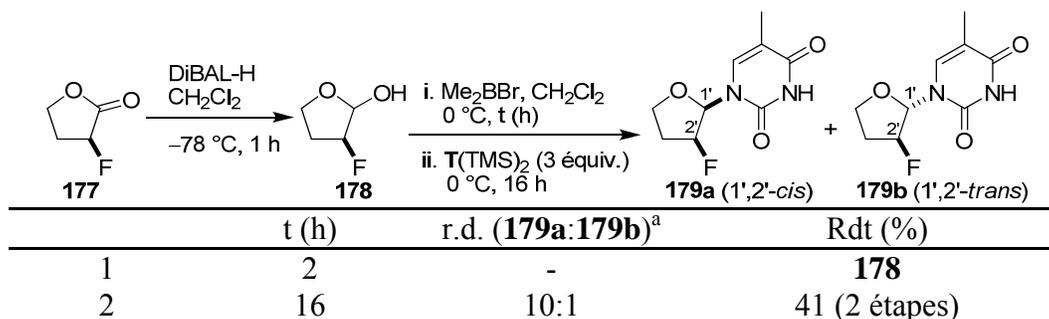
Pour valider le rôle inducteur du substituant éther en C-2, nous avons synthétisé le lactol volatile **173** connu, à partir d'une réduction en présence de DiBAL-H de la lactone correspondante. Le lactol **173** possède en C-2 un substituant alkyle non participatif et non électroattracteur. Lorsqu'il est soumis aux mêmes conditions de *N*-glycosylation, l'analogue de nucléoside **174** est isolé avec 98% de rendement avec un rapport 1:1 (Tableau 14, entrée 2). Ce résultat appuie l'hypothèse de départ qu'un substituant électroattracteur doit être présent en C-2 pour induire une attaque stéréosélective du nucléophile. Pour confirmer l'impact de cet effet stéréoélectronique, nous avons pensé introduire un hétéroatome autre que l'oxygène en C-2. L'introduction d'un atome de fluore en C-2 serait idéal puisqu'il est facilement accessible synthétiquement à partir de l'hydroxyle et puis qu'il est non-participatif tout en étant très électroattracteur et isostérique à l'atome d'hydrogène. Deux types de méthodes ont été développées pour introduire un atome de fluore sur une molécule : la fluorination électrophile en utilisant généralement des sulfonimides^{125,126} ou la fluorination nucléophile employant des réactifs tels que le trifluorure diéthylaminosulfure (DAST) **175** ou le Deoxofluor **177**.¹²⁷ Cette dernière méthode semblait appropriée pour modifier l' α -hydroxy- γ -butyrolactone vers la molécule fluorée désirée. Cette substitution procéderait selon un mécanisme de type S_N2 en présence de **175** pour isoler le produit fluoré **177** dans un rendement de 98%. Le mécanisme de fluorination en présence de DAST ou du Deoxofluor est illustré au Schéma 32.

Schéma 32. Mécanisme de fluoration d'un hydroxyle par le DAST pour la préparation du précurseur **177**



La lactone **177** a ensuite été réduite en présence d'hydrure de diisobutylaluminium pour obtenir le lactol **178**.¹²⁸ Ce lactol étant très volatile, nous n'avons pas été en mesure de travailler dans des conditions anhydres de façon optimale. De plus, il se dégrade lors de la purification sur gel de silice et se décompose en moins de 16 h. Néanmoins, nous avons pu étudier la *N*-glycosylation par Me₂BBr sur le lactol **178** non purifié (Tableau 15, entrée 1). Nous avons observé par RMN ¹H (non illustré) que la formation du bromure anomérique est lente et nécessite 16 h pour une conversion complète. On peut également observer la formation d'une autre espèce intermédiaire qui pourrait être le borinate. La *N*-glycosylation en présence de thymine silylée s'effectue lentement et sa conversion complète est observée après 16 h d'agitation à température ambiante pour n'isoler que 41% (après 2 étapes) de **179** avec un rapport 10:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (Tableau 15, entrée 2). Il est assez probable que cette lente conversion vers le bromure ou vers le nucléoside soit causée par la présence de l'atome de fluore en C-2. Étant très électroattracteur, il déstabiliserait la formation de la charge positive au carbone anomérique se développant dans l'état de transition "explosé" **160** (Figure 24) et ainsi augmenterait son énergie. Ce phénomène inducteur défavorable de l'atome de fluore est bien connu dans la littérature.¹²⁹

Tableau 15. Optimisation de la *N*-glycosylation induite par Me₂BBr sur le modèle simple **178** substitué par un fluorure en C-2



(a) Voir la section 3.3.1.1 pour les preuves de structure.

Afin de contourner les problèmes pratiques et ceux de reproductibilité reliés à la volatilité de **178**, nous avons protégé le lactol **178** *in situ* après la réduction de la lactone **177** pour augmenter la masse molaire. L'addition sur **178** *in situ* de pyridine et de chlorure de *p*-nitrobenzoyl (voir partie expérimentale) a permis d'isoler le produit stable et cristallin **180** (Tableau 16). Le Tableau 16 montre l'optimisation de la *N*-glycosylation induite par le Me₂BBr sur **180**. Lorsque **180** est soumis aux conditions de l'entrée 2 du Tableau 15, 84% de rendement de **179a** avec un rapport de 10:1 (**179a**:**179b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) est observé (entrée 2). Les entrées 1 à 3 dénotent que, dans des solvants chlorés, le ratio varie peu en fonction de la température. Par contre, à 80 °C dans le dichloroéthane, seulement 6 h sont nécessaires pour isoler **179a** avec 76% de rendement dans un rapport 11:1 (**179a**:**179b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). Néanmoins, cette tendance n'est pas observée si on effectue la réaction dans le toluène à 110 °C lors de l'addition de la thymine silylée (entrées 4-6). On observe un rapport amélioré de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) de **179a**, mais dans un rendement plus faible de 56% accompagné de produits secondaires (entrée 4). Enfin, si on prolonge la réaction durant 16 h les produits secondaires inconnus sont plus importants et seulement 36% de **179a** est isolé malgré un rapport conservé de 20:1 (entrée 5).

Tableau 16. Optimisation de la *N*-glycosylation induite par Me₂BBr sur le précurseur **180** substitué par un fluorure en C-2

	Solvant	T °C	t (h)	Additif	r.d. (179a:179b) ^a	Rdt (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0	16	-	8:1	60
2	CH ₂ Cl ₂	25	16	-	10:1	84
3	(CH ₂ Cl) ₂	80	6	-	11:1	76
4	Toluène	110	6	-	20:1	56
5	Toluène	110	16	-	20:1	36
6	Toluène	110	16	DIEA (4 équiv.)	8:1	98

(a) Voir la section 3.3.1.1 pour les preuves de structure.

Nous avons envisagé que l'apparition de produits secondaires pourrait être causée par une trace d'acide laissée par Me₂BBr qui à 110 °C induirait la décomposition diastéréosélective de **179b**. L'ajout de DIEA à la réaction semble en effet restreindre la dégradation puisqu'après 16 h de réaction on obtient 98% de rendement du nucléoside **179** dans un rapport de 8:1 (**179a:179b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (entrée 6). Par contre, ce plus faible rapport était aussi intéressant que décevant du point de vue mécanistique. Des études complémentaires qui soumettraient séparément **179a** et **179b** aux conditions réactionnelles permettraient de répondre à cette interrogation. Cette faible sélectivité pourrait aussi être causée par un changement de mécanisme du fait de l'ajout de DIEA. Celle-ci pourrait ainsi inhiber l'équilibre entre les deux bromures anomériques et le ratio des produits finaux reflèterait le ratio des bromures en solution, hypothèse qui devra éventuellement être vérifiée.

Nous avons décidé d'étendre la stratégie à d'autres types de bases en suivant les conditions de l'entrée 4 du Tableau 16 (Tableau 17). Le couplage de la thymine **179**, de la 5-fluorouracile **181**, de l'uracile **182**, de la 5-fluorocytosine **183** et de la cytosine **184** a été effectué en utilisant cette stratégie avec des rendements variant entre 39% et 74% et un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (entrées 1-5).

Tableau 17. Réaction de *N*-glycosylation induite par Me₂BBr sur **180** en présence de différentes bases silylées

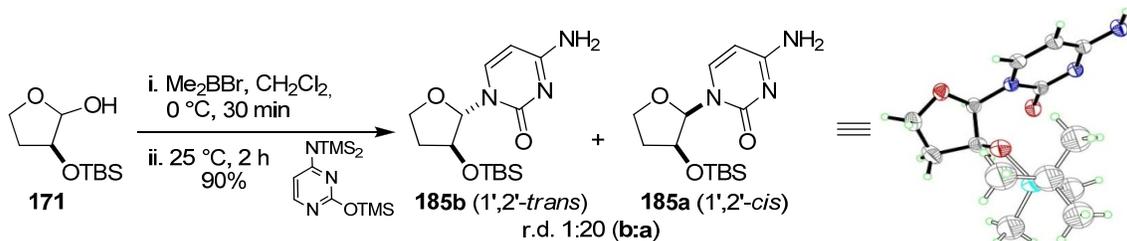
	Base	r.d. (a:b; 1',2'- <i>cis</i> : 1',2'- <i>trans</i>) ^b	Rdt (%)
1	Thymine	20:1	56 (179)
2	5-Fluorouracile	20:1	48 (181)
3	Uracile	20:1	56 (182)
4 ^a	5-Fluorocytosine	20:1	74 (183)
5	Cytosine	20:1	39 (184)

(a) La réaction de glycosylation fut complète après 16 h d'agitation. (b) Voir la section 3.3.1.1 pour les preuves de structure.

3.3.1.1. Preuves de structure

Malgré plusieurs tentatives de cristallisation, la structure de **172** ou **169** n'a pu être confirmée par diffraction des rayons X. Afin d'obtenir des cristaux pour effectuer l'analyse de la structure par rayons X, nous avons synthétisé le nucléoside correspondant avec la cytosine (Schéma 33). La *N*-glycosylation du lactol **171** avec Me₂BBr suivie de l'addition *in situ* de la cytosine silylée a permis de générer **185a** dans un rendement de 90% et un rapport supérieur ou égal à 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). Les cristaux obtenus ont permis l'identification de la structure par diffraction des rayons X confirmant la stéréochimie 1',2'-*cis* de l'analogue de nucléoside **185a**.

Schéma 33. Preuve de structure par les rayons X de la *N*-glycosylation de la cytosine silylée induite par Me₂BBr



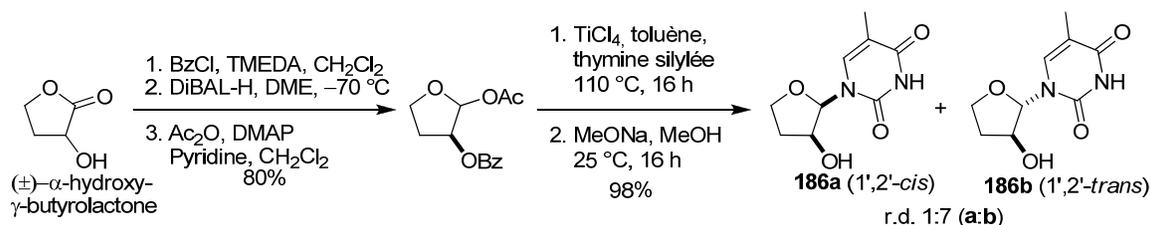
La stéréochimie de **169a** et **172a** a été confirmée en les dérivant vers le composé commun **186a** (Tableau 18). La déprotection de **172a** en présence de TBAF dans le THF a permis d'isoler 96% de l'alcool **186a** tandis que l'hydrogénation de **169a** a permis d'isoler 53% de **186a**.

Tableau 18. Déprotection de **172a** et **169a**, convergence vers le produit **186a** et comparaison par RMN ^1H dans le CDCl_3

	δ (ppm) dans CDCl_3	m, J (Hz)	$n\text{Oe } \text{H}^1\text{-H}^2$
186a	5.97	d, 3.9	4.0%
186b	5.73	s, 0	1.6%
184a	6.33	d, 3.6	4.0%

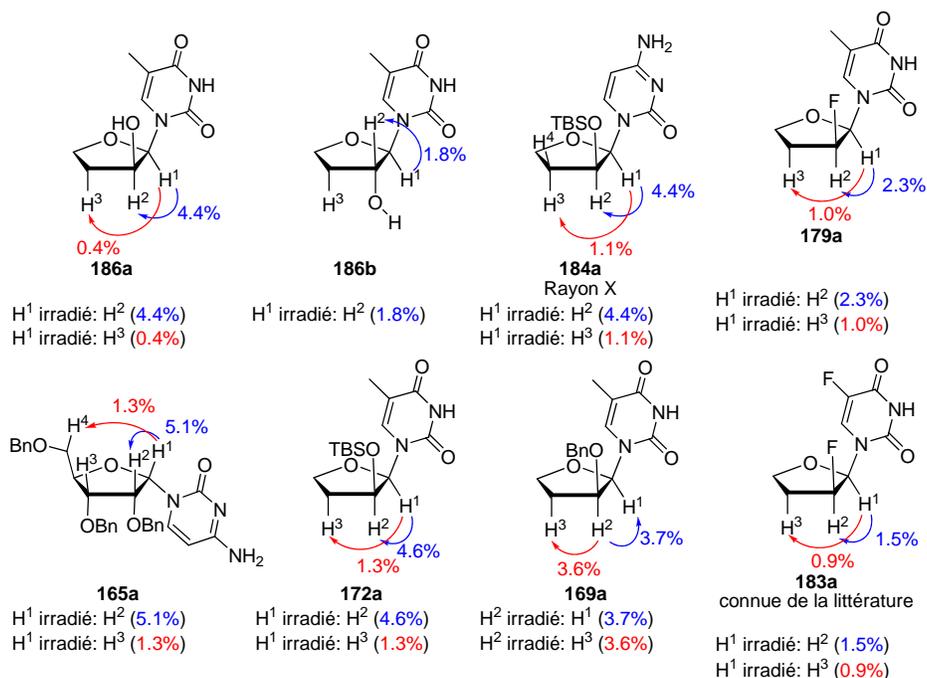
La comparaison de leurs spectres RMN (^1H et ^{13}C) a permis de confirmer que l'alcool **186a** convergeant était identique aux deux voies. Pour confirmer la stéréochimie relative de **186a**, le diastéréoisomère **186b** a été synthétisé en utilisant un groupement participatif en C-2 tel qu'un benzoyle (effet anchimérique) suivant des méthodologies rapportées dans la littérature pour synthétiser des produits de *N*-glycosylation possédant une stéréochimie relative 1',2'-*trans* (Schéma 34).¹¹ La comparaison des spectres RMN (^1H et ^{13}C), et appuyée par des études *nOe* 1D et NOESY 2D, a permis d'assigner la stéréochimie 1',2'-*cis* au produit **186a** (Tableau 18). De façon analogue aux furanosides de méthyle, ces nucléosides possèdent une grande constante de couplage entre le proton anomérique H_1 et le proton adjacent en C-2 ayant une stéréochimie 1',2'-*cis* et une petite pour une stéréochimie 1',2'-*trans*. Des études *nOe* 1D appuient cette tendance en observant un signal plus prononcé pour le produit ayant une stéréochimie 1',2'-*cis*, suggérant qu'ils sont sur la même face du tétrahydrofurane (Figure 25).

Schéma 34. Synthèse du dérivé **186b** (1',2'-*trans*) par assistance anchimérique



Les produits **163a** et **164a** ont déjà été rapportés par notre groupe de recherche; une simple comparaison des spectres RMN (^1H et ^{13}C) ont permis d'assigner la stéréochimie comme étant 1',2'-*cis*.

Figure 25. nOe 1D des nucléosides **165a**, **169a**, **172a**, **179a**, **183a**, **184a**, **186a** et **186b**



Afin de confirmer la stéréochimie des composés fluorés **179**, **181**, **182**, **183** nous avons comparé pour chacun la constante de couplage entre l'atome d'hydrogène anomérique avec H-2'. Le composé **183** était connu de la littérature et après comparaison, nous avons pu identifier la stéréochimie du produit majoritaire comme étant 1',2'-*cis*.¹³⁰

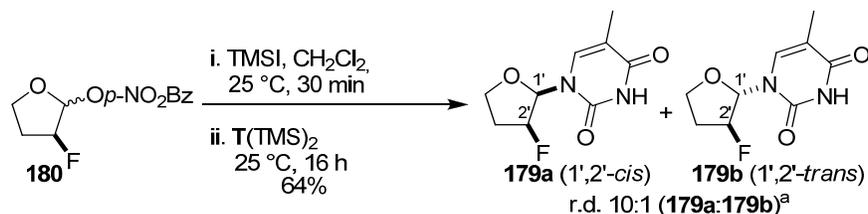
3.3.2. Couplage de bases purine

Nous avons commencé l'étude de la *N*-glycosylation de purines en utilisant la *N*⁶-benzoyladénine avec les conditions développées pour les pyrimidines (Tableau 19, entrée 1). Ces conditions ont permis seulement de récupérer du produit de départ sans observer de conversion après 7 h.

Nous avons déjà souligné que l'activation d'un groupe *p*-NO₂Bz en position anomérique par TMSI induit efficacement la stéréochimie 1',2'-*cis* lorsque couplé à une pyrimidine silylée (voir sous-section 3.2). Nous avons donc utilisé cette approche sur le tétrahydrofurane **180** (Schéma 35), qui en présence de TMSI forme un intermédiaire iodoacétal après 16 h à température ambiante et l'addition *in situ* de la thymine silylée a

permis d'isoler 64% (+ 16% de produit de départ) de **179a** dans un rapport de 10:1 (**179a:179b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*).

Schéma 35. *N*-Glycosylation de **180** par la thymine silylée induite par TMSI



(a) Voir la section 3.3.2.1 pour les preuves de structure.

En transposant ces conditions réactionnelles à l'addition de la *N*⁶-benzoyladénine silylée, 40% du régioisomère cinétique *N*¹ **187** a été isolé dans un rapport de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (Tableau 19, entrée 2). Ce résultat inattendu a mené à une optimisation de la réaction. En chauffant le mélange réactionnel à 140 °C dans l'*o*-xylène en présence de TMSI et de base silylée, nous avons pu obtenir une conversion complète après 16 h pour isoler le régioisomère thermodynamique *N*⁹ **188** dans un rendement acceptable de 75%, mais avec un rapport de 3:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) (entrée 4).

Tableau 19. Effet de l'acide de Lewis sur la *N*-glycosylation de la *N*⁶-benzoyladénine silylée sur **180**

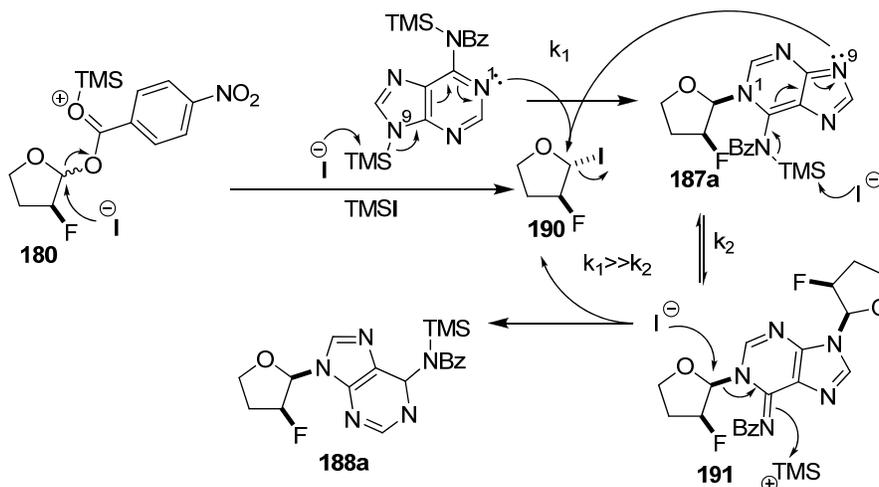
	A.L.	Solvant	T ₁ °C / t ₂ (h)	r.d. (a:b) ^b	Rdt (%)
1 ^a	Me ₂ BBr	Toluène	110 / 7	-	0
2	TMSI	CH ₂ Cl ₂	25 / 16	20:1	40 (187a)
3	"	Toluène	110 / 16	1:1	50 (188) + décomposition
4	"	<i>o</i> -Xylène	140 / 16	3:1	75 (188) + 9 (187)

(a) 16 h de précomplexation en présence de Me₂BBr a été nécessaire. (b) Voir la section 3.3.2.1 pour les preuves de structure.

Au meilleur de nos connaissances, seul Boryski a rapporté avoir isolé 33% du régioisomère *N*¹ lors de la glycosylation en présence de TMSOTf et de la *N*⁶-benzoyladénine sur le 1,2,3,5-tétra-*O*-D-acétylribofuranose.¹¹⁷ Lorsque la glycosylation est continuée plus longtemps on observe que seul le régioisomère *N*⁹ est isolé. Ce groupe

de recherche suggère donc que le régioisomère N^1 serait un produit cinétique, car une fois isolé et resoumis à haute température (chlorobenzène, reflux) en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique, le régioisomère thermodynamique N^9 est généré majoritairement. Suite à ces résultats, il a proposé un nouveau mécanisme de ribosylation des purines protégées sur l'azote N^6 . Pour notre méthodologie employant l'activation du TMSI, nous proposons un mécanisme similaire tel que présenté à la Figure 26. La formation de l'iodoacétal **190** est assurée par l'action du TMSI sur **180** qui subirait par la suite un déplacement par l'azote N^1 de la N^6 -benzoyladénine silylée pour former le régioisomère cinétique **187a**. Il est à noter que l'azote N^9 ne peut être nucléophile étant substitué du groupement triméthylsilyle. Maintenant libre sur **187a**, N^9 déplace à son tour l'iode de **190** pour former l'intermédiaire **191**. Le produit final **188a** proviendrait du clivage par TMSI du lien glycosidique N^1 – C-1' le plus labile.

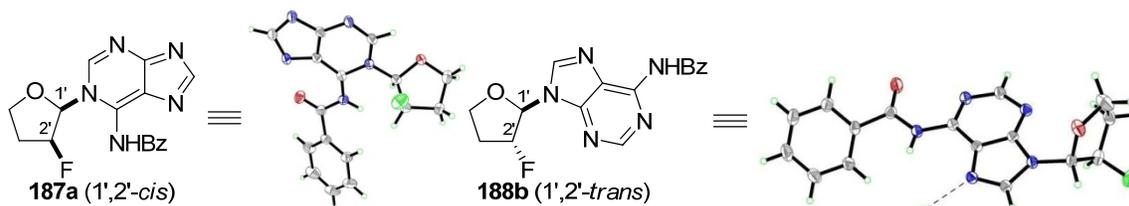
Figure 26. Mécanisme proposé pour l'addition de la N^6 -benzoyladénine sur l'iodoacétal **190** en présence de TMSI¹¹⁷



3.3.2.1. Preuves de structure

Les produits de glycosylation **187a** et **188b** ont été caractérisés par la diffraction des rayons X. La structure proposée pour **187a** possède une stéréochimie 1',2'-*cis* avec un lien glycosidique à l'azote N^1 . Tandis que celle pour le produit minoritaire **188b** est de configuration 1',2'-*trans* avec un lien glycosidique à l'azote N^9 . La structure de **188a** a été prouvée de façon indirecte en comparant les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **188a** et **188b** tel que montré dans la section 3.2.3. Le C5 de **188b** était à 123.9 ppm, similaire à celui de

188a, lequel était de 122.7 ppm suggérant un lien glycosidique à l'azote N^9 . La constante de couplage entre H-1' et H-2' suit la tendance du Tableau 5 (section 2.2.1) montrant une valeur de 2.9 Hz pour **188a** et 0 Hz pour **188b** suggérant une relation 1',2'-*cis* pour **188a** et 1',2'-*trans* pour **188b**.



3.4. Conclusion

Pour conclure, la glycosylation induite par Me_2BBr , rapportée par le Dr Michel Prévost, a été comparée à d'autres acides de Lewis générant un intermédiaire halogénure anomérique. La sélectivité faciale lors de la *N*-glycosylation est peu influencée selon la source d'acide de Lewis utilisée pour former le bromoacétal. Les résultats suggèrent que l'iodure anomérique, généré avec TMSI, mène à des sélectivités similaires dans la série *arabino* lors du couplage avec une pyrimidine. Une étude plus poussée sur les trois autres sucres (*ribo*, *lyxo* et *xylo*) permettrait de comparer plus précisément les deux acides de Lewis. D'autre part, l'utilisation du chlorure anomérique mène à des sélectivités plus basses et l'on pourrait croire que l'anomérisation de ce chlorure anomérique serait plus lente que le bromure. Ainsi, la différence de vitesse entre la glycosylation sur le chlorure 1,2-*cis* serait plus proche du chlorure 1,2-*trans*, menant à de plus faibles sélectivités faciales lors d'une $\text{S}_{\text{N}}2$ par la base azotée sur le chlorure.

La méthodologie utilisant Me_2BBr sur le ribofuranoside a été étendue au couplage de la cytosine et de la 6-chloropurine comme bases nucléiques avec des rendements de 93% et 50% respectivement et d'excellents rapports de 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) ont été observés. Malheureusement, l'addition de la 6-chloropurine n'a permis que d'isoler le régioisomère cinétique N^7 et les tentatives à plus haute température pour isoler le régioisomère thermodynamique N^9 n'ont conduit qu'à la formation d'un mélange complexe de produits inconnus. La N^6 -benzoyladénine a été couplée avec de bons rendements (75%). Cependant, l'amide portait un lien covalent avec le diméthylbore qui n'a pu être clivé sélectivement en utilisant des conditions basiques ou acides. Une étude

de la *N*-glycosylation sur un modèle simple de tétrahydrofuranes substitués en C-2 par un groupement benzyloxy, *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy ou fluoro a été réalisée. Ces réactions ont pu être activées efficacement par Me₂BBr pour générer les analogues de nucléosides correspondants avec des rendements variant entre 39% et 90% et des rapports de 20:1 pour les pyrimidines. Le couplage de la *N*⁶-benzoyladénine sur **180** a permis de former le régioisomère *N*⁹ avec un rendement de 75% avec un rapport faible de 3:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). L'étude sur ce modèle simple a permis de confirmer le rôle du substituant électroattracteur (F, OR) en C-2 pour contrôler la face d'attaque du nucléophile lors de la *N*-glycosylation sur un bromoacétal. Ceci suggère qu'un effet stéréoelectronique induit par ce substituant électroattracteur serait à l'origine de cette sélectivité. De plus, aucune érosion de sélectivité n'a été observée suite à des effets stériques causés par les substituants sur le tétrahydrofurane ou des effets stéréoelectroniques causés par le groupement en C-3. Une analyse plus approfondie des états de transition sera discutée au Chapitre 5.

Dans le Chapitre 4, nous aborderons l'addition de nucléophiles carbonés sur les bromoacétals précédents. Ces réactifs versatiles sont des leviers synthétiques intéressants en synthèse organique pour la synthèse de *C*-nucléosides et de produits naturels comportant des tétrahydrofuranes.

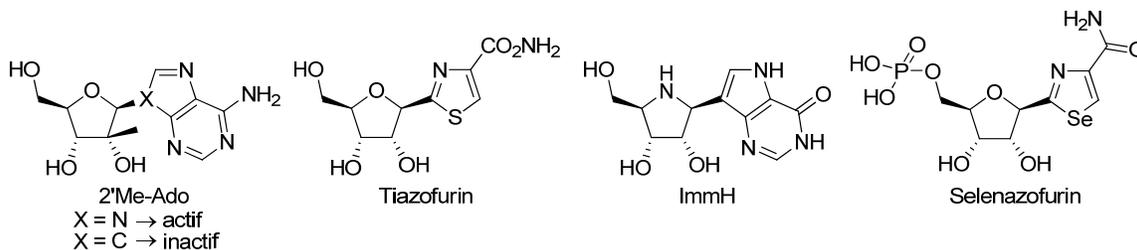
Chapitre 4

C-Glycosylation : couplages de nucléophiles carbonés induits par le bromure de diméthylbore

4.1. Introduction

La C-glycosylation sur un tétrahydrofurane fonctionnalisé permet d'accéder aux analogues de C-nucléosides tels que le Tiazofurin et le Selenazofurin (Figure 27).¹³¹ Ils sont reconnus comme agents antiviraux et antitumoraux ciblant l'inhibition de la purine nucléoside phosphorylase. La différence structurale entre les analogues de N-nucléosides discutés précédemment (Chapitre 2 et 3) et les C-nucléosides se situe au niveau du lien entre le carbone anomérique et l'hétérocycle. Dans le cas des C-nucléosides, ceux-ci possèdent un lien C-C qui confère une stabilité accrue de l'hétérocycle envers l'hydrolyse acide et enzymatique. L'introduction de ce carbone dans l'hétérocycle apporte un changement important des propriétés acido-basiques, modifiant radicalement l'activité biologique de molécules similaires (2'-Me-Ado; Figure 27). Les approches synthétiques sont plutôt limitées et l'étude de nouvelles méthodologies de C-glycosylation 1,2-*cis* pourrait engendrer de nouvelles découvertes de molécules bioactives.¹³²

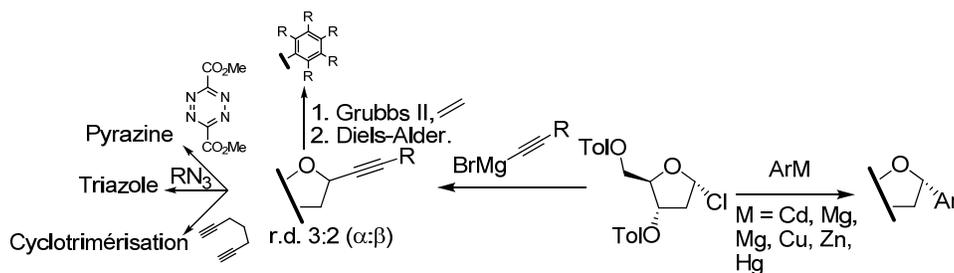
Figure 27. Exemples de C-nucléosides



De manière analogue aux N-nucléosides, la méthode synthétique de choix consiste à générer l'oxocarbenium ou un haloacétal et à additionner divers hétérocycles métalliques. D'autres nucléophiles tels que des Grignards ou des cyanures ont permis d'atteindre une plus grande variété d'hétérocycles par diverses méthodes synthétiques connues.¹³³ L'arylation de Friedel-Crafts sur le chlorure anomérique de Hoffer permet d'accéder à divers cycles aromatiques sur le furanose (Schéma 36). En condition

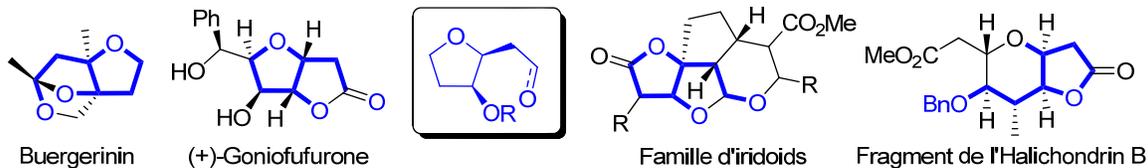
cinétique le produit α (r.d. 20:1-3:1) est majoritaire et généralement en chauffant on obtient l'anomère β . Plusieurs aryles métaux de type ArM (M = Cd, Mg, Cu, Zn, Hg) ont été rapportés.^{131,134} L'addition de l'alcyne Grignard a aussi été rapportée, mais de faibles diastéréosélectivités (r.d. 3:2) sont obtenues. Par contre, ce levier synthétique donne accès à plusieurs types de cycloadditions pour synthétiser des hétérocycles variés (Schéma 35).¹³¹

Schéma 36. Arylation de Friedel-Crafts sur le 1-chlorofuranose d'Hoffer



D'autres types de métaux de transition ont été exploités tels que le palladium en présence d'un iodure aromatique sur un glycol (couplage de Heck) permet l'introduction stéréosélective d'hétérocycles.^{131,132,135} Par contre, ces méthodes permettent difficilement d'accéder à des *C*-nucléosides 1',2'-*cis* stéréosélectivement comportant un hétéroatome en C-2. Un autre champ d'application des *C*-glycosylations serait l'utilisation d'éthers d'énols silylés ou d'allyle de triméthylsilane. Cette stratégie est souvent utilisée pour la synthèse de produits naturels (Figure 28).¹³⁶⁻¹⁴¹

Figure 28. Produits naturels pouvant potentiellement provenir d'une *C*-glycosylation 1,2-*cis*



Le couplage de ces nucléophiles versatiles a été étudié largement sur des acétals acycliques¹⁴²⁻¹⁴⁵ et des pyranoses (*C*-glycosylation^{43,44,50,104,136,138,146-151} et réarrangement de Ferrier^{152,153}). Peu d'études couvrent le domaine de l'addition de nucléophiles carbonés sur un tétrahydrofurane avec d'excellentes diastéréosélectivités 1,2-*cis* adjacent

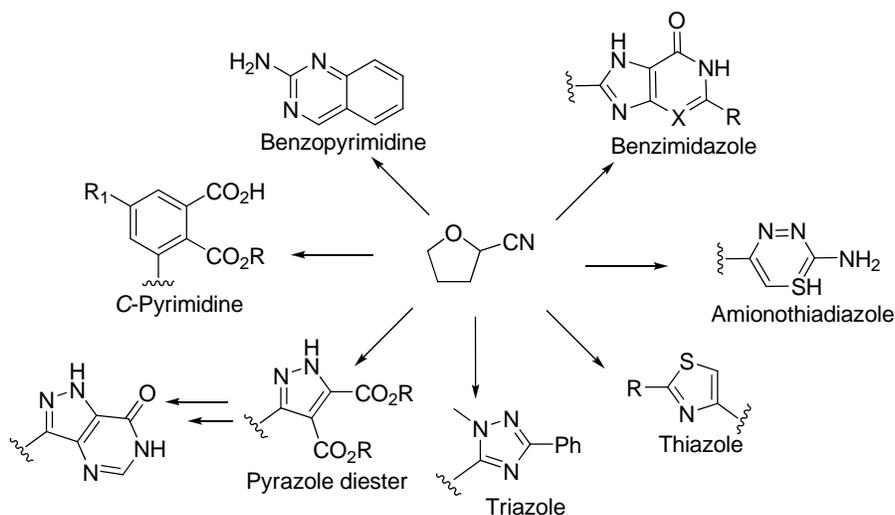
à un hétéroatome.^{139,154-160} L'utilisation d'haloacétal a déjà été rapportée; par contre son utilisation semble limitée, car seul le malonate induit un déplacement.¹⁶¹ Pour d'autres nucléophiles d'étain (alcyne ou allyle), une quantité stœchiométrique d'un métal de transition est nécessaire pour que la réaction procède à complétion et avec de bons rendements.¹⁶¹⁻¹⁶³ Puisque l'utilisation d'un acide de Lewis fort est nécessaire au couplage de nucléophiles carbonés sur un centre acétal, le mécanisme observé serait de type S_N2 à paire d'ions intime ou S_N1 sur un oxocarbénium. Dans ce cas, le modèle de Woerpel prédirait, dans la majorité des cas, la formation du produit majoritaire (section 1.2.2.1; Figure 10). Les groupes de Matsuda,⁴⁵ de Boons¹⁴ et de Sartillo-Piscil¹³⁹ ont développé des stratégies employant des groupements protecteurs volumineux. Ainsi, la réaction est uniquement sous contrôle stérique et la face d'attaque est inversée selon la prédiction du modèle de Woerpel. L'addition de ce type de nucléophiles a également été rapportée sur une espèce iminium cyclique.^{164,165}

4.2. Couplage du cyanure de triméthylsilyle

La *C*-glycosylation d'un groupement cyano (CN) est une stratégie très employée pour la synthèse d'analogues de *C*-nucléosides. En effet, le groupement cyano est utilisé pour la synthèse de certains agents thérapeutiques qui sont des analogues de *C*-nucléosides (Tiazofurin, Selenazofurin, Oxazofurin, Imidazofurin). Son utilité synthétique est vaste et plusieurs types d'hétérocycles peuvent être obtenus permettant d'atteindre un vaste éventail d'analogues de *C*-nucléosides (Figure 29).¹³¹

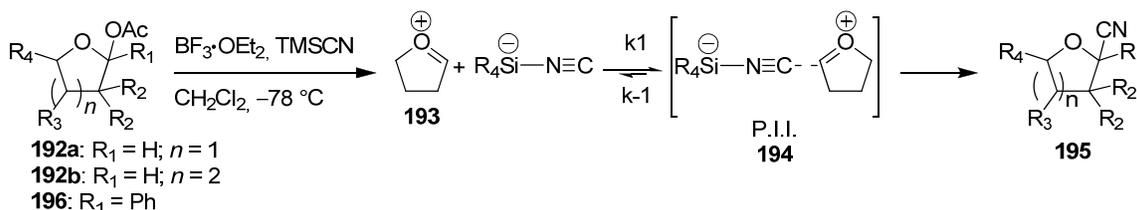
Peu de méthodes de glycosylations stéréosélectives du groupement cyano sur des tétrahydrofuranes fonctionnalisés par un groupement non participatif en C-2 sont décrites dans la littérature.^{131,166-170} Les quelques méthodes rapportées sont souvent limitées par l'étendue des substrats compatibles avec les conditions utilisées.^{111,154,171-174} L'addition diastéréosélective du TMSCN serait donc un atout majeur et innovateur pour la préparation d'analogues de *C*-nucléosides.

Figure 29. Diversités des hétérocycles potentiellement accessibles par une cyanohydrine



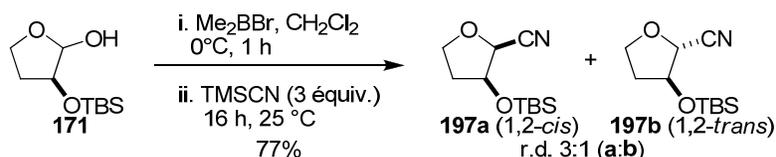
Récemment, Jacobsen^{175,176} et Corey¹⁷⁷ ont développé une approche énantiosélective utilisant un catalyseur chiral de type amido-thiourée ou d'ions oxazaborolidinium, respectivement. Ces méthodes ont été appliquées à un oxocarbénium cyclique adjacent à un cycle aromatique ou à un aldéhyde rendant ces méthodes prometteuses, mais limitées pour la synthèse d'analogues de C-nucléosides. D'autre part, Woerpel a récemment étudié le mécanisme d'addition du TMSCN sur des oxocarbéniums de tétrahydropyranes (**192b**, $n = 2$) et de tétrahydrofuranes (**192a**, $n = 1$) fonctionnalisés (Schéma 37).⁵² D'après leurs résultats, l'espèce réactive ne serait pas TMSCN. Le nucléophile actif serait plutôt de type silicate pentacoordiné (silicium hypervalent) où celui-ci réagirait avec l'oxocarbénium **193** sous le contrôle du taux limite de diffusion (*rate diffusion limit control*).¹⁴⁶ L'approche du nucléophile des faces diastéréotopiques sur **193** serait peu réversible ($k_1 > k_{-1}$) et mène donc à une faible sélectivité faciale pour **192** ($\text{R}_1 = \text{H}$). Il a également remarqué qu'un électrophile moins fort, soit l'oxocarbénium de céral **196** ($\text{R}_1 = \text{Ph}$), rétablit un contrôle stéréoélectronique de l'addition nucléophile et une bonne sélectivité est observée dans ce cas.^{52,146,178}

Schéma 37. Mécanisme suggéré de l'addition de TMS-CN en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sur un oxocarbénium¹⁷⁹



Selon les résultats présentés dans la section 4.3.2 (Tableau 20), les intermédiaires bromoacétal générés lors de l'addition de Me_2BBr sur un lactol sont beaucoup moins électrophiles que l'oxocarbénium **193** correspondant. Nous avons réalisé le couplage du lactol **171** activé en présence de Me_2BBr avec l'allyle de triméthylsilane. Malgré avoir laissé la réaction de longues heures à température ambiante, nous n'avons observé aucune réactivité. Cela confirme que ces bromoacétals sont des électrophiles beaucoup moins réactifs qu'un oxocarbénium généré par un acide de Lewis tel SnBr_4 . Il est à noter que Woerpel a couplé l'allyltriméthylsilane avec d'excellents rendements à -78 °C sur des oxocarbéniums de tétrahydrofuranes et de tétrahydropyranes en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou SnCl_4 sur des acétates anomériques.^{32,41-44,46-52,147} Puisque notre espèce est moins électrophile, tout comme le cétal **196**, nous croyons que notre approche pourra induire de bonnes sélectivités avec TMS-CN. Nous avons donc activé le lactol **171** en présence de Me_2BBr puis ajouté *in situ* 3 équiv. de TMS-CN à 0 °C (Schéma 38). La formation complète de la cyanohydrine **197** est observée après 16 h pour isoler 77% dans un r.d. 3:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*).

Schéma 38. Couplage du cyanure de triméthylsilyle sur le modèle simple **171** induit par Me_2BBr

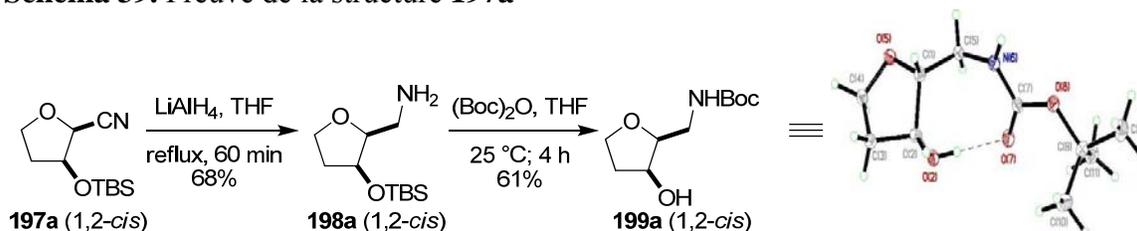


4.2.1. Preuves de structure

La structure de **197a** a été élucidée en dérivant le composé vers **199a** dont la structure a pu être analysée par diffraction des rayons X (Schéma 39). Le produit **197a** a été séparé de **197b** par chromatographie sur gel de silice. Par une méthode décrite dans la

littérature, la cyanohydrine **197a** a subi une réduction en présence de LAH à reflux pour isoler 68% de l'amine **198a**.^{180,181} Celle-ci a été protégée en présence de dicarbonate de *tert*-butoxycarbonate pour isoler 61% du carbamate **199a**.¹²⁴ Remarquons que cette étape de protection de l'amine en carbamate clive le groupement TBS de l'alcool en C-2.

Schéma 39. Preuve de la structure **197a**



4.3. Alkylation sur un bromoacétal induite par Me_2BBr

4.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Les premières tentatives d'alkylation sur le bromoacétal généré *in situ* par l'action de Me_2BBr sur le lactol **171** ont utilisé l'allyltriméthylsilane (Tableau 20). Aucun produit de réaction n'a été observé et seul le produit de départ a été isolé lorsque le mélange réactionnel a été agité durant plusieurs heures à température ambiante (entrée 1). Si l'on porte la réaction à 80 °C dans le 1,2-dichloroéthane, seuls des produits secondaires inconnus sont obtenus (entrée 2). L'utilisation du dérivé stannylé, légèrement plus nucléophile, mène à des résultats similaires (entrée 3). Par la suite, nous avons investigué des nucléophiles de type Grignard (plus durs), organocérien et des cuprates (plus mous) qui sont reconnus comme étant plus nucléophiles que les dérivés de silicium et d'étain.^{87,182} L'addition de l'allyle Grignard, du cérien ou des cuprates sur le bromoacétal à -78 °C génère un produit inconnu **201** et souvent isolé avec du produit de départ et des produits secondaires inconnus (entrées 4-6). La structure moléculaire de **201** n'a pas été déterminée mais des analyses spectroscopiques primaires indiquent que la molécule contient deux fragments allyles. De plus amples analyses sont en cours afin d'élucider ce produit secondaire.

Tableau 20. Étude de l'effet du métal lors de l'allylation sur le modèle simple **171** induite par Me_2BBr

	M	T ₁ °C / t ₂	r.d. (200a:200b) ^b	Rendement (%)
1	SiMe ₃	25 / 12 h	-	171
2	SiMe ₃	80 ^a / 12 h	-	dégradation
3	SnBu ₃	0 / 12 h	-	171 + dégradation
4	MgBr	-78 / 4 h	-	201 (produit inconnu)
5	CeCl	-78 → 0 / 3 h	3:1	11% + 201
6	CuCN(MgBr ₂)	-78 → 0 / 3 h	-	201

(a) Le 1,2-dichloroéthane a été utilisé. (b) Voir la section 4.3.3 pour les preuves de structure.

Avec ces résultats, nous nous sommes demandés si le produit secondaire ne provenait pas d'une alkylation de l'allyle métal sur l'excédent de Me_2BBr pour générer une espèce allylborane qui servirait d'agent d'allylation. La réduction du nombre d'équivalents de Me_2BBr (< 1.8 équiv.) était une mauvaise solution, car elle occasionne une moins bonne conversion vers le bromure anomérique tel que démontré au Tableau 13. En s'inspirant du protocole des furanosides de méthyle, l'addition de 3 équiv. de DIEA, avant l'addition d'allyle Grignard, a permis de piéger l'excédent de Me_2BBr ou de traces d'acide (Tableau 21, entrée 2). L'ajout de cet additif, avant l'addition de l'allyle Grignard, a permis d'isoler 74% de **200** avec un excellent rapport de 11:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*). Par contre, l'utilisation de différentes amines entraîne de moins bons rendements (entrées 3-6).

Tableau 21. Optimisation de l'allylation de l'allyle Grignard avec le modèle simple **171** induite par Me_2BBr

	Additif (3 équiv.)	r.d. (200a:200b) ^a	Rdt (%)
1	-	-	201
2	DIEA	11:1	74
3	2,6-Lutidine	N/D	20
4	Pyridine	N/D	12
5	TEA	-	dégradation
6	Triéthylènediamine	N/D	24

(a) Voir la section 4.3.3 pour les preuves de structure.

Ayant identifié des conditions permettant d'obtenir de bons rendements et de bonnes sélectivités pour les produits de couplage, nous avons entrepris l'optimisation de la réaction d'allylation. L'étude du nombre d'équivalents d'allyles Grignard est présentée au Tableau 22. Les 3 équiv. d'allyles Grignard sont essentiels à la réaction (entrée 1). En effet, une plus faible quantité du réactif est marquée par une érosion drastique des rendements isolés (entrées 2 et 3).

Tableau 22. Optimisation du nombre d'équivalents d'allyle Grignard lors de la C-glycosylation induite par Me₂BBr

(X équiv.)	r.d. (200a:200b) ^a	Rdt (%)
1	11:1	74
2	-	0
3	8:1	30

(a) Voir la section 4.3.3 pour les preuves de structure.

Le Tableau 23 montre quelques solvants étudiés. On a remarqué que la réaction dans un solvant non polaire, tel le toluène, conduit à un rendement de 85% de **200** et un rapport de 11:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*) (entrée 3). L'effet de solvant semble être marqué, car dans un solvant plus polaire et complexant, tel le THF, nous n'avons isolé majoritairement que le produit acyclique **202** avec un faible rendement de 43% ainsi que le produit inconnu **201**, sans qu'aucune trace de **200** n'ait été observée (entrée 2). Ce produit acyclique pourrait provenir d'une allylation sur l'aldéhyde en équilibre avec le lactol **171** (entrée 2).

Tableau 23. Optimisation du solvant lors du couplage de l'allyle Grignard induit par Me₂BBr

	Solvant	r.d. (200a:200b) ^a	Rendement (%)
1	CH ₂ Cl ₂	11:1	74
2	THF	-	43 (202) + 201
3	Toluène	11:1	85
4	Hexanes	-	171

(a) Voir la section 4.3.3 pour les preuves de structure.

Ayant optimisé la réaction d'allylation, nous voulions ensuite investiguer d'autres types de Grignards. Le Tableau 24 montre l'addition de différents Grignards de type σ .^{178,183} Le résultat fut surprenant, car seuls des produits secondaires inconnus avec ou sans la présence de produit de départ ont été isolés (entrées 2-4). Pour pallier ce manque de réactivité, nous avons augmenté le nombre d'équivalents de réactif, ou porté la réaction à température ambiante, mais aucune conversion vers le produit de couplage désiré n'a été observée. Ces résultats suggèrent qu'un nucléophile de type π est nécessaire pour additionner sur un bromoacétal en présence de Me₂BBr.

Tableau 24. Versatilité de la C-glycosylation avec d'autres nucléophiles de type Grignard

	RMgBr	r.d. (1,2-cis:1,2-trans)	Rdt (%)
1		11:1	85 (200)
2	MeMgBr	-	171
3	PhMgBr	-	171 + dégradation
4		-	171

4.3.2. Effets du groupement protecteur

Au Chapitre 2, nous avons présenté les travaux du Dr Michel Prévost sur la N-glycosylation induite par Me₂BBr. Les sélectivités n'étaient pas influencées par des

facteurs stériques puisque d'excellentes sélectivités 1',2'-*cis* ont été observées sur toutes les séries de furanosides, même les plus encombrés. De plus, au Chapitre 3 nous avons démontré que la *N*-glycosylation induite par Me₂BBr sur un modèle simple n'est pas influencée par la grosseur du groupement protecteur du substituant alkoxy en C-2 (Tableau 13 et Tableau 15). Dans les deux cas étudiés, d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités ont été observés pour la formation des analogues de nucléosides 1',2'-*cis*. Afin de valider cette tendance lors de la *C*-glycosylation, nous avons décidé d'évaluer l'effet stérique du groupement protecteur de l'alkoxy en C-2. Le Tableau 25 montre les résultats de la réaction d'allylation sur les lactols **145**, **171** et **203** activés *in situ* par le Me₂BBr. Une excellente diastéréosélectivité de 11:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*) est obtenue lorsque le tétrahydrofurane **171** substitué par un *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy est activé par Me₂BBr suivi de l'addition de l'allyle magnésien à -78 °C avec un rendement de 85%. Le tétrahydrofurane **145**, substitué par un benzyloxy en C-2, est soumis aux conditions d'allylation optimisées et le couplage permet d'isoler 67% de **204a** dans un rapport de 3.5:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*). Un résultat similaire est observé lorsque le tétrahydrofurane **205**, substitué par un *tert*-butyl(diphényl)silyloxy en C-2 **206** conduit à un rendement de 63% avec un rapport de 3:1 (1,2-*cis*:1,2-*trans*). La différence de réactivité et de sélectivité marquée entre **145**, **171** et **203** est explicable par l'encombrement de ceux-ci. En évaluant les valeurs stériques des substituants, les "A-values" du OTBS (1.13), OBn (0.65) et OTBDPS (0.62) suivent la tendance observée des sélectivités.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Il semblerait que plus le groupement protecteur de l'alcool en C-2 est volumineux, plus l'attaque de ce côté menant au produit de couplage 1,2-*cis* est difficile. Ces résultats suggèrent, lors de la *C*-glycosylation sur un bromoacétal, que l'approche du nucléophile est influencée par l'encombrement stérique du groupement protecteur de l'alkoxy en C-2. Cette observation est à l'opposé des résultats obtenus lors de la *N*-glycosylation présentés précédemment (Chapitre 3).

Tableau 25. Effet de l'encombrement du substituant en C-2 lors de l'allylation induite par le Me₂BBr

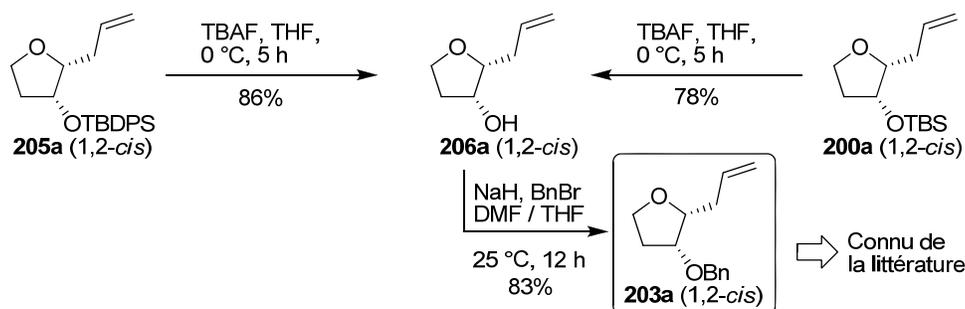
Substrat (R)	A-Value	r.d. (1,2- <i>cis</i> : 1,2- <i>trans</i>)	Rdt (%)
1 171 (R = TBS)	1.13	11:1	85
2 145 (R = Bn)	0.65	3.5:1	67
3 204 (R = TBDPS)	0.62	3:1	63

La C-glycosylation de nucléophiles de type Grignard semble, selon nos résultats préliminaires, être moins versatile et moins générale que la N-glycosylation utilisant des bases pyrimidine. Néanmoins, l'allylation par l'activation *in situ* du Me₂BBr procure un meilleur rapport diastéréomérique que la procédure de Woerpel utilisant SnBr₄ et l'allyltriméthylsilane sur un tétrahydrofurane semblable. Il est à noter que l'allylation a malgré tout induit majoritairement un produit de couplage 1,2-*cis*, tel qu'observé pour les nucléophiles de bases nucléiques silylées (Chapitre 3).

4.3.3. Preuves de structure

Des manipulations de groupements fonctionnels des produits d'allylation **200a** et **205a** par des procédures décrites dans la littérature¹²⁴ ont permis de converger vers le produit connu⁴⁹ **203a**, tel que montré au Schéma 40. Nous avons pu assigner la stéréochimie 1,2-*cis* aux produits majoritaires **200a** et **205a**.

Schéma 40. Preuves de structure des produits d'allylation **205a**, **200a** et **203a**

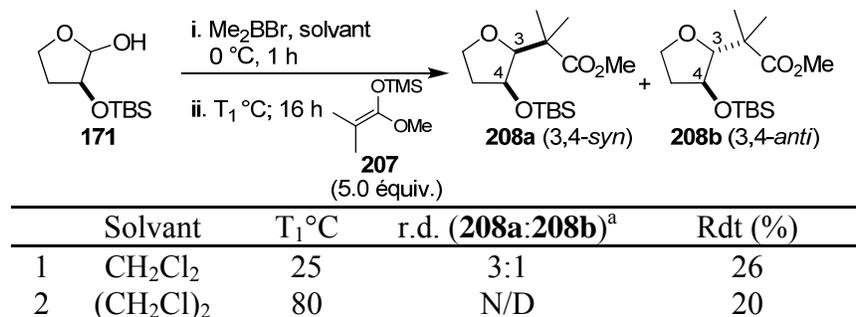


4.4. Couplage d'éthers d'énols silylés sur un bromoacétal induit par Me₂BBr

4.4.1. Identification des conditions de C-glycosylation

Les premières tentatives d'addition de l'éther d'énol silylé **207** sont présentées au Tableau 26. L'activation du lactol **171** avec 1.8 équiv. de Me₂BBr durant 1 h à 0 °C suivie de l'addition *in situ* de l'éther d'énol silylé **207** a permis d'isoler 26% de **208** dans un r.d. de 3:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*) avec du produit de départ non réagi (entrée 1). Un comportement similaire à la réaction d'allylation est observé lorsque la réaction est portée à 80 °C dans le dichloroéthane avec des rendements plus faibles ainsi que la formation de produits secondaires inconnus (entrée 2).

Tableau 26. Addition de l'éther d'énol silylé **207** sur le modèle simple **171**

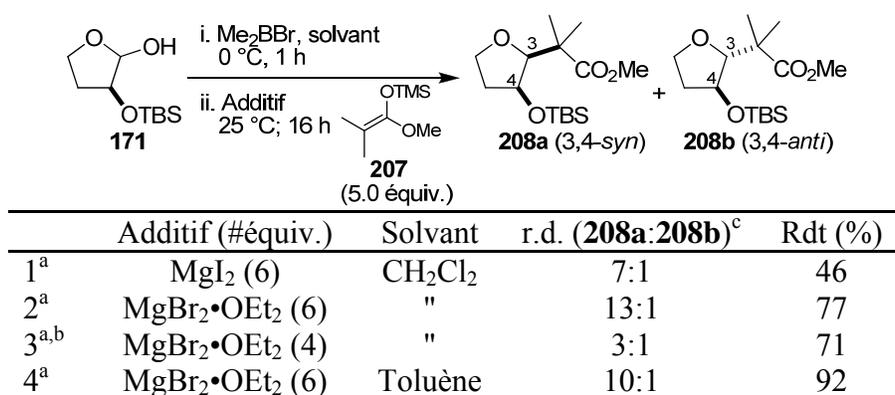


(a) Voir la section 4.4.3 pour les preuves de structure.

Selon les résultats obtenus dans le tableau précédent, l'éther d'énol silylé ne semble pas assez nucléophile pour conduire à un couplage efficace sur le bromoacétal. Ainsi, pour augmenter la nucléophilicité de **207**, nous avons utilisé d'autres acides de Lewis. Nous avons pensé que l'énolate de magnésium (analogue aux Grignards), tel que décrit dans la littérature, serait suffisamment nucléophile pour induire un couplage efficace sur l'intermédiaire bromoacétal.¹⁸⁷⁻¹⁹¹ Une précomplexation d'une heure de l'éther d'énol silylé avec une source de magnésium serait suffisante pour générer l'énolate de magnésium correspondant, tel que décrit dans la littérature. L'intermédiaire bromoacétal a été ensuite additionné par canule à ce mélange hétérogène puis agité 16 h à température ambiante pour observer une conversion complète. Le Tableau 27 montre l'optimisation de l'addition de l'énolate de magnésium, selon la source de magnésium

(MgI₂ ou MgBr₂•OEt₂), sur le lactol **171** activé par le Me₂BBr. La précomplexation de 5 équiv. de **207** avec 6 équiv. de bromure de magnésium étherate permet d'ajouter efficacement à l'intermédiaire bromoacétal pour générer **208** dans un rendement de 77% et un rapport de 13:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*) (entrée 2). L'utilisation de l'iodure de magnésium (entrée 1) mène à de plus faibles rendements de **208** avec 46% et un rapport de 7:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*). L'utilisation en grand excès de **207** et de magnésium semble être un facteur déterminant pour observer de bonnes sélectivités (entrée 3). Si le toluène est utilisé comme solvant de réaction, un rendement accru de 92% est obtenu (entrée 4). Par contre, une faible érosion des rapports à 10:1 nous a incité à continuer l'investigation de la réaction en utilisant le CH₂Cl₂.

Tableau 27. Addition de l'éther d'énol silylé **207** sur le modèle simple **171** : effet de la source de magnésium



(a) **207** a été dilué dans 1 M de solvant, mis dans un bain sonore pendant 5 min. et agité pendant 1 h en présence de la source de magnésium avant que le bromoacétal soit additionné par canule. (b) Le ratio énolate / magnésium a été conservé, utilisant donc 3 équiv. d'éther d'énol silylé. (c) Voir la section 4.4.3 pour les preuves de structure.

Ayant en main une méthodologie permettant d'ajouter de façon efficace **207** sur des bromoacétals induits par Me₂BBr, nous voulions étudier si d'autres éthers d'énols silylés pourraient s'ajouter stéréosélectivement (Tableau 28). L'éther d'énol silylé α -bromé **209**, utilisé dans notre laboratoire pour l'étude de réductions radicalaires stéréocontrôlées, couple pour donner 45% de **210** dans un faible rapport de 3:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*) (entrée 2; voir section 4.4.3 pour ses utilités synthétiques). On pourrait expliquer ce faible rendement par une plus faible nucléophilicité de **209**, car le bromure plus électroattracteur qu'un carbone (méthyle) réduirait sa nucléophilicité. La C-

glycosylation en utilisant **211** permet de coupler l'estér **212** dans un faible rendement de 32%, mais avec un excellent rapport de 20:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*). Ce faible rendement pourrait être expliqué par sa capacité à se condenser sur lui même et ainsi réduire la quantité disponible pour réagir avec l'électrophile bromé. En substituant avec un *n*-Bu en position R₃, on minimisait sa propre condensation pour ainsi isoler **214** avec un bon rendement de 73%, mais avec un faible rapport de 2:1 (entrée 4).

Tableau 28. Couplages de divers éthers d'énols silylés sur le modèle simple **171** induit par Me₂BBr : étendue de la méthodologie utilisant MgBr₂•OEt₂

		<p>208a (R₁=R₂=R₃=Me) 210a (R₁=R₃=Me, R₂=H) 212a (R₁=R₂=H, R₃=Me) 214a (R₁=R₂=Me, R₃=<i>n</i>-Bu)</p>	<p>208b (R₁=R₂=R₃=Me) 210b (R₁=R₃=Me, R₂=H) 212b (R₁=R₂=H, R₃=Me) 214b (R₁=R₂=Me, R₃=<i>n</i>-Bu)</p>
Éther d'énol silylé	r.d. (3,4- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>) ^b	Rdt (%)	
1 	13:1	77	
2 	3:1	45	
3 	20:1	32	
4 	2:1	73	

(a) Rendement isolé après une réduction radicalaire stéréocontrôlée du bromure en présence d'hydrure de tributylstannane. (b) Voir la section 4.4.3 pour les preuves de structure.

Ces résultats appuieraient l'hypothèse selon laquelle l'encombrement stérique du nucléophile affecterait l'induction du nouveau centre stéréogénique lors de la C-glycosylation sur un bromoacétal. D'autres éthers d'énols silylés devront être étudiés afin de confirmer cette hypothèse. Selon les résultats présentés au Tableau 28, les C-glycosylations sur un bromoacétal permettent de coupler différents éthers d'énols silylés (**207**, **209**, **211** et **213**) précomplexés par MgBr₂•OEt₂ avec des rapports oscillant entre 2:1 à 20:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*) et des rendements variant de 32-77%. Afin de régulariser les rendements et les sélectivités, nous avons étudié un plus grand éventail d'acides de Lewis (étain, titane, bore et lithium).

4.4.1.1. Effet du métal

Le Tableau 29 résume l'étude des différents métaux afin d'optimiser l'alkylation du lactol **171**. L'utilisation de l'énolate de lithium ou de bore n'ont pas permis d'isoler **208** avec un rendement acceptable (entrées 1-3).¹⁹²⁻¹⁹⁵ L'utilisation de 2 équiv. de tétrachlorure de titane a permis d'isoler un bon rendement de 75%, mais avec de faibles sélectivités (entrées 4-6).^{143,156,158,196,197} L'utilisation de cet acide de Lewis entraîne possiblement une modification du mécanisme vers un oxocarbenium (voir section 2.5.2) expliquant les faibles sélectivités. L'activation par un acide de Lewis plus doux à base de titane, tel le tri-isopropoxyde de titane, a généré un produit de couplage dans un bon rapport de 9:1, mais un rendement très décevant de 15% et un mélange complexe de produits inconnus a également été observé (entrée 7).¹⁹⁸ L'activation de l'éther d'énol silylé avec le tétrachlorure d'étain a entraîné un clivage du groupement protecteur et 23% du bi-cycle **215** a été isolé (entrée 8). L'entrée 9 présente le cas où l'éther d'énol silylé a été additionné à 0 °C sur le bromoacétal et le mélange réactionnel a été refroidi immédiatement à -78 °C avant l'addition de 3 équiv. de SnBr₄.^{43,199}

Tableau 29. Optimisation de l'acide de Lewis lors de l'addition de l'éther d'énol silylé **207** sur le modèle simple **171**

	Additif (#équiv.)	r.d. (3,4- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>) ^b	Rdt (%)
1 ^a	LDA (5.0)	<i>N/D</i>	12
2	(<i>c</i> -hex) ₂ BCl	1.5:1	23 et 171
3	Bu ₂ BOTf	-	159 et décomposition
4	TiCl ₄ (1)	3:1	33 et 171
5	TiCl ₄ (2)	1.5:1	75
6	TiCl ₄ (3)	2.5:1	65
7	TiCl(O <i>i</i> Pr) ₃ (3)	9:1	15 et décomposition
8	SnCl ₄ (1)	<i>N/D</i>	23 (215)
9	SnBr ₄ (3)	19:1	75

(a) Le bromoacétal a été canulé à l'éther d'énol de lithium à -78 °C et ensuite réchauffé à 0 °C jusqu'à complétion de la réaction. (b) Voir la section 4.4.3 pour les preuves de structure.

Le mélange réactionnel a été ensuite agité à température ambiante pour observer une conversion complète après 16 h. Ces conditions permettent d'isoler 75% de **208** dans un excellent rapport de 19:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*).

SnBr₄ semble être idéal pour induire une C-glycosylation sur le bromoacétal dérivé de **171**. La C-glycosylation serait donc plus efficace et on pourrait croire qu'un mécanisme à paire d'ions intime (P.I.I.) serait impliqué. De plus, on pourrait invoquer une complexation entre le bromure et l'étain pour former un volumineux complexe "ate" 1,2-*trans* majoritaire comme paire d'ions intime (P.I.I.). Celle-ci subirait par la suite un déplacement de type S_N2 pour former majoritairement le produit d'addition 3,4-*syn* avec une excellente sélectivité faciale. Les états de transition suggérés seront présentés ultérieurement au Chapitre 5.

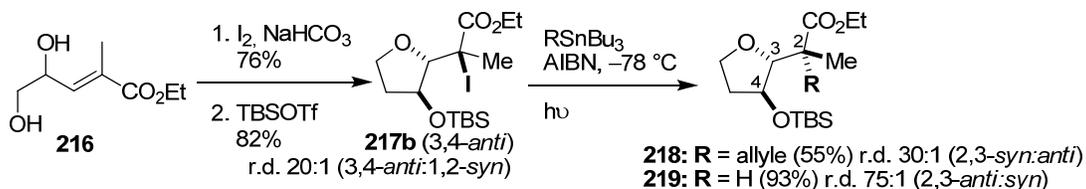
Afin de déterminer si la méthodologie de l'addition d'éthers d'énols silylés activés par le tétrabromure d'étain permet une meilleure versatilité qu'avec le MgBr₂•OEt₂, nous avons investigué l'addition de l'éther d'énol silylé **209**. De plus, le protocole expérimental a été adapté pour qu'une réduction radicalaire stéréocontrôlée soit exécutée en tandem.

4.4.2. Développement d'une réaction tandem : couplage du (2-bromo-1-méthoxyprop-1-ényloxy)triméthylsilane **209** suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée

Récemment, notre groupe de recherche a étudié l'aldolisation de Mukaiyama de **209** sur des α -hydroxyaldéhydes et des α -méthyl- β -hydroxyaldéhydes combinée à une réduction radicalaire stéréocontrôlée. Cette séquence en tandem a été appliquée de façon itérative pour la synthèse de polypropionates puis à la synthèse formelle de la zincophorine, d'un fragment de la narasine et de la salinomycine.²⁰⁰⁻²⁰⁶ Par ailleurs, notre groupe de recherche a précédemment rapporté la synthèse stéréosélective du tétrahydrofurane **217** par une iodocycloétherification avec une relation 3,4-*anti* de l'ester α,β -insaturé **216** (Schéma 40).^{204,207-209} Cette approche intéressante est complémentaire à la C-glycosylation sur le bromoacétal induit par Me₂BBr, qui elle, résulte en la formation majoritaire du produit 3,4-*syn*. De plus, en tirant avantage de l'expérience acquise sur le transfert d'atome radicalaire d'un α -halo- β -alkoxy ester, **217** subit un transfert d'allyle ou

d'atome d'hydrogène en présence du réactif de tributylétain correspondant et d'un initiateur radicalaire pour isoler d'excellents rapports >20:1 (2,3-*syn*:2,3-*anti*) du produit réduit correspondant.²⁰³⁻²⁰⁵ Cette approche permet d'accéder, dans ce cas-ci, à 3 centres stéréogéniques contigus (**218** et **219**) incluant un centre quaternaire **218**.²¹⁰⁻²¹²

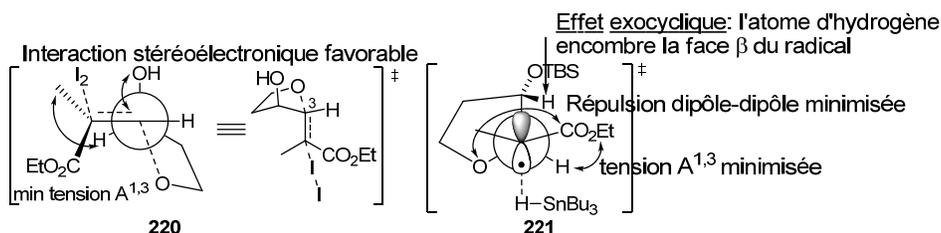
Schéma 41. Synthèse de tétrahydrofuranes 3,4-*anti* par iodocycloétherification et réduction radicalaire stéréocontrôlée



L'induction observée durant l'iodocycloétherification a fait l'objet d'études mécanistiques exhaustives.²⁰⁸ L'état de transition **220** serait favorisé pour deux raisons: la minimisation de la tension allylique $A^{1,3}$ entre le méthyle vinylique et l'atome d'hydrogène en C-2 du THF combiné à un effet stéréoélectronique⁵⁹ impliquant l'hydroxyle orthogonal à l'oléfine électrophile en C-2; lesquels viendraient diriger l'attaque (Figure 30).

Les études sur l'induction lors du transfert d'atome sur un α -halo- β -alkoxy ester ont mené à proposer l'état de transition **221** pour une réduction radicalaire sous contrôle de l'effet exocyclique (Figure 30).^{205,213} Trois facteurs importants ont été proposés pour rationaliser la sélectivité. La minimisation de la tension allylique $A^{1,3}$ causée par la délocalisation du radical dans l'ester, ce qui lui confère un caractère de double liaison. Les effets stériques seraient donc minimisés lorsque l'atome d'hydrogène se placerait *gauche* par rapport à l'ester. L'état de transition serait aussi influencé par la préférence de l'atome d'oxygène en β de l'ester à se positionner antipériplanaire à l'ester pour minimiser les répulsions de type dipôle-dipôle. Dans l'état de transition **221**, l'approche du réactif d'étain sur la face α est favorisée, car le substituant en C-3 encombre la face supérieure du radical menant majoritairement à la formation du produit 2,3-*anti* pour l'hydrure (2,3-*syn* pour l'allyle).²¹⁴⁻²¹⁶

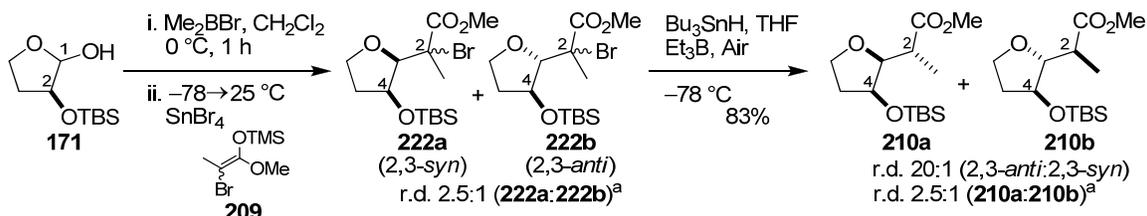
Figure 30. États de transition proposés pour l'iodocycloétherification et la réduction radicalaire (effet exocyclique)



L'utilisation de précurseurs bromés au lieu d'iodés **217** présente moins de limitations pratiques (décomposition plus rapide des substrats iodés) tandis que leurs réductions radicalaires mènent à des sélectivités comparables.²¹⁷ Des expériences contrôlées ont permis de vérifier que la stéréochimie du bromure en C-2 du THF n'influence pas la sélectivité de la réduction radicalaire. En effet, la stéréochimie du centre sera détruite lors de la formation du radical. D'où l'avantage qu'un mélange de bromure (2,3-*syn*:2,3-*anti*) provenant de l'addition de **209** sur le bromoacétal peut procurer d'un point de vue synthétique, puisque le contrôle de la stéréochimie à ce niveau n'est pas requis. Une fois le centre en C-3 généré de façon stéréocontrôlée, nous pourrions envisager une réduction radicalaire en tandem, sous contrôle de l'effet exocyclique, pour générer de façon stéréocontrôlée le centre en C-2 (Schéma 41). Sur l'ensemble de la réaction, cela reviendrait à créer deux nouveaux centres stéréogéniques.

L'éther d'énol bromé **209** a été additionné sur le bromoacétal préformé (dérivé de **171**) en présence de SnBr₄ (Schéma 42). L'utilisation de 3 équiv. de SnBr₄ et de 3 équiv. de **209** a permis de coupler efficacement mais avec un faible rapport de 2.5:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*). Sans purification nécessaire, le brut de la réaction est soumis aux conditions de réduction radicalaire stéréocontrôlée rapportées précédemment pour isoler **210** avec un rapport de 20:1 (2,3-*anti*:2,3-*syn*) et un rendement de 83% pour les deux étapes.

Schéma 42. Couplage de l'éther d'énol silylé **209** sur un bromoacétal suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée

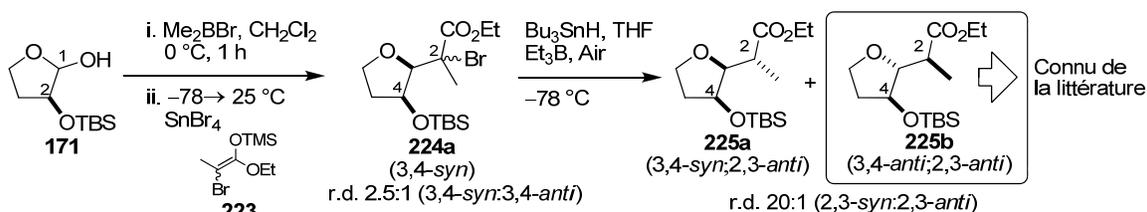


(a) Voir la section 4.4.3 pour les preuves de structure.

4.4.3. Preuves de structure

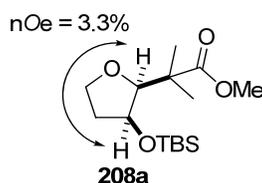
Nous avons convergé **171** vers le produit **225** connu de la littérature par le couplage de l'éther d'énol silylé **223** suivi de la réduction radicalaire dans les conditions rapportées dans la littérature et utilisées pour la synthèse de **210** (Schéma 43). En considérant que la réduction radicalaire a induit la formation du centre stéréogénique en C-2 dans un rapport >20:1, tel que rapportée dans la littérature sur le même substrat en utilisant les mêmes conditions réactionnelles. La comparaison du produit minoritaire **225b** de la réaction correspondait au produit rapporté dans la littérature. De cette façon, nous avons attribué une stéréochimie 2,3-anti;3,4-syn à **225a**.

Schéma 43. Couplage de l'éther d'énol silylé **223** sur un bromoacétal en présence de SnBr_4 suivi d'une réduction radicalaire stéréocontrôlée



Le composé **212** a déjà été caractérisé et nous avons pu vérifier par comparaison avec les spectres RMN (^1H et ^{13}C).²¹⁸ Une étude nOe de **208a** a permis de supporter un arrangement 3,4-syn (Figure 31).

Figure 31. Études nOe (NOESY 1D) de **208a**



4.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'addition de nucléophiles carbonés sur un bromure anomérique d'un tétrahydrofurane s'effectue avec de bonnes à d'excellentes sélectivités 1,2-*cis* et de bons rendements isolés des produits de *C*-glycosylation correspondant. L'addition de Grignards σ n'a pu conduire aux produits de couplage attendus, limitant la méthodologie. Néanmoins, le couplage avec l'allyle magnésien a couplé avec un excellent rendement et une bonne diastéréosélectivité lors que le lactol est activé en présence de Me_2BBr . De plus, la *C*-glycosylation de quelques éthers d'énols silylés a été effectuée en présence de bromure de magnésium étherate ou de tétrabromure d'étain avec de bonnes diastéréosélectivités. La méthodologie reste à optimiser en terme de sélectivité d'addition sur le centre bromoacétal. Une réduction radicalaire stéréocontrôlée a été mise au point lors de l'addition des (2-bromo-1-alkoxyprop-1-ényloxy)triméthylsilanes **209** et **223** afin de former trois centres stéréogéniques contigus en deux étapes.

Selon les résultats observés lors de la *C*-glycosylation sur un bromoacétal, l'encombrement stérique de l'électrophile et du nucléophile semblent influencer la sélectivité faciale. Cette observation est à l'opposé du processus de *N*-glycosylation activé par le Me_2BBr . Pour rationaliser l'implication du facteur stérique dans l'induction du nouveau centre stéréogénique, nous croyons que le mécanisme est différent et que le couplage de nucléophiles carbonés sur un bromoacétal conduit à des états de transition de type paire d'ions intime. Dans le prochain chapitre, nous discuterons des considérations mécanistiques du processus de *N*- et *C*-glycosylation.

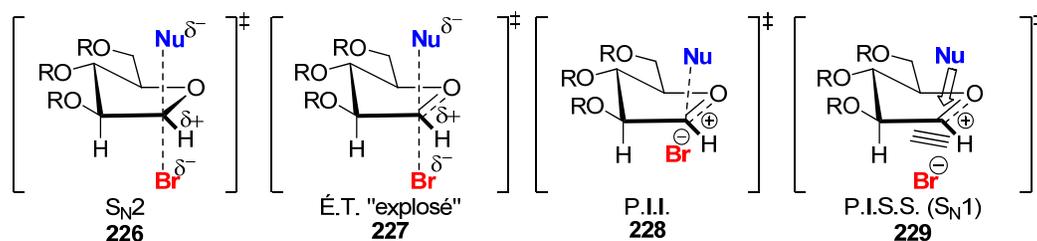
Chapitre 5

Interprétations mécanistiques

5.1. *N/C*-Glycosylation du bromoacétal cyclique induite par le bromure de diméthylbore

Différents mécanismes et états de transition ont été suggérés pour la *N*-, *O*- et *C*-glycosylation. Deux mécanismes sont généralement suggérés lors d'un déplacement nucléophile: S_N2 et S_N1 . Deux autres mécanismes mitoyens ont été proposés afin d'expliquer les différences de sélectivité observées lors d'une glycosylation (Figure 32). Ces quatre différents mécanismes sont influencés par les conditions expérimentales, les nucléophiles, la nature des substituants ainsi que par la stéréochimie relative des substituants.^{25,28,44,45,50,219}

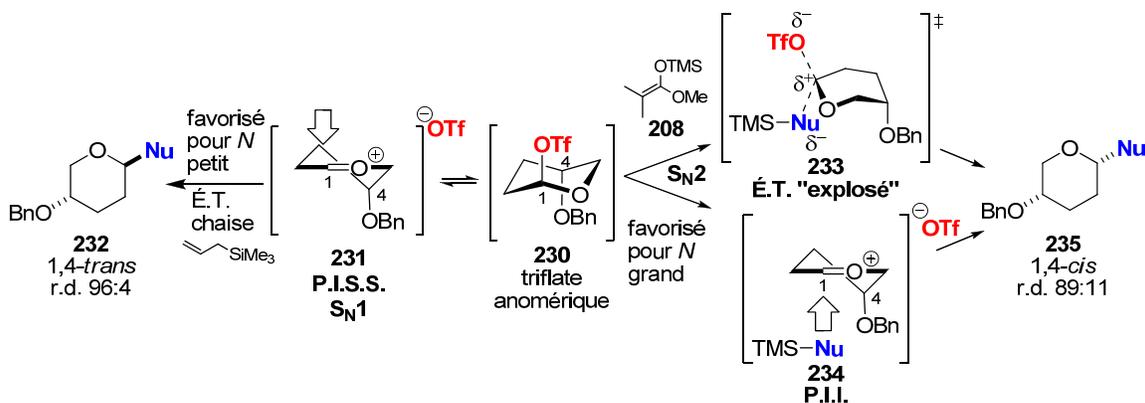
Figure 32. États de transition possibles lors d'une glycosylation



Il est intéressant d'observer que notre méthodologie de glycosylation induit majoritairement la stéréochimie relative 1,2-*cis*, et ce, peu importe le type de nucléophiles : *N*-glycosylation de pyrimidines, de purines ou *C*-glycosylation d'éthers d'énols silylés (précomplexés par $MgBr_2 \cdot OEt_2$ ou $SnBr_4$) et d'allyle Grignard.¹⁴⁶ Woerpel a récemment rapporté une corrélation convaincante entre la nucléophilicité (*N*) et la sélectivité lors d'une *C*-glycosylation sur l'acétate anomérique d'un tétrahydropyrane fonctionnalisé activé par TMSOTf ou $BF_3 \cdot OEt_2$ (Figure 33).^{183,220-223} Par exemple, l'addition de l'allyle silane (*N* = 1.8) sur le 4-benzyl-*O*-1-acétyloxy-tétrahydropyrane induit majoritairement le produit **232** ayant une relation 1,4-*trans* (r.d. 6:94) lorsqu'activé en présence de TMSOTf. Tandis que l'addition de l'éther d'énol silylé **208** (*N* = 9.0) induit majoritairement la formation du produit **235** ayant une relation 1,4-*cis* (r.d. 89:11).

Pour expliquer cette différence de sélectivité, Woerpel invoque une modification du mécanisme impliqué en fonction de la nucléophilicité N . Pour un nucléophile faible (allyle silane $N = 1.8$), la formation de l'oxocarbénium **231** (P.I.S.S.) serait plus rapide que le déplacement nucléophilique du contre-ion sur le centre acétal. Ainsi, le nucléophile favoriserait, pour des raisons stéréoélectroniques, l'attaque β sur la demi-chaise **231** pour conduire à un état de transition de type chaise de plus basse énergie comparativement à une attaque α menant à un état de transition bateau croisé de plus haute énergie.⁵⁹ Tandis que pour un nucléophile fort, tel l'éther d'énol silylé **208** ($N = 9.0$), la formation de l'oxocarbénium serait plus lente que l'attaque du nucléophile sur la paire d'ions intime **234** du centre acétal. Pour des raisons stéréoélectroniques (dictées par l'effet anomère), **233** sera favorisé ayant le triflate anomérique et le benzyloxy en positions axiales. Celui-ci pourrait réagir selon un mécanisme de type S_N2 où l'état de transition serait de type "explosé" ou paire d'ions intime (P.I.I.) pour former **235** (1,4-*cis*).

Figure 33. Mécanisme et nucléophilicité (N) selon Woerpel *et al.*¹⁴⁶



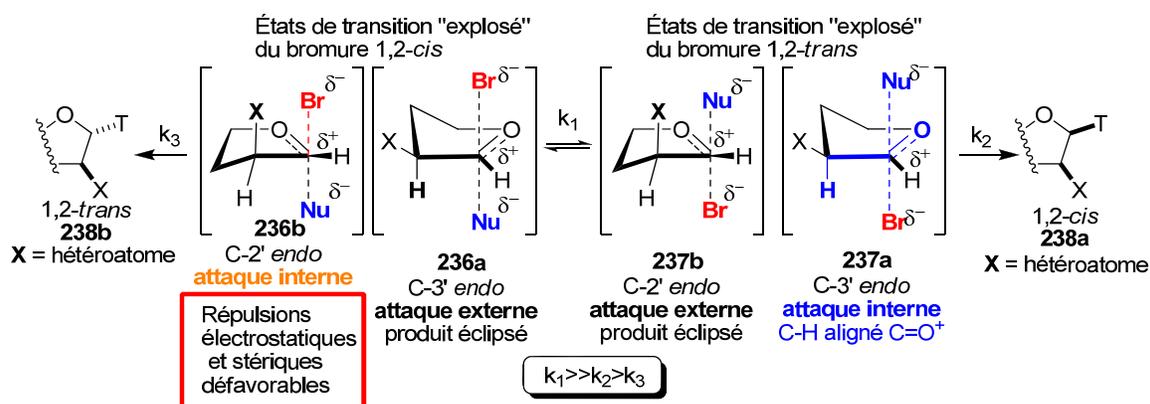
Pour expliquer la divergence entre notre observation et celle de Woerpel quant à la différence de sélectivité en fonction de la réactivité, nous suggérons que le nucléofuge (paire d'ions) soit un élément important dans la discrimination faciale (état de transition). En effet, Mayr a catalogué certains électrophiles^{178,183,220,223} et certains nucléophiles^{183,221,222,224} et selon ses recherches, le solvant, l'électrophile et le nucléophile seraient tous des éléments impliqués dans le mécanisme favorisé. Les mécanismes P.I.S.S., "explosé" et P.I.I. seraient également influencés par ces facteurs. Il note

également que le nucléofuge serait certainement un facteur décisif, mais aucun résultat ne vient appuyer cette hypothèse.

Les résultats présentés au Chapitre 4 suggèrent que le bromoacétal est moins électrophile qu'un oxocarbénium. Ainsi, le bromure anomérique ne serait pas assez bon nucléofuge pour former rapidement l'oxocarbénium en présence d'un nucléophile. De cette façon, on observerait pour la majorité des nucléophiles, azotés et carbonés, un mécanisme de type S_N2 à paire d'ions intime ou "explosé". Par contre, pour observer un couplage efficace avec un nucléophile pour $N\sim 8$ (e.g. éther d'énol silylé), un acide de Lewis supplémentaire est nécessaire (e.g. $MgBr_2 \cdot OEt_2$, $SnBr_4$).

Nous suggérons que la N -glycosylation s'effectue en suivant un état de transition "explosé" **237** où le substituant électroattracteur en C-2 contrôlerait une substitution S_N2 sur le bromoacétal 1,2-*trans* (Figure 34). Ce substituant induirait un effet stéréoélectronique plaçant favorablement le substituant en C-2 en position équatoriale (**237a**). Cet état de transition favorisé placerait ainsi l'atome d'hydrogène en C-2 axial et orthogonal au lien C-O. Cet arrangement stabiliserait par hyperconjugaison le développement de la charge positive. Les conditions réactionnelles permettraient d'observer une anomérisation rapide des bromures en solution. L'origine de cette anomérisation proviendrait de la présence des ions bromure en solution, tel qu'invoqué par Lemieux, qui proviendrait du $TMSBr$ ou du Me_2BBr en excès.^{56,90} Le déplacement S_N2 ne serait pas influencé par des effets stériques, tel qu'un substituant en C-2.

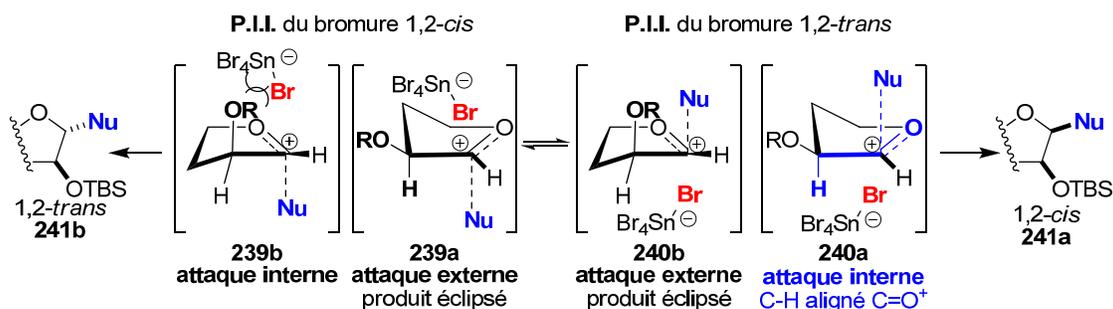
Figure 34. États de transition "explosés" lors de la N -glycosylation



de type paire d'ions intime similaire aux états de transition présentés à la Figure 34. Des effets stériques semblent être à l'origine de l'érosion des rapports diastéréomériques (Chapitre 4). Ces effets stériques, absents lors de la *N*-glycosylation, pourraient suggérer toutefois un changement de mécanisme. De plus, l'ajout d'un acide de Lewis supplémentaire, pour obtenir de bons rendements, suggère que les nucléobases silylées sont beaucoup plus nucléophiles que les éthers d'énols silylés sur des bromoacétals.

On pourrait ainsi suggérer que l'affinité de l'étain ou du magnésium pour le bromure anomérique déplace l'état de transition vers la formation d'une paire d'ions intime volumineuse qui préférerait être sur la face la moins encombrée (Figure 35). L'approche du nucléophile selon un mécanisme S_N2 sur la paire d'ions intime **240a** serait favorisée pour les mêmes raisons que celles discutées précédemment lors de la *N*-glycosylation et générerait le produit d'addition majoritaire 1,2-*cis* observé.

Figure 35. États de transition à paire d'ions intime (P.I.I.) lors de la *C*-glycosylation



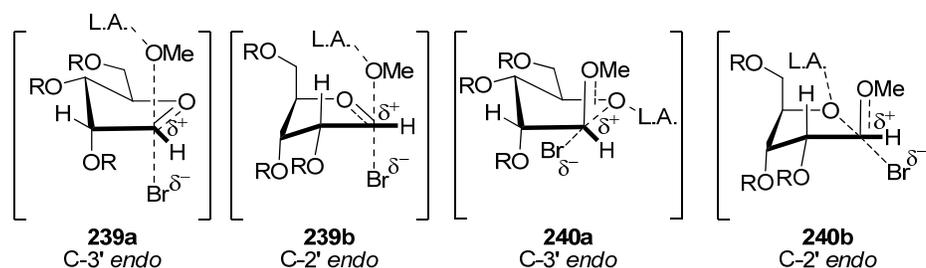
5.2. Interprétation mécanistique de l'ouverture cinétique des furanosides de méthyle par Me_2BBr

Nous avons présenté au Chapitre 2 la réactivité des α/β -D-furanosides de méthyle en conditions cinétiques en présence de Me_2BBr (section 2.2 et 2.3) où l'intermédiaire cinétique bromé a été piégé par un thiol en présence d'une base, à basse température. Trois observations expérimentales doivent être rationalisées : la chimiosélectivité de l' α -ribose, des autres furanosides de méthyle et de la diastéréosélectivité des thioacétals acycliques. On note d'abord qu'à -78 °C, tous les β -furanosides de méthyle donnent des produits acycliques, sauf l'arabinose qui ne réagit pas à cette température. Également, trois des anomères α réagissent à -78 °C pour donner des thioacétals acycliques

diastéréosélectivement (r.d. 8:1 à 20:1). Seul l' α -ribofuranoside de méthyle donne un mélange de thiofuranosides avec un faible ratio diastéréomérique. Tel que discuté précédemment (Figure 14), il y a deux chemins réactionnels possibles en conditions cinétiques selon la stéréochimie de l'anomère (*exo* ou *endo*). Dans le cas des anomères β , seule l'activation de l'oxygène endocyclique, suivi du bris du lien C-O, profite de l'assistance stéréoélectronique, ce qui est en accord avec les résultats obtenus. Plus surprenant, furent les résultats notés pour les anomères α , menant majoritairement à des thioacétals acycliques et aucun mélange de produits n'a été observé. Tel que suggéré (*vide supra*) dans les cycles à 6 membres par Lemieux et autres, l'assistance stéréoélectronique de l'oxygène exocyclique semble être dominante (effet anomère *exo* > effet anomère *endo*).

Les diastéréosélectivités notées pour la formation des thioacétals acycliques montrent une induction diastéréosélective en accord avec une rétention globale lors de l'information stéréochimique. Ces résultats démontrent fortement que deux inversions consécutives avec des états de transition de type S_N2 expliquent l'induction observée (Figure 38). À titre d'exemple l'analyse des états de transition possibles du β -D-riboside de méthyle et du α -D-arabinoside de méthyle sont illustrés (Figure 36 et Figure 37).

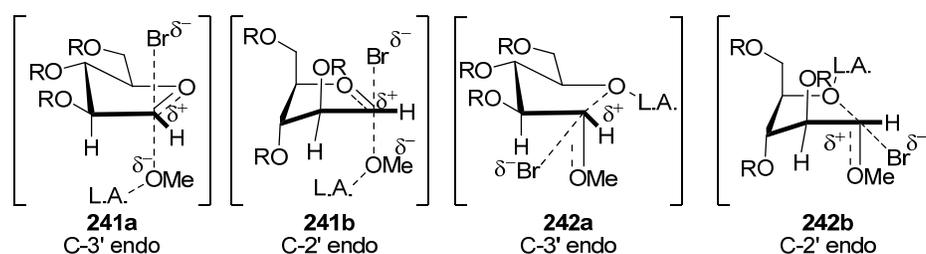
Figure 36. États de transition S_N2 du β -D-riboside de méthyle **114b**



Les résultats obtenus suggèrent que les états de transition menant aux produits acycliques (**240a** et **240b**) sont de plus basse énergie que **239a** et **239b**. L'état de transition **240a** est suggéré. L'atome d'oxygène du cycle est plus basique dû à l'absence de l'effet anomère *endo* qui favoriserait cette première activation. Le développement de la charge positive en C-1 serait stabilisé par hyperconjugaison du lien C-H en C-2, conséquence de son alignement, à l'opposé de **240b**. La décompression stérique devrait

aussi bénéficier aux états de transition **240a** et **240b**. Le chemin réactionnel de plus basse énergie serait celui où l'atome d'oxygène endocyclique est complexé pour libérer la tension de cycle (force motrice). Il est à noter que le développement du caractère sp^2 du lien C-O *endo* augmente l'encombrement stérique des substituants et aplatit le cycle. D'autre part, le développement du caractère sp^2 du lien C-O *exo* entraîne une élongation du lien C-O *endo* libérant la tension de cycle et favorisant une diminution de l'encombrement stérique des substituants.

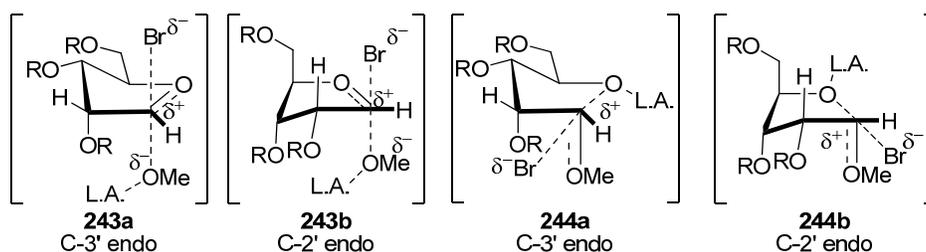
Figure 37. États de transition S_N2 du α -D-arabinoside de méthyle **115a**



Comme mentionné ci-haut, les atomes d'oxygène *endo* et *exocyclique* sont impliqués dans des effets anomères *endo* et *exo*. Il a été suggéré par Lemieux que l'effet anomère *exo* devrait être plus important que l'effet anomère *endo*. Conséquemment, l'atome d'oxygène du cycle devrait être plus riche en électrons, donc plus basique que l'atome d'oxygène *exo* de l'aglycone. Ceci devrait favoriser les états de transition menant aux produits acycliques, tel que discuté pour le β -D-riboside de méthyle. L'état de transition **242a** est suggéré pour être celui de plus basse énergie possédant l'alignement du C-H en C-2 pour stabiliser le développement de la charge positive. Il semblerait que cet effet combiné à la décompression stérique dans l'état de transition est suffisant pour favoriser le chemin réactionnel menant au produit acyclique.

Aussi surprenant, est le résultat noté pour le α -D-ribofuranoside de méthyle **114a** (Figure 38). Cette fois un mélange de thioribofuranosides est obtenu suggérant l'état de transition **243b**. Cet état de transition bénéficierait d'un effet stéréoelectronique en C-2 par hyperconjugaison (alignement du lien C-H pour stabiliser le développement de la charge positive).

Figure 38. États de transition "explosés" du α -D-ribofuranoside de méthyle **114a**



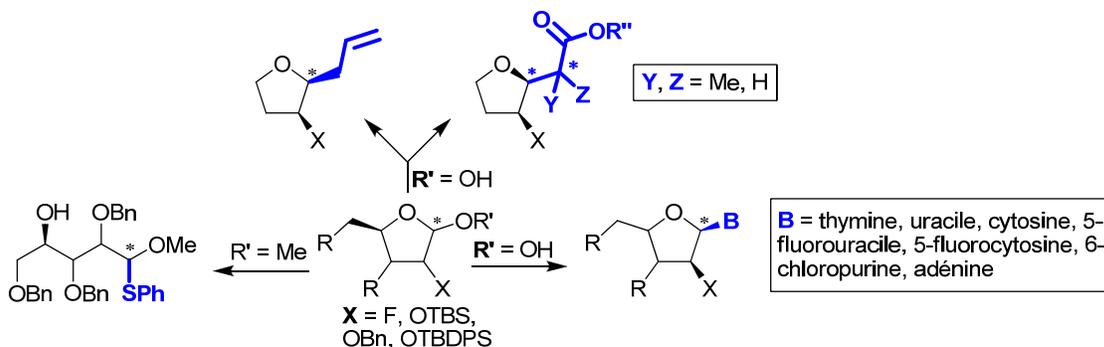
Ce dernier serait stabilisé par 2 effets stéréoélectroniques, tel que noté précédemment par Woerpel. Il invoque un alignement du lien C2-H en position axiale pour stabiliser l'oxocarbénium par hyperconjugaison, de même que le groupement alkoxy en C-3, en position axiale, par une stabilisation électrostatique.⁴⁹ Cependant, une interaction éclipsée entre l'atome d'hydrogène et du bromure doit être notée. La faible diastéréosélectivité observée suggère toutefois qu'un oxocarbénium (ou paire d'ions intime) est dans ce cas impliqué (Figure 38). Par contre, ces hypothèses mécanistiques devront faire l'objet d'études plus approfondies.

Pour conclure, il est encore difficile de prédire le chemin réactionnel cinétique de ces molécules cycliques dans ces conditions réactionnelles. De plus longues études sur des substrats clés permettront peut-être d'apporter une réponse plus claire à la chimiosélectivité de ces acétals non symétriques, lorsque réagis en présence de Me_2BBr . À notre surprise, la formation sélective des thioacétals acycliques avec d'excellentes diastéréosélectivités proviendrait d'une rétention globale de l'information du centre stéréogénique de l'acétal. On suggère donc une double inversion de Walden par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, où le bromure agirait comme premier nucléophile suivi du thiophénol.

Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons démontré la versatilité de l'activation d'acétals en présence de Me_2BBr pour la synthèse asymétrique de thioacétals et d'analogues de nucléosides 1',2'-*cis*. L'activation chimiosélective de l'atome d'oxygène *endo* des D-furanosides de méthyle a prédominé en conditions cinétiques pour générer efficacement des thioacétals acycliques. Ces derniers résultent d'une rétention de l'information stéréochimique du centre anomère des D-furanosides de méthyle de départ. De fait, nous avons suggéré que ces thioacétals acycliques proviennent d'une double $\text{S}_{\text{N}}2$: formation d'un bromoéther acyclique suivie de son déplacement par un thiol. La modification de la nature chimique de l'acétal vers le lactol correspondant nous a permis d'activer chimiosélectivement le centre anomère, en présence de Me_2BBr , pour conduire à la formation d'un intermédiaire bromoacétal cyclique qui réagit alors *in situ* en présence d'une nucléobase silylée. Des études sur des tétrahydrofuranes modèles nous ont permis de suggérer que la formation du nouveau centre stéréogénique est sous contrôle du substituant électroattracteur (OR et F) en C-2 sans qu'aucun effet stérique ne soit noté. Le couplage de bases purine a permis d'obtenir le régioisomère N^7 ; de plus amples études seront nécessaires afin d'optimiser la réaction. La méthodologie a été appliquée à la synthèse d'analogues de nucléosides comportant un fluorure en C-2' tel la Clofarabine. L'addition de bases pyrimidine et purine a été obtenue en de bons rendements, de bonnes sélectivités et de bonnes régiosélectivités N^9 pour les purines.

Figure 39. Couplage développé en activant un acétal en présence de Me_2BBr avec différents nucléophiles



Un état de transition "explosé" rationaliserait cette sélectivité impliquant une anomérisation rapide des bromoéthers cycliques. Nous avons montré que l'acide de

Lewis utilisé n'est pas impliqué dans la sélectivité observée, ce que des études RMN ^1H ont permis de confirmer.

Cette nouvelle méthodologie a également été appliquée à la C-glycosylation de produits allylés (1,2-*cis*) et des dérivés d'éthers d'énols silylés (3,4-*syn*) pour la synthèse de produits naturels. La réaction tandem glycosylation/réduction radicalaire qui a été mise au point est prometteuse pour la synthèse de synthons conduisant à des produits naturels. L'addition d'un acide de Lewis supplémentaire ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ou SnBr_4) a été nécessaire afin d'obtenir de bons rendements et une bonne sélectivité lorsque des énolates silylés ont été utilisés. Nous avons noté que l'encombrement stérique du nucléophile et du substrat affectaient l'induction du nouveau centre stéréogénique.

Cette méthodologie développée par notre laboratoire est la première, au meilleur de nos connaissances, qui permette d'obtenir les nucléosides 1',2'-*cis* indifféremment de la stéréochimie relative des substituants en C-3 et C-4 lorsque substitués en C-2 d'un groupement électroattracteur (alkoxy ou fluorure) sur le furanoside possédant une pyrimidine ou une purine. Nous avons également démontré que différents nucléophiles de nucléophilicité *N* variable permettraient de générer efficacement les produits d'addition 1,2-*cis*.

Partie expérimentale

1. Généralités

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous une atmosphère d'azote dans de la verrerie préalablement séchée à la flamme utilisant les techniques de seringue standard. Le dichlorométhane, le toluène, l'acétonitrile, l'*iso*-propyléthylamine et la triéthylamine ont été fraîchement distillés en présence de chlorure de calcium sous une atmosphère d'azote avant chaque utilisation. Le THF a été distillé en présence de benzophénone/sodium sous une atmosphère d'azote et tout autre réactif commercialement disponible a été utilisé tel quel, sauf indication contraire. Le bromure de diméthylbore a été utilisé dans une solution 2.0 M de dichlorométhane et a été synthétisé selon des méthodes décrites dans la littérature.¹ La résine ambersep 900 OH obtenue de source commerciale a été rincée abondamment avec du méthanol et de l'acétone suivit d'un séchage sous vide pendant 16 h. Les purifications Flash sur gel de silice (0.040-0.063mm) réalisées ont été conduites sous pression d'air selon le gradient de solvant indiqué. Les analyses par chromatographie sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques d'aluminium recouvertes d'une couche mince de silice (0.25 mm). La visualisation de ces plaques éluées a été possible sous irradiation de courte longue d'onde (254 nm) suivit d'un trempage dans une solution d'ammonium molybdate ou de permanganate de potassium et d'un chauffage. Les points de fusion ont été enregistrés avec un appareil électrothermique et n'ont pas été corrigés.

Les spectres de RMN ¹H ont été enregistré à l'aide d'un spectromètre 400 et 500 MHz utilisant le chloroforme ($\delta = 7.26$ ppm) comme standard interne. Les spectres de RMN ¹³C ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre 125 et 100 MHz utilisant le chloroforme ($\delta = 77.16$ ppm) comme standard interne. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformateur de Fourier et les signaux sont reportés en cm^{-1} sur une pastille de NaCl. Les spectres de masse hautes-résolutions ont été enregistrés utilisant la technologie électronébulisateur (ESI) ou APCi. Le pouvoir rotatoire a été enregistré dans le dichlorométhane comme solvant, sauf indication contraire, ou la $c = (\text{g de substrat}/100 \text{ mL de solvant})$ et $\ell = 1 \text{ dm}$.

2. Détails expérimentaux

La caractérisation complète des nouvelles molécules qui se retrouvent dans cet ouvrage se trouvera en annexe ainsi que tous les protocoles expérimentaux.

Notes et Références

1. Cerqueira, N. M.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *Anticancer Drug Discov.* **2007**, *2*, 11.
2. Shao, J.; Zhou, B.; Chu, B.; Yen, Y. *Curr Cancer Drugs Targets* **2006**, *6*, 409.
3. Bonate, P. L.; Arthaud, L.; Cantrell, W. R.; Stephenson, K.; Secrist III, J. A.; Weitman, S. *Nat. Rev. Drugs Discov.* **2006**, *5*, 855.
4. Sabini, E.; Hazra, S.; Konrad, M.; Lavie, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4219.
5. Hazra, S.; Sabini, E.; Ort, S.; Konrad, M.; Lavie, A. *Biochemistry* **2009**, *48*, 1256.
6. De Clercq, E. *Journal of Clinical Virology* **2004**, *30*, 115.
7. De Clercq, E.; Holy, A. *Nat. Rev. Drugs Discov.* **2005**, *4*, 928.
8. Lewis, W.; Day, B. J.; Copeland, W. C. *Nat Rev Drug Discov* **2003**, *2*, 812.
9. Clercq, E. D. *Nat Rev Drug Discov* **2007**, *6*, 1001.
10. Sabini, E.; Ort, S.; Monnerjahn, C.; Konrad, M.; Lavie, A. *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 513.
11. Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*; John Wiley & Sons: New York: 2001.
12. Niedballa, U.; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654.
13. Birkofer, L.; Ritter, A.; Kühltau, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *4*, 209.
14. Zhu, X.; Kawatkar, S.; Rao, Y.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11948.
15. Thèse de doctorat de Cardinal-David, B. Création de centre stéréogéniques sur des molécules acycliques par contrôle du substrat: synthèse de centres quaternaires et d'analogues de nucléosides. Université de Montréal, **2008**.
16. Mukaiyama, T.; Suda, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1143.
17. Lowary, T. L. *Current opinion in chemistry and biology* **2003**, *7*, 749.
18. Il est reconnu que, durant la glycosidation, le centre anomérique (oxygène endo) possède un caractère sp² (1,25 Å) planaire avec le carbone anomérique (C-1)

19. March, J.; Smith, M. B. Addition to carbon-hetero multiple bonds. In *March's advanced organic chemistry*, 6th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2007; p 1251--1261.
20. Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386.
21. Hanessian, S.; Conde, J. J.; Lou, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5865.
22. Sugimura, H.; Muramoto, I.; Nakamura, T.; Osumi, K. *Chem. Lett.* **1993**, 169.
23. Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217.
24. Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11756.
25. Crich, D.; Pedersen, C. M.; Bowers, A. A.; Wink, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1553.
26. Crich, D.; Sharma, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4731.
27. Woodcock, H. L.; Brooks, B. R.; Pastor, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6345.
28. Dinkelaar, J.; de Jong, A. R.; van Meer, R.; Somers, M.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4982.
29. Jensen, H. H.; Nordstrom, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205.
30. Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473.
31. Crich, D.; Li, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1681.
32. Woerpel, K. A.; Ziller, J. W.; Chamberland, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322.
33. Kishi, Y.; Cheon, H.-S.; Wang, Y. *Chemistry: an Asian Journal* **2008**, *3*, 319.
34. Ishiwata, A.; Akao, H.; Ito, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5525.
35. Nokami, J.; Osafune, M.; Ito, Y.; Miyake, F.; Sumida, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1999**, 1053.
36. Satoh, H.; Hutter, J.; Luthi, H. P.; Manbe, S.; Ishii, K.; Ito, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1127.
37. Valerio, S.; Iadonisi, A.; Adinolfi, M.; Ravida, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6097.
38. Ko, Y.-J.; Shim, S.-B.; Shin, J.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 609.

39. Kim, K. S.; Fulse, D. B.; Baek, J. Y.; Lee, B.-Y.; Jeon, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537.
40. Walvoort, M. T. C.; Lodder, G.; Mazurek, J.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12080.
41. Woerpel, K. A.; Romero, J. A.; Tabacco, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 168.
42. Woerpel, K. A.; Tabacco, S. A.; Romero, J. A.; Lucero, C. G.; Ayala, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521.
43. Woerpel, K. A.; Lucero, C. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641.
44. Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545.
45. Ichikawa, S.; Hayashi, R.; Hirano, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5107.
46. Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.
47. Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14149.
48. Woerpel, K. A.; Smith, D. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063.
49. Woerpel, K. A.; Smith, D. M.; Shaw, J. T.; Ridgway, B. H.; Larsen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.
50. Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907.
51. Woerpel, K. A.; Shenoy, S. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1157.
52. Woerpel, K. A.; Shenoy, S. R.; Smith, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8671.
53. Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.
54. Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063.
55. Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3004.
56. Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056.
57. Fletcher, H. G.; Barker, R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4605.
58. Fletcher, H. G.; Ishikawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *34*, 563.
59. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, England, 1983.

60. Deslongchamps, P.; Moreau, C.; Fréhel, D.; Atlani, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3404.
61. Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111.
62. Seeman, J. I. *Chemical Rev.* **1983**, *83*, 83.
63. Seeman, J. I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.
64. Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2456.
65. Haga, M.; Ness, R. K.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1810.
66. Keller, F.; Sugisaka, N.; Tyrrill, A. R.; Brown, L. H.; Bunker, J. E.; Botvinick, I. *J. J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3842.
67. Keller, F.; Tyrrill, A. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1289.
68. Shen, T. Y.; Lewis, H. M.; Ruyle, W. V. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 835.
69. Montgomery, J.; Hewson, K. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 498.
70. Hilbert, G. E.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4489.
71. Ugarkar, B. G.; DaRe, J. M.; Kopcho, J. J.; Browne, C. E.; Schanzer, J. M.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2883.
72. Noyori, R.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 57.
73. Seela, F.; Winkeler, H. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 226.
74. Tann, C. H.; Brodfuehrer, P. R.; Brundidge, S. P.; Sapino, C.; Howell, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3644.
75. Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Otto, M. J.; Stuyver, L.; Lostia, S.; Pai, B. S.; Hassan, A. E. A. *Nucleosides Nucleotides* **2003**, *22*, 891.
76. Seela, F.; Chittepu, P. *Organic & biomolecular chemistry* **2008**, *6*, 596.
77. Guindon, Y.; Anderson, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2485.
78. Guindon, Y.; Gauthier, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5985.
79. Guindon, Y.; Anderson, P. C.; Christiane, Y.; Girard, Y.; Berthiaume, S.; Morton, H. E. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1705.
80. Choudhury, A.; Jin, F.; Wang, D.; Wang, Z.; Xu, G.; Nguyen, D.; Castoro, J.; Pierce, M. E.; Confalone, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 247.

81. Hubbard, A. J.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Nucleic Acid Research* **1984**, *12*, 6827.
82. Olsson, R.; Rundström, P.; Frejd, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 785.
83. Olsson, R.; Rundström, P.; Persson, B.; Frejd, T. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 13.
84. Olsson, R.; Berg, U.; Frejd, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3935.
85. Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fisher, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33.
86. Thèse de doctorat de Corey, E. J.; Rohde, J. J. **1997**.
87. Guindon, Y.; Ogilvie, W. W.; Bordeleau, J.; Cui, W. L.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 428.
88. Lemieux, R. U.; Koto, S.; Voisin, D. The *exo*-Anomeric Effect. ACS Symposium Series 87: *Am. Chem. Soc.* Washington, D.C., 1979; 17.
89. Lemieux, R. U.; Thogersen, H.; Myer, B.; Bock, K. *Can. J. Chem.* **1981**, *60*, 44.
90. Praly, J.-P.; Lemieux, R. U. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213.
91. Deslongchamps, P.; Jones, P. G.; Li, S.; Kirby, A. J.; Kuusela, S.; Ma, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1997**, 2621.
92. Deslongchamps, P.; Dory, Y. L.; Li, S. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2021.
93. Briggs, A. J.; Glenn, R.; Jones, P. G.; Kirby, A. J.; Ramaswamy, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *106*, 6200.
94. Lemieux, R. U.; Koto, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1933.
95. Deslongchamps, P. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1161.
96. Kawana, M.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1981**, *54*, 1492.
97. Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 6116.
98. Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *11*, 453.
99. Yoshimura, T.; Tsukumirimichi, E.; Iizuka, Y.; Mizuno, H.; Isaji, H.; Shimasaki, C. *The chemical society of Japan* **1989**, *62*, 1891.
100. March, J.; Smith, M. B. Reaction in which C=C and C-C bonds are formed. In *March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms and structure*, 6 ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New-Jersey, 2007; pp 1477-1558.

101. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157.
102. Wenkert, E.; Greenberg, R. S.; Raju, M. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4681.
103. Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *49*, 3912.
104. Guindon, Y.; Ogilvie, W. W.; Bordeleau, J.; Cui, W. L.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D. C.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 436.
105. Susaki, H. *The chemical & pharmaceutical bulletin* **1994**, *42*, 1917.
106. Yamanoi, T.; Inoue, R.; Matsuda, S.; Hamasaki, K. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 30.
107. Jayakanthan, K.; Vankar, Y. D. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2688.
108. Shingu, Y.; Miyachi, A.; Miura, Y.; Kobayashi, K.; Nishida, Y. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2236.
109. Brown, K. L.; Chandra, T.; Zou, S. *Nucleosides Nucleotides* **2005**, *24*, 1147.
110. Mukaiyama, T.; Hashimoto, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 557.
111. Nishizawa, M.; Garcia, D. M.; Noguchi, Y.; Komatsu, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *The chemical & pharmaceutical bulletin* **1994**, *42*, 2400.
112. Gin, D.; Boebel, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5874.
113. Gin, D. *Journal of carbohydrate chemistry* **2002**, *21*, 645.
114. Kim, Y. J.; Wang, P.; Navarro-Villalobos, M.; Rohde, B. D.; DerryBerry, J.-M.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11906.
115. Koto, S.; Morishima, N.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1982**, *55*, 1543.
116. Thèse de doctorat de Prévost, M. Nouvelles voies pour la synthèse diastéréosélective d'analogues de nucléosides 1,2-*cis* et 1,2-*trans*. Université de Montréal, **2007**.
117. Framski, G.; Gdaniec, Z.; Gdaniec, M.; Boryski, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10123.
118. Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *53*, 1294.
119. Lee, J. A.; Kim, H. O.; Tosh, D. K.; Moon, H. R.; Kim, S.; Jeong, L. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5081.
120. Dong, S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1580.
121. Paquette, L. A.; Dong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5655.

122. Wang, Z.; Prudhomme, D. R.; Buck, J. R.; Park, M.; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5969.
123. Chenon, M. T.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M.; Panzica, R. P.; Townsend, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4627.
124. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th ed.; Wiley-Interscience: 2006.
125. Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. *Chemical Rev.* **1996**, *96*, 1737.
126. Shreeve, J. M.; Singh, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31.
127. Shreeve, J. M.; Singh, R. P. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561.
128. Okabe, M.; Sun, R. C.; Zenchoff, G. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4392.
129. He, J.; Mikhailopulo, I.; Seela, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5519.
130. Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.
131. Stambasky, J.; Hocek, M.; Pavel, K. *Chemical Rev.* **2009**, *109*, 6729.
132. Kocovsky, P.; Malkov, A. V. *Pure & Appl. Chem.* **2008**, *80*, 953.
133. Ferrero, M.; Gotor, V. *Chemical Rev.* **2000**, *100*, 4319.
134. Ainsi que toutes les références citées dans 118.
135. Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.
136. Robertson, J.; Dallimore, J. W. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5007.
137. Yamai, Y.; Yokoyama, K.; Ibuka, R.; Kawakita, Y.; Shiina, I. *Chemical communication* **2005**, 4062.
138. Urpi, F.; Romea, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 527.
139. Hernandez-Garcia, L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139.
140. Abe, F.; Mori, T.; Yamauchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2947.
141. Salomon, R. G.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6279.
142. Rychnovsky, S. D.; Cossrow, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2367.

143. Baiget, J.; Cosp, A.; Galvez, E.; Gomez-Pinal, L.; Romero, J. A.; Urpi, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5637.
144. Linderman, R. J.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2441.
145. Kanwar, S.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1329.
146. Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039.
147. Beaver, M. G.; Billing, S. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2082.
148. McGarvey, G. J.; LeClair, C. A.; Schmidtman, B. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4727.
149. Rychnovsky, S. D.; Sinz, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6811.
150. Hinkle, R. J.; Lian, Y.; Litvinas, N. D.; Jenkins, A. T.; Burnette, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11679.
151. Friestad, G. K.; Lee, H. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3958.
152. Yadav, J. S.; Styanarayana, M.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6095.
153. Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, D. K.; Puranik, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8047.
154. Nishiyama, Y.; Katoh, T.; Deguchi, K.; Morimoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9339.
155. Romo, D.; Zhao, C.; Mitchell, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5026.
156. Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 53.
157. Jalce, G.; Seck, M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3240.
158. Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 583.
159. Schmitt, A.; Reissig, H. U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893.
160. Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8516.
161. Araki, Y.; Kobayashi, N.; Ishido, Y. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 125.
162. Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501.
163. Mukaiyama, T.; Shimpuku, T.; Takashima, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 145.

164. Hatano, B.; Nagahashi, K.; Kijima, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9188.
165. Pilli, R. A.; Camilo, N. S.; de Godoy, L. A. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853.
166. Hanessian, S.; Pernet, A. G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 111.
167. Poonian, M. S.; Nowoswiat, E. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *45*, 203.
168. de las Heras, F. G.; Fernandez-Resa, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**, 903.
169. Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721.
170. Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3945.
171. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2817.
172. Di Bussolo, V.; Favero, L.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8188.
173. Schuch, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron. Asym.* **2002**, *13*, 1973.
174. Meza-Leon, R. L.; Crich, D.; Bernes, S.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3976.
175. Jacobsen, E. N.; Fuerst, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.
176. Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358.
177. Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.
178. Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.
179. Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8671.
180. Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7203.
181. Pirrung, M. C.; DeAmicis, C. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 159.
182. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.
183. Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584.
184. Crich, D.; Jayalath, P.; Hutton, T. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3064.
185. Eliel, E. L.; Satici, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 688.

186. Usuki, Y.; Wang, Y.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8028.
187. Kobayashi, K.; Suginome, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 2635.
188. Mukaiyama, T.; Sasaki, Y.; Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2001**, 190.
189. Swiss, K. A.; Choi, W. B.; Liotta, D. C.; Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 5978.
190. Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330.
191. He, X.; Morris, J. J.; Noll, B. C.; Brown, S. N.; Henderson, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13599.
192. Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271
193. Heathcock, C. H.; Oare, D. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3022.
194. Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 4151.
195. Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387.
196. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073.
197. Jalce, G.; Seck, M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3240.
198. Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpi, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533.
199. Bear, T. J.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2056.
200. Denissova, I.; Maretta, L.; Wilkes, B. C.; Scaiano, J. C.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2438.
201. Brazeau, J. F. °.; Mochirian, P.; Pre|üvost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 64.
202. Guindon, Y.; Brazeau, J. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2599.
203. Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, 213.
204. Guindon, Y.; Denis, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 339.
205. Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27.

206. Mémoire de Maitrise de Godin, F. Synthèse diastéréosélective du fragment C1-C13 de la zincophorine par approche combinée utilisant une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire **2008**.
207. Guindon, Y.; Guerin, B.; Landry, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2293.
208. Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8992.
209. Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Olgilvie, W. W. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852.
210. Duplessis, M.; Waltz, M. E.; Bencheqroun, M.; Cardinal-David, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3148.
211. Cardinal-David, B.; Guerin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 776.
212. Cardinal-David, B.; Brazeau, J. F.; Katsoulis, I. A.; Guindon, Y. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1939.
213. Guindon, Y.; Yoakim, C.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron* **1990**, *31*, 2845.
214. Bouvier, J. P.; Jung, G.; Liu, Z.; Guerin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391.
215. Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289.
216. Guindon, Y.; Faucher, A. M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.
217. Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554.
218. Mohr, P.; Rosslein, L.; Tamm, C. *Helv. Chem. Acta* **1987**, *70*, 142.
219. Miljkovic, M.; Yeagley, D.; Deslongchamps, P.; Dory, Y. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7597.
220. Schaller, H. F.; Tishkov, A. A.; Feng, X.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3012.
221. Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.
222. Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chemistry: A european journal* **2007**, *13*, 345.
223. Mayr, H.; Ofial, A. R. *Pure & Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807.
224. Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66.

Annexe 1. Experimental procedures and characterization data of compounds

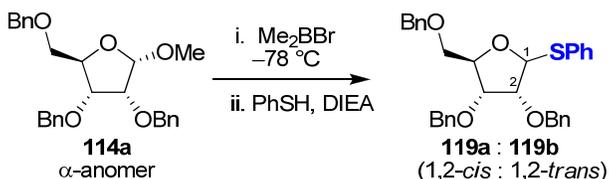
Table of Contents

Experimental procedures and characterization data of compounds.....	xix
1. Synthesis of thioacetals.....	xix
1.1. Acyclic and cyclic thioacetals 119 – 122 and 148	xix
1.2. 3-(Benzyloxy)-2-methoxytetrahydrofuran series.....	xxv
1.3. Proof of structures.....	xxvii
1.4. 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran-1-ol.....	xxxvii
2. <i>N</i> -Glycosylation of lactol derivatives	xxxviii
2.1. Pyrimidine series.....	xxxviii
2.2. Proof of structures.....	l
2.3. Purine series	liv
3. <i>C</i> -Alkylation of lactol activated by Me ₂ BBr	lvii
3.1. Trimethylsilylcyanide series	lvii
3.1.1. Proof of structures.....	lviii
3.2. <i>C</i> -Allylation induced by Me ₂ BBr	lix
3.2.1. Proof of structures.....	lxii
3.3. Silylated enol ether alkylation	lxiii

Experimental procedures and characterization data of compounds

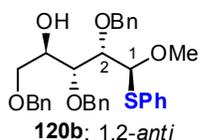
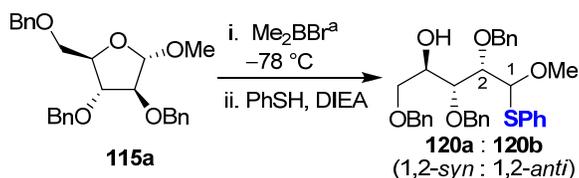
1. Synthesis of thioacetals

1.1. Acyclic and cyclic thioacetals 119 – 122 and 148.



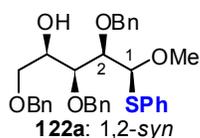
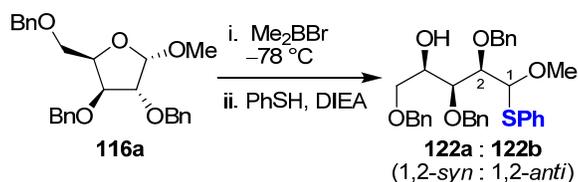
Representative procedure 1 for the formation of acyclic and cyclic thioacetals from methyl furanosides: (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-1-(phenylthio)tetrahydrofuran

119a: To a cooled (-78°C) solution of methyl α -D-ribofuranoside **114a**ⁱ (0.060 g, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL, 0.06 M) was added dropwise a 2.0 M solution of dimethylboron bromide in CH_2Cl_2 (0.14 mL, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min before *i*-Pr₂EtN (0.072 mL, 0.42 mmol) and phenylthiol (0.036 mL, 0.35 mmol) were added. After stirring for 2 h at -78°C , Ambersep 900 OH basic resin was added, and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature over 15 min. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 4:1 ratio (**119a**:**119b**; 1,2-*cis*:1,2-*trans*). The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (15:85 EtOAc:hexanes) to afford **119a** as a thick oil (0.055 g, 79%). ¹H NMR spectroscopic data obtained for **119a** correlate with previously reported data.ⁱⁱ



(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-ol 120b: The representative procedure 1 was

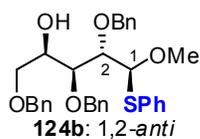
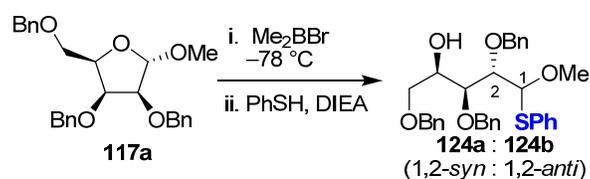
followed using methyl α -D-arabinofuranoside **115a**ⁱ (0.050 g, 0.12 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.12 mL, 0.24 mmol), PhSH (0.031 mL, 0.30 mmol) and *i*-Pr₂EtN (0.063 mL, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of acyclic thioacetal **120b** as a single diastereomer. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **120b** as a thick oil (0.045 g, 77%). [α]_D²⁵ +28.5 (*c* 0.720, CH₂Cl₂); R_f 0.15 (20:80 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, *J* = 1.9, 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 18H), 4.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 3.4, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 3.4, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.62 (bs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 138.2, 138.1, 133.7, 133.4, 129.0, 128.7, 128.5, 128.44, 128.40, 128.34, 128.30, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 91.8, 80.8, 78.3, 75.0, 73.8, 73.5, 71.1, 70.5, 57.0; IR (film) ν_{\max} 3480, 3066, 3031, 2921, 2861, 1453, 1069; HRMS calcd for C₃₃H₃₆NaO₅S⁺ (M+Na⁺) 567.2181, found 567.2192 (+1.8 ppm).



(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-ol 122a: The representative procedure 1 was followed using methyl α -D-xylofuranoside **116a**ⁱ (0.050 g, 0.12

mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.2 mL, 0.24 mmol), PhSH (0.031 mL, 0.30 mmol), *i*-Pr₂EtN (0.063 mL, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 20:1 ratio (**122a:122b**; 1,2-*syn*:1,2-*anti*). ¹³C and ¹H NMR data for the minor isomer **122b** correlate with the data obtained for the major isomer **122b** obtained from **116b** under the same reaction conditions. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **122a** as a thick oil (0.030 g, 51%). [α]_D²⁵ +7.64 (*c* 0.72, CH₂Cl₂); R_f 0.18 (20:80

EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 18 H), 4.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 3.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 140.0, 139.8, 139.5, 136.4, 132.9, 129.7, 128.9, 128.82, 128.78, 128.5, 128.38, 128.36, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 95.8, 83.4, 81.6, 76.5, 75.9, 74.6, 73.4, 72.0, 57.7; **IR** (film) ν_{max} 3450, 3031, 2927, 2861, 1450, 1072; **HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 567.2181, found 567.2165 (-2.8 ppm).

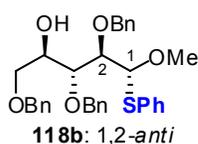
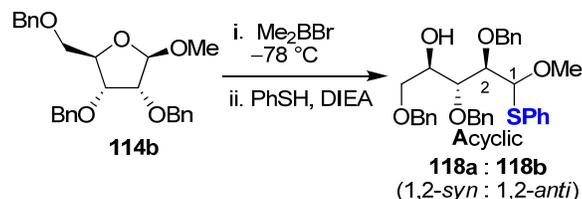


(1S,2S,3S,4R)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-

(phenylthio)pentan-2-ol 124b: The representative procedure 1 was

followed using methyl α -D-lyxofuranoside **117a**ⁱ (0.060 g, 0.14 mmol), 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.14 mL, 0.28 mmol), PhSH (0.036 mL, 0.35 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.073 mL, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL). The reaction mixture was stirred 3 h at -78°C and 90 min at 0°C . $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 1:9 (**124a:124b**; 1,2-*syn*:1,2-*anti*) ratio. ^{13}C and $^1\text{H NMR}$ data for the minor isomer correlate with the data obtained for the major isomer **124a** from **117b** under the same reaction conditions. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **124b** as a thick oil (0.048 g, 64%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -2.72^\circ$ (c 1.03, CH_2Cl_2); R_f 0.32 (30:70 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 14H), 7.24-7.22 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.13, 138.12, 138.0, 135.4, 132.4, 129.2, 128.49, 128.45, 128.40, 128.2,

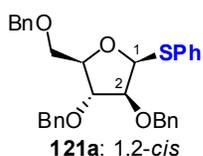
128.1, 128.0, 127.93, 127.91, 127.8, 127.4, 92.9, 82.3, 77.6, 75.9, 73.9, 73.4, 71.4, 69.5, 56.5; **IR** (film) ν_{\max} 3480, 3030, 2934, 2861, 1453, 1212, 1073, 1026; **HRMS** calcd for $C_{33}H_{36}NaO_5S^+$ ($M+Na^+$) 567.2181, found 567.2160 (-3.7 ppm).



(1R,2R,3R,4R)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-

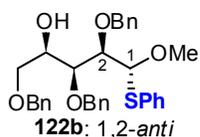
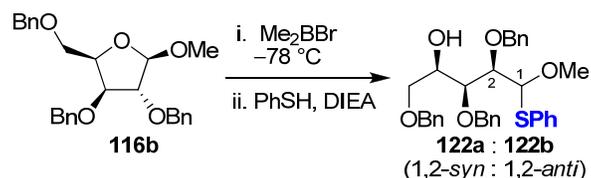
(phenylthio)pentan-4-ol 118b: The representative procedure 1 was

followed using methyl β -D-ribofuranoside **114b**ⁱ (0.050 g, 0.12 mmol), 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.12 mL, 0.24 mmol), PhSH (0.031 mL, 0.3 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.063 mL, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). The reaction was stirred 3 h at -78 $^\circ\text{C}$ and 90 min at 0 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of acyclic thioacetal **118b** as a single diastereoisomer. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **118b** as a thick oil (0.048 g, 83%). $[\alpha]_D^{25}$ -2.2 (c 0.92, CH_2Cl_2); R_f 0.24 (40:60 Et_2O /hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 16H), 7.19-7.17 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 138.28, 138.23, 134.8, 132.6, 129.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 92.6, 81.9, 79.3, 75.2, 73.4, 72.8, 71.4, 71.1, 56.9; **IR** (film) ν_{\max} 3478, 3061, 3029, 2926, 2866, 1453, 1089; **HRMS** calcd for $C_{33}H_{36}NaO_5S^+$ ($M+Na^+$) 567.2181, found 567.2183 ($+0.48$ ppm).



(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-1-(phenylthio)tetrahydrofuran **121a:** The representative procedure 1

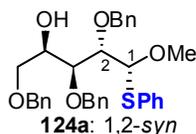
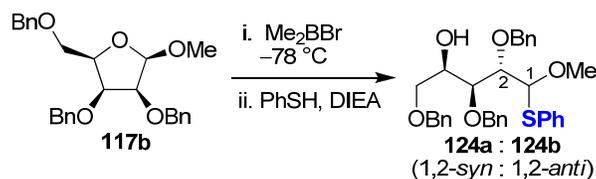
was followed using methyl β -D-arabinofuranoside **115b**ⁱ (0.025 g, 0.06 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.060 mL, 0.12 mmol), PhSH (0.015 mL, 0.15 mmol), *i*-Pr₂EtN (0.031 mL, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was stirred at -20 °C instead of -78 °C. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of cyclic thioacetal **121a** as a single diastereoisomer. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **121a** as a thick oil (0.011 g, 37%). ¹H NMR spectroscopic data obtained for **121a** correlate with previously reported data.ⁱⁱⁱ



(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-ol **122b:** The representative procedure 1 was

followed using methyl β -D-xylofuranoside **116b**ⁱ (0.050 g, 0.12 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.12 mL, 0.24 mmol), PhSH (0.031 mL, 0.30 mmol), *i*-Pr₂EtN (0.063 mL, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 1:8 ratio (**122a**:**122b**; 1,2-*syn*:1,2-*anti*). ¹³C and ¹H NMR data for the minor isomer correlate with the data obtained for the major isomer **122a** from **116a** under the same reaction conditions. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **122b** as a thick oil (0.054 g, 91%). $[\alpha]_D^{25}$ +31.7 (c 1.02, CH₂Cl₂); *R_f* 0.38 (30:70 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 18H), 5.02 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* =

11.3 Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (dd, $J = 5.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.2, 138.0, 135.0, 133.0, 132.5, 129.1, 128.6, 128.50, 128.57, 128.39, 128.31, 127.89, 127.87, 127.8, 127.6, 93.0, 82.7, 79.2, 75.6, 75.2, 73.4, 71.3, 70.5, 56.9; IR (film) ν_{max} 3451, 3055, 3031, 2928, 2867, 1453, 1073; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 567.2181, found 567.2154 (-4.8 ppm).

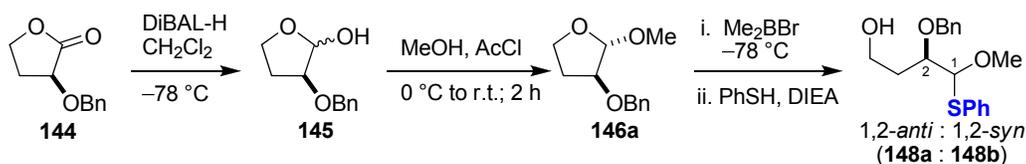


(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-

(phenylthio)pentan-4-ol 124a: The representative procedure 1 was followed using methyl β -D-lyxofuranoside **117b**ⁱ (0.017 g, 0.04 mmol),

2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.04 mL, 0.08 mmol), PhSH (0.010 mL, 0.10 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.021 mL, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (0.7 mL). ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 20:1 ratio (**124a:124b**; 1,2-*syn*:1,2-*anti*). ^{13}C and ^1H NMR data for the minor isomer correlate with the data obtained for the major isomer **124b** from **117a** under the same reaction conditions. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **124a** as a thick oil (0.015 g, 71%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -24.9 (c 1.03, CH_2Cl_2); R_f 0.41 (30:70 EtOAc:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.46 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 18H), 4.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 138.1, 138.04, 138.00, 135.47, 132.45, 129.2, 129.0, 128.4, 128.3, 128.09, 127.97, 127.92, 127.8, 127.4, 127.3, 94.1, 81.1, 78.3, 74.6, 73.8, 73.4, 71.3, 70.0, 57.2; IR (film) ν_{max} 3487, 3062, 3031, 2928, 2867, 1456, 1109; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 567.2181, found 567.2156 (-4.4 ppm).

1.2. 3-(Benzyloxy)-2-methoxytetrahydrofuran series



2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran-1-ol 145: To a cooled ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of (benzyloxy)dihydrofuran-2(3*H*)-one^{iv} **144** (1.7 g, 8.85 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL, 0.1 M) was added dropwise a 1.5 M solution of DiBAL-H in toluene (7.1 mL, 10.6 mmol). The reaction mixture was maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, before addition of saturated aqueous solution of Rochelle's salt and the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting volatile uncolored liquid was purified by flash chromatography (30:70 EtOAc:hexanes) to afford **145** as an inseparable 2.4:1 mixture of anomeric isomers (1.5 g, 89%). NMR data correlate with previously reported data.^v R_f 0.13 (50:50; EtOAc:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 10H), 5.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 4.1, 7.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 6.3, 8.0$ Hz, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.83 (dt, $J = 5.1, 8.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 137.3, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 100.8, 96.5, 83.4, 78.2, 72.6, 71.6, 67.3, 64.9, 30.1, 29.9; IR (film) ν_{max} 3402, 2896, 1117, 1068, 1027, 740, 699; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$) 177.0910, found: 177.0907 (-1.8 ppm).

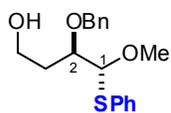
(±)-(1*S*,2*S*)-2-(Benzyloxy)-1-methoxytetrahydrofuran (**146a**) and (±)-(1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxy)-1-methoxytetrahydrofuran (**146b**): To a cooled ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of **145** (0.060 g, 0.26 mmol) in methanol (3 mL, 0.1 M) was added dropwise acetyl chloride (0.007 mL, 0.1 mmol).^{vi}

The reaction mixture was allowed to warm at ambient temperature for 2 h before addition of Ambersep 900 OH basic resin. The reaction mixture was vigorously stirred for 20 min before being filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting uncolored liquid was

purified by flash chromatography (10:90 EtOAc:hexanes) to afford **146a** (0.045 g, 70%) and **146b** (0.011 g, 17%).

146a: R_f 0.40 (40:60 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 4.99 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 8.3, 14.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.8, 128.5, 127.8, 127.8, 107.1, 83.1, 71.6, 66.7, 54.6, 30.4; **IR** (film) ν_{max} 2995, 2901, 2830, 1456, 1201, 1110, 1055; **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 231.0997, found 231.0988 (+3.7 ppm).

146b: R_f 0.31 (40:60 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 4.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.01 (dt, $J = 4.0, 9.1$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J = 4.1, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.0, 128.6, 128.2, 128.0, 101.0, 78.7, 72.6, 64.8, 54.9, 28.2; **IR** (film) ν_{max} 3031, 2903, 2830, 1452, 1351, 1115, 1044; **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 231.0997, found 231.0987 (-4.3 ppm).



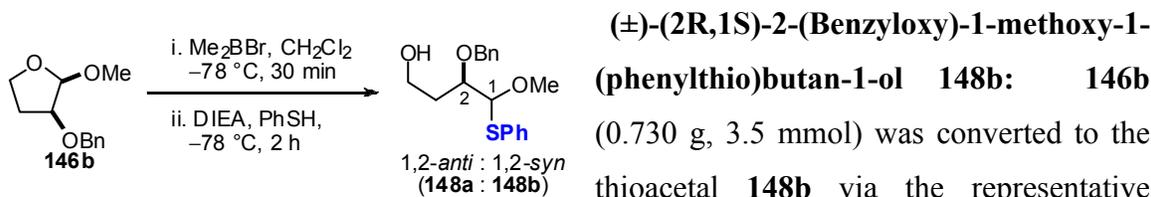
(±)-(1R,2R)-2-(Benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)butan-4-ol

148a: The representative procedure 1 was followed using **146a** (0.030 g, 0.14 mmol), 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.14 mL, 0.28 mmol), PhSH (0.036 mL, 0.35 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.073 mL, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL). $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the crude mixture indicated a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 11:1 ratio (**148a**:**148b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*). The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (10:90 Et_2O :hexanes) to afford **148a** as a thick oil (0.041 g, 89%).

148a (1,2-*anti*): R_f 0.1 (30:70 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 8H), 4.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 3.9, 6.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.70 (bs, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 133.9, 133.6, 129.1, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 95.1, 79.6, 73.9,

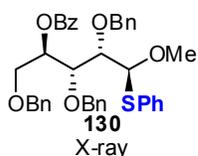
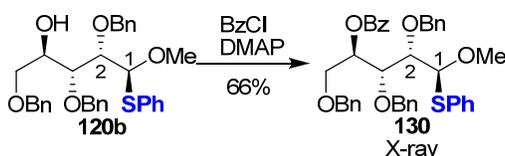
60.2, 57.0, 34.2; **IR** (film) ν_{\max} 3419, 3060, 2929, 2884, 1475, 1069; **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}NaO_3S^+$ ($M+Na^+$) 341.1181, found 341.1175 (-2.0 ppm).

148b (1,2-*syn*): **R_f** 0.1 (30:70 EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 8H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 138.0, 135.1, 133.1, 129.2, 128.6, 128.4, 128.1, 127.6, 95.4, 79.6, 72.9, 60.1, 57.4, 33.1; **IR** (film) ν_{\max} 3422, 2929, 2885, 1468, 1069; **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}NaO_3S^+$ ($M+Na^+$) 341.1182, found 341.1180 (-0.53 ppm).



146b (0.730 g, 3.5 mmol) was converted to the thioacetal **148b** via the representative procedure 1 to afford an inseparable mixture (0.980 g, 88%). ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude mixture indicate 1:10 ratio (**148a**:**148b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*). NMR data correlate with those of the minor product **146a** obtained using the same reaction conditions.

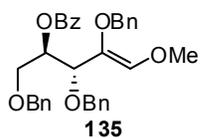
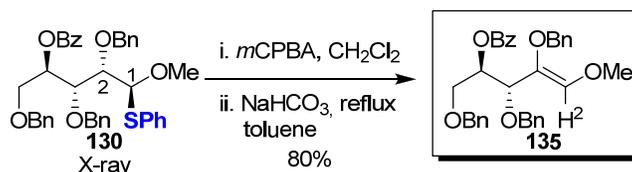
1.3. Proof of structures



Representative procedure 2 for the protection of the alcohols 2b, 5b, 8a, 8b, 11b with benzoates: (1S,2S,3R,4R)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-yl benzoate 130. To a cooled (0 °C)

solution of thioacetal **120b** (0.030 g, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL, 0.1 M) was added 4-(dimethylamino)pyridine (0.037 g, 0.30 mmol, 5.0 eq) with benzoyl chloride (0.021 mL, 0.18 mmol). The reaction mixture was maintained at 0 °C for 2 h before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried

on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **130** as a pair of acyclic thioacetal diastereomers in a 1:18 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (5:95 acetone:hexanes) to afford **130** (0.025 g, 66%) as colorless crystals. Slow evaporation of an EtOAc/hexanes solution afforded a suitable crystal for X ray analysis. **mp** = 88.7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +28.5 (*c* 0.72, CH_2Cl_2); **R_f** 0.35% (20:80 EtOAc:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 18H), 5.39 (td, *J* = 4.1, 5.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 4.0, 6.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 3.5, 10.9 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 138.5, 138.2, 134.0, 133.1, 130.1, 129.8, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.90, 127.82, 127.79, 127.71, 127.70, 127.6, 91.9, 81.0, 78.7, 75.7, 75.1, 73.4, 73.3, 68.1, 57.0; **IR** (film) ν_{max} 3068, 3031, 2928, 2879, 1718, 1462, 1270, 1109, 1069, 1109, 1069; **HRMS** calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{NaO}_6\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 671.2443, found 671.2458 (+2.2 ppm).

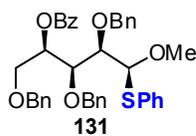
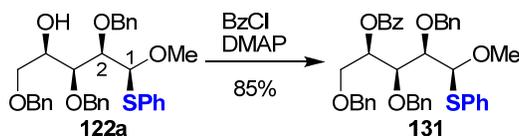


Representative procedure 3 for the *syn*-elimination via sulfoxide:
(3*R*,4*R*,*Z*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxypent-2-en-4-yl benzoate

135. To a cooled (0 °C) solution of benzoylated thioacetal **130** (0.055

g, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (0.7 mL, 0.14 M) was added *m*-CPBA (0.018 g, 0.08 mmol, 77% in H_2O). The reaction mixture was maintained at 0 °C for 30 min before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. To a solution of the oily residue in toluene (0.7 mL, 0.2 M) was added sodium bicarbonate (0.018 g, 0.12

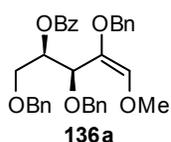
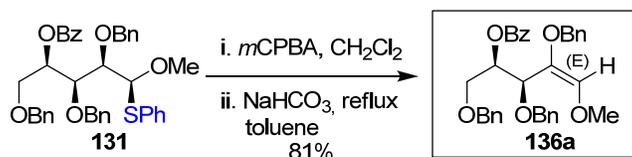
mmol). The reaction mixture was reflux at 110 °C for 2 h before cooling at ambient temperature. Water was then added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3x) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **135** as a pair of diastereomers in a 1:18 (*E/Z*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (10:90 EtOAc:hexanes) to afford **135** (0.037 g, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.00$ (*c* 1.25, CH_2Cl_2); R_f 0.58 (20:80 EtOAc:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 15.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 13H), 5.73 (s, 1H), 5.56 (td, *J* = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 138.5, 138.4, 138.3, 136.7, 135.2, 133.5, 132.9, 130.7, 129.9, 128.4, 128.34, 128.27, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 73.3, 73.2, 73.1, 70.4, 68.7, 60.5; IR (film) ν_{max} 3037, 2928, 2861, 1719, 1452, 1272, 1109, 1030; HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NaO}_6^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 561.2253, found 561.2244 (−1.5 ppm).



(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-yl benzoate **131**: The representative procedure 2 was followed using thioacetal **122a** (0.165 g, 0.25 mmol), 4-DMAP

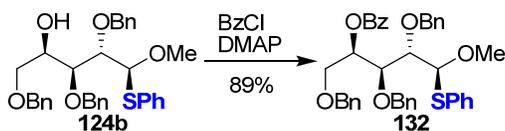
(0.153 g, 1.25 mmol), BzCl (0.087 mL, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL). ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **131** as a pair of diastereomers in a 20:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (10:90 acetone:hexanes) to afford **131** as a thick oil (0.178 g, 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.67$ (*c* 1.20, CH_2Cl_2); R_f 0.23 (20% acetone/hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 18H), 5.71 (dd, *J* = 5.4, 9.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H),

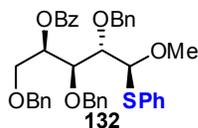
4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 4.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 5.5, 10.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 138.5, 138.3, 138.0, 134.7, 133.1, 132.4, 130.1, 129.8, 129.0, 128.45, 128.42, 128.38, 128.31, 128.2, 127.9, 127.7, 127.66, 127.64, 127.62, 127.2, 92.7, 79.5, 78.0, 75.2, 73.9, 73.52, 73.06, 68.6, 56.3; **IR** (film) ν_{max} 3062, 3035, 2879, 1724, 1462, 1273, 1097, 738, 702; **HRMS** calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{NaO}_6\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 671.2443, found 671.2461 (+2.6 ppm).



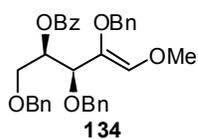
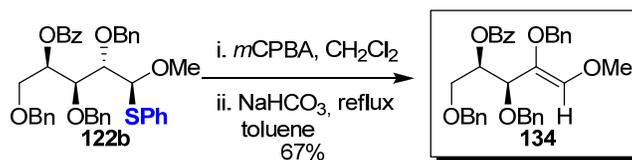
(3*S*,4*R*,*E*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxypent-2-en-4-yl benzoate

136a: The representative procedure 3 was followed using thioacetal **131** (0.050 g, 0.09 mmol), *m*CPBA (0.020 g, 0.09 mmol), NaHCO_3 (0.011 g, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) and toluene (0.5 mL). ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **136a** as a pair of diastereomers in a 20:1 (*E/Z*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (30:70 EtOAc:hexanes) to afford **136a** as a thick oil (0.034 g, 81%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -18.5 (c 1.00, CH_2Cl_2); R_f 0.34 (40:60 EtOAc:hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 15H), 6.01 (s, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 10.3, 11.7$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 3.0, 11.1$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 5.8, 11.2$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 140.4, 138.8, 138.4, 137.3, 134.3, 132.8, 130.8, 130.0, 128.5, 128.31, 128.26, 128.17, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.42, 127.38, 73.7, 73.2, 72.6, 71.4, 70.6, 69.2, 60.5; **IR** (film) ν_{max} 3062, 2928, 2873, 1730, 1444, 1273, 1201, 1115, 1067; **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NaO}_6^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 561.2253, found 561.2249 (-0.71 ppm).



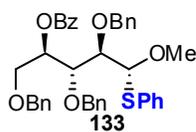
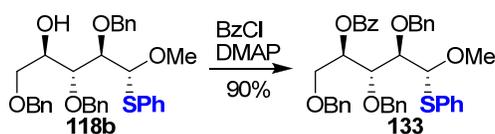


(1S,2S,3S,4R)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)pentan-4-yl benzoate **132:** The representative procedure 2 was followed using thioacetal **124b** (0.050 g, 0.09 mmol), 4-DMAP (0.055 g, 0.45 mmol), BzCl (0.031 mL, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **132** as a pair of diastereomers in a 1:20 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **132** as a thick oil (0.057 g, 89%). [α]_D²⁵ +19.5 (*c* 1.15, CH₂Cl₂); *R*_f 0.44 (20:80 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 16H), 5.74 (dt, *J* = 2.2, 6.1 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.69-4.53 (m, 5H), 4.22 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 2.9, 7.7 Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.45 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 138.4, 138.02, 138.00, 135.7, 133.1, 133.0, 132.1, 130.3, 123.0, 129.1, 129.0, 128.48, 128.46, 128.43, 128.3, 127.88, 127.80, 127.75, 127.70, 127.2, 92.4, 82.2, 77.2, 75.6, 74.3, 73.3, 72.2, 68.2, 56.5; IR (film) ν_{\max} 3062, 3031, 2922, 2861, 1718, 1453, 1269, 1109, 1026; HRMS calcd for C₄₀H₄₀NaO₆S⁺ (M+Na⁺) 671.2443, found 671.2418 (-3.7 ppm).



(3S,4R,Z)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxypent-2-en-4-yl benzoate **134:** The representative procedure 3 was followed using thioacetal **122b** (0.050 g, 0.09 mmol), *m*CPBA (0.020 g, 0.09 mmol), NaHCO₃ (0.011 g, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) and toluene (0.5 mL) and was stirred 16 h at 110 °C. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **134** as a pair of diastereomers in a 1:5 (*E/Z*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (30:70 EtOAc:hexanes) to afford **134** as a thick oil (0.024 g, 67%). [α]_D²⁵ -38.9 (*c* 0.66, CH₂Cl₂); *R*_f 0.33 (20:80 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 15.7 Hz,

4H), 7.36-7.25 (m, 13H), 5.68-5.67 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 3.2, 11.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 138.3, 138.2, 135.72, 135.68, 132.9, 132.8, 130.6, 130.0, 128.5, 128.38, 128.35, 128.33, 128.2, 127.82, 127.77, 127.68, 127.59, 127.52, 77.4, 73.8, 73.6, 73.2, 70.0, 69.0, 60.6; **IR** (film) ν_{max} 3062, 3031, 2940, 2867, 1719, 1452, 1273, 1108, 1067, 1029; **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NaO}_6^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 561.2253, found 561.2232 (-3.8 ppm).

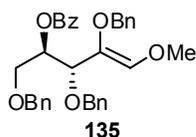
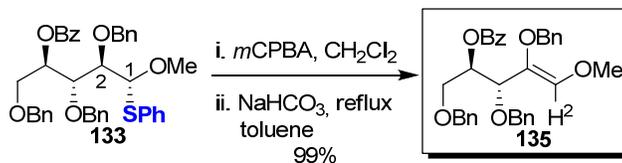


(1R,2R,3R,4R)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-

(phenylthio)pentan-4-yl benzoate 133: The representative procedure

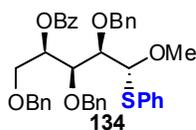
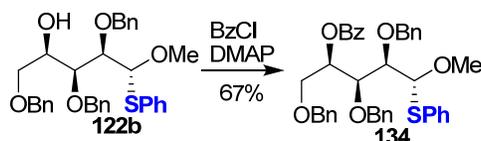
2 was followed using thioacetal **118b** (0.260 g, 0.5 mmol), 4-DMAP

(0.305 g, 2.5 mmol), BzCl (0.17 mL, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **133** as a single diastereomer. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 Et_2O :hexanes) to afford **133** as a thick oil (0.293 g, 90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.6$ (c 1.5, CH_2Cl_2); R_f 0.21 (10% Et_2O /hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 16H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 3.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 4.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 138.3, 138.2, 138.1, 135.2, 133.1, 132.5, 130.4, 129.8, 129.1, 128.51, 128.47, 128.41, 128.37, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 92.7, 81.8, 79.1, 75.0, 73.5, 73.4, 73.1, 68.8, 56.8; **IR** (film) ν_{max} 3478, 3061, 3029, 2926, 2866, 1453, 1089; **HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 671.2443, found 671.2462 ($+2.8$ ppm).



(3*R*,4*R*,*Z*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxypent-2-en-1-yl

benzoate 135: The representative procedure 3 was followed using benzoated thioacetal **133** (0.061 g, 0.094 mmol), *m*CPBA (0.020 g, 0.094 mmol), NaHCO₃ (0.012 g, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) and toluene (0.6 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 1:20 (*E/Z*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (30:70 EtOAc:hexanes) to afford **135** as a thick oil (0.051 g, 99%). ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic data correlate with those of the major product **135** obtained from **130** under the same reaction condition.

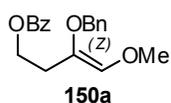
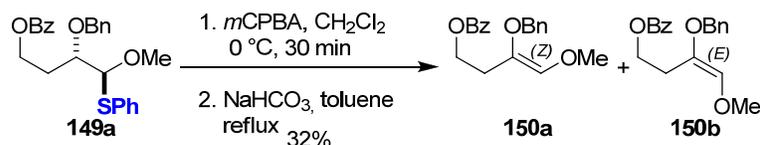


(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-

(phenylthio)pentan-4-yl benzoate 134: The representative procedure 2 was followed using thioacetal **122b** (0.050 g, 0.098 mmol), 4-DMAP (0.059 g, 0.49 mmol), BzCl (0.034 mL, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **134** as a pair of diastereomers in a 1:13 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 Et₂O:hexanes) to afford **134** as a thick oil (0.052 g, 81%). [α]_D²⁵ –33.5 (*c* 1.12, CH₂Cl₂); *R*_f 0.41 (30:70 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 15H), 7.16-7.09 (m, 3H), 5.56 (dd, *J* = 5.1, 9.8 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 4.0, 10.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.9, 10.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 138.3, 138.2, 138.0, 133.8, 133.2, 133.1, 132.4, 130.1, 129.9,

149a (1,2-*anti*): R_f 0.56 (40:60 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 7H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 138.2, 133.7, 133.5, 133.2, 132.9, 129.7, 129.0, 128.5, 128.46, 128.41, 127.8, 127.7, 94.8, 77.5, 74.1, 61.6, 57.0, 31.2; **IR** (film) ν_{max} 3068, 2946, 2897, 1719, 1452, 1275, 1113, 1070; **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 445.1444, found 445.1458 (+3.1 ppm).

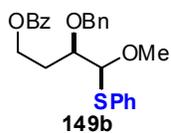
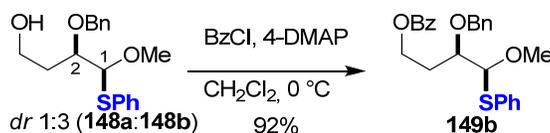
149b: R_f 0.33 (30:70 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 5H), 4.74 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (td, $J = 3.3, 9.0$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 138.0, 134.8, 133.7, 133.2, 133.0, 132.9, 129.7, 129.2, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 95.3, 77.6, 61.7, 57.6, 52.2, 30.0; **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 445.1444, found: 445.1435 (-1.9 ppm).



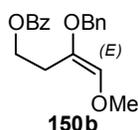
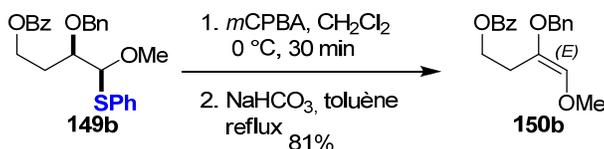
(Z)-3-(Benzyloxy)-4-methoxybut-3-enyl benzoate 150a: The representative [procedure 3](#) was followed using thioacetal **149a** (0.060 g, 0.14 mmol) in a 11:1 (**149a**:**149b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*) ratio, *m*CPBA (0.031 g, 0.14 mmol), NaHCO_3 (0.018 g, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and toluene (0.8 mL). $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in 11:1 (**150a**:**150b** *Z/E*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 Et_2O :hexanes) to afford an inseparable mixture of **150a** and **150b** as a thick oil (0.014 g, 32%).

Z-olefin 150a: R_f 0.56 (50:50 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69-7.28 (m, 8H), 5.51 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 136.7, 133.0, 132.1, 129.7, 129.6, 128.44, 128.43, 128.0, 127.9, 127.7, 72.6, 60.2, 44.9, 30.9; **IR** (film) ν_{max} 2916, 2855, 1718, 1450, 1273, 1115; **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 313.1434, found 313.1434 (+0.32 ppm).

E-olefin 150b: R_f 0.20 (20:80 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.59-7.28 (m, 8H), 5.89 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 143.3, 137.3, 132.9, 132.0, 130.6, 129.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 70.3, 62.6, 60.5, 28.0; **IR** (film) ν_{max} 3061, 2940, 2830, 1718, 1452, 1275, 1134; **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 335.1253, found 335.1260 (+2.0 ppm).



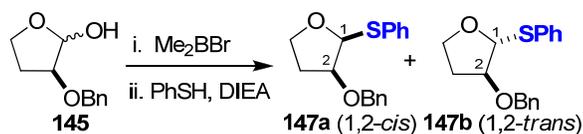
(±)-(1S,2R)-2-(Benzyloxy)-1-methoxy-1-(phenylthio)butyl-4-benzoate 149b: The representative [procedure 2](#) was followed using thioacetal **148b** (0.980 g, 3 mmol) in a 1:3 (**148a:148b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*) ratio, 4-DMAP (1.8 g, 15 mmol), BzCl (1.0 mL, 9 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 1:3 (**149a:149b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*) ratio. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford an inseparable mixture of **149a** and **149b** as a thick oil (1.2 g, 92%).



(E)-3-(Benzyloxy)-4-methoxybut-3-enyl benzoate 150b: The representative [procedure 3](#) was followed using benzoylated thioacetal **149b**

(0.050 g, 0.12 mmol) in a 1:3 (**149a:149b**; 1,2-*anti*:1,2-*syn*) ratio, *m*CPBA (0.028 g, 0.12 mmol), NaHCO₃ (0.015 g, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (0.9 mL) and toluene (0.7 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 1:3 (**150a:150b**; *Z/E*) ratio. The resulting yellowish oil was purified flash chromatography (20:80 Et₂O:hexanes) to afford an inseparable mixture of **150a** and **150b** as a thick oil (0.030 g, 81%). ¹³C and ¹H NMR data for the minor isomer correlate with those of the major isomer **150a** obtained from **149a** under the same reaction conditions.

1.4. 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran-1-ol



(±)-(1*S*,2*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(phenylthio)tetrahydrofuran 147a: The representative procedure 1 was followed using lactol **145** (0.050 g, 0.26 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.26 mL, 0.52 mmol) and the reaction mixture was stirred 3 h before adding *i*-Pr₂EtN (0.136 mL, 0.78 mmol), PhSH (0.067 mL, 0.65 mmol), in CH₂Cl₂ (4.3 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of cyclic thioacetal diastereomers in a 13:1 (**147a:147b**; 1,2-*cis*:1,2-*trans*) ratio. The resulting yellowish oil was purified flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford **147a** as a thick oil (0.060 g, 81%) and **147b** (0.004 g, 5%).

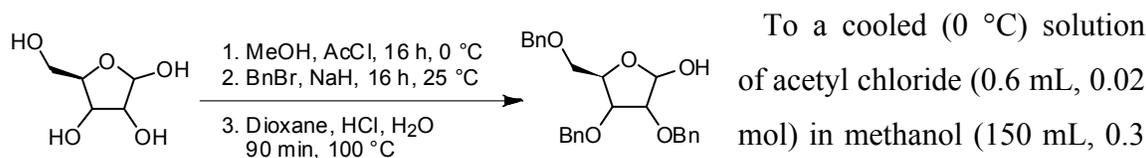
147a (1,2-*cis*): *R_f* 0.56 (30:70 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (td, *J* = 5.4, 6.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (dt, *J* = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 135.5, 131.6, 128.9, 128.6, 128.0, 126.9, 90.8, 79.8, 72.6, 65.4, 31.3; IR (film) ν_{\max} 3055, 2946, 2879, 1444, 1067, 739, 693; HRMS calcd for C₁₇H₁₈NaO₂S⁺ (M+Na⁺) 309.0925, found 309.0927 (+0.65 ppm).

147b (1,2-*trans*): R_f 0.66 (30:70 EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37-7.25 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 (qd, $J = 6.9, 13.5$ Hz, 1H), 2.03 (dtd, $J = 3.0, 7.1, 10.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 134.5, 131.7, 129.1, 128.6, 128.0, 127.9, 127.3, 90.9, 84.2, 71.8, 67.1, 32.1; **IR** (film) ν_{max} 3058, 2943, 2882, 1483, 1118, 1045; **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_2\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 309.0925, found 309.0923 (-0.55 ppm).

2. *N*-Glycosylation of lactol derivatives

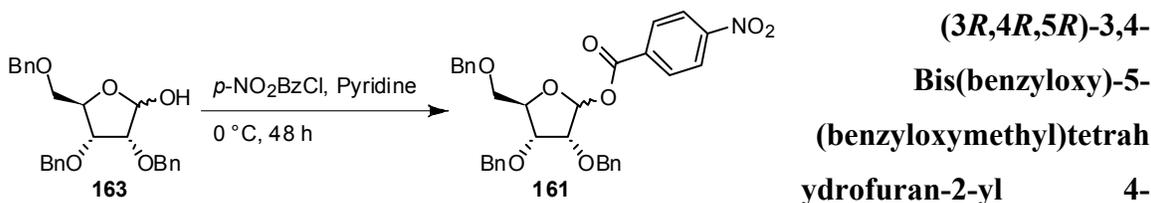
2.1. Pyrimidine series

Preparation of 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-lyxofuranose, 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose, 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose and 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-xylofuranose



M) was added the appropriate sugar (7.0 g, 0.046 mol) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 h. Sodium bicarbonate as a solid was added until gas evolved ceased, the solution was filtered using celite and concentrated *in vacuo* and used without further purification. To a cooled (0 °C) solution of the yellowish syrup in a mixture 10:1 THF : DMF (44 mL, 0.95 M) and was added sodium hydride (7.5 g, 0.19 mol, 60% dispersion in oil) followed by benzyl bromide (27 mL, 0.23 mol) and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The reaction was diluted with Et_2O and brine was slowly added until gas evolved ceased. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with Et_2O and combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified flash chromatography (0:100->15:85 EtOAc/hexanes) to afford the desired per-benzylated sugar (14 g, 70%). The latter (7.6 g, 0.018 mol) was dissolved in a mixture 2:1:10 H_2O / HCl / dioxane (470 mL, 0.04 M) and heated at 100 °C for 90 min. The reaction mixture

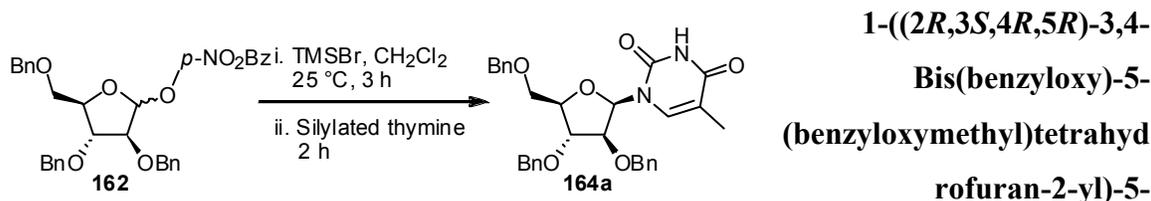
was cooled and concentrated *in vacuo*. The syrup was purified flash chromatography (0:100->30:70 EtOAc/hexanes) to afford the corresponding lactol^{vii} (6.0 g, 82%).



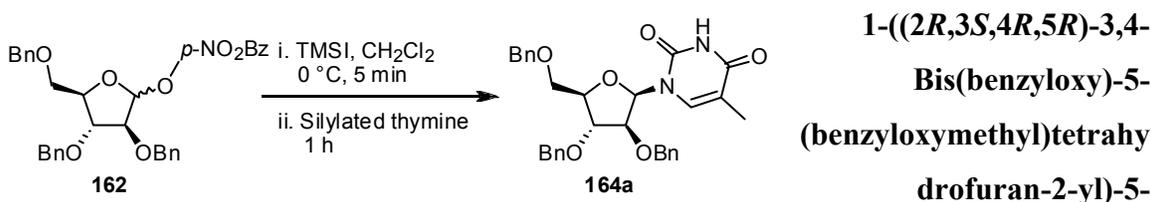
nitrobenzoate 161: To a cooled (0 °C) solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose **163** (0.100 g, 0.24 mmol) in pyridine (1.2 mL, 0.2 M) was added 4-nitrobenzoylchloride (0.151 g, 0.81 mmol). The heterogeneous reaction mixture was stirred 48 h at 0 °C before being concentrated *in vacuo*. The solid was purified flash chromatography (0:100->40:60 EtOAc/hexanes) to afford an inseparable anomeric mixture of **161** (0.135 g, quant.). ¹H NMR spectroscopic analysis of pure material indicated an anomeric mixture of 2.8:1. **IR** (film) ν_{\max} 3037, 2928, 2855, 1730, 1526, 1353, 1271, 1115, 1079; **HRMS** calcd for C₃₃H₃₁NNaO₈⁺(M+Na⁺) 592.1947, found 592.1948 (+0.07 ppm).

Major product: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.19 (m, 15H), 6.48 (s, 1H), 4.88-4.40 (m, 7H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 2.4, 11.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 150.6, 138.1, 137.6, 137.4, 135.0, 130.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 123.5, 100.3, 82.1, 78.8, 76.2, 76.1, 73.5, 72.7, 72.4.

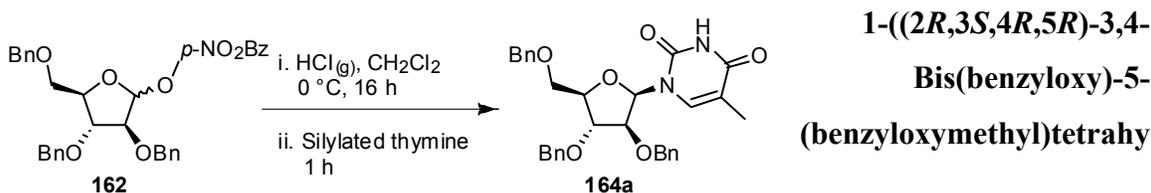
Minor product: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.19 (m, 15H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.88-4.40 (m, 7H), 4.20 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 2.4, 11.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 150.6, 138.2, 137.8, 137.5, 135.8, 131.3, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 123.5, 96.2, 85.1, 79.0, 76.2, 76.1, 73.7, 73.2, 73.0.



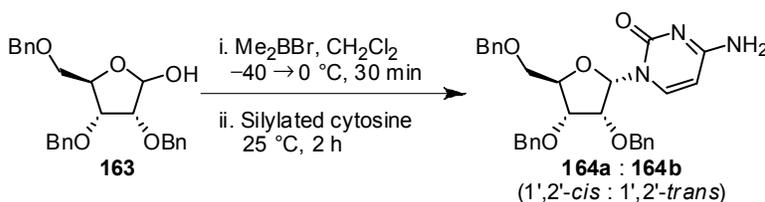
methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione 164a: To a cooled (0 °C) solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose **162** (0.060 g, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL, 0.1 M) was added a 2.0 M solution of bromotrimethylsilane in CH₂Cl₂ (0.16 mL, 0.32 mmol). The reaction mixture was stirred 3 h at 0 °C before addition of a 2.0 M solution of silylated thymine in CH₂Cl₂ (0.17 mL, 0.33 mmol) and the reaction mixture was allowed to stir at 25 °C until completion (2 h). Amberlite 900 OH basic resin was added to the reaction mixture and stirred for 20 min before being filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified flash chromatography (10:90->60:40 EtOAc/hexanes) to afford the nucleoside **164a** (0.052 g, 93%). ¹H NMR analysis of the crude mixture indicate a ratio 20:1 (**164a**:**164b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data were identical to those previously reported.^{viii}



methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione 164a: To a cooled (0 °C) solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose (0.050 g, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL, 0.1 M) was added a 3.0 M solution of iodotrimethylsilane in CH₂Cl₂ (0.1 mL, 0.27 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min before addition of 2.0 M solution of silylated thymine in CH₂Cl₂ (0.13 mL, 0.27 mmol), it was allowed to warm at room temperature until completion (1 h) before addition of Amberlite 900 OH basic resin and it was stirred 20 min before being filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified flash chromatography (10-60% EtOAc/hexanes) to afford the nucleoside **164a** (0.042 g, 91%). ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude mixture indicate 20:1 ratio (**164a**:**164b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data were identical to those previously reported.¹²



drofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione 164a: To a cooled solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose **162** (0.060 g, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL, 0.1 M) was bubbled dry HCl(g) for 2 h. The reaction mixture was then stirred under septum for 16 h at 0 °C before addition of 2.0 M solution of silylated thymine in CH₂Cl₂ (0.16 mL, 0.32 mmol) and the reaction mixture was stirred 16 h at 25 °C or until completion. Amberlite 900 OH basic resin was added to the reaction mixture and stirred for 20 min before being filtered and concentrated *in vacuo*. ¹H NMR spectroscopic analysis of unpurified product indicate 10:1 ratio (**164a**:**164b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). The oily residue was purified flash chromatography (10:90-60:40 EtOAc/hexanes) to afford the nucleoside **164a** (0.053 g 96%). NMR spectroscopic data obtained correlate with those previously reported.^{viii}

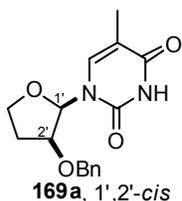
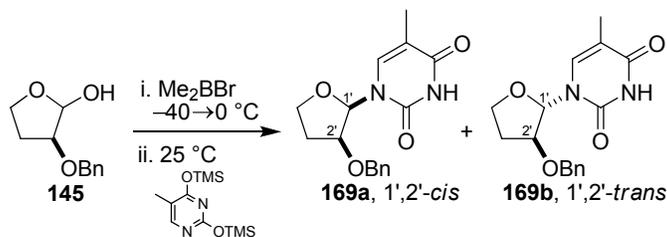


Representative procedure 4 for the *N*-glycosylation of lactol derivative: 4-amino-1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-

3,4-Bis(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1*H*)-one.

To a cooled (−40 °C) solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose (0.058 g, 0.12 mmol) was added a 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.105 mL, 0.22 mmol) and the reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C for 30 min before a 2.0 M solution of silylated cytosine in CH₂Cl₂ (0.17 mL, 0.34 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 h before being concentrated *in vacuo*. The colorless solid was purified flash chromatography (2:98 MeOH:CH₂Cl₂) to afford the desired product **164a** (0.065 g, 93%). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated ≥ 20:1 (**164a**:**164b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). $[\alpha]_D^{25} -17.2$ (c 1.23); R_f (0.28, 5:95 MeOH:CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 15H), 6.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.58-4.35 (m, 9H), 4.10 (dd, *J* = 4.3, 7.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 2.3, 10.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 4.1, 10.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 156.1, 143.4, 137.9, 137.5, 137.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 93.4, 86.5, 80.7, 78.0, 75.9, 73.8, 73.6, 72.7, 69.6; IR (film) ν_{\max} 3330, 3171, 3043, 2934, 2861, 1641, 1489, 1285, 1127, 1088, 1043,

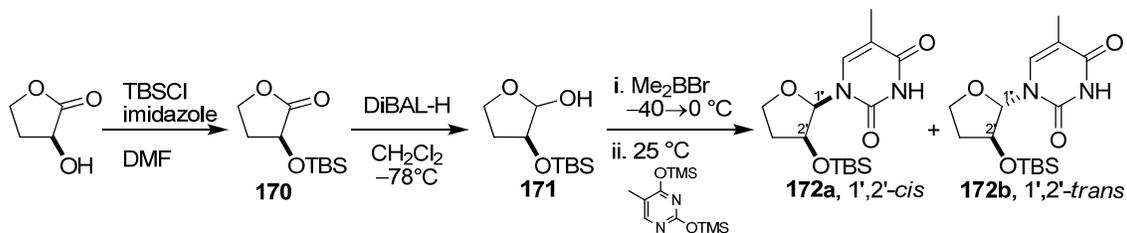
738, 698; HRMS calcd for $C_{30}H_{32}N_3O_5^+(M+H^+)$ 514.2336, found 514.2334 (−0.38 ppm).

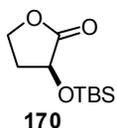


(±)-1-((1'*R*,2'*S*)-2'-(Benzyloxy)tetrahydrofuran-1'-yl)-5-

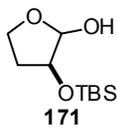
methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **169a**:

The representative procedure 4 was followed using lactol **145** (0.050 g, 0.26 mmol), 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.23 mL, 0.46 mmol), 2.0 M solution of silylated thymine in CH_2Cl_2 (0.39 mL, 0.78 mmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL). The solution was cooled at $-78^\circ C$ instead of $-40^\circ C$ prior to the addition of Me_2BBr solution. 1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **169a** as a single diastereoisomer. The resulting colorless solid was purified flash chromatography (40:60 EtOAc:hexanes) to afford **169a** (0.071 g, 91%). mp = $117.0^\circ C$; R_f 0.34 (50:50 EtOAc:hexanes); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (bs, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 3.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 6.8, 13.3$ Hz, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164.2, 150.8, 137.8, 137.3, 128.6, 128.1, 127.5, 109.2, 86.8, 77.6, 72.7, 67.3, 31.8, 12.6; IR (film) ν_{max} 3061, 2988, 1705, 1474, 1266, 1109; HRMS calcd $C_{16}H_{19}N_2O_4^+$ for $(M+H^+)$ 303.1339, found 303.1339 (+0.2 ppm).

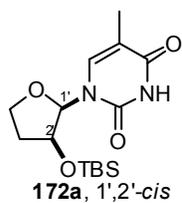




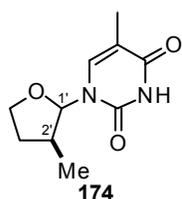
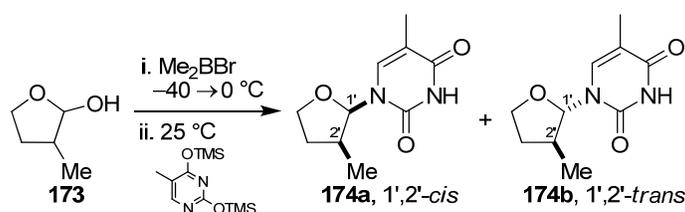
(±)-2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)dihydrofuran-1(2*H*)-one 170: To a solution of α -hydroxy- γ -butyrolactone (2.4 g, 23 mmol) in DMF (77 mL, 0.3 M) was added imidazole (3.9 g, 58 mmol) and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (4.2 g, 28 mmol) and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 h, a brine aqueous solution (77 mL) and Et₂O (50 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted (5X) with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting yellowish oil was purified flash chromatography (40:60 EtOAc:hexanes) to afford **170** as a liquid (4.2 g, 84%). **R_f** 0.32 (40:60 EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.42-4.36 (m, 2H), 4.19 (dt, J = 6.4, 9.1 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 68.3, 64.9, 32.4, 25.8, 18.3, -4.6, -5.1; **IR** (film) ν_{\max} 2934, 2861, 1784, 1468, 1359, 1261, 1158, 1024; **HRMS** calcd for C₁₀H₂₀NaO₃Si⁺ (M+Na⁺) 239.1079, found 239.1069 (-1.97 ppm).



2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-1-ol 171: The procedure to afford the lactol **145** was followed using lactone **170** (2.8 g, 13 mmol), 1.5 M solution of DiBAL-H in toluene (10.4 mL, 15.6 mmol), in CH₂Cl₂ (130 mL). The resulting liquid was purified flash chromatography (40:60 EtOAc:hexanes) to afford a 1.6:1 inseparable anomeric mixture of **171** (2.4 g, 85%). **R_f** 0.31 (50:50 EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (dd, J = 4.1, 8.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 3.7, 6.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 1.6, 5.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (td, J = 3.8, 8.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 103.4, 97.5, 76.9, 72.4, 67.4, 65.0, 34.0, 33.0, 26.0, 25.9, 25.8, 18.2, -4.49, -4.57, -4.61, -4.8; **IR** (film) ν_{\max} 3413, 2940, 2858, 1468, 1361, 1255, 1124, 1055, 838, 778; **HRMS** calcd for C₁₀H₂₁O₂Si⁺ (M-H₂O+H⁺) 201.1305, found 201.1306 (+0.5 ppm).



(±)-1-((1'*R*,2'*S*)-2'-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-1'-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **172a**: The representative procedure 4 was followed using lactol **171** (0.050 g, 0.23 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.20 mL, 0.41 mmol), 2.0 M solution of silylated thymine in CH₂Cl₂ (0.34 mL, 0.69 mmol) in CH₂Cl₂ (2.3 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **172a** as a single diastereoisomer. The resulting colorless solid was purified flash chromatography (40:60 EtOAc:hexanes) to afford **172a** (0.066 g, 88%). *R_f* 0.33 (50:50 EtOAc:hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 5.8, 7.9, 10.4 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.98 (tdd, *J* = 2.0, 5.7, 13.1 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.3; 150.8; 138.2; 108.7; 87.7; 71.0; 53.5; 37.3, 35.0, 25.6, 17.8, 12.5, -5.3; IR (film) ν_{max} 3201, 3043, 2940, 2861, 1699, 1468, 1263, 1120, 1080, 930; HRMS calcd C₁₅H₂₇N₂O₄Si⁺ for (M+H⁺) 327.1735, found 327.1732 (-0.52 ppm).

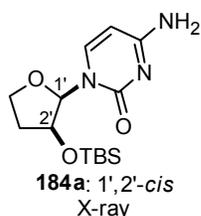
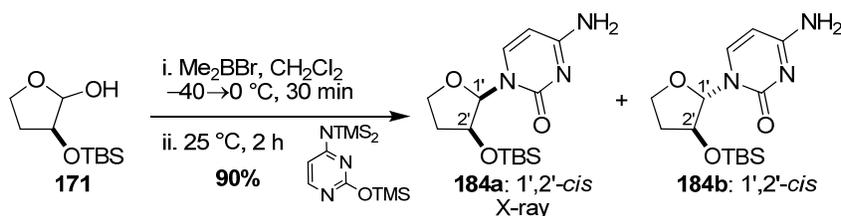


(±)-5-Methyl-1-(2'-methyltetrahydrofuran-1'-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **174**: The representative procedure 4 was followed using 2-methyltetrahydrofuran-1-ol^{ix} **173** (0.050 g, 0.49 mmol), 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.44 mL, 0.88 mmol), 2.0 M solution of silylated thymine in CH₂Cl₂ (0.74 mL, 1.47 mmol) in CH₂Cl₂ (4.9 mL). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in 1:1 ratio. The resulting colorless solid was purified flash chromatography (40:60 EtOAc:hexanes) to afford an inseparable mixture of **174** (0.100 g, 98%) as a 3:1 anomeric mixture. *mp* = 128.4 °C; *R_f* 0.17 (30:70 EtOAc:hexanes); IR (film) ν_{max}

3171, 2970, 2265, 2119, 1687, 1474, 1263, 109; **HRMS** calcd for $C_{10}H_{15}N_2O_3^+$ ($M+H^+$) 211.1077, found 211.1078 (+0.2 ppm).

Major Product^x: **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 150.6, 135.3, 110.6, 92.3, 69.1, 40.5, 32.3, 16.5, 12.8.

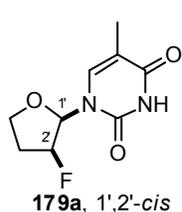
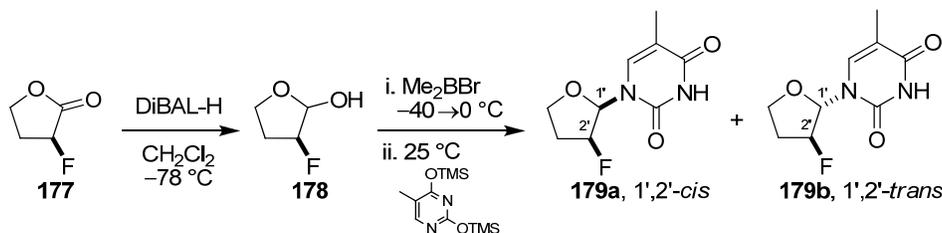
Minor Product: **1H NMR** (500 MHz) δ 8.77 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.28 (dt, $J = 3.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 6.5, 9.2$ Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 150.6, 136.1, 110.0, 88.4, 69.1, 38.3, 32.3, 13.4, 12.9.



(±)-4-Amino-1-((1'*R*,2'*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-1-yl)pyrimidin-2(1*H*)-one

(184a): The representative procedure 4 was followed using the lactol **171** (0.085 g, 0.39 mmol), 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.35 mL, 0.70 mmol) and 2.0 M solution of silylated cytosine in CH_2Cl_2 (0.58 mL, 1.17 mmol) in CH_2Cl_2 (3.9 mL). 1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated **184a** as a single diastereoisomer. The resulting colorless solid was purified by flash chromatography (2:98 $MeOH:CH_2Cl_2$) to afford **184a** (0.109 g, 90%). Slow evaporation of a solution $Et_2O/CHCl_3$ (1:1) containing **184a** afforded a suitable crystal for X ray analysis. **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 5.6, 7.6, 11.1$ Hz, 1H), 4.07 (dt, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 5.4, 13.2$ Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.11 (s, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 155.9, 143.6, 92.2, 89.0, 70.7, 67.4, 35.2, 25.8, 17.9, $-5.1, -5.2$; **IR** (film) ν_{max}

3317, 3158, 2957, 2866, 2093, 1917, 1649, 1497; **HRMS** calcd for $C_{14}H_{27}N_3O_3Si^+$ ($M+H^+$) 312.1743, found 312.1735 (-2.4 ppm)

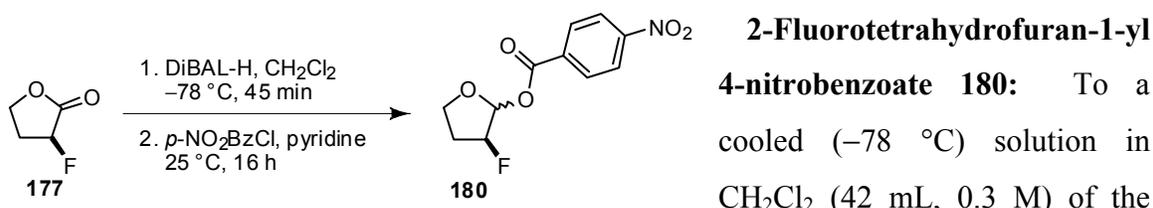


(±)-1-((1'R,2'S)-2-Fluorotetrahydrofuran-1-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione 179a: To a cooled (-78 °C) solution of 2-

fluorodihydrofuran-1(2H)-one^{xi} **177** (0.050 g, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (1.6 mL, 0.3 M) was added dropwise 1.0 M solution of DiBAL-H in hexanes (0.5 mL, 0.5 mmol). The reaction mixture was stirred 45 min before addition of saturated aqueous solution of Rochelle's salt and the reaction mixture was allowed to stir at 25 °C for 2 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3X). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the volatile lactol **178**. Immediately, to a cooled (-40 °C) solution of **178** in CH_2Cl_2 (2 mL, 0.25 M) was added a 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.6 mL, 1.9 mmol). The reaction mixture was allowed to warm at 0 °C for 16 h before addition a 2.0 M solution of silylated thymine in CH_2Cl_2 (1.2 mL, 2.4 mmol) and stirred for 16 h at room temperature before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. 1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 10:1 (**179a**:**179b**; 1,2-*cis*:1,2-*trans*) ratio. The resulting colorless solid was purified flash chromatography (80:20 EtOAc:hexanes) to afford an inseparable mixture of **179a** and **179b** as a colorless solid (0.043 g, 41%). **mp** = 197.4 °C; **R_f** 0.26 (90:10 EtOAc:hexanes); **IR** (film) ν_{max} 3189, 3043, 1691, 1462, 1280, 1115, 1085; **HRMS** calcd for $C_9H_{11}FN_2O_3^+$ ($M+H^+$) 214.0754, found 215.0824 (-1.0 ppm) and calcd for $C_9H_{11}FN_2NaO_3^+$ ($M+Na^+$) 237.0651, found 237.0644 (-0.55 ppm).

179a (1',2'-*cis*): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (bs, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.03 (dd, $J = 2.4, 20.4$ Hz, 1H), 5.28 (td, $J = 3.3, 53.6$ Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.15 (dt, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.93 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 164.4, 150.8, 136.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 109.9, 91.4 (d, $J = 187.3$ Hz), 86.9 (d, $J = 15.6$ Hz), 67.4, 32.5 (d, $J = 20.7$ Hz), 12.5.

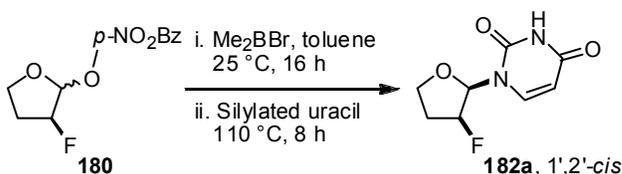
179b (1',2'-*trans*): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (bs, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 4.3, 51.4$ Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.96 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 135.1, 131.2, 123.6, 110.7, 96.1 (d, $J = 181.4$ Hz), 91.9 (d, $J = 36.5$ Hz), 69.6, 30.8 (d, $J = 21.1$ Hz), 12.3.



To a cooled (-78°C) solution in CH_2Cl_2 (42 mL, 0.3 M) of the known lactone⁸ **177** (1.3 g, 12.5 mmol) was added 1.0 M solution DiBAL-H in hexanes (13.8 mL, 13.8 mmol) and stirred 45 min before addition of saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The reaction mixture was allowed to warm at 25°C and stirred for 2 h before the layers were separated. The aqueous layer was extracted (3x) with EtOAc, and the combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and carefully concentrated *in vacuo* to afford the volatile lactol. To a solution of the liquid in pyridine (31 mL, 0.4 M) was added 4-nitrobenzoylchloride (7 g, 38 mmol) and stirred 16 h at 25°C before being concentrated *in vacuo*. The colorless solid was purified by flash chromatography (20:80 EtOAc:hexanes) to afford the desired product **180** (1.6 g, 48%). Spectroscopic analysis was done on a mixture 10:1. **IR** (film) ν_{max} 3118, 3004, 2910, 1733, 1528, 1360, 1286, 1112, 1085; **HRMS** : molecule is not detected.

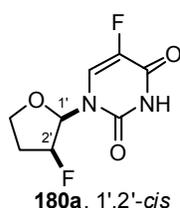
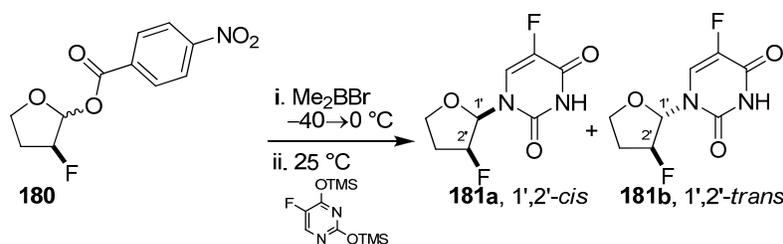
Major product: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 4.1, 51.5$ Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 150.9, 134.9, 131.0, 123.7, 100.9 (d, $J = 34.8$ Hz), 95.5 (d, $J = 2.2$ Hz), 94.0, 68.7, 29.9 (d, $J = 20.9$ Hz).

Minor product: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 2.6, 3.7$ Hz, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.3, 14.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.1, 14.5$ Hz, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 150.9, 135.2, 131.0, 123.7, 96.1 (d, $J = 16.4$ Hz), 95.5 (d, $J = 2.2$ Hz), 94.0, 68.7, 29.4 (d, $J = 20.9$ Hz).



Representative procedure 5: N-glycosylation of C-2 fluoro derivative: (\pm)-(1',2'-cis)-1-(2'-Fluorotetrahydrofuran-1'-

yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione 182a: To a solution of **180** (0.030 g, 0.12 mmol) in toluene (1.2 mL, 0.1 M) was added 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.1 mL, 0.21 mmol). The reaction mixture was maintained at 25 °C for 16 h before 2.0 M solution of silylated uracil in CH_2Cl_2 (0.16 mL, 0.36 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 110 °C for 8 h before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in 20:1 (**182a:182b**; 1',2'-cis:1',2'-trans) ratio. The oily residue was purified by flash chromatography (35:65 EtOAc: CH_2Cl_2) to afford the desired product **182a** (0.013 g, 56%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.1, 8.1$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 2.5, 20.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.30 (td, $J = 3.2, 53.1$ Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.16 (dt, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.45-2.24 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 150.5, 140.6, 140.6, 101.8, 91.0 (d, $J = 187.6$ Hz), 87.0 (d, $J = 15.6$ Hz), 67.4, 32.4 (d, $J = 20.8$ Hz); **IR** (film) ν_{max} 3195, 3049, 1687, 1462, 1280, 1121; **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 201.0670, found 201.0670 (-0.40 ppm), calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{NaO}_3^+$ ($\text{M}-\text{Na}^+$) 223.0489, found 223.0490 (+0.63 ppm).



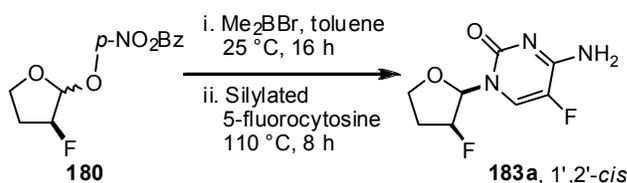
(±)-5-Fluoro-1-((1',2'-*cis*)-2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl)pyrimidine-

2,4(1*H*,3*H*)-dione **181a**: The representative procedure 5 was followed

using **180** (0.100 g, 0.96 mmol) with 2.0 M solution of Me₂BBr in

CH₂Cl₂ (0.9 mL, 1.7 mmol) and 2.0 M solution of silylated 5-fluorouracil

(1.4 mL, 2.88 mmol) in CH₂Cl₂ (9.6 mL) to afford the desired product **180a** (0.041 g, 48%). ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 20:1 (**180a**:**180b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) ratio. NMR data obtained correlate with those previously reported.^{xii}



(±)-(1',2'-*cis*)-4-Amino-5-fluoro-1-

(2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl)pyrimidin-2(1*H*)-one **183a**: The

representative procedure 5 was

followed using **180** (0.030 g, 0.12 mmol) with 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.11

mL, 0.22 mmol) and 2.0 M solution of 5-fluorocytosine in CH₂Cl₂ (0.18 mL, 0.36 mmol)

in toluene (1.2 mL) to afford (0.012 g, 48%) the desired nucleoside **183a**. ¹H NMR

spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 20:1

(**183a**:**183b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) ratio. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, *J* = 6.6

Hz, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.3, 16.5 Hz, 1H), 4.14 (dt,

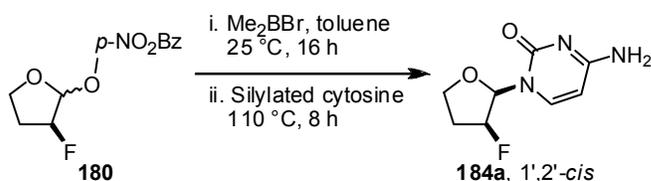
J = 3.3, 8.3 Hz, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ 160.0,

155.2, 137.9 (d, *J* = 239.7 Hz), 127.8 (d, *J* = 32.4 Hz), 93.1 (d, *J* = 185.1 Hz), 89.4 (d, *J* =

15.8 Hz), 68.7, 33.8 (d, *J* = 2.6 Hz); IR (film) ν_{max} 3323, 3177, 1687, 1608, 1511, 1407,

1340, 1280, 1115; HRMS calcd for C₈H₁₀F₂N₃O₂⁺ (M-H⁺) 218.0736, found 218.0726

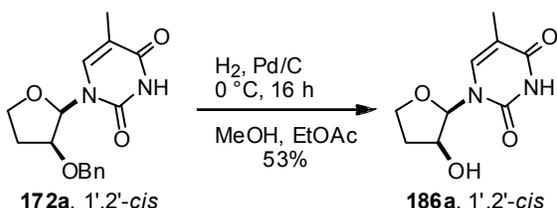
(-4.0 ppm), calcd for C₈H₉F₂N₃NaO₂⁺ (M-Na⁺) 240.0555, found 240.0546 (+3.9 ppm).



(±)-4-Amino-1-((1'*R*,2'*S*)-2'-
fluorotetrahydrofuran-1'-
yl)pyrimidin-2(1*H*)-one **184a**: The
representative procedure 5 was

followed using **180** (0.030 g, 0.12 mmol), using 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.11 mL, 0.22 mmol) and 2.0 M solution of silylated cytosine in CH₂Cl₂ (0.18 mL, 0.36 mmol) as the silylated base instead to afford (0.009 g, 39%) the desired nucleoside. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 20:1 (1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) ratio. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 2.8, 19.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.14 (dt, *J* = 3.0, 8.3 Hz, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 167.8, 158.1, 143.1, 95.3, 92.5 (d, *J* = 185.6 Hz), 89.3 (d, *J* = 15.5 Hz), 68.4, 33.3 (d, *J* = 20.8 Hz); IR (film) ν_{max} 3329, 3177, 2989, 1646, 1490, 1292, 1115, 1061; HRMS calcd for C₈H₁₁FN₃O₂⁺ (M+H⁺) 200.0830, found 200.0824 (−3.0 ppm), calcd for C₈H₁₀FN₃NaO₂⁺ (M+Na⁺) 222.0649, found 222.0642 (−3.2 ppm).

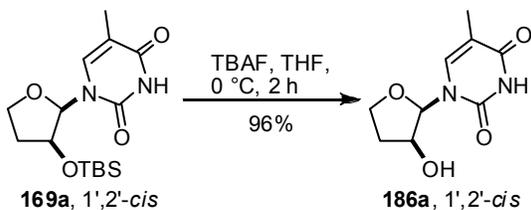
2.2. Proof of structures



(±)-1-((1'*R*,2'*S*)-2'-
Hydroxytetrahydrofuran-1'-yl)-5-
methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

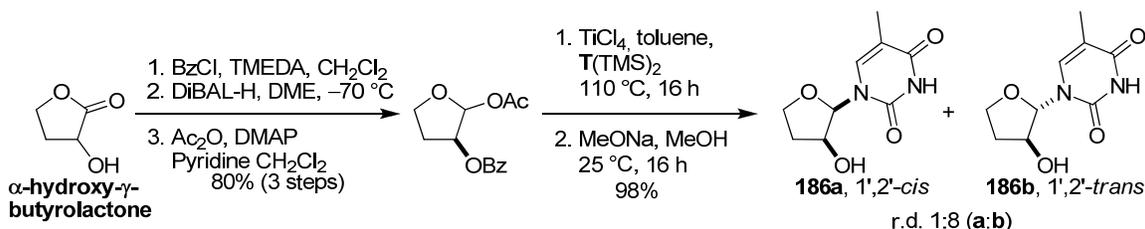
186a: To a solution of nucleoside **172a** (0.055 g, 0.18 mmol) in methanol / EtOAc (1:40 ; 5 mL, 0.04 M) was added 10% Pd/C (0.055 g, 10% wt). The reaction mixture was purged with hydrogen three times and the reaction was performed with a balloon of hydrogen. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through a celite plug, rinsed thoroughly with methanol and concentrated *in vacuo*. The resulting colorless solid was purified by flash chromatography (80:20 EtOAc:CH₂Cl₂) to afford **186a** as a colorless solid (0.020 g, 53%). mp = 227.9 °C. R_f 0.28 (EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 6.4, 8.2, 9.4 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 3.3, 8.2 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ

165.6, 151.2, 138.6, 108.4, 88.7, 70.5, 67.8, 33.4, 12.5; **IR** (film) ν_{\max} 3396, 3199, 3019, 2891, 1692, 1475, 1275, 1080; **HRMS** calcd for $C_9H_{13}N_2O_4^+$ ($M+H^+$) 213.0870, found 213.0872 (+0.99 ppm).



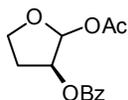
(±)-1-((1'*R*,2'*S*)-2'-Hydroxytetrahydrofuran-1'-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **186a:**

To a solution of nucleoside **169a** (0.080 g, 0.24 mmol) in THF (2.5 mL, 0.1 M) was added 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (0.343 mL, 0.34 mmol). After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was directly purified by flash chromatography (80:20 EtOAc:CH₂Cl₂) to afford **186a** as a colorless solid (0.050 g, 96%). ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude mixture indicated formation of **186a** as a single diastereomer. ¹H NMR and ¹³C NMR data correlate with those obtained for the product isolated after debenzoylation of **172a**.



1-Oxotetrahydrofuran-2-yl benzoate: To a cooled (−78 °C) solution of α-hydroxy-γ-butyrolactone (0.500 g, 4.89 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL, 0.12 M) was added tetramethylethylenediamine (0.240 mL, 2.93 mmol) and benzoyl chloride (0.62 mL, 5.4 mmol).^{xiii} After 30 min, addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and the reaction mixture was warmed at room temperature before the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) using EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting liquid was purified by flash chromatography (25:75 EtOAc:hexanes) to afford the benzoate adduct (1.00 g, 98%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.64 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H),

4.51 (dt, $J = 2.3, 9.1$ Hz, 1H), 4.35 (dt, $J = 6.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 165.5, 133.8, 130.0, 128.8, 128.6, 68.2, 65.2, 29.1; IR (film) ν_{max} 3074, 2995, 2916, 1790, 1723, 1267, 1182, 1115; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 206.0579, found 207.0646 (-2.6 ppm).

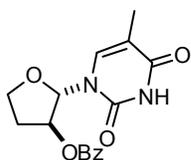


1-Acetyltetrahydrofuran-2-yl benzoate: To a cooled (-78 °C) solution of 1-oxotetrahydrofuran-2-yl benzoate (0.080 g, 0.39 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (1.5 mL, 0.27 M) was slowly added (0.1 mL each 5 min) 1.0 M solution of DiBAL-H in hexanes (0.5 mL, 0.5 mmol).^{xiv,xv} The reaction mixture was stirred at -70 °C for 90 min, before addition of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The reaction mixture was stirred for 2 h at ambient temperature, the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X EtOAc). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting yellowish oil was purified by using flash chromatography (25:75 EtOAc:hexanes) to afford the lactol as a liquid (0.066 g, 82%). To a solution of this lactol (0.10 g, 0.480 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL, 0.12 M) was added pyridine (0.270 mL, 3.36 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.410 g, 3.36 mmol) and acetic anhydride (0.442 mL, 3.36 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 h before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted (3X EtOAc). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting yellowish oil was purified by flash chromatography (25:75 EtOAc:hexanes) to afford an inseparable mixture as a liquid (0.130 g, 100%). IR (film) ν_{max} 2988, 2903, 1749, 1722, 1274, 1231, 1115; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_5^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 273.7389, found 273.0734 (+0.26 ppm).

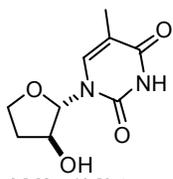
(1,2-*trans*): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.46 (dd, $J = 1.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.41 (dt, $J = 4.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 165.8, 133.6, 129.9, 128.6, 99.9, 77.8, 68.4, 29.9, 21.3.

(1,2-*cis*): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04-8.02 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H),

2.29-2.23 (m, 1H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 165.9, 133.5, 129.8, 129.5, 128.6, 94.5, 73.0, 66.6, 27.9, 21.2.



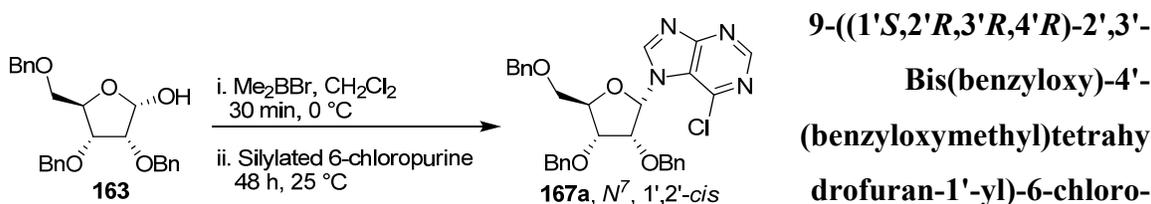
(±)-(1'S,2'S)-1'-(5-Methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-2'-yl benzoate: To a solution of 1-acetoxytetrahydrofuran-2-yl benzoate (0.060 g, 0.24 mmol) in toluene (2 mL, 0.25 M) was added 2.0 M solution of silylated thymine in toluene (1 mL, 0.96 mmol) followed by 1.0 M solution of titanium tetrachloride in CH_2Cl_2 (1 mL, 0.96 mmol). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 16 h before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate at room temperature. The layer were separated and the aqueous layer was extracted (3x) with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 1:7 (1,2-*cis*:1,2-*trans*) ratio. The resulting colorless solid was purified by flash chromatography (15:85 EtOAc: CH_2Cl_2) to afford a colorless solid (0.075 g, 99%) as an inseparable mixture. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.61 (td, $J = 2.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.41 (dt, $J = 3.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J = 7.0, 8.9$ Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 163.7, 136.0, 133.7, 130.0, 129.4, 128.6, 111.1, 92.2, 78.1, 69.4, 31.2, 12.8. IR (film) ν_{max} 3289, 3055, 2927, 1690, 1468, 1258, 1111; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 317.1132, found 317.1133 (+0.17 ppm) and $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na O}_5^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 339.0951, found 339.0953 (+0.37 ppm).



(±)-1-((1'S,2'S)-2'-Hydroxytetrahydrofuran-1'-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione 186b: To a solution of (±)-(1'S,2'S)-1'-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-2'-yl benzoate (0.030 g, 0.09 mmol) in methanol (0.6 mL, 0.1 M) was added a 1.0 M solution of sodium methanoate in methanol (0.37 mL, 0.17 mmol) and stirred at room temperature for 16 h before addition of amberlite IR 120H acidic resin. After 20 min, the solution was filtered and concentrated *in vacuo*. ^1H

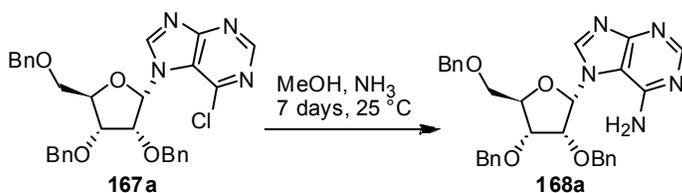
NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated a pair of diastereomers in a 1:8 (**186a**:**186b** 1,2-*cis*:1,2-*trans*) ratio. The resulting colorless solid was purified by flash chromatography (90:10 EtOAc:CH₂Cl₂) to afford **186b** (0.020 g, 100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 151.2, 134.6, 110.8, 94.4, 76.5, 70.3, 31.4, 12.8; IR (film) ν_{max} 3390, 3189, 3043, 1691, 1471, 1263, 1088, 906, 758.

2.3. Purine series



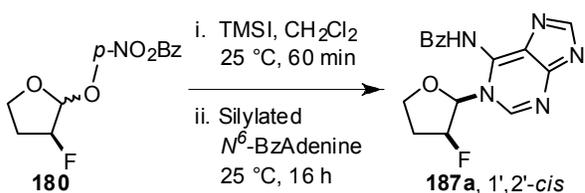
9H-purine 167a: To a cooled (−40 °C) solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose **163** (0.300 g, 0.71 mmol) was added 2.0 M solution of Me₂BBr in CH₂Cl₂ (0.105 mL, 1.3 mmol). The reaction was allowed to warm up at 0 °C for 30 min before addition of 2.0 M solution of silylated 6-chloropurine in CH₂Cl₂ (1.1 mL, 2.14 mmol) and stirred at 25 °C for 48 h. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with EtOAc. The combined organic layers were dried on anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 20:1 (**167a**:**167b**; 1,2-*cis*:1,2-*trans*). The oily residue was purified by flash chromatography (40:60->90:10 EtOAc/hexanes) to afford the *N*⁷ nucleoside **167a** (0.298 g, 75%). [α]_D²⁵ −10.0 (*c* 0.49); *R*_f 0.48 (70% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 12H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56-4.42 (m, 6H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 2.2, 10.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.2; 152.2, 150.6, 142.4, 137.7, 137.2, 136.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 122.2, 119.2, 85.3, 83.2, 78.0, 77.4, 74.1, 73.8, 73.4, 69.8; IR

(film) ν_{\max} 3360(bs), 3062, 3031, 2916, 2861, 1594, 1538, 1452, 1382, 1255, 1210, 1091;
HRMS calcd for $C_{31}H_{30}ClN_4O_4^+$ (M-H⁺) 557.1950, found 557.1930 (−3.6 ppm).



**9-((1'S,2'R,3'R,4'R)-2',3'-
 Bis(benzyloxy)-4'-
 (benzyloxymethyl)tetrahydrofu-
 ran-1'-yl)-9H-purin-6-amine**

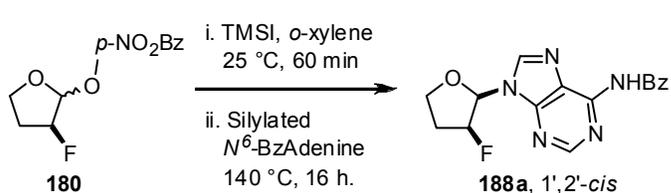
168a: To a solution of **167a** (298 mg, 0.53 mmol) in 7 N methanol/ammoniac solution (3 mL, 0.2 M) was stirred at 25 °C for 7 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the oily residue was purified by flash chromatography (40:60->90:10 EtOAc/hexanes) to afford the *N*⁷ purine **168a** (0.163 g, 56%). $[\alpha]_D^{25}$ −3.7 (*c* 0.49); **R_f** 0.20 (70:30 EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 9H), 6.99 (td, *J* = 7.1, 24.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.2, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 3.3, 10.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 3.2, 10.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 156.7, 151.8, 147.2, 137.7, 137.3, 136.6, 128.64, 128.58, 128.55, 128.3, 128.2, 128.04, 128.03, 127.96, 127.94, 127.7, 112.5, 85.9, 82.6, 77.4, 77.1, 73.7, 73.6, 73.2, 69.6, 54.0; **IR** (film) ν_{\max} 3031, 2940, 2861, 1611, 1557, 1475, 1392, 1216, 1111; **HRMS** calcd for $C_{31}H_{32}N_5O_4^+$ (M-H⁺) 538.2449, found 538.2451 (+3.7 ppm).



***N*-((1-(2'-Fluorotetrahydrofuran-1'-yl)-
 1H-purin-6-yl)benzamide 187a:** To a solution of **180** (0.030 g, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL, 0.1 M) was added a 3.0

M solution of iodotrimethylsilane in CH₂Cl₂ (0.06 mL, 0.18 mmol). The reaction mixture was stirred 60 min at 25 °C before 2.0 M solution of silylated 6-benzoyladenine in CH₂Cl₂ (0.18 mL, 0.36 mmol) was added and stirred a further 16 h. A saturated solution of sodium bicarbonate was added and the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) using CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. **¹H NMR** spectroscopic

analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 20:1 ratio (**187a:187b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*). The colorless powder was purified flash chromatography (2:98 MeOH/CH₂Cl₂) to afford the *N*^l regioisomer nucleoside **187a** (0.017 g, 39%). ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.8, 18.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.7, 16.2 Hz, 1H), 4.39 (dt, *J* = 3.5, 7.9 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 177.2, 160.1, 150.9, 145.3, 144.1, 139.8, 134.2, 131.7, 130.3, 116.8, 93.1 (d, *J* = 150.6 Hz), 92.1 (d, *J* = 21.6 Hz), 70.6, 34.9 (d, *J* = 21.1 Hz); IR (film) ν_{max} 3220, 3104, 2970, 2891, 1637, 1496, 1423, 1311, 1288, 1094; HRMS calcd for C₁₆H₁₅FN₅O₂⁺ (M+H⁺) 328.1204, found 328.1214 (+2.9 ppm), calcd for C₁₆H₁₄FN₅NaO₂⁺ (M+Na⁺) 350.1024, found 350.1033 (+2.7 ppm).



***N*-(9-(3-Fluorotetrahydrofuran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)benzamide**

188a: To a solution of **180** (0.030 g, 0.12 mmol) in *o*-xylene (1.2 mL,

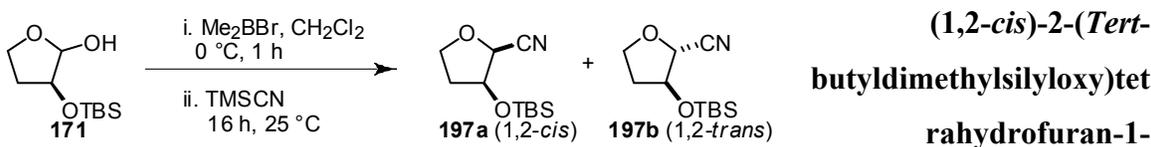
0.1 M) was added 3.0 M solution of iodotrimethylsilane in CH₂Cl₂ (0.06 mL, 0.36 mmol). The reaction mixture was stirred 60 min at 25 °C before 2.0 M solution of silylated 6-benzoyladenine in *o*-xylene (0.18 mL, 0.36 mmol) was added and stirred 16 h at 140 °C. The reaction mixture was cooled at room temperature and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 3:1 ratio (**188a:188b**; 1',2'-*cis*:1',2'-*trans*) of the *N*⁹-regioisomer. The colorless powder was purified by flash chromatography (1:99->4:96 MeOH/CH₂Cl₂) to afford the *N*⁹-regioisomer nucleoside **188a** (0.033 g, 75%) with *N*^l-regioisomer **187a** (0.004 g, 9%). Slow evaporation of a solution in EtOAc/hexanes of **188b** afford a suitable crystal for X ray analysis.

188a (1',2'-*cis*, N^9): R_f 0.33 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.44 (dd, $J = 2.9, 20.0$ Hz, 1H), 5.37 (td, $J = 2.8, 53.3$ Hz, 1H), 4.44 (dt, $J = 6.8, 9.0$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J = 3.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 153.0, 152.9, 151.7, 149.5, 142.3, 142.3, 142.3, 133.8, 133.0, 132.9, 129.0, 128.0, 122.7, 91.0 (d, $J = 188.7$ Hz), 85.5 (d, $J = 16.4$ Hz), 67.1, 32.5 (d, $J = 20.8$ Hz); **IR** (film) ν_{max} 3250, 2982, 2897, 1696, 1610, 1578, 1517, 1452, 1249, 1070; **HRMS** calcd for C₁₆H₁₅FN₅O₂⁺ (M+H⁺) 328.1204, found 328.1201 (-1.0 ppm).

188b (1',2'-*trans*, N^9): R_f 0.27 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 4.6, 51.6$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J = 3.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.35 (dt, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.65-2.38 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 153.0, 151.2, 149.7, 141.3, 133.6, 133.0, 129.1, 128.0, 123.9, 95.7 (d, $J = 182.5$ Hz), 90.6 (d, $J = 35.9$ Hz), 69.6, 31.4 (d, $J = 21.2$); **IR** (film) ν_{max} 3250, 3089, 2988, 2958, 2897, 1696, 1610, 1580, 1512, 1453, 1250, 1076, 796, 714, 644; **HRMS** calcd for C₁₆H₁₅FN₅O₂⁺ (M-H⁺) 328.1204, found 328.1198 (-1.2 ppm).

3. C-Alkylation of lactol activated by Me₂BBr

3.1. Trimethylsilylcyanoide series



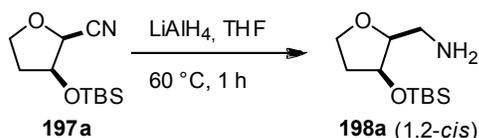
carbonitrile 197a: To a cooled (0 °C) solution of the lactol **171** (0.030 g, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 mL, 0.1 M) was added 2.0 M solution of Me₂BBr (0.15 mL, 0.25 mmol). The reaction was stirred 1 h at 0 °C before trimethylsilylcyanoide (0.055 mL, 0.41 mmol) was added and stirred a further 16 h at room temperature followed by addition of Amberlite 900 OH basic resin and stirred 20 min before being filtered and concentrated *in vacuo*. $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation a

pair of diastereomers in a 3:1 ratio (1,2-*cis*:1,2-*trans*). The oily residue was purified by flash chromatography (5:95->20:80 EtOAc/hexanes) to afford the desired cyanohydrine **197a** (0.024 g, 77%).

197a (1,2-*cis*): R_f 0.46 (30% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 5.2, 10.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 8.1, 15.8$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J = 4.8, 8.2$ Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 0.93 (s, 1H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 116.5, 72.9, 72.6, 68.0, 34.8, 25.8, 18.2, -4.7, -4.8; **IR** (film) ν_{max} 2952, 2861, 2247, 1468, 1255, 1140, 1061, 933, 842, 787; **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 228.1414, found 228.1418 (+1.9 ppm), calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 250.1234, found 250.1239 (+2.1 ppm).

197b (1,2-*trans*): R_f 0.38 (30% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.68-4.66 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.11-4.08 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 117.8, 77.4, 68.6, 35.4, 25.8, 18.0, -4.74, -4.78; **IR** (film) ν_{max} 2958, 2855, 1249, 1125, 1070; **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 250.1234, found 250.1241 (+2.7 ppm).

3.1.1. Proof of structures



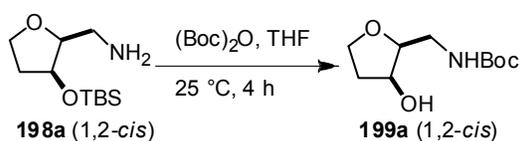
(3-(*Tert*-

butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-

yl)methanamine **198a**: To a solution of the

cyanohydrine **197a** (0.036 g, 0.16 mmol) in THF (1 mL, 0.17 M) was added a 1.0 M solution of LiAlH_4 in THF (0.6 mL, 0.63 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for 60 min.^{xvi} The reaction was cooled at room temperature before slow addition of 7 N ammonium hydroxide solution (1 mL) with EtOAc (1 mL). The heterogeneous mixture was filtered using celite and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by flash chromatography (20:80 MeOH/ CH_2Cl_2) to afford the amine **198a** (0.025 g, 68%). R_f 0.26 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.09-4.06 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 3H), 1.84-1.78 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 87.3, 74.4, 67.0, 44.1, 36.0, 25.9, 18.1, -4.5, -4.6; **IR** (film) ν_{max} 3378, 2946, 2857, 1474, 1255, 1116,

1056, 835, 776; **HRMS** calcd for $C_{11}H_{26}NO_2Si^+$ ($M+H^+$) 232.1727, found 232.1720 (−3.0 ppm).



Tert-butyl(2-(tert-butyl(dimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-1-yl)methylcarbamate 199a: To a solution of

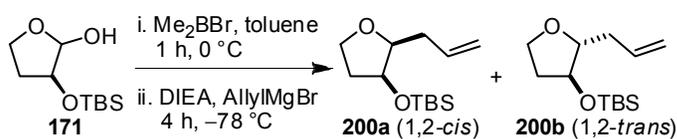
the amine **198a** (0.060 g, 0.26 mmol) in THF (2.6 mL, 0.1 M) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (0.9 mL, 0.39 mmol) and the reaction was stirred 4 h at room temperature.^{xvii}

The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purification of the oily residue by flash chromatography (50:50-→70:30 EtOAc/hexanes) afforded the alcohol **199a** (0.034 g, 61%). Slow evaporation of **199a** in EtOAc/hexanes afforded a suitable crystal for X ray analysis.

R_f 0.54 (80% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (bs, 1H), 4.26 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 2H), 4.07 (dd, $J = 8.0, 16.1\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (dt, $J = 3.7, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 82.9, 80.5, 70.9, 66.7, 39.1, 34.6, 28.4;

IR (film) ν_{max} 3346, 2978, 2883, 1683, 1531, 1283, 1171, 1073; **HRMS** calcd for $C_{10}H_{19}NNaO_4^+$ ($M+H^+$) 240.1206, found 240.1205 (−0.46 ppm).

3.2. C-Allylation induced by Me_2BBr



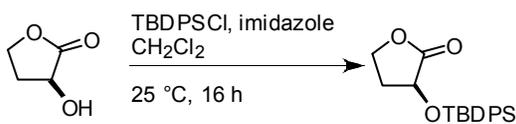
Representative procedure 7.
C-allylation on bromo ether:
(1,2-cis)-(1-

Allyltetrahydrofuran-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane 200a: To a cooled (0 °C) solution of the acetal **171** (0.050 g, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL, 0.1 M) was added 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.2 mL, 0.41 mmol). The reaction mixture was stirred 1 h before being cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and addition of *i*- Pr_2EtN (0.12 mL, 0.68 mmol) followed by dropwise addition of 1.0 M allylmagnesium bromide solution in Et_2O (0.7 mL, 0.69 mmol). The reaction mixture was stirred 4 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before addition of saturated aqueous solution of ammonium chloride and then warmed at room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) using EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and

concentrated *in vacuo*. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 11:1 ratio (**200a**:**200b**; 1,2-*cis*:1,2-*trans*). The residue was purified by flash chromatography (10:90- \rightarrow 50:50 EtOAc/hexanes) to afford the allylated product **200a** (0.048 g, 88%) as an inseparable mixture. R_f 0.54 (50% EtOAc/hexanes); **IR** (film) ν_{max} 2952, 2934, 2867, 1474, 1255, 1054; **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 243.1774 and for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 265.1594, found 243.1776 (+0.66 ppm) and 265.1596 (+0.91 ppm).

200a (1,2-*cis*): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (tdd, $J = 6.9, 10.2, 17.1$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J = 1.6, 3.4, 17.2$ Hz, 1H), 5.05 (tdd, $J = 1.1, 2.1, 10.3$ Hz, 1H), 4.25 (ddd, $J = 2.1, 3.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.1, 15.5$ Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 4.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 3.6, 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.08 (dtd, $J = 5.2, 8.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 116.5, 82.8, 72.9, 66.1, 36.2, 34.2, 25.9, 18.2, -4.4, -4.8.

200b (1,2-*trans*): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (tdd, $J = 6.9, 10.2, 17.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 1.6, 3.4$ Hz, 1H), 5.08 (qd, $J = 1.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.25 (ddd, $J = 2.1, 3.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07-0.05 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.9, 117.1, 85.4, 75.9, 66.8, 38.1, 35.4, 25.9, 18.2, -4.4, -4.6.



2-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)dihydrofuran-

1(2H)-one: To a solution of α -hydroxy- γ -butyrolactone (1.0 g, 9.8 mmol) in CH_2Cl_2 (98

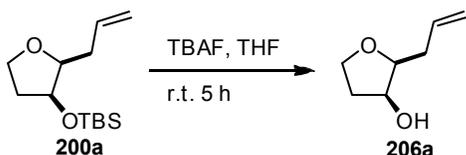
mL, 0.1 M) was added imidazole (1.5 g, 22 mmol) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (2.8 mL, 10.8 mmol). The reaction mixture was stirred at $25\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h before saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted (3 \times) using EtOAc. Combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting oily residue was purified by flash chromatography (5- \rightarrow 15:85 EtOAc/hexanes) to afford (3.31 g, 99%) the desired lactone. R_f 0.23 (10% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (500 MHz,

product in an inseparable mixture. R_f 0.50 (30:70 EtOAc/hexanes); **IR** (film) ν_{\max} 3068, 2946, 2858, 1729, 1428, 1111, 1054; **HRMS** calcd for $C_{23}H_{30}NaO_2Si^+$ ($M+Na^+$) 389.1907, found 389.1912 (+1.3 ppm).

205a (1,2-*cis*): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.68 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 4.0$, 8.1 Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.57-2.41 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 136.1, 136.02, 136.00, 134.4, 133.6, 129.9, 129.8, 127.8, 127.7, 116.5, 82.5, 74.2, 65.9, 35.4, 34.4, 27.1, 19.5.

205b (1,2-*trans*): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.68 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 5.66-5.68 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 3H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 136.0, 135.9, 134.6, 134.0, 133.9, 129.8, 127.8, 116.9, 86.0, 76.8, 67.0, 44.8, 35.3, 27.0, 19.2, 14.3.

3.2.1. Proof of structures



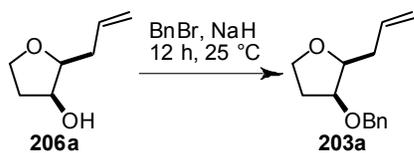
(1,2-*cis*)-1-Allyltetrahydrofuran-2-ol **206a**:

To a solution of **200a** (0.070 g, 0.29 mmol) in THF (2.9 mL, 0.1 M) was added 1.0 M THF tetrabutylammonium fluoride solution (0.4 mL, 0.44 mmol). After stirring for 5 h at 25 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash chromatography (80:20 EtOAc:CH₂Cl₂) to afford (0.029 g, 78%) the volatile alcohol **206a** in an inseparable mixture. R_f 0.09 (30:70 EtOAc/hexanes); **IR** (film) ν_{\max} 3408, 2922, 1654, 1438, 1067; **HRMS** calcd for $C_7H_{12}NaO_2^+$ ($M+Na^+$) 151.0730, found 157.0726 (+2.6 ppm).

206a: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93-5.80 (m, 1H), 5.18 (dd, $J = 1.3$, 17.2 Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 4.05 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.66 (dt, $J = 3.2$, 7.0 Hz, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.34-2.10 (m, 2H), 1.65 (bs, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 135.0, 117.2, 82.3, 72.6, 66.0, 35.7, 33.7.

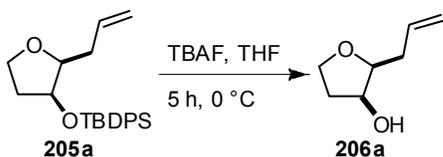
206b: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93-5.80 (m, 1H) 5.20-5.13 (m, 2H) 4.11 (td, $J = 3.1$ Hz, 6.4 Hz, 1H) 3.97-3.90 (m, 2H) 3.79-3.64 (m, 2H) 2.34-2.10 (m, 2H) 1.86 (tdd,

$J = 3.5, 6.8, 13.3$ Hz, 1H) 1.65 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.4, 117.6, 85.5, 75.7, 66.6, 38.1, 35.1.



(2,3-*cis*)-2-Allyl-3-(benzyloxy)tetrahydrofuran

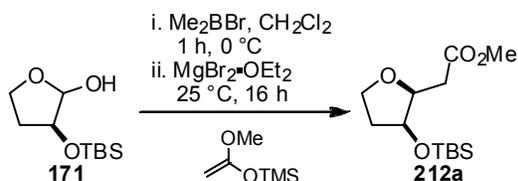
203a: To a cooled ($0\text{ }^\circ\text{C}$) solution of **206a** (0.014 g, 0.11 mmol) in DMF/THF 1:10 mixture (1.2 mL, 0.1 M) was added sodium hydride (0.005 g, 0.013 mmol, 60% in oil).^{xviii} The heterogeneous solution was stirred 5 min before addition of benzyl bromide (0.017 mL, 0.14 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 12 h before addition of a brine solution with Et_2O and the layers were separated and aqueous layer was extracted (3X) using Et_2O . The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting oily residue was purified by flash chromatography (5->20% EtOAc /hexanes) to afford (0.020 g, 83%) the benzylated **203a**. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data obtained correlate with those previously reported.^{xix}



(2,3-*cis*)-2-Allyltetrahydrofuran-3-ol 206a:

To a solution of **205a** (0.040 g, 0.11 mmol) in THF (1.1 mL, 0.1 M) was added 1.0 M THF tetrabutylammonium fluoride solution (0.2 mL, 0.17 mmol). After stirring for 5 h at ambient temperature, the reaction mixture was purified by flash chromatography (80:20 $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) to afford (0.012 g, 86%) the volatile alcohol **206a**.

3.3. Silylated enol ether alkylation



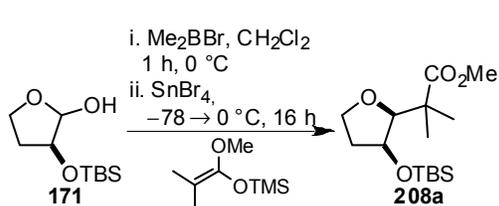
(±)-Methyl

2-((2*S*,3*S*)-3-(*tert*-

butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)acetate **212a:**

To a cooled ($0\text{ }^\circ\text{C}$) solution of the lactol **171** (0.050 g, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL, 0.1 M) was added 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.2 mL, 0.4 mmol). The reaction mixture was stirred 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ before being transfer by canula to 0.4 M solution of (1-methoxyvinyl)trimethylsilane (0.23 mL, 1.1 mmol) in toluene (3.5 mL) that was pre-mixte (sonicate 5 min) during 1 h at $25\text{ }^\circ\text{C}$ with $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (0.35

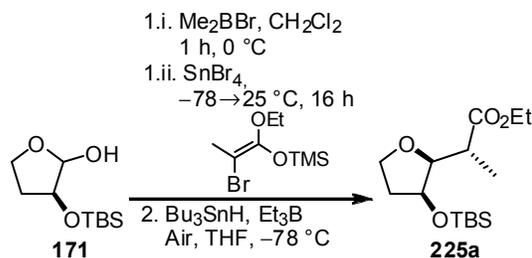
g, 1.4 mmol). The heterogenous solution was stirred vigorously at room temperature for 16 h before addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The layers were separated and aqueous layer was extracted (3X) using EtOAc. Combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by flash chromatography (5:95 EtOAc/hexanes) to afford (0.020 g, 32%) the ester **212a**. $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a single diastereomer. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (dt, $J = 4.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.0, 15.5$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 79.1, 72.7, 66.2, 51.7, 36.1, 34.7, 25.8, 25.8, 18.1; **IR** (film) ν_{max} 2953, 2858, 1740, 1070; **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 275.1673, found 275.1670 (−1.1 ppm), calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 297.1492, found 297.1490 (−0.98 ppm).



(±)-Methyl 2-((2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)-2-methylpropanoate **208a**: To a cooled (0 °C) solution of the lactol **171** (0.050 g, 0.23 mmol)

in CH_2Cl_2 (1.1 mL, 0.2 M) was added 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.2 mL, 0.41 mmol). The reaction mixture was stirred 1 h at 0 °C before addition of (1-methoxy-2-methylprop-1-enyloxy)trimethylsilane (0.2 mL, 0.68 mmol) and was then cooled (−78 °C). A 1.0 M solution of tin tetrabromide in CH_2Cl_2 (0.7 mL, 0.68 mmol) was added dropwise before the reaction mixture was slowly warmed at room temperature (by letting the acetone/dry-ice bath melt) and then stirred 16 h before addition of a saturated aqueous solution of tetrabutylammonium chloride. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) using EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. $^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 19:1 (**208a**:**208b**; 3,4-*syn*/3,4-*anti*) ratio. The oily residue was purified by flash chromatography (5:95 EtOAc/hexanes) to afford (0.052 g, 75%) the desired product **208a**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (dd, $J = 5.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J =$

7.0 Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.09 (dt, $J = 7.0$, 13.1 Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 85.4, 73.7, 66.1, 51.6, 44.8, 36.8, 25.8, 25.7, 20.1, 17.9; IR (film) ν_{max} 2951, 2859, 1730, 1074; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 303.1986, found 303.19916 (+1.8 ppm), calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 325.1806, found 325.1814 (+2.5 ppm).



Representative procedure 8:

(±)-(*R*)-Ethyl-2-((2*S*,3*S*)-3-(*tert*-

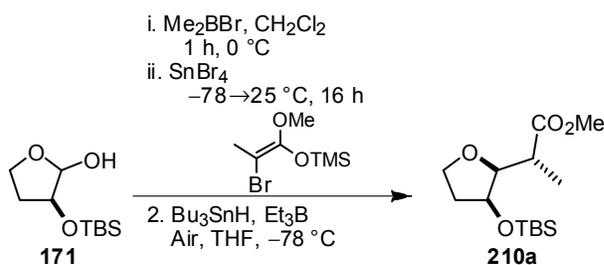
butyldimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)propanoate **225a**: To a cooled (0 °C)

solution of the lactol **171** (0.20 g, 0.92

mmol) in CH_2Cl_2 (4.6 mL, 0.2 M) was added 2.0 M solution of Me_2BBr in CH_2Cl_2 (0.85 mL, 1.7 mmol). The reaction mixture was stirred 1 h at 0 °C before (*E/Z*)-(2-bromo-1-ethoxyprop-1-enyloxy)trimethylsilane (0.9 mL, 2.8 mmol) was added and then cooled (-78 °C). A 1.0 M solution of tin tetrabromide in CH_2Cl_2 (2.8 mL, 0.1 M mmol) was added dropwise and the reaction was slowly warmed at room temperature by letting the acetone/dry-ice bath melting and stirred for 16 h. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added before the layers were separated and the aqueous layer was extracted (3X) using EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was heated with a stirring bar at 60 °C under vacuum for 20-30 min before being cooled to room temperature and purified by a silica gel pad (30% EtOAc/hexanes). The residue was dissolved using THF (9.2 mL, 0.1 M) and cooled (-78 °C) before adding tributyltin hydride (0.37 mL, 1.4 mmol) followed by 1.0 M solution of triethylborane in hexanes (0.4 mL, 0.37 mmol) and air (1 mL). The reaction was stirred at -78 °C until completion (4-12 h) before addition of *para*-dinitrobenzene (0.046 g, 0.28 mmol) and stirred a further 20 min before warming at room temperature. The solution was concentrated *in vacuo* and the oily residue was purified by flash chromatography (5:95 EtOAc/hexanes) to afford the desired ester **225a**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product

indicated formation of a pair of diastereomers in a 2.5:1 (**225a**:**225b**; 3,4-*syn*:3,4-*anti*) ratio.

225a (3,4-*syn*;2,3-*anti*): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.9, 16.1$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 9.5, 20.1$ Hz, 2H), 2.5-2.79 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 84.9, 71.8, 66.7, 60.6, 40.3, 36.0, 25.9, 18.1, 14.3, 14.3, -3.9, -5.0. **IR** (film) ν_{max} 2958, 2934, 2858, 1736, 1257, 1176, 1132, 1073; **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 325.1806, found 325.1809 (+1.1 ppm); calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 303.1986, found 303.1990 (+1.3 ppm).



(±)-(R)-Methyl 2-((2S,3S)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)propanoate: The lactol **171** (0.040 g, 0.18 mmol) was submitted to the representative [procedure 8](#) to afford (0.043 g, 83%) the α -chiral ester **210a**.

$^1\text{H NMR}$ spectroscopic analysis of the unpurified product indicated formation of a pair of diastereomers in a 3:1 (**210a**:**210b**; 3,4-*syn*:3,4-*anti*) ratio.

210a (3,4-*syn*;2,3-*anti*): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.19-4.17 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 88.1, 74.9, 67.2, 52.0, 43.8, 36.0, 25.9, 18.1, 14.1, -4.1, -4.6; **IR** (film) ν_{max} 2922, 2849, 1742, 1122; **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 289.1830, found 289.1822 (-2.6 ppm), calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 311.1649, found 311.1643 (-1.9 ppm).

210b (3,4-*anti*;2,3-*anti*): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 7.5, 16.5$ Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 85.0, 71.8, 66.7, 51.9, 40.1, 36.0, 25.9, 18.1,

14.2, -3.9, -5.0; **IR** (film) ν_{\max} 2946, 2867, 1741, 1456, 1258, 1132, 1073;. **HRMS** calcd for $C_{14}H_{29}O_4Si^+$ ($M+H^+$) 289.18230, found 289.18250 (-1.6 ppm).

-
- ⁱ Kawana, M.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1492.
- ⁱⁱ Kametani, T.; Kawamura, K.; Honda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3010.
- ⁱⁱⁱ Wong, C. H.; Kajimoto, T.; Hiranuma, S. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 5257.
- ^{iv} Dahanukar, V. H.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8317. Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.
- ^v Bandur, N. G.; Brückner, D.; Hoffmann, R. W.; Koert, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3829.
- ^{vi} Ogino, M.; Yoshimura, Y.; Nakazawa, A.; Saito, I.; Fujimoto, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2853.
- ^{vii} Behr, J.-B.; Erard, A.; Guillermin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *7*, 1256. Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6061. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234. Cornia, M.; Rassa, G.; Casiraghi, G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 368.
- ^{viii} Cardinal-David, B., Ph.D. thesis, Université de Montréal.
- ^{ix} Shengquan, B. L. D.; Sutterer, A. C.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10101.
- ^x C1'-C2' stereochemistry was not determined.
- ^{xi} Chang, A. H. C.; Horton, D.; Kovac, P. *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 595.
- ^{xii} Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomital, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.
- ^{xiii} Tomohumi, S. *Synthesis* **1999**, *7*, 1141.
- ^{xiv} Chaudhuri, C., *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 457.
- ^{xv} Kawana, M.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1492.
- ^{xvi} Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979.
- ^{xvii} Green, 4th Ed., p.725.
- ^{xviii} Shiina, I.; Kawakita, Y.-I.; Ibuka, R.; Yokoyama, K.; Yamai, Y.-s. *Chem. Comm.* **2005**, *32*, 4062.
- ^{xix} H. Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M. Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.