

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Création de centres stéréogéniques sur des molécules
acycliques par contrôle du substrat: synthèse de
centres quaternaires et d'analogues de nucléosides**

par

Benoit Cardinal-David

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Docteur ès Sciences
(PhD) en Chimie

Juin 2008

© Benoit Cardinal-David, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Création de centres stéréogéniques sur des molécules acycliques par contrôle du
substrat: synthèse de centres quaternaires et d'analogues de nucléosides

présentée par :

Benoit Cardinal-David

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Hélène Lebel, président-rapporteur
Pr. Yvan Guindon, directeur de recherche
Pr. James D. Wuest, membre du jury
Pr. Claude Spino, examinateur externe
Pr Sjoerd Roorda, représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le

Résumé

Cet ouvrage décrit de nouvelles approches visant la création de nouveaux centres stéréogéniques sur des molécules acycliques dans lesquelles la stéréosélectivité est contrôlée par le substrat. La première partie de cette thèse est consacrée à la synthèse des quatre diastéréoisomères d'une molécule acyclique (ester δ -alkoxy- γ -méthyl- β -hydroxy- α,α -disubstitué) hautement fonctionnalisée comportant trois centres chiraux contigus dont l'un d'entre eux est un centre quaternaire. Notre stratégie d'induction-1,2 implique une aldolisation de Mukaiyama et une allylation radicalaire à partir d'un substrat commun, un β -alkoxyaldéhyde α -chiral. La réaction de Mukaiyama, qui donne accès aux précurseurs radicalaires, mène aux adduits 3,4-*anti* et 3,4-*syn* via des états de transition Cram chélate et Felkin-Anh respectivement. L'allylation radicalaire des produits d'aldolisation en présence d'un acide de Lewis bidentate à base d'aluminium conduit aux composés 2,3-*anti*, aussi accessibles en un seul pot à partir de l'aldéhyde. La présence d'un acide de Lewis pour la synthèse des produits 2,3-*anti* est essentielle, tant pour la réactivité que pour la sélectivité.

La synthèse des produits 2,3-*syn* a nécessité le développement d'une stratégie alternative qui repose sur le transfert intramoléculaire de l'allyle temporairement lié au substrat par un pont au silicium. L'examen des différents paramètres de cette séquence, qui implique une cyclisation radicalaire par transfert d'atome et une élimination bêta, démontre le grand potentiel de cette approche, qui permet la synthèse des composés 2,3-*syn* avec d'excellents niveaux de stéréosélectivité. En résumé, deux nouvelles liaisons carbone-carbone stéréodéfinies sont créées et induites successivement à partir du seul centre stéréogénique sur l'aldéhyde de départ. La possibilité d'accéder rapidement aux quatre diastéréoisomères souligne l'efficacité de notre stratégie sur le plan de la diversité moléculaire.

La deuxième partie de cette thèse explore une voie de synthèse stéréosélective de nucléosides et de 4'-thionucléosides impliquant des substrats et des intermédiaires acycliques. Les facteurs qui contrôlent la cinétique et l'issue stéréosélective de la réaction de couplage de bases nucléiques sur des dithioacétals seront étudiés en détail

sur un modèle simple ne comportant qu'un seul centre chiral. Nous verrons que cette réaction qui conduit majoritairement au thioaminal 1,2-*syn* origine d'une voie réactionnelle S_N1 impliquant un intermédiaire de type thonium. Des facteurs électroniques tels que l'hyperconjugaison et une interaction électrostatique influencent la conformation réactive du thonium et expliquent en bonne partie l'état de transition à l'origine du produit *syn*. D'un point de vue pratique, l'iode est l'acide de Lewis thiophile par excellence. Enfin, l'introduction de l'adénine a nécessité l'emploi de la base non-silylée afin d'éviter la formation de régioisomères N7.

Nous ferons ensuite la démonstration que les thioaminals constituent des intermédiaires versatiles qui peuvent cycliser par deux modes complémentaires. D'une part, le mode C4'-C1', où l'alcool en C4' est le nucléophile et le sulfide du thioaminal est le groupe partant, conduit à des nucléosides avec inversion de configuration en position anomérique. Cette stratégie est très efficace pour la synthèse de nucléosides 1,2-*trans* incorporant des bases de type pyrimidine. Entre autres, l'accès rapide et sélectif aux nucléosides comportant la thymine a été réalisé grâce à une séquence en one-pot combinant quatre étapes.

D'autre part, le mode C1'-C4', où le sulfide est l'entité nucléophile déplaçant un mésylate en C4', conduit à des 4'-thionucléosides 1,2-*cis* avec rétention de configuration en C1' et inversion en C4'. L'étude détaillée de cette méthode avec les quatre D-pentoses démontre qu'elle est générale, tant au niveau du substrat qu'au niveau de la base. L'investigation a permis de comprendre le mécanisme de ce processus et d'en améliorer l'efficacité. Bref, deux classes de composés deviennent accessibles avec l'emploi d'un substrat acyclique commun dont la stéréochimie origine d'un contrôle en série acyclique. Le succès des deux modes de cyclisation repose sur le maintien de l'information stéréochimique en C1' du thioaminal de départ, une particularité qui confère un statut unique à notre méthode de synthèse.

Mots-clés : Contrôle acyclique, Diastéréosélectivité, Centre stéréogénique quaternaire, Aldolisation de Mukaiyama, Alkylation radicalaire, Acide de Lewis, Pont au silicium, Nucléosides et 4'-thionucléosides, Thioaminal, S_N2 .

Abstract

This work describes novel approaches to the creation of stereogenic centers in acyclic molecules via substrate control-based strategies. The first part of this thesis is dedicated to the synthesis of four diastereoisomers of a highly functionalized acyclic molecule (δ -alkoxy- γ -methyl- β -hydroxy- α,α -disubstituted ester) bearing three contiguous stereogenic centers, one of them being tetrasubstituted (all-carbon quaternary center). Our 1,2-induction strategy involves a Mukaiyama aldol reaction and a radical-based allylation process starting from an α -chiral- β -alkoxyaldehyde. The Mukaiyama reaction gives access to 3,4-*anti* radical precursors through a Cram chelate transition state, whereas 3,4-*syn* adducts arise from monodentate activation of the aldehyde (Felkin-Anh transition state). The study of the allylation reaction under the endocyclic effect revealed that bidentate aluminum-based Lewis acids are required to ensure a good conversion rate and high 2,3-*anti* stereoselectivity. We also found that 2,3-*anti* compounds can be accessed directly from the starting aldehyde in a tandem process.

The design of a new strategy, involving the intramolecular transfer of the allyl moiety, was then investigated in order to synthesize 2,3-*syn* compounds. This new method takes advantage of the temporary silicon connection where the allyl group is tethered on the alcohol of the radical precursor. The tandem radical-based atom transfer cyclization/beta elimination allows preparation of the 2,3-*syn* diastereoisomers with excellent stereoselectivity levels with sidechains of variable bulkiness.

Thus, we achieved the stereoselective creation of two new carbon-carbon bonds from a single stereogenic center on the starting aldehyde. The rapid access to all four diastereoisomers underlines the great potential of our strategy in the context of molecular diversity.

The second part of this work explores a new method for the synthesis of nucleosides and 4'-thionucleosides from acyclic dithioacetals. The detailed investigation of the nucleic base coupling reaction revealed that 1,2-*syn* thioaminals

are systematically favored through an S_N1 pathway involving a thionium intermediate. The development of a transition state is also discussed in depth. Stereoelectronic factors such as hyperconjugation and a favorable electrostatic interaction strongly influence the reactive conformation of the thionium. From the practical standpoint, iodine appeared to be the most efficient thiophilic Lewis acid to promote this reaction. Finally, the incorporation of the adenine required the use of the non-silylated base in order to avoid formation of the undesired N7 regioisomers.

We will demonstrate that the resulting thioaminals are highly versatile intermediates which can cyclize via two complementary modes. On one hand, the S_N2 -like displacement of the sulfide by the C4'-alcohol (C4'-C1' cyclization mode) allows the synthesis of nucleoside analogues with inversion of configuration at the anomeric position. This strategy proved to be very efficient for the synthesis of the 1,2-*trans* nucleosides bearing pyrimidine nucleic bases. Notably, fast and selective access to nucleosides incorporating thymine could be achieved through a tandem sequence combining four steps.

On the other hand, displacement of the mesylate at C4' by the anomeric sulfide (C1'-C4' cyclization mode) allowed the synthesis of 1,2-*cis* 4'-thionucleosides with inversion at C4' and retention at C1'. The detailed study of this cyclization process from thioaminals derived from all D-pentoses showed its generality, not only from the substrate standpoint but also regarding the nature of the base. The comprehension of the parameters influencing the stereoselective outcome resulted into an improvement of the initial protocol by avoiding the use of an external dealkylating agent. In conclusion, two classes of compounds are accessible from a common thioaminal whose stereochemistry originates from 1,2-acyclic stereocontrol. It is important to recall that the success of both cyclization modes relies on the maintenance of the stereochemical information at the anomeric position.

Keywords : Acyclic stereocontrol, Diastereoselectivity, Stereogenic quaternary center, Mukaiyama aldolization, Radical-based allylation, Lewis acid, Silicon tether, Nucleosides and 4'-thionucleosides, Thioaminal, S_N2 .

Table des Matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des Matières	v
Liste des Figures	xii
Liste des Schémas	xiv
Liste des Tableaux	xviii
Liste des Abréviations	xxiii
Remerciements	xxviii
Introduction	1
Partie 1. Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires hautement fonctionnalisés par une réaction de Mukaiyama et une allylation radicalaire	4
Chapitre 1. Introduction	4
1.1. Méthodes pour la synthèse de centres quaternaires.....	4
1.1.1. Généralités.....	4
1.1.2. Esters β -hydroxy- α,α -disubstitués.....	5
1.1.2.1. Alkylation.....	5
1.1.2.2. Aldolisation	6
1.1.2.3. Réarrangement sigmatropique.....	7
1.1.2.4. Addition de cétoimines sur des aldéhydes	8
1.1.2.5. Additions stéréosélectives d'allylmétaux sur des aldéhydes.....	9
1.1.2.6. Réactions d'allylation radicalaire.....	11
1.2. Stratégie générale pour la synthèse d'esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués	13

Chapitre 2. La réaction de Mukaiyama	17
2.1. Introduction	17
2.2. Résultats	21
Chapitre 3. Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires par la chimie radicalaire en présence d'acides de Lewis et séquences en tandem.....	24
3.1. La chimie des radicaux libres (historique)	24
3.2. Synthèse d'esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués	28
3.2.1. Synthèse du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	28
3.2.2. Synthèse du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	31
3.2.2.1. Alkylation radicalaire	31
3.2.2.2. Séquence en tandem	32
3.2.3. Synthèse du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i>	34
3.2.3.1. Alkylation radicalaire	34
3.2.3.2. Séquence en tandem	37
Chapitre 4. Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires par une réaction de transfert d'atome intramoléculaire ..	40
4.1. Introduction	40
4.2. Les ponts au silicium (historique)	40
4.3. Notre stratégie avec les ponts silicium	43
4.4. Résultats et discussion.....	46
4.4.1. Préparation des précurseurs radicalaires	46
4.4.2. Résultats d'alkylations radicalaires intramoléculaires	47
4.4.3. Considérations mécanistiques	48
4.4.3.1. Réactivité.....	48
4.4.3.2. Stéréosélectivité.....	49
4.4.3.3. Régiosélectivité	51
4.4.3.3.1. Preuve du mécanisme <i>7-endo-trig</i>	51
4.4.3.3.2. Hypothèses mécanistiques.....	52
4.4.4. Synthèse des deux diastéréoisomères 2,3- <i>syn</i>	56

4.4.5. Vinylations	57
Chapitre 5. Preuves de structure	58
5.1. Adduits de Mukaiyama	58
5.2. Composés allylés	60
5.2.1. Centres tertiaires	60
5.2.2. Centres quaternaires	61
Chapitre 6. Conclusion	65
Partie 2. Synthèse d'analogues de nucléosides et de 4'- thionucléosides à partir de substrats acycliques	68
Chapitre 7. Introduction.....	68
7.1. Structure et fonctions des nucléosides naturels.....	68
7.1.1. Structure	68
7.1.2. Considérations stéréochimiques	69
7.1.3. Fonctions	70
7.1.3.1. Chez les humains.....	70
7.1.3.2. Chez les virus	71
7.1.4. Potentiel thérapeutique des analogues de nucléosides	71
7.1.4.1. Activité antiproliférative (anticancéreuse).....	71
7.1.4.2. Activité antivirale	75
7.1.4.3. Oligonucléotides antisens.....	77
7.1.4.4. Autres applications.....	78
7.2. Méthodes de synthèse d'analogues de nucléosides.....	78
7.2.1. Approche divergente	78
7.2.2. Approche convergente.....	79
7.2.2.1. Utilisation de donneurs glycosyles cycliques.....	79
7.2.2.1.1. Synthèse de nucléosides dérivés de pentoses	79
7.2.2.1.1.1. Analogues de stéréochimie 1,2- <i>trans</i>	79

7.2.2.1.1.2. Analogues de stéréochimie 1,2- <i>cis</i>	81
7.2.2.1.2. Synthèse de nucléosides dérivés de 2'-désoxypentoses	82
7.2.2.1.2.1. Participation anchimérique en C2'	82
7.2.2.1.2.2. Participation anchimérique en C3'	83
7.2.2.1.2.3. Déplacement S_N2 bromofuranosides	84
7.2.2.1.2.4. Transfert intramoléculaire de la base	84
7.2.2.2. Approche acyclique	85
7.2.3. Notre approche par voie acyclique	86

Chapitre 8. Couplage diastéréosélectif de bases nucléiques sur des dithioacétals acycliques α -chiraux90

8.1. Introduction	90
8.2. Premières observations et comparaison avec les cas de la littérature	90
8.3. Études mécanistiques	93
8.3.1. S_N1 vs S_N2	94
8.3.2. Développement d'un modèle d'état de transition	99
8.3.2.1. Études sur un modèle simple	99
8.3.2.2. Les états de transition	103
8.3.3. Impact de la stéréochimie relative en C2'-C3' du dithioacétal	107
8.4. Conclusion	109

Chapitre 9. Étude systématique du couplage et de la cyclisation C4'-C1' en série D-pentose et développement d'une séquence en un pot111

9.1. Préparation des substrats	111
9.2. La réaction de couplage avec la thymine silylée	115
9.3. Cyclisation C4'-C1'	118
9.4. Développement d'une séquence en un pot	121
9.4.1. Identification d'un groupement protecteur	121
9.4.2. Optimisation de la protection en C4' avec TES	123
9.4.3. Séquence protection/couplage	124
9.4.4. Séquence protection/couplage/déprotection/cyclisation	124

9.5. Conclusion.....	126
Chapitre 10. Synthèse de 4'-thionucléosides: étude systématique en série D-pentose	128
10.1. Introduction	128
10.1.1. Activité biologique.....	128
10.1.1.1. Activité antivirale et cytotoxique (anticancéreuse).....	128
10.1.1.2. Cas du 4'-thio- β -D-arabinofuranosylcytosine (T-araC)	129
10.1.1.3. Oligonucléotides antisens.....	130
10.1.2. Méthodes synthétiques	131
10.1.2.1. Analogues 1,2- <i>trans</i>	131
10.1.2.2. Analogues 1,2- <i>cis</i>	131
10.2. Approche proposée.....	133
10.3. Objectifs de l'étude	135
10.4. Étude systématique des quatre D-pentoses	136
10.4.1. La réaction de couplage avec la thymine silylée.....	136
10.4.2. Cyclisation C1'-C4' des thioaminals <i>S</i> -benzyle.....	138
10.4.2.1. D-arabinose \rightarrow L-xylose	138
10.4.2.2. D-xylose \rightarrow L-arabinose	141
10.4.2.3. D-ribose \rightarrow L-lyxose.....	142
10.4.2.4. D-lyxose \rightarrow L-ribose.....	143
10.4.2.5. Considérations mécanistiques	145
10.4.3. Problèmes et solutions associés à la déalkylation	148
10.5. Conclusion.....	152
Chapitre 11. Synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides comportant la cytosine	154
11.1. Introduction	154
11.2. Couplage.....	154
11.2.1. Modèle simple	154
11.2.2. D-ribose.....	155
11.3. Cyclisation C4'-C1'	157

11.4.	Considérations mécanistiques	158
11.5.	Cyclisation C1'-C4'	159
11.6.	Conclusion.....	160
Chapitre 12. Synthèse de nucléosides et de 4'-		
thionucléosides comportant l'adénine		162
12.1.	Introduction	162
12.2.	Première génération de composés	162
12.2.1.	Couplage.....	162
12.2.2.	Cyclisation C4'-C1'	164
12.2.3.	Cyclisation C1'-C4'	164
12.2.4.	Couplage de l'adénine silylée sur le modèle simple	166
12.2.5.	Réassignation de la structure des thioaminals 238, 239, 240, 241, 242, 243 et des thionucléosides 244 et 245	167
12.3.	Régiosélectivité du couplage de purines: cas connus de la littérature ..	169
12.4.	Couplage de l'adénine <i>N</i> ⁶ -benzoylée silylée	172
12.5.	Solution au problème de régiosélectivité; deuxième génération de composés	173
12.5.1.	Couplage de l'adénine sur le modèle simple.....	174
12.5.2.	Couplage de l'adénine en série D-ribose	176
12.5.3.	Déprotection et méthylation en C4'	178
12.5.4.	Cyclisation C4'-C1'	179
12.5.5.	Cyclisation C1'-C4'	180
12.5.6.	Considérations mécanistiques	181
12.5.7.	Débenzoylation et correction de la structure proposée des 4'-thionucléosides 260 et 261 dans la littérature	182
12.6.	Conclusion.....	184
Chapitre 13. Perspectives: addition d'autres nucléophiles aminés		
.....		186
Chapitre 14. Preuves de structure.....		188
14.1.	Thioaminals du modèle simple.....	188

14.2. Composés D-pentoses comportant la thymine.....	192
14.2.1. Analogues de nucléosides	192
14.2.2. 4'-Thionucléosides	193
14.2.3. Thioaminals	194
14.3. Composés D- et L-pentoses comportant la cytosine	197
14.4. Composés D- et L-pentoses comportant l'adénine.....	199
Conclusion	203
Partie expérimentale.....	207
1. Généralités.....	208
2. Protocoles Expérimentaux.....	210
3. Chimie radicalaire (Partie 1) – Protocoles et caractérisation des produits....	224
4. Chimie des nucléosides (Partie 2) – Protocoles et caractérisation des produits..	248
.....	248
Notes et Références	358

Liste des Figures

Figure 1.	Esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués	5
Figure 2.	Les éthers d'énol silylés	22
Figure 3.	Effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester ⁶⁵	25
Figure 4.	État de transition proposé menant au produit majoritaire pour la réduction radicalaire acyclique (<i>stéréosélection acyclique</i>) ^{21,22,23}	27
Figure 5.	Nouvelle stratégie pour la synthèse de centres quaternaires par transfert intramoléculaire	40
Figure 6.	Adduits de Mukaiyama sélénés et bromés tertiaires	58
Figure 7.	Composés allylés quaternaires δ -benzyloxy	61
Figure 8.	Études spectroscopiques NOESY de la lactone 69	63
Figure 9.	Nucléosides et nucléotides: Structures et synthèse de l'ADN/ARN	69
Figure 10.	Les bases nucléiques pyrimidines et purines.....	69
Figure 11.	Stéréochimie des nucléosides naturels et non-naturels en série ribose	70
Figure 12.	De l'ADN à la protéine	70
Figure 13.	Bases nucléiques aux propriétés cytotoxiques	71
Figure 14.	L'azacytidine et la décitabine.....	73
Figure 15.	L'ara-C, la fludarabine, la gemcitabine et la clofarabine	74
Figure 16.	Analogues de nucléosides 2',3'-didéoxy antiviraux	76
Figure 17.	Analogues de nucléosides antiviraux en série L	77
Figure 18.	Analogues de nucléosides antiviraux acycliques	77
Figure 19.	États de transition de type Felkin-Anh et Cornforth modifié ^{25d,41,158}	92
Figure 20.	États de transition de type Felkin-Anh et Cornforth modifié.....	99
Figure 21.	États de transition pour l'addition de bases sur des thioniums acycliques	104
Figure 22.	Les quatre D-pentoses.....	111
Figure 23.	Les 4'-thionucléosides en série D-ribose	128
Figure 24.	araC vs T-araC.....	129
Figure 25.	L'adénine: numérotation et liaison par N9.....	162
Figure 26.	Identification des adduits de couplage de l'adénine sur le modèle simple	167

- Figure 27.** Réassignation de la structure des composés découlant du couplage de l'adénine silylée sur les dithioacétals issus du D-ribose 168
- Figure 28.** Détermination de la stéréochimie relative des composés **259** et **258** 184
- Figure 29.** Détermination de la structure de **247** par diffraction des rayons X... 190
- Figure 30.** Détermination de la régiochimie de **246** par RMN HMBC 190
- Figure 31.** Détermination de la stéréochimie relative de nucléosides par des expériences nOe par RMN ^1H 193
- Figure 32.** Détermination de la stéréochimie relative des 4'-thionucléosides **244** et **245** comportant l'adénine en N7 200

Liste des Schémas

Schéma 1.	Synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides à partir de substrats acycliques	3
Schéma 2.	Alkylation diastéréosélective de Fräter ⁹	5
Schéma 3.	Accès aux esters β -hydroxy- α,α -disubstitués par une aldolisation ^{10,11,12}	6
Schéma 4.	Préparation stéréosélective d'énolates tétrasubstitués par Gleason <i>et coll.</i> ¹³	7
Schéma 5.	Réarrangement d'acycle Claisen énantiosélectif par MacMillan <i>et coll.</i> ¹⁴	8
Schéma 6.	Additions stéréosélectives d'allylmétaux sur des aldéhydes par Denmark, ¹⁷ Hall ¹⁸ et Marek ¹⁹	10
Schéma 7.	Séquence Mukaiyama / Allylation radicalaire	13
Schéma 8.	Accès aux quatre diastéréoisomères.....	15
Schéma 9.	Mécanisme proposé pour la réaction de Mukaiyama ²⁹	17
Schéma 10.	États de transition proposés dans des conditions de chélation ^{42,43,44} ...	19
Schéma 11.	États de transition proposés dans des conditions de non-chélation ^{41,45}	20
Schéma 12.	Impact d'un substituant polaire sur la diastéréosélectivité.....	25
Schéma 13.	Réduction et allylation radicalaire en présence d'un acide de Lewis bidentate (<i>effet endocyclique</i>) ²³	28
Schéma 14.	Séquence en tandem Felkin-Anh/effet endocyclique.....	33
Schéma 15.	Compétition des voies de stéréosélection acyclique et de l'effet endocyclique.....	39
Schéma 16.	Cascade radicalaire d'un précurseur (bromométhyl)diméthylsilyle dans la synthèse du produit naturel Lasonolide A ⁷³	41
Schéma 17.	Transfert intramoléculaire d'un éthyne via un pont au silicium réalisé par le groupe de Shuto ⁸⁴	44
Schéma 18.	Les deux voies compétitives 7-endo et 6-exo pour l'étape de cyclisation.....	45

Schéma 19.	Rationalisation des différences de sélectivité entre les allylations intermoléculaires et intramoléculaires.....	50
Schéma 20.	Cycle catalytique de l'allylation avec les ponts silicium	52
Schéma 21.	Cyclisation de radicaux 6-heptényles ^{92a,86c}	53
Schéma 22.	Cyclisation de radicaux 6-heptényles impliquant les ponts silicium; Étude de la régiosélectivité par Koreeda ⁸⁷	54
Schéma 23.	Régiosélectivité de la cyclisation de radicaux 6-heptényles tertiaires ⁹⁴ ..	55
Schéma 24.	Régiosélectivité de la cyclisation de radicaux 6-heptényles tertiaires	56
Schéma 25.	Assignation de la stéréochimie relative des composés 14 et 15	59
Schéma 26.	Détermination de la stéréochimie relative des composés 16 et 17 par l'étude des constantes de couplage des lactones 58 et 59	59
Schéma 27.	Lactonisation des composés 60 , 28 et 27	61
Schéma 28.	Lactonisation des composés 32 , 30 , 29 , 25 , 65 et 66	62
Schéma 29.	Synthèse de nucléosides 1,2- <i>trans</i> par assistance anchimérique.....	80
Schéma 30.	Impact de la formation d'un complexe base-A.L. sur la régiosélectivité	80
Schéma 31.	Synthèse de nucléosides 1,2- <i>cis</i> par Hanessian et collaborateurs ¹³⁵ ...	82
Schéma 32.	Participation anchimérique d'un groupement temporaire en C2' ¹³⁸⁻¹⁴¹ ..	83
Schéma 33.	Synthèse commerciale de la Clofarabine ^{111,145}	84
Schéma 34.	Synthèse stéréosélective de l'AZT par la cyclisation d'aminals ¹⁴⁷	85
Schéma 35.	Cyclisation de thioaminals via un mécanisme de type S _N 2 ^{5,149}	87
Schéma 36.	Cyclisation de thioaminals: synthèse d'analogues de nucléosides ^{5,151}	88
Schéma 37.	Étude de la généralité de la méthode synthétique	89
Schéma 38.	Substitution d' α -alkoxydithioacétals chiraux: hypothèses mécanistiques de Kita et collaborateurs ¹⁵⁷	93
Schéma 39.	Voies réactionnelles compétitives pour la substitution d'un acétal ¹⁶²	94
Schéma 40.	Influence d'un substituant polaire sur la conformation d'oxoniums cycliques.....	102

Schéma 41.	Ouverture des méthylfuranosides en dithioacétals par la réaction de Fischer et protection en C4'	113
Schéma 42.	Préparation du diéthyl- et du dibenzylidithioacétal dérivé du D-arabinose.....	114
Schéma 43.	Préparation du di- <i>tert</i> -butylidithioacétal dérivé du D-ribose.....	115
Schéma 44.	Séquence en quatre étapes en série D-arabinose.....	121
Schéma 45.	Couplage avec un dithioacétal C4'-OTMS	122
Schéma 46.	Réalisation de la séquence one-pot en séries D-arabinose et D-xylose....	125
Schéma 47.	Synthèse de 4'-thionucléosides par le réarrangement de Pummerer.	131
Schéma 48.	Synthèse du T-araC: voie A	132
Schéma 49.	Synthèse du T-araC: voie B.....	133
Schéma 50.	Alkylations intramoléculaires de dithioacétals.....	134
Schéma 51.	Cyclisation C1'-C4' de mésylates primaires.....	135
Schéma 52.	Préparation du thioaminal 1,2- <i>anti</i> 189 en série D-arabinose.....	138
Schéma 53.	Voies réactionnelles compétitives de la cyclisation C1'-C4'	147
Schéma 54.	Cyclisation C1'-C4' d'un thioaminal <i>S-tert</i> -butyle.....	149
Schéma 55.	Préparation des di- <i>tert</i> -butyl dithioacétals C4'-mésylés 206 et 207 .	149
Schéma 56.	Préparation des thioaminals C4'-mésylés 240 et 241	164
Schéma 57.	Couplage de la guanine silylée en conditions thermodynamiques....	171
Schéma 58.	Couplage de l'adénine benzoylée silylée sur le dithioacétal 132	173
Schéma 59.	Base silylée vs non silylée	174
Schéma 60.	Couplage de l'adénine non-silylée sur un acétal mixte	174
Schéma 61.	Désilylation des thioaminals 252 et 253	179
Schéma 62.	Préparation des thioaminals C4'-mésylés 254 et 255	179
Schéma 63.	Hypothèses mécanistiques liées au rôle de Al(<i>Ot</i> -Bu) ₃	182
Schéma 64.	Débenzoylation de l'adénine	182
Schéma 65.	Synthèse de glycosylamines	186
Schéma 66.	Couplage de l'azidure sur des dithioacétals	187

Schéma 67.	Déduction de la stéréochimie relative des thioaminals C4'-silylés et C4'-hydroxylés par l'issue stéréochimique de leur cyclisation C4'-C1'	196
Schéma 68.	Déduction de la stéréochimie relative des thioaminals C4'-mésylés par l'issue stéréochimique de leur cyclisation C1'-C4'	197
Schéma 69.	Détermination de la stéréochimie des thionucléosides et de thioaminals comportant la cytosine.....	198
Schéma 70.	Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant la cytosine.....	198
Schéma 71.	Détermination de la stéréochimie relative du thioaminal 226 et du nucléoside 271	199
Schéma 72.	Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant l'adénine en N9	200
Schéma 73.	Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant l'adénine en N7	201
Schéma 74.	Deux processus de cyclisation complémentaires	204

Liste des Tableaux

Tableau 1.	Additions énantiosélectives de cétoïmines silylées par Denmark <i>et coll.</i> ¹⁵	8
Tableau 2.	Premiers exemples d'allylations radicalaires de β -alkoxy- α -iodoesters ^{21,23d}	12
Tableau 3.	Allylations radicalaires de β -alkoxy- α -iodoesters en présence d'un acide de Lewis bidentate ²³	12
Tableau 4.	Influence du groupe protecteur et de l'acide de Lewis sur la sélectivité de la réaction de Mukaiyama ⁴⁶	21
Tableau 5.	Réaction de Mukaiyama sous contrôle Cram chélate et Felkin-Anh ^{27,50,51,52,53}	22
Tableau 6.	Réactions de réductions radicalaires de substrats acycliques ²²	26
Tableau 7.	Allylation radicalaire et impact de l'acide de Lewis sur la réactivité; études spectroscopiques RMN ¹³ C des complexes ^{27,51}	29
Tableau 8.	Synthèse de l'ester δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitué 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> par une allylation radicalaire ^{27,51}	30
Tableau 9.	Synthèse de l'ester δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitué 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> par une allylation radicalaire.....	32
Tableau 10.	Résultats pour la séquence en tandem Felkin-Anh/effet endocyclique... ..	33
Tableau 11.	Allylations radicalaires sous contrôle de la stéréosélection acyclique	35
Tableau 12.	Allylations radicalaires sous contrôle de la stéréosélection acyclique	36
Tableau 13.	Séquence en tandem; combinaison de deux acides de Lewis	37
Tableau 14.	Préparation des α -iodo- β -hydroxyesters par une réaction d'iodohydroxylation d'esters α,β -insaturés	46
Tableau 15.	Silylation des α -iodo- β -hydroxyesters par le chlorure d'allyltriméthylsilane.....	47
Tableau 16.	Séquence de cyclisation radicalaire/élimination	48
Tableau 17.	Sélectivité des allylations intramoléculaires <i>vs</i> intermoléculaires	49
Tableau 18.	Synthèse des diastéréoisomères 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> et 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> ..56	

Tableau 19.	Exemples d'addition de la thymine sur un α -alkoxydithioacétal ^{5,149,151} ..	91
Tableau 20.	Substitution d'acétals α -chiraux; précédents de la littérature ¹⁶⁰	92
Tableau 21.	Influence de la composition d'acétals mixtes sur la stéréosélectivité de la réaction de couplage ^{5,149}	95
Tableau 22.	Synthèse d' α -alkoxydithioacétals avec différents groupes thiyles	96
Tableau 23.	Réaction de couplage de substrats avec différents groupes thiyles.....	96
Tableau 24.	Influence du groupe thiyle sur la cinétique de la réaction de couplage ..	98
Tableau 25.	Réaction de couplage: effet du groupe thiyle ^{5,54,151}	100
Tableau 26.	Réaction de couplage: effet de la chaîne latérale ^{5,54,151}	100
Tableau 27.	Réaction de couplage: effet de l'alkoxy ^{5,54,151}	101
Tableau 28.	Synthèse des α -alkoxydithioacétals 98-100	105
Tableau 29.	Influence de la nature électronique de la chaîne latérale sur la cinétique de la réaction de couplage	106
Tableau 30.	Réaction de couplage: effet de la nature électronique de la chaîne latérale sur la sélectivité	107
Tableau 31.	Préparation des 2,3,5-tri- <i>O</i> -benzylméthylfuranosides.....	112
Tableau 32.	Couplage de la thymine persilylée	116
Tableau 33.	Déprotection des thioaminals en C4'	118
Tableau 34.	Cyclisation C4'-C1'	119
Tableau 35.	Optimisation de la protection en C4' avec TES	123
Tableau 36.	Optimisation de la séquence <i>one-pot</i> en série D-ribose.....	125
Tableau 37.	Couplage de la thymine persilylée	137
Tableau 38.	Cyclisation C1'-C4' du thioaminal <i>anti</i> 189 (D-arabino \rightarrow L-xylo) ..	140
Tableau 39.	Cyclisation C1'-C4' du thioaminal <i>syn</i> 188 (D-arabino \rightarrow L-xylo) ..	141
Tableau 40.	Cyclisation C1'-C4' du thioaminal <i>syn</i> 190 (D-xylo \rightarrow L-arabino) ..	142
Tableau 41.	Cyclisation C1'-C4' des thioaminals 1,2- <i>syn</i> 192 et 1,2- <i>anti</i> 193 (D-ribo \rightarrow L-lyxo).....	143
Tableau 42.	Cyclisation C1'-C4' du thioaminal <i>syn</i> 194 (D-lyxo \rightarrow L-ribo).....	144
Tableau 43.	Cyclisation C1'-C4' du thioaminal <i>anti</i> 195 (D-lyxo \rightarrow L-ribo).....	145

Tableau 44.	Équivalents de NaI nécessaire au maintien de l'intégrité chirale en C1'	148
Tableau 45.	Couplage des dithioacétals C4'-mésylés 206 et 207	150
Tableau 46.	Cyclisation C1'-C4' des thioaminals <i>St</i> -Bu 1,2- <i>syn</i> 208 et 210	151
Tableau 47.	Les meilleurs résultats du couplage	152
Tableau 48.	Résultats optimisés de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals 1,2- <i>syn</i>	153
Tableau 49.	Introduction de la cytosine sur le modèle simple	155
Tableau 50.	Couplage des dithioacétals 132 et 206 avec la cytosine	156
Tableau 51.	Déprotection des thioaminals en C4'	157
Tableau 52.	Cyclisation C4'-C1'	158
Tableau 53.	Cyclisation C1'-C4'	160
Tableau 54.	Couplage des dithioacétals 132 et 206 avec l'adénine silylée	163
Tableau 55.	Cyclisation C1'-C4' des mésylates 240 et 241	166
Tableau 56.	Couplage des dithioacétals 132 et 206 avec l'adénine silylée activé par la combinaison Hg(OAc) ₂ /TMSOTf	169
Tableau 57.	Influence des conditions expérimentales sur la régiosélectivité du couplage de purines	170
Tableau 58.	Couplage de l'adénine sur le modèle simple avec l'iode	176
Tableau 59.	Couplage du dithioacétal 132 avec l'adénine benzoylée	177
Tableau 60.	Cyclisation C1'-C4' des mésylates 254 et 255	181
Tableau 61.	Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des thioaminals du modèle simple	189
Tableau 62.	Corrélation des déplacements chimiques du carbone C5 des purines ²²⁷	191
Tableau 63.	Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des analogues de nucléosides comportant la thymine	192
Tableau 64.	Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des 4'-thionucléosides comportant la thymine	194
Tableau 65.	Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des 4'-thionucléosides comportant la thymine	195

Tableau 66. Détermination de la régiochimie par corrélation des déplacements chimiques du carbone C5	202
---	-----

Liste des Abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique (raie D du sodium)
Ac	acétyle
Ad	adénine
AE	analyse élémentaire
AIBN	azobisisobutyronitrile
AL	acide de Lewis
aq.	Aqueuse ou aqueux
atm.	Atmosphère
Bn	benzyle
BTEACl	benzyltriethylammonium chloride
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL
°C	degré Celsius
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
Cyt	cytosine
δ	déplacement chimique
d	doublet
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
de	"diastereomeric excess"
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMS	diméthylsulfure
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSTF	diméthyl(méthylthio)sulfonium tétrafluoroborate

<i>m</i> -DNB	<i>m</i> éta-dinitrobenzène
<i>E</i>	entgegen
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyle
ESI	"Electrospray Ionization"
FAB	"Fast Atom Bombardment"
g	gramme
GEA	groupe électro-attracteur
h	heure
HMBC	"Heteronuclear Multiple Bond Correlation"
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexaméthylidisilazane
HMQC	"Heteronuclear Multiple Quantum Coherence"
HOMO	"Highest Occupied Molecular Orbital"
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
μL	microlitre
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiDBB	lithium <i>p,p'</i> -di- <i>tert</i> -butyl biphenylide
LUMO	"Lowest Unoccupied Molecular Orbital"
m	multiplet
<i>m</i>	<i>m</i> éta
M	molaire (mol/L)
MAD	méthylaluminium bis[2,6-di(<i>tert</i> -butyl)-4-méthylphénoxyde]
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
MMTr	monométhoxytrityle

MOP	3-méthoxy-2-pyridyloxy
Ms	méthanesulfonyle
N	normale
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
n.d.	non déterminé
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
nOe	"nuclear Overhauser effect"
NOESY-2D	"nuclear Overhauser effect spectroscopy in two dimension"
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
P_f	point de fusion
PG	"Protecting Group"
Ph	phényle
Ppm	partie par million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
Pr	propyle
PTSA	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Py	pyridine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qi	quintuplet
R	rictus
rd	rapport diastéréomérique
Rdt	rendement
réf.	référence
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S	sinister
sat.	saturé
SMHR	spectroscopie de masse à haute résolution

T	température
T _{éb}	point d'ébullition à 1 Atm
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénysilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
td	triplet de doublet
tdd	triplet de doublet de doublet
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THY	thymine
TMS	triméthylsilyle
TOPCAT	2-thiopyridylcarbonate
Ts	toluènesulfonyle
SOMO	"Singly Occupied Molecular Orbital"
U	uracile
UV	ultraviolet
Z	zusammen

*Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies
réponses; c'est celui qui pose les vraies questions*

Claude Lévi-Strauss

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Yvan Guindon pour son accueil chaleureux et pour la confiance qu'il m'a accordée durant toutes ces années. J'ai grandement apprécié l'apprentissage du métier de chercheur dans cet environnement à l'écoute de mes idées. Cette liberté d'action dont j'ai bénéficié a certainement contribué au développement de ma créativité et j'en suis très reconnaissant. Merci pour la qualité des projets de recherche sur lesquels j'ai eu la chance de m'épanouir. Ta rigueur et ton désir de comprendre la science dans ses moindres détails ont suscité en moi le goût de repousser le questionnement à ses limites. En plus du don que tu possèdes pour l'aspect fondamental de la chimie, j'admire ta façon de remettre la science dans son contexte, en prenant soin de vulgariser le tout avec une touche d'humour.

Je remercie également le Dr Daniel Chapdelaine qui a initié le projet sur les thionucléosides. Ta passion pour la chimie est contagieuse et je suis certain que tu sauras la transmettre à tes étudiants. Je ne peux passer sous silence l'aide précieuse du Dr Mohammed Bencheqroun. Merci pour tes conseils et ton dévouement.

Je remercie également tous mes collègues avec qui j'ai passé des moments inoubliables. Vous m'avez tous influencé à votre façon. Je pense particulièrement à Philippe et Michel qui m'ont accompagné depuis le début de mes études graduées. Phil, on pourrait écrire une thèse sur toi tellement tu es unique. Merci de toujours voir les choses du bon côté. On ne s'ennuie jamais en ta compagnie. Tu peux me faire tomber mort de rire même dans la situation la plus plate! Malgré tous les stéréotypes qui existent au sujet des scientifiques, ça fait du bien d'être chimiste dans le même groupe que toi. Michel, j'admire ta grande persévérance en recherche et ton sens critique qui m'ont toujours inspiré. Je garde aussi de très bons souvenirs de nos voyages à Vancouver, Halifax et en Floride ... et bien sûr de notre épreuve de force mémorable! Que d'anecdotes nous avons vécues.

Merci à Marc, dont le retour inattendu au sein de notre groupe était rafraîchissant. Merci pour ta grande contribution dans la chimie des nucléosides.

Plusieurs aspects de cette thèse s'appuient sur les fondations que tu as posées. Bonne chance dans ta nouvelle vie de papa!

Merci à Jean-François, mon voisin de paillasse en diagonale. Je me rappelle de bons moments en ta compagnie et de bonnes rigolades avec Donald. Je te souhaite la meilleure des chances pour la fin (disons la fin du commencement, pour ne pas offusquer personne ...).

Merci à Martin Duplessis, qui a cru à l'idée des ponts au silicium. Tu n'as pas hésité à te mouiller le premier et ce projet n'aurait jamais connu une telle progression sans ton travail dévoué. Je me rappellerai toujours notre voyage à Boston au Gordon Research Conference où nous n'avons reçu que des compliments à ce sujet. Dans un autre ordre d'idées, je ne sais pas pourquoi ils ont inventé Wikipédia quand on a tous accès à la Duplessispédia Universalis ...

Je tiens également à souligner la contribution d'étudiants stagiaires que j'ai eu la chance de superviser: Julie Cantin-Blain, Julien Gravel Pilote et Van Nga Nguyen.

Merci à tous ceux et celles qui m'ont côtoyé dans le laboratoire et que je n'ai pas cité: Daniel Charpentier (pour ta patience quand tu nous expliques des concepts de biologie), Mickaël Calosso (mon incroyable Hulk), François Godin, Marie-Ève Waltz, Donald Jobin, Ioannis Katsoulis, Irina Denisova, Maud Nguyen, Olivier St-Jean et Frédéric Viens. J'aimerais qu'on soit tous dans la même maison de p'tits vieux plus tard pour jouer aux cartes ensembles et se remémorer nos bons moments.

Finalement, tout ce travail n'aurait été possible sans la présence de ma famille. À ma mère, Nicole, et à mon père, Michel, je vous doit ce que je suis. Vous m'avez aussi donné l'héritage le plus précieux, mon éducation. Merci à Micheline pour ton amour et ton support inconditionnels. Merci à ma marraine Suzy et mon parrain Bricault qui enrichissent ma vie sans cesse. Vous êtes tous mes confidents de votre génération.

Merci à Marie-Claude et à mon frère Pierre-Yves, qui équilibrent ma vie en me faisant découvrir les richesses du jeu théâtral. Pierre-Yves, je t'ai découvert au cours de ces années et je te remercie de ta présence qui m'est si précieuse.

Finalement, je veux memercier ma copine Thao, que j'ai rencontrée ici. Thao, merci pour ta présence et ton support moral, particulièrement au cours de cette dernière année qui fut éprouvante. Je suis impatient d'aborder tous les projets que nous souhaitons réaliser dans notre vie commune.

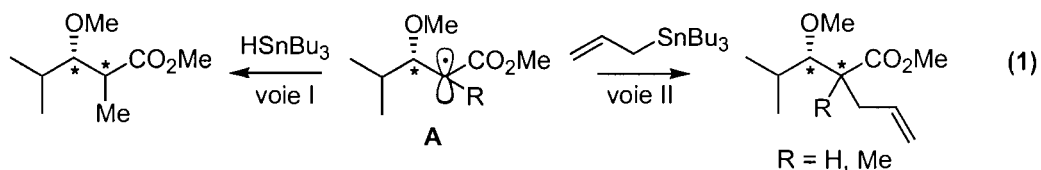
Introduction

Bien que la science ait énormément évolué au cours des dernières décennies, il est inquiétant de constater à quel point une société comme la nôtre puisse se sentir démunie face aux défis que nous impose le traitement et la guérison de plusieurs maladies. En plus du nombre croissant de cas de cancers et de nouvelles souches de virus, des bactéries très résistantes aux antibiotiques connus font leur apparition dans plusieurs hôpitaux et provoquent de multiples complications qui peuvent éventuellement s'avérer fatales. Malgré le développement de nouveaux agents thérapeutiques qui voient régulièrement le jour sur le marché, bon nombre de ceux-ci n'ont que le pouvoir de ralentir la progression de la maladie sans conduire à une guérison complète et sans compter les effets secondaires multiples qui accompagnent ces traitements. Cette problématique est principalement due à la simplicité des structures moléculaires développées en laboratoire qui mènent parfois à des interactions peu sélectives avec leur cible biologique. L'introduction de centres stéréogéniques au sein de ces entités moléculaires, entre autres choses, est un élément de complexité qui offre un potentiel énorme pour améliorer l'efficacité et la sélectivité des interactions avec la cible en question. Malheureusement, des routes synthétiques parfois longues impliquant des réactions peu efficaces minent l'accès à des molécules plus élaborées. Notamment, la création de centres stéréogéniques avec un bon contrôle de la sélectivité représente encore un défi important de la chimie organique moderne.

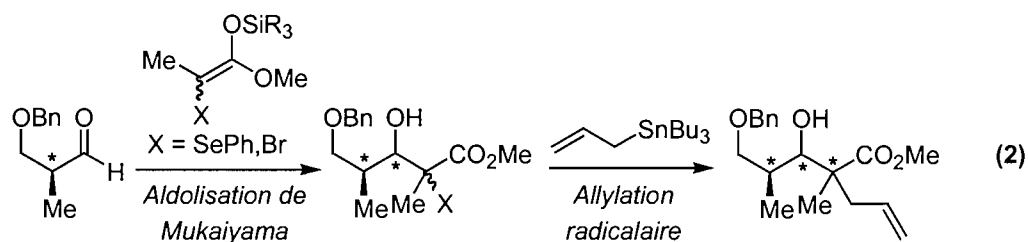
Face à cette problématique, plusieurs méthodologies de synthèse exploitant des méthodes asymétriques, idéalement contrôlées par des catalyseurs (contrôle par le réactif), sont apparues dès le début des années 1980.¹ Bien que cette stratégie générale soit appropriée pour introduire les premiers centres stéréogéniques tôt dans la synthèse, d'autres méthodes exploitant la présence de centres stéréogéniques sur le substrat (contrôle par le substrat) peuvent s'avérer plus efficaces afin d'induire la stéréochimie des autres centres.² En effet, cette stratégie a l'avantage de minimiser l'utilisation de réactifs chiraux dans la synthèse de molécules complexes tout en

permettant d'éviter les cas d'inductions asymétriques doubles où le réactif et le substrat pourraient s'agencer défavorablement (*mismatch*) et mener à de mauvaises diastéréosélectivités.

Notre groupe de recherche s'intéresse depuis plusieurs années à la création de centres stéréogéniques sur des molécules acycliques. Or, la grande liberté conformationnelle de ces substrats impose une difficulté additionnelle à la discrimination faciale sur l'intermédiaire réactif. Afin de fournir de nouveaux outils de synthèse aux chimistes organiciens, notre groupe tente de comprendre les éléments qui gouvernent l'issue stéréochimique de réactions impliquant, par exemple, des intermédiaires radicalaires **A** substitués par un ester et par un centre stéréogénique portant un groupement électroattracteur tel qu'un alkoxy.³ Nous avons déjà démontré, par exemple, que le radical **A** peut être réduit en présence de Bu_3SnH pour conduire à la préparation de produits de type propionate (Équation 1, voie I) et de motifs allylés tertiaires et quaternaires (Équation 1, voie II) avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité.⁴

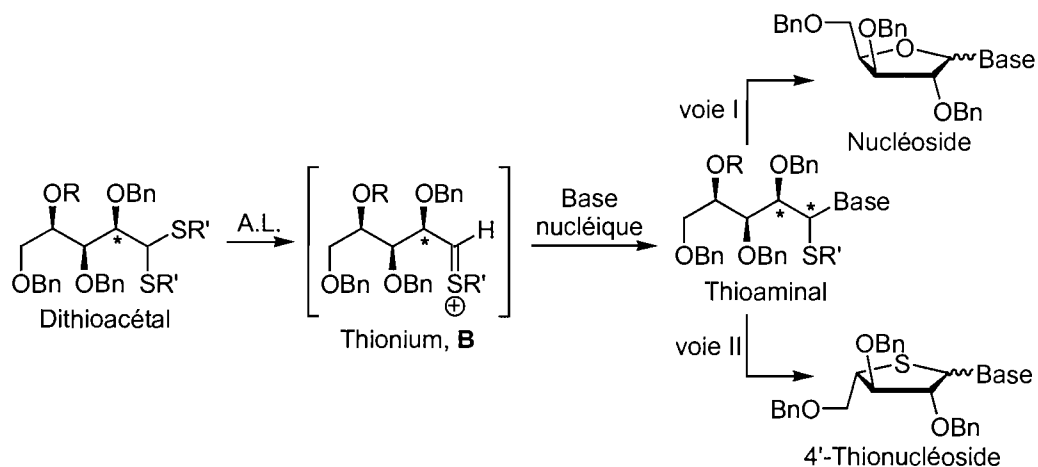


Outre notre intérêt marqué pour la chimie radicalaire, notre groupe de recherche s'intéresse également aux additions-1,2 sur des carbonyles activés par des acides de Lewis. Dans la première partie de cet ouvrage, une nouvelle méthodologie combinant la chimie d'aldolisation de Mukaiyama et une allylation radicalaire sera décrite. Son application en vue de la synthèse de centres quaternaires hautement fonctionnalisés sera démontrée (Équation 2). La seule présence du centre stéréogénique sur un aldéhyde acyclique permettra d'induire séquentiellement, dans une stratégie d'induction-1,2, deux nouveaux centres stéréogéniques dont le centre quaternaire en position C2.



Dans un autre ordre d'idées, nous nous intéressons depuis plusieurs années à la création de liaisons C-N diastéréosélectives à partir d'acétals acycliques. À ce titre, notre groupe de recherche a rapporté, en 2002, les travaux préliminaires impliquant des additions diastéréosélectives de bases nucléiques sur des thioniums α -chiraux **B** issus de dithioacétals acycliques (Schéma 1).⁵ Nous avons alors démontré l'utilité des thioaminals obtenus dans la synthèse de quelques analogues de nucléosides (voie I). Dans la seconde partie de cet ouvrage, une étude plus approfondie de cette approche sera d'abord décrite afin de bien évaluer l'étendue et les limites de son application. Puis, une nouvelle approche complémentaire menant à la synthèse de 4'-thionucléosides à partir de ces mêmes thioaminals a été développée et fera aussi l'objet d'une discussion détaillée (voie II). Enfin, la généralité de ces deux approches sera vérifiée par une étude visant l'introduction de bases nucléiques naturelles variées au niveau du centre anomérique.

Schéma 1. Synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides à partir de substrats acycliques



Partie 1.

Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires hautement fonctionnalisés par une réaction de Mukaiyama et une allylation radicalaire

Chapitre 1.

Introduction

1.1. Méthodes pour la synthèse de centres quaternaires

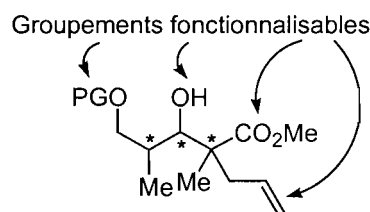
1.1.1. Généralités

La construction stéréosélective de liaisons carbone-carbone est un des processus les plus importants en chimie organique pour la construction et la fonctionnalisation du squelette de molécules complexes. Bien que plusieurs méthodes asymétriques aient été développées à cette fin, peu d'entre elles s'avèrent utiles dans la création de centres stéréogéniques quaternaires, en particulier ceux qui ne possèdent aucun hétéroatome (*all-carbon quaternary centers*).⁶

L'encombrement stérique important des carbones tétrasubstitués augmente considérablement le coût énergétique associé à leur formation. Conséquemment, la construction stéréosélective de ces centres constitue encore aujourd'hui une tâche très difficile à accomplir, en particulier lorsque la réaction est effectuée en série acyclique (le substrat et le produit final de la réaction sont acycliques). Malgré l'existence de plusieurs méthodes asymétriques récentes en série acyclique,^{7,8} ces dernières ne permettent pas toutes l'introduction de substituants de degrés d'oxydation variés sur le centre quaternaire. Cet aspect devient très important pour l'utilisation de ces molécules en synthèse. La fonctionnalisation de ces substituants et d'autres groupements fonctionnels plus éloignés augmente grandement leur potentiel synthétique. Afin de satisfaire ce critère, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules acycliques polyfonctionnalisées comme les esters δ -alkoxy- β -hydroxy-

α,α -disubstitués illustrés à la Figure 1. En plus de l'allyle et de l'ester présents sur le centre stéréogénique quaternaire, un alcool secondaire et un alkoxy primaire offrent plusieurs possibilités de modifications sur cette molécule comportant trois centres chiraux contigus.

Figure 1. Esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués



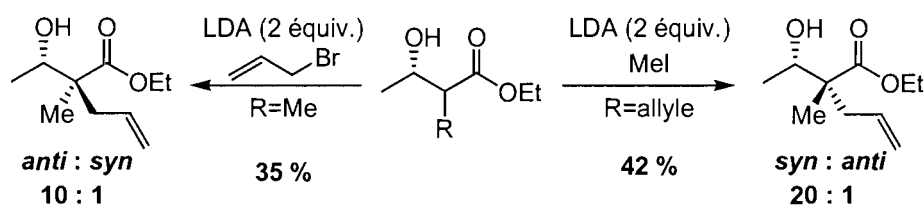
1.1.2. Esters β -hydroxy- α,α -disubstitués

1.1.2.1. Alkylation

Outre leur utilité potentielle, ces molécules présentent des difficultés intéressantes du point de vue de leur synthèse. Ainsi, la stéréochimie relative des centres chiraux devra être contrôlée en série acyclique.

Fräter, en 1979, fut l'un des premiers à synthétiser des esters β -hydroxy- α,α -disubstitués en exploitant une alkylation diastéréosélective (Schéma 2).⁹ Suite à la formation d'un dianion sous l'action de deux équivalents de LDA, l'emploi d'un électrophile approprié donne accès aux deux diastéréoisomères avec de bonnes sélectivités. Cependant, l'utilisation d'une base forte combinée à de faibles rendements rendent cette méthode peu attrayante.

Schéma 2. Alkylation diastéréosélective de Fräter⁹

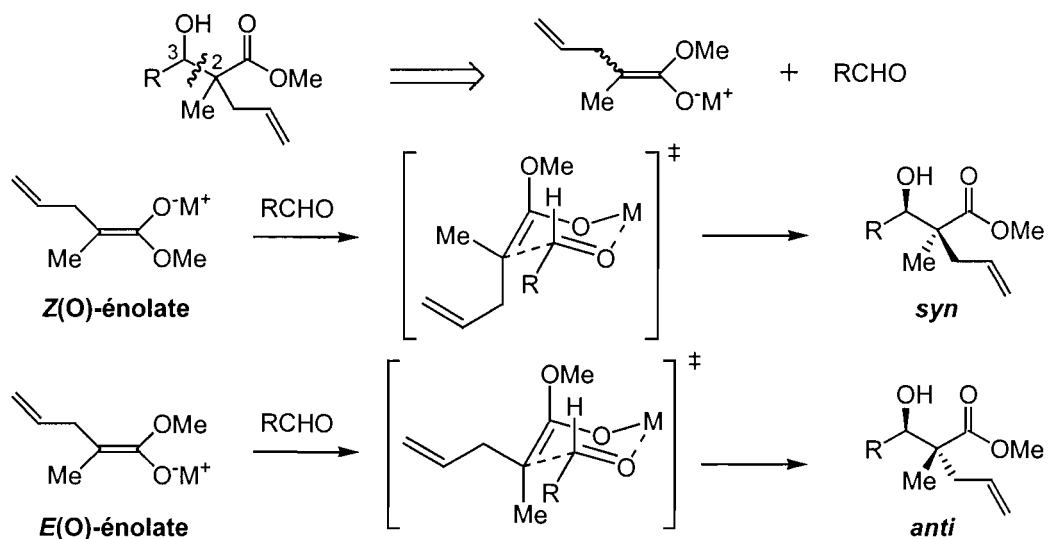


1.1.2.2. Aldolisation

Une disconnection des plus logiques impliquerait une coupure au niveau du lien carbone-carbone des centres en positions 2 et 3 (Schéma 3). Ainsi, la réaction d'aldolisation semblerait des plus appropriées pour la synthèse d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués.¹⁰ Pourtant, malgré l'existence d'un grand répertoire de méthodes efficaces d'aldolisations stéréosélectives pour la synthèse de centres tertiaires, cette approche semble moins efficace pour la synthèse de centres quaternaires.

En principe, un énolate de géométrie *E* qui réagit via un état de transition cyclique à six chaînons de type Zimmerman-Traxler^{11,12} devrait mener à la formation de l'adduit 2,3-*anti*. À l'inverse, un énolate *Z* devrait donner l'adduit 2,3-*syn* dans les mêmes conditions (Schéma 3). Malheureusement, l'accès aux énolates tétrasubstitués de géométrie définie est très limité en raison de la faible discrimination stérique entre les deux groupements alkyles en α de l'ester (ou du carbonyle en général) lors de la déprotonation.

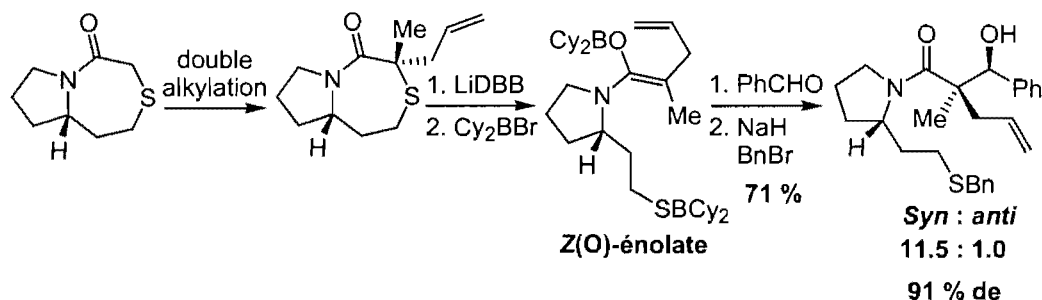
Schéma 3. Accès aux esters β -hydroxy- α,α -disubstitués par une aldolisation^{10,11,12}



Par conséquent, d'autres moyens doivent être employés afin de générer ces énolates sélectivement. Gleason et collaborateurs, de l'Université McGill, ont développé une méthode d'énolisation basée sur la réduction d'amides thioglycolates

par transfert monoélectronique avec LiDBB (Schéma 4).¹³ Ceci permet la formation stéréosélective de l'énolate *Z*. Après une transmétallation avec le bore, ce dernier réagit via une aldolisation pour donner l'amide β -hydroxy- α,α -disubstitué *syn* avec d'excellentes sélectivités. Un état de transition cyclique à six chaînons a été invoqué afin d'expliquer la formation de ce diastéréoisomère. Cependant, le diastéréoisomère *anti* n'a pu être obtenu par cette séquence réactionnelle. La synthèse du précurseur de l'énolate et le clivage de l'auxiliaire nécessitent aussi quelques étapes qui limitent quelque peu cette approche.

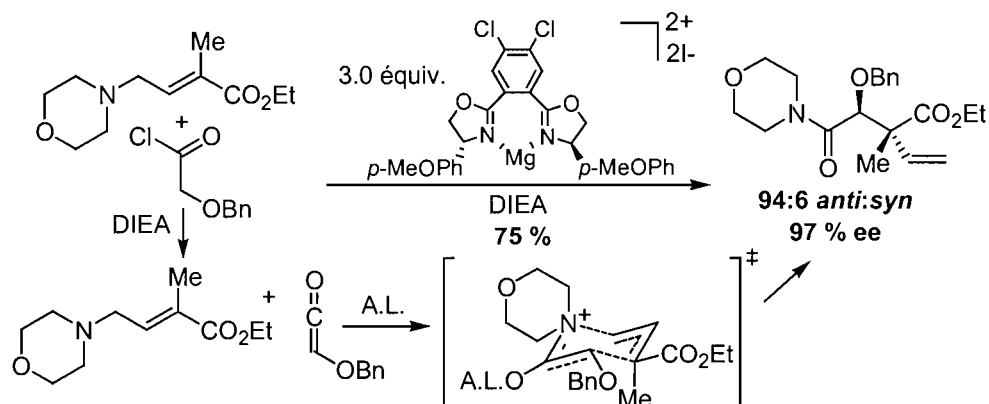
Schéma 4. Préparation stéréosélective d'énolates tétrasubstitués par Gleason *et coll.*¹³



1.1.2.3. Réarrangement sigmatropique

Le groupe du MacMillan et collaborateurs ont démontré qu'un réarrangement sigmatropique énantiosélectif d'acyle Claisen, en présence d'un acide de Lewis chiral, peut être un moyen puissant pour générer le produit *anti* avec d'excellentes sélectivités et un bon rendement (Schéma 5).¹⁴ Cependant, trois équivalents d'un acide de Lewis chiral complexe sont nécessaires et la synthèse du produit *syn* n'est pas rapportée.

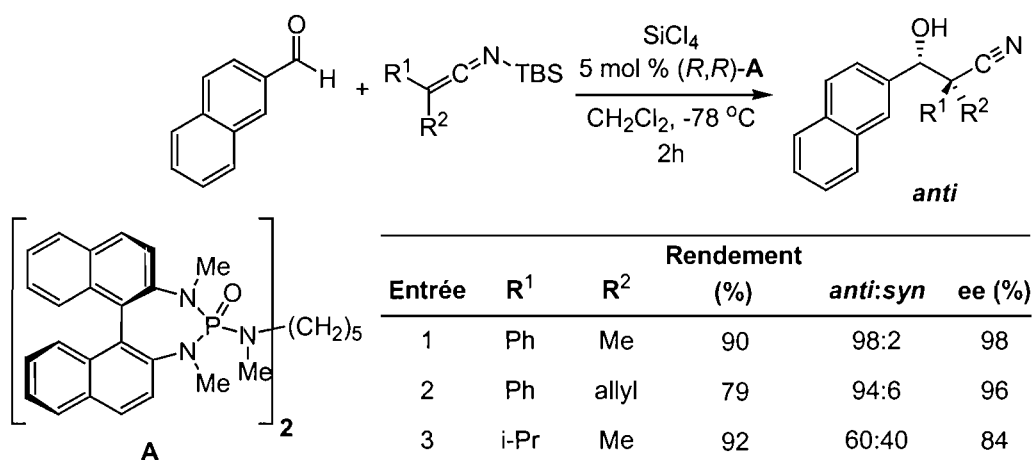
Schéma 5. Réarrangement d'acyle Claisen énantiosélectif par MacMillan *et coll.*¹⁴



1.1.2.4. Addition de cétoimines sur des aldéhydes

Tout récemment, Scott Denmark et collaborateurs ont contribué de façon importante à ce domaine de recherche en démontrant que les cétoimines silylées constituent d'excellents nucléophiles lors d'additions sur des aldéhydes.¹⁵ Cette méthodologie, qui tire profit du concept d'activation d'un acide de Lewis (SiCl_4) par une base de Lewis chirale (bisphosphoramide), conduit au produit *anti* avec d'excellentes sélectivités et de très bons rendements (Tableau 1, entrées 1 et 2).

Tableau 1. Additions énantiosélectives de cétoimines silylées par Denmark *et coll.*¹⁵



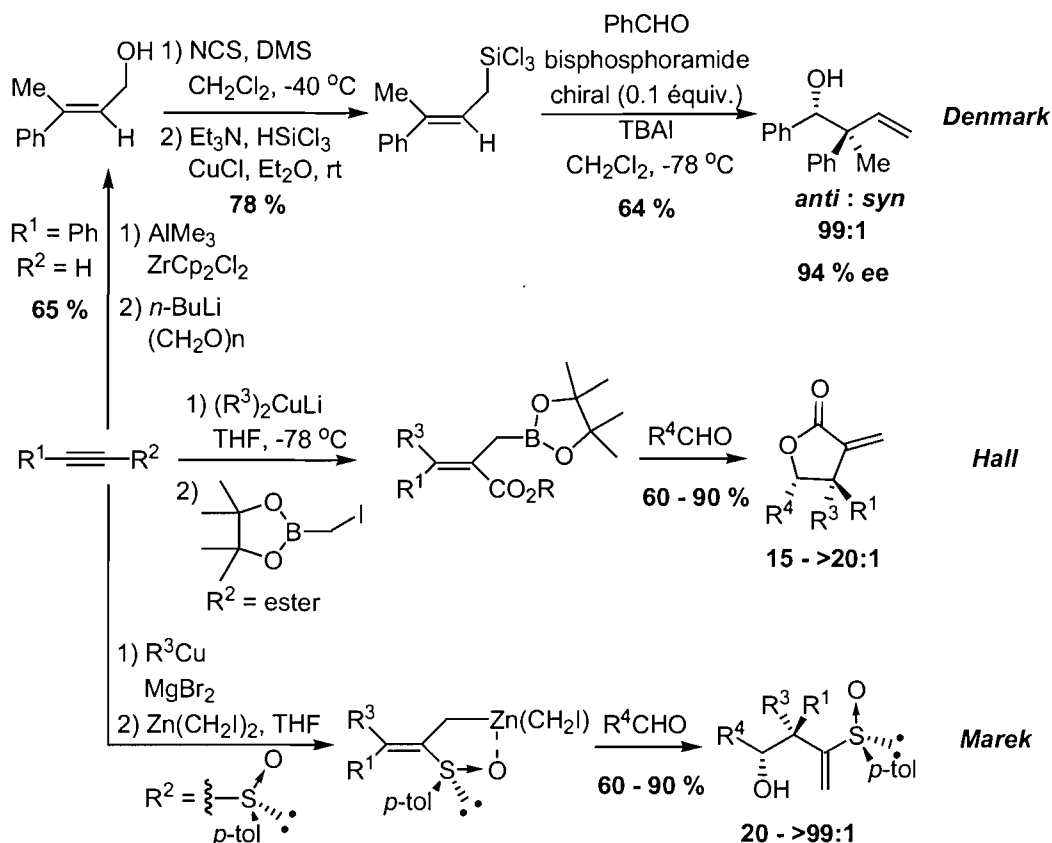
L'encombrement stérique du nucléophile qui est repoussé plus loin du centre réactionnel, soit sur l'amine, et dans un plan perpendiculaire aux substituants R^1 et R^2 , expliquerait la meilleure réactivité des cétoimines silylées par rapport aux énolates tétrasubstitués. Par contre, un seul diastéréoisomère est accessible et seuls les aldéhydes aromatiques ont été employés dans cette étude. Enfin, les niveaux de diastéréosélectivités semblent affectés sévèrement lorsque R^1 et R^2 sont des groupements aliphatiques (entrée 3).

1.1.2.5. Additions stéréosélectives d'allylmétaux sur des aldéhydes

Une alternative efficace à la réaction d'aldolisation consiste à employer des réactifs d'allylation disubstitués en position γ .¹⁶ Cependant, tout comme pour les énolates tétrasubstitués, la diastéréosélectivité dépend de la géométrie du réactif d'allylation lorsque ce dernier réagit dans un état de transition cyclique à six chaînons. Il existe toutefois trois méthodologies efficaces qui tirent profit de cette situation et qui misent toutes sur une carbométallation *cis* d'un acétylène afin de former stéréosélectivement ces réactifs (Schéma 6). La première, celle de Denmark,¹⁷ implique la réaction d'un allylrichlorosilane catalysée par une bisphosphoramidate et donne des alcools homoallyliques avec d'excellentes sélectivités et de bons rendements. Cependant, seulement trois exemples ont été rapportés avec le benzaldéhyde comme substrat. La généralité de cette méthode n'a donc pas été vérifiée.

La deuxième méthodologie est celle de Hall et collaborateurs, où le contrôle de la diastéréosélectivité des lactones isolées est assurée par l'utilisation d'un allylboronate (Schéma 6).¹⁸ La stratégie fonctionne bien pour une variété de groupements alkyles aux positions de R^3 et R^1 , mais s'avère inefficace lorsqu'un de ces deux groupements est un allyle. Dans ce cas, le produit de condensation avec l'aldéhyde subit un réarrangement sigmatropique [3,3]. Enfin, une version énantiosélective de cette réaction nécessite l'emploi de deux auxiliaires chiraux, au niveau de l'ester et du boronate, mais donne d'excellents excès énantiomériques.

Schéma 6. Additions stéréosélectives d'allylmétaux sur des aldéhydes par Denmark,¹⁷ Hall¹⁸ et Marek¹⁹



Puis, Marek et collaborateurs ont rapporté que des allylzinciques γ,γ -disubstitués dérivés d'alkynyl sulfoxides chiraux peuvent réagir avec des aldéhydes pour fournir les alcools homoallyliques correspondants avec d'excellents niveaux de diastéréosélectivité et de bons rendements (Schéma 6).¹⁹ Cette méthodologie fonctionne bien pour plusieurs groupements alkyles aux positions de R² et R¹ mais nécessite la préparation d'une quantité stoechiométrique de réactif chiral. De plus, l'introduction d'un groupement allyle n'a pas été rapportée au niveau du centre quaternaire, possiblement en raison d'un réarrangement sigmatropique [3,3] que subirait le produit de condensation avec l'aldéhyde, comme il a été rapporté par Hall.¹⁸

1.1.2.6. Réactions d'allylation radicalaire

Malgré le développement récent de plusieurs méthodes efficaces et originales destinées à la synthèse d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués, des limitations sont observées à plusieurs niveaux. En effet, quelques méthodologies discutées ci-dessus ne donnent accès qu'à un seul des deux diastéréoisomères, alors que d'autres offrent peu de généralité quant aux substituants tolérés au niveau du substrat ou du réactif. Ainsi, de nouvelles méthodes seraient bienvenues afin d'élargir les possibilités dans ce domaine.

Notre groupe de recherche s'intéresse depuis plusieurs années à une alternative exploitant les radicaux libres²⁰ en tant qu'intermédiaires réactifs.^{21,22,23} Nous avons pensé que la réactivité de ces intermédiaires permettrait de faciliter la formation de centres quaternaires et que la création du nouveau lien carbone-carbone²⁴ serait assurée par l'utilisation d'un piège radicalaire approprié (Équation 3). Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réactions de radicaux substitués par un ester et un centre stéréogénique portant un hétéroatome.^{21,22,23} Les premiers exemples d'allylations radicalaires sur ces systèmes ont été effectués en portant des iodures secondaires et tertiaires à reflux dans l'hexane en présence d'AIBN comme initiateur (Tableau 2). Nous avons démontré que les centres tertiaires et quaternaires correspondants peuvent être obtenus avec de bons rendements et avec la stéréochimie *syn* dans ces conditions réactionnelles.^{21,23d}

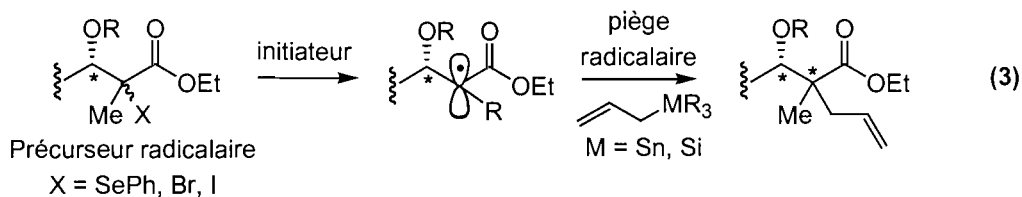
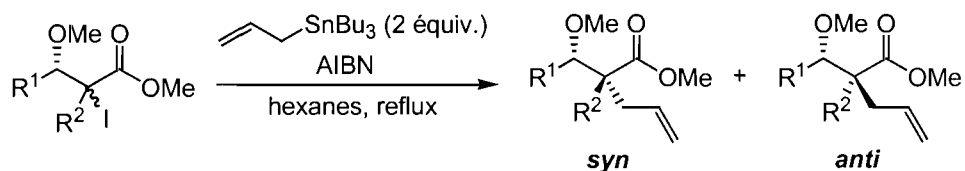


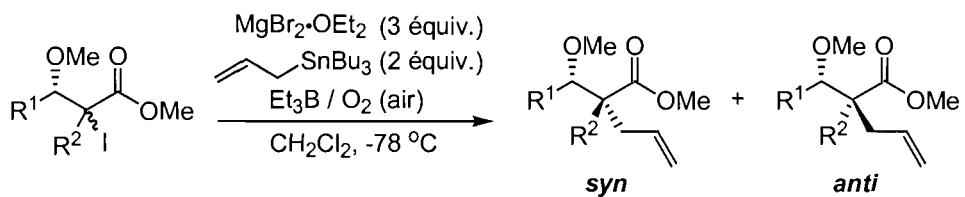
Tableau 2. Premiers exemples d'allylations radicalaires de β -alkoxy- α -iodoesters^{21,23d}



Entrée	R ¹	R ²	Rendement	
			(%)	<i>syn:anti</i>
1	Ph	H	82	5:1
2	Ph	Me	75	16:1
3	i-Pr	H	82	3:1
4	Et	Me	45	5:1

Alternativement, l'addition d'un acide de Lewis bidentate comme $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ a renversé la sélectivité en faveur du composé *anti* avec de très bons rendements (Tableau 3).²³ La sélectivité observée dans ces conditions est causée par l'incorporation du carbone portant le radical dans un chélate à six chaînons. Ainsi, le renversement de la sélectivité dû au complexe bidentate a été nommé l'*effet endocyclique*.

Tableau 3. Allylations radicalaires de β -alkoxy- α -iodoesters en présence d'un acide de Lewis bidentate²³



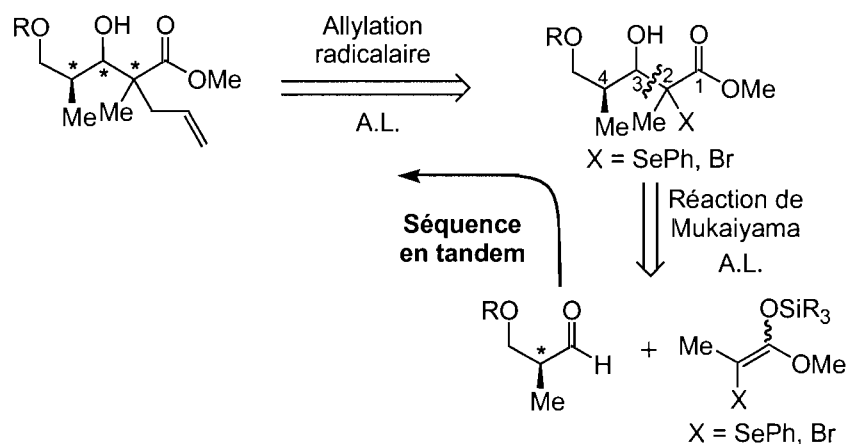
Entrée	R ¹	R ²	Rendement	
			(%)	<i>syn:anti</i>
1	Ph	H	80	1:38
2	Ph	Me	76	1:>100
3	i-Pr	H	51	1:>100
4	Et	Me	80	1:90

Les facteurs qui gouvernent la sélectivité faciale de ces réactions, contrôlée par la présence du centre stéréogénique adjacent au radical, ont fait l'objet de nombreuses études par notre groupe de recherche. Une analyse détaillée des états de transition expliquant les sélectivités observées sans acide de Lewis (*stéréosélection acyclique*) et en présence d'un acide de Lewis bidentate (*effet endocyclique*) sera discutée au Chapitre 3.

1.2. Stratégie générale pour la synthèse d'esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués

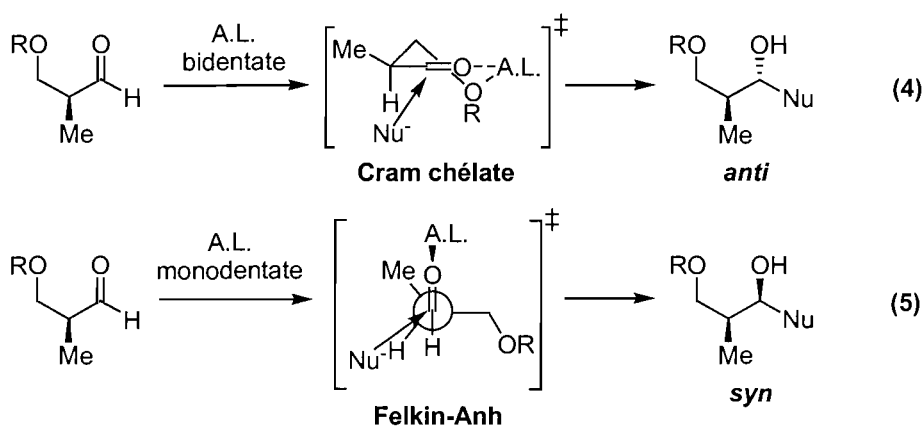
Ces résultats encourageants suggéraient que la stéréochimie du centre quaternaire en C2 d'esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués (Figure 1, page 5) pouvait être contrôlée par une réaction impliquant un intermédiaire radicalaire dans une stratégie d'induction-1,2 (Schéma 7). Il ne restait qu'à identifier une réaction permettant de synthétiser les précurseurs radicalaires tout en permettant un bon contrôle de la stéréochimie relative aux positions 3 et 4.

Schéma 7. Séquence Mukaiyama / Allylation radicalaire



Afin de créer la liaison carbone-carbone C3-C4, nous avons misé sur le grand potentiel d'une réaction de Mukaiyama^{25,26} contrôlée par le substrat. En effet, l'issue stéréochimique de cette variante de l'aldolisation classique dépend de la nature de l'acide de Lewis employé. Ainsi, la condensation d'un éther d'énol silylé tétrasubstitué portant un hétéroatome (Br, SePh) sur un aldéhyde β -alkoxylé chiral

devrait mener aux précurseurs radicalaires avec de bonnes sélectivités (Schéma 7). Par exemple, l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate peut conduire au produit *anti* sous contrôle Cram chélate (Équation 4). Alternativement, l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate dans cette réaction conduit normalement au produit *syn* via un état de transition de type Felkin-Anh (Équation 5). Le choix du groupe protecteur sur l'aldéhyde de départ influencera ainsi fortement la voie qu'empruntera la réaction. Les états de transition de la réaction de Mukaiyama seront décrits plus en détail au Chapitre 2.

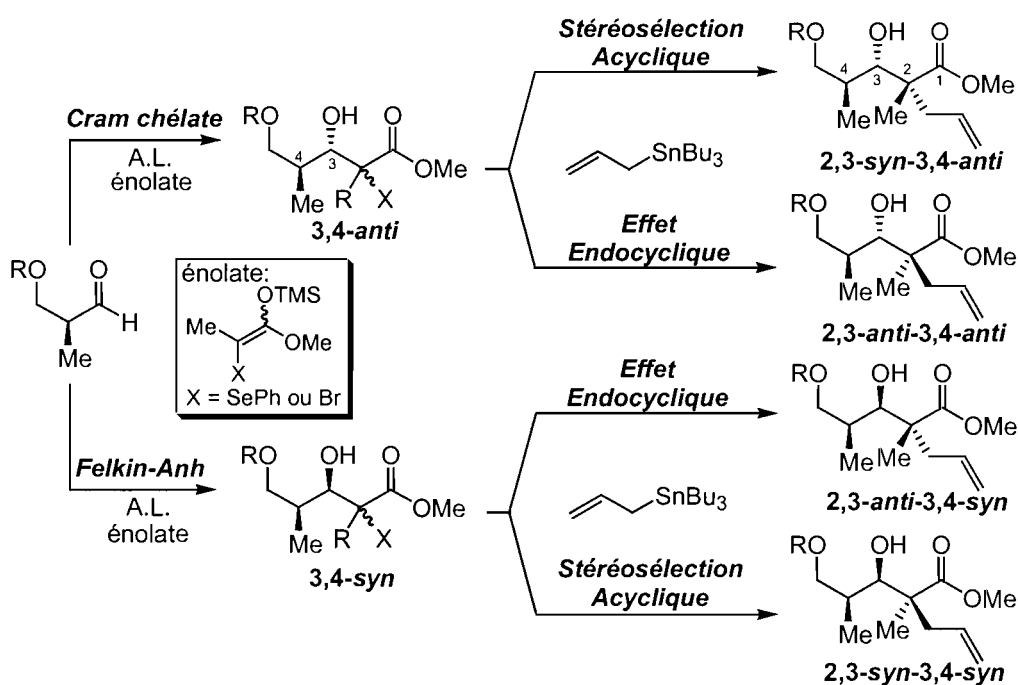


Le fait que la deuxième réaction de cette séquence implique un intermédiaire radicalaire procure un avantage important. Il n'est pas nécessaire de contrôler la géométrie de l'éther d'énol silylé. En effet, la stéréochimie à la position 2 du précurseur radicalaire est détruite lors de la formation du radical. Il faut aussi se rappeler que cette réaction d'allylation radicalaire devrait aussi être influencée par des acides de Lewis. Conséquemment, l'emploi d'un acide de Lewis pour chacune de ces deux réactions offre la possibilité d'effectuer une séquence en tandem où le même acide de Lewis contrôlerait la stéréosélectivité des deux nouveaux centres stéréogéniques.

Le résultat de cette séquence en deux étapes est la création de deux nouveaux centres stéréogéniques qui seraient induits successivement dans une stratégie d'induction-1,2 à partir du seul centre chiral présent sur l'aldéhyde de départ. La puissance de cette méthode réside dans l'accessibilité des quatre diastéréoisomères

possibles, à condition bien entendu de réunir les conditions réactionnelles appropriées pour chacune des deux étapes (Schéma 8). D'une part, les précurseurs radicalaires 3,4-*anti* et 3,4-*syn*, issus de la réaction de Mukaiyama, peuvent être obtenus par les voies réactionnelles Cram chélate et Felkin-Anh, respectivement. D'autre part, le composé allylé 2,3-*syn* peut être préparé par une allylation radicalaire sous contrôle de la stéréosélection acyclique, alors que le composé allylé 2,3-*anti* proviendrait d'une allylation sous contrôle de la chélation (effet endocyclique).

Schéma 8. Accès aux quatre diastéréoisomères



Nous avons déjà rapporté la synthèse du motif *anti-anti* par cette stratégie où le centre stéréogénique en position 2, issu de l'allylation radicalaire, est soit tertiaire ou quaternaire (les résultats clés de cette séquence seront rapportés à la section 3.2.1).²⁷ La Partie 1 de cet ouvrage sera donc consacrée à la synthèse des trois autres diastéréoisomères. La réaction de Mukaiyama sera d'abord discutée et les résultats optimisés seront présentés au chapitre suivant. La réaction d'allylation radicalaire et les séquences en tandem le seront au Chapitre 3. Par ailleurs, une nouvelle approche d'allylation radicalaire intramoléculaire sera présentée et discutée

en détail au Chapitre 4. Enfin, les preuves de structure des composés synthétisés et l'assignation de leur stéréochimie relative feront l'objet du Chapitre 5.

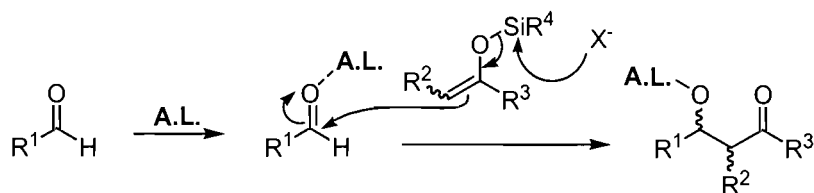
Chapitre 2.

La réaction de Mukaiyama

2.1. Introduction

En 1973-74, le groupe de Mukaiyama a découvert que les éthers d'énol silylés réagissent avec les composés carbonylés en présence d'acides de Lewis pour donner des produits d'aldolisation.^{25,26} Depuis ce temps, cette réaction qui porte son nom est largement utilisée en synthèse organique. Elle procure l'avantage d'être conduite dans des conditions plus douces tout en étant plus chémo- et régiosélective que l'aldolisation classique, en raison de la nature moins réactive de l'énolate silylé.²⁸ Le mécanisme généralement accepté pour la réaction de Mukaiyama en présence d'acides de Lewis durs (Ti, Sn, Mg, Al, B, etc.) est illustré au Schéma 9. Normalement, il n'y a pas transmétalement de l'énolate par l'acide de Lewis avant l'attaque sur l'aldéhyde. Le carbonyle de l'aldéhyde est d'abord activé par l'acide de Lewis,²⁹ suivi de l'attaque nucléophile de l'énolate silylé. Le clivage hétérolytique du lien Si-O de l'énolate est normalement induit par l'attaque d'un halogénure sur l'atome de silicium, ce qui entraîne la condensation de l'énolate sur l'aldéhyde pour donner le produit de condensation. Puisque les énolates de métaux durs ne sont généralement pas impliqués, la réaction ne procède pas par un état de transition cyclique à six chaînons (Zimmerman-Traxler). Des états de transition ouverts sont plutôt invoqués et rationalisent de façon plus satisfaisante les diastéréosélectivités observées.

Schéma 9. Mécanisme proposé pour la réaction de Mukaiyama²⁹

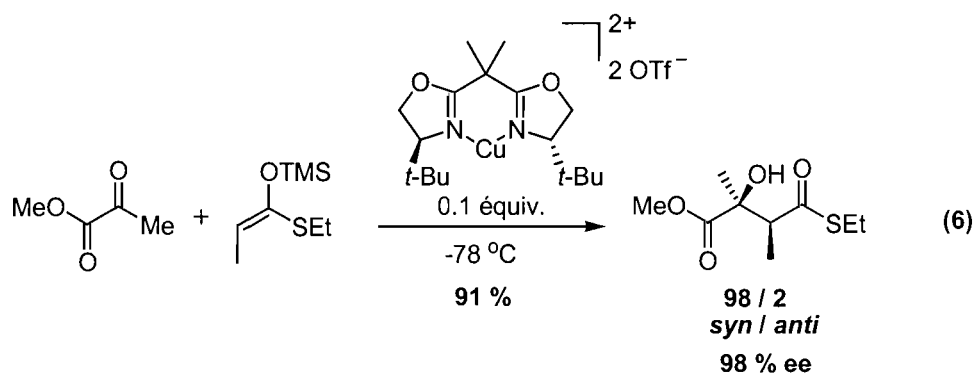


Il est toutefois important de mentionner que des complexes de métaux mous (Ag(I), Cu(II), Ni(II)) fluorés peuvent induire une transmétallation de l'énolate silylé et mener à la formation d'un énolate de métal mou, tel que démontré par Carreira,³⁰ mais ces cas sont exceptionnels.

La réaction de Mukaiyama a connu une évolution rapide et dès 1980 sont apparues les premières versions catalysées par des acides de Lewis.^{31,32} Afin de contrôler la stéréochimie absolue, l'emploi d'énolates chiraux dérivés du camphre³³ et de la *N*-méthyléphédrine³⁴ s'est avéré une stratégie très efficace.

Les efforts se sont ensuite multipliés afin d'aboutir à une réaction catalytique énantiosélective.³⁵ À cette fin, plusieurs acides de Lewis chiraux à base de bore,³⁶ d'étain,³⁷ de titane³⁸ et de cuivre³⁹ ont été développés. Vers la fin des années 1990, le groupe de recherche de Denmark a démontré qu'une base de Lewis chirale (phosphoramidate) peut catalyser la réaction de Mukaiyama et constituer une alternative très intéressante à la catalyse par les acides de Lewis.⁴⁰ Suite à ces résultats prometteurs, plusieurs autres chercheurs ont emboîté le pas dans cette direction.

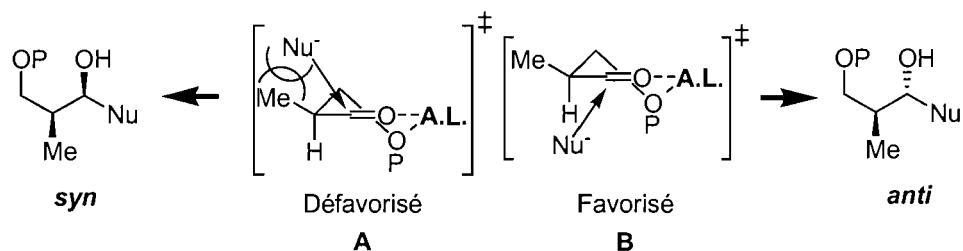
Un exemple impressionnant d'aldolisation de Mukaiyama sous catalyse asymétrique avec un acide de Lewis de cuivre est illustré à l'Équation 6.^{39a,b} Le produit de condensation est obtenu avec d'excellents rapports de 98 % ee et 98 % de en faveur du motif *syn*, le rendement étant de 91 %!



Outre l'utilisation de catalyseurs chiraux (contrôle par le réactif), la présence d'un centre chiral sur l'aldéhyde peut être exploitée très efficacement pour introduire de nouveaux centres stéréogéniques (contrôle par le substrat), surtout lorsque le centre chiral en question est en α du carbonyle (induction-1,2).^{25d} Dans de tels cas, la discrimination faciale peut résulter de la combinaison de facteurs stériques et électroniques. Ainsi, lors de réactions d'aldéhydes α -chiraux en présence d'acides de Lewis, les modèles d'états de transition de Felkin-Anh⁴¹ et Cram chélate⁴² permettent d'expliquer l'issue stéréochimique.

Les états de transition sous le contrôle de la chélation pour un β -alkoxyaldéhyde sont illustrés au Schéma 10. La chélation entre l'oxygène du carbonyle et l'alkoxy en β fige le substrat dans une conformation demi-chaîse^{43,44} qui oriente les deux autres groupements (Me et H) sur des côtés opposés du carbonyle. L'attaque du nucléophile sur la face la moins encombrée du carbonyle (état de transition **B**) est alors favorisée par rapport à l'attaque du côté du méthyle (état de transition **A**) et mène au produit *anti* (aussi appelé produit Cram chélate).^{42,43} La formation de cycles temporaires sous forme de chélates pour les transformations diastéréosélectives est très répandue, particulièrement lorsqu'un chélate à cinq ou six chaînons est impliqué. En effet, un bon contrôle requiert une certaine rigidité ou un biais conformationnel, qui est moins marqué pour les cycles à sept membres ou plus.

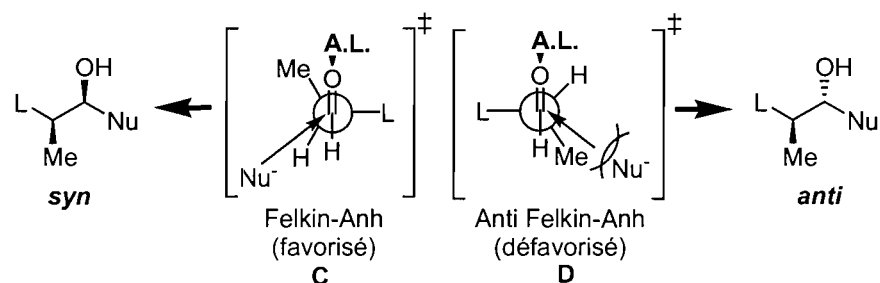
Schéma 10. États de transition proposés dans des conditions de chélation^{42,43,44}



Si aucune chélation ne peut avoir lieu entre un des substituants du centre chiral et l'oxygène du carbonyle, c'est le modèle de Felkin-Anh⁴¹ qui permet de rationaliser les sélectivités *syn* obtenues. Dans ce modèle, le plus gros substituant L (la chaîne portant l'alkoxy dans notre cas) est orienté de façon perpendiculaire au

carbonyle, ce qui minimise la répulsion stérique entre L et le nucléophile qui attaque sur la face opposée (Schéma 11). La définition de L s'étend également aux groupes électroattracteurs et ce, peu importe leur taille. Ainsi, l'orbitale anti-liante σ^*_{C-L} est bien alignée avec les orbitales $\pi_{C=O}$ et $\pi^*_{C=O}$.^{26d} Cet alignement favorable permet notamment une interaction stabilisante entre l'orbitale HOMO du nucléophile ($HOMO_{Nuc.}$) et σ^*_{C-L} . Ceci contribue à diminuer l'énergie de l'état de transition. Enfin, comme la trajectoire d'attaque du nucléophile est caractérisée par un angle de 103° par rapport au carbonyle,⁴⁵ l'état de transition **C** minimise la répulsion stérique entre le nucléophile et le méthyle. Conséquemment, l'état de transition **C** (nommé Felkin-Anh) est de plus basse énergie que **D** (nommé Anti Felkin-Anh).

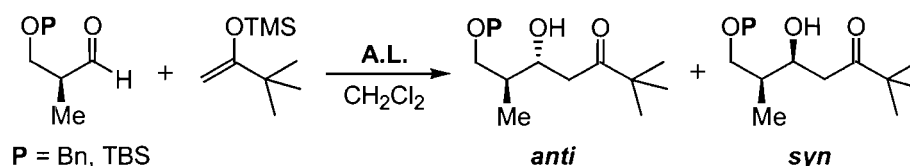
Schéma 11. États de transition proposés dans des conditions de non-chélation^{41,45}



Quelques exemples intéressants de la réaction de Mukaiyama sur des β -alkoxyaldéhydes α -chiraux ont été rapportés par le groupe de Evans⁴⁶ et sont illustrés au Tableau 4. Pour les substrats ayant la possibilité de former un chélate, l'issue réactionnelle peut dépendre des conditions expérimentales. D'abord, un solvant non-complexant tel le dichlorométhane sera choisi pour favoriser la formation du complexe.⁴⁷ La nature du groupement protecteur P et le type d'acide de Lewis sont aussi deux éléments clés à considérer.⁴⁸ D'une part, un groupe protecteur tel qu'un benzyle permet la chélation de l'oxygène en β et l'établissement d'un cycle temporaire à six chaînons en présence d'acides de Lewis bidentates tels que $TiCl_4$ et Me_2AlCl . Dans ces conditions, le produit *anti* est obtenu avec d'excellentes sélectivités (Tableau 4, entrées 1 et 2). D'autre part, l'emploi d'un groupe protecteur silylé volumineux favorise habituellement la formation du produit *syn*, et ce avec un

acide de Lewis monodentate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, entrée 3) comme avec un acide de Lewis bidentate (TiCl_4 , entrée 4).⁴⁹ Dans ce dernier cas, le groupement silylé encombre suffisamment pour prévenir la formation d'un chélate, le produit Felkin-Anh devenant majoritaire. Il est toutefois important de noter les aptitudes chélatantes exceptionnelles du chlorure de diméthylaluminium, qui peut mener à la formation des produits Cram chélate et ce malgré le volume imposant d'un TBS (entrée 5).

Tableau 4. Influence du groupe protecteur et de l'acide de Lewis sur la sélectivité de la réaction de Mukaiyama⁴⁶

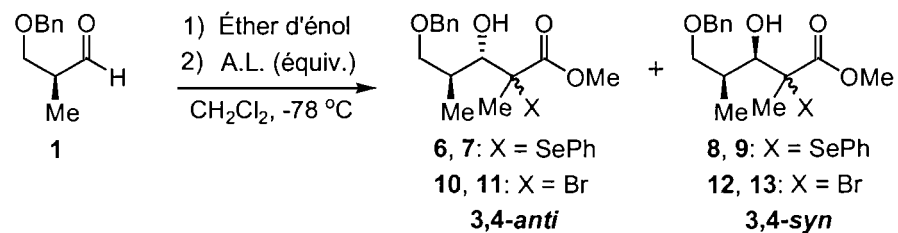
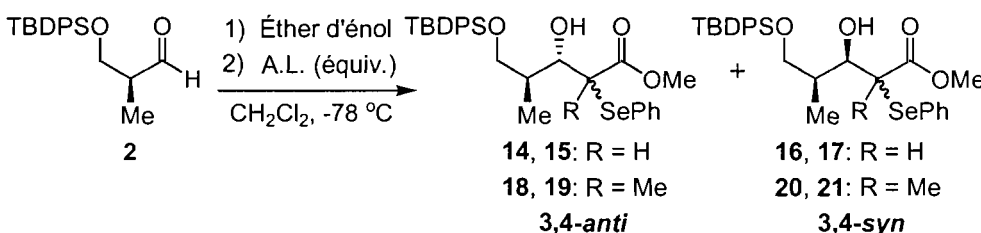


Entrée	Groupe protecteur (P)	A.L.	Rendement	
			(%)	<i>anti:syn</i>
1	Bn	TiCl_4	74	95:5
2	Bn	Me_2AlCl	45	90:10
3	TBS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	55	9:91
4	TBS	TiCl_4	55	7:93
5	TBS	Me_2AlCl	62	97:3

2.2. Résultats

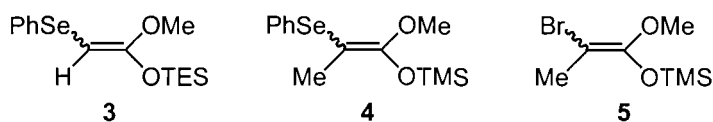
Nous avons comme premier objectif la synthèse des précurseurs radicalaires. Les résultats clés sont présentés au Tableau 5. Nous avons employé à cet effet les éthers d'énol silylés sélénés trisubstitué **3** et tétrasubstitué **4** ainsi que l'éther d'énol silylé tétrasubstitué bromé **5**, dont la préparation a déjà été rapportée par notre groupe de recherche (Figure 2).⁵⁰ Nos études ont d'abord ciblé les produits 3,4-*anti* et l'aldéhyde β -benzyloxy **1** a été sélectionné à cet effet. D'excellentes sélectivités en faveur des produits Cram chélate ont été observées avec plusieurs acides de Lewis bidentates tels que $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$,^{27,51} Et_2BOTf et TiCl_4 (Tableau 5, entrées 1-4; les entrées 2 et 4 sont le travail du Dr Philippe Mochirian^{52,53}), et ce avec de très bons rendements.

Tableau 5. Réaction de Mukaiyama sous contrôle Cram chélate et Felkin-Anh^{27,50,51,52,53}

Entrée	Éther d'énol	A.L. (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a 3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>
	1) Éther d'énol 2) A.L. (équiv.) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	6, 7: X = SePh 10, 11: X = Br 3,4-<i>anti</i>	8, 9: X = SePh 12, 13: X = Br 3,4-<i>syn</i>	
1	4	MgBr ₂ ·OEt ₂ (3) ^c	81	>20:1
2	4	Et ₂ BOTf (1.2)	86	>20:1
3	4	TiCl ₄ (1.1) ^{b,d}	80	>20:1
4	5	TiCl ₄ (1.1) ^b	92	>20:1
	1) Éther d'énol 2) A.L. (équiv.) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	14, 15: R = H 18, 19: R = Me 3,4-<i>anti</i>	16, 17: R = H 20, 21: R = Me 3,4-<i>syn</i>	
5	3	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1)	97	1:12
6	3	Me ₂ AlCl (2.5)	76	1:12
7	4	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1)	85	1:11
8	4	Me ₂ AlCl (2.5)	78	1:10

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b L'aldéhyde a été précomplexé 2 min avec l'éther d'énol silylé. ^c La réaction a été effectuée à -40 °C. ^d La réaction a été effectuée à -95 °C.

Figure 2. Les éthers d'énol silylés



Quant aux produits Felkin-Anh, ils ont pu être obtenus à partir de l'aldéhyde **2** protégé par un TBDPS en position β (entrées 5-8; les entrées 7 et 8 sont le travail du Dr Michel Prévost^{50,54}). Ainsi, de bons rapports en faveur des produits *syn* ont été observés avec BF₃·OEt₂, mais aussi avec l'acide de Lewis bidentate Me₂AlCl. Nous

verrons que cet acide de Lewis sera très utile dans une séquence en tandem. Nous devons cependant nous assurer de prévenir la chélation de l'atome d'oxygène en β dans la réaction de Mukaiyama. Or, tel que démontré par Evans⁴⁶ et collaborateurs (Tableau 4, entrée 5, page 21), l'utilisation d'un groupement protecteur plus encombré que le TBS était requis à cet effet et nous avons été très bien servi par le TBDPS, des rapports de 10:1 et de 12:1 ayant été observés pour les adduits sélénés secondaires (entrée 6) et tertiaires (entrée 8), respectivement.

Il est important de mentionner que tous les composés chiraux synthétisés dans la Partie 1 de cet ouvrage (Chapitres 2-5) sont racémiques. De plus, les preuves de structures et l'assignation de la stéréochimie relative des composés rapportés aux Chapitres 2-4 sont rassemblées au Chapitre 5.

En conclusion, nous avons pu synthétiser les précurseurs radicalaires *anti* et *syn* issus respectivement des modes d'activation bidentate et monodentate avec de bonnes sélectivités et de bons rendements, tel que le prévoyait notre plan initial (Schéma 8, page 15). L'étape suivante consistait à développer des conditions réactionnelles d'allylations radicalaires adéquates afin d'accéder aux stéréochimies 2,3-*anti* et 2,3-*syn*. Cette étude sera décrite au prochain chapitre qui débutera par une brève introduction sur la chimie des radicaux à l'origine de ce projet.

Chapitre 3.

Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires par la chimie radicalaire en présence d'acides de Lewis et séquences en tandem

3.1. La chimie des radicaux libres (historique)

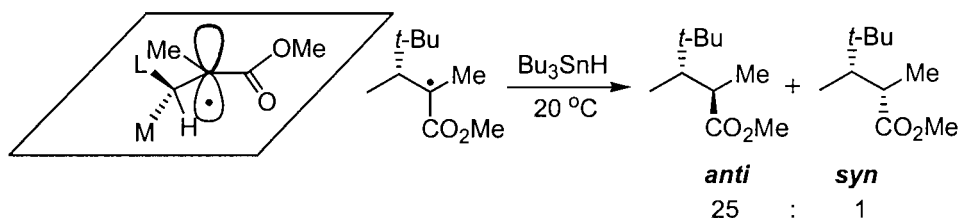
La chimie des radicaux⁵⁵ a connu un essort impressionnant depuis une quinzaine d'années. En effet, les applications des radicaux avant cette période étaient assez rares. Cependant, les chimistes reconnaissent de plus en plus que les espèces radicalaires peuvent constituer des intermédiaires synthétiques importants.⁵⁶ D'ailleurs, l'incorporation de réactions impliquant des radicaux dans les synthèses totales de molécules complexes devient de plus en plus fréquente.⁵⁷ Cette évolution est certainement due au nombre croissant de processus diastéréosélectifs et énantiosélectifs impliquant ces intermédiaires, qu'ils soient catalysés ou non.^{20,58,59}

Bien que les exemples de cyclisations radicalaires diastéréosélectives soient nombreux, le contrôle de la stéréochimie en série acyclique est un accomplissement dans le contexte d'une science encore très jeune.^{20e,j} Des auxiliaires chiraux⁶⁰ et des acides de Lewis chiraux⁶¹ sont encore aujourd'hui des moyens efficaces pour remédier à cette situation. Cependant, les méthodes catalytiques énantiosélectives en série acyclique ont su faire leur place au cours des dernières années.⁶²

Outre ces stratégies, il est possible, tout comme pour l'aldolisation de Mukaiyama, d'induire la chiralité sous contrôle du substrat en exploitant la présence d'un centre chiral adjacent au radical impliqué (induction-1,2). En ce qui concerne les systèmes acycliques, les chimistes ont su tirer partie de plusieurs facteurs pour générer de bons niveaux de sélectivité. Les premiers exemples faisaient intervenir l'effet allylique-1,3 sur des radicaux substitués en α par un ester (Figure 3).⁶³ En effet, l'électron non-pairé de l'orbitale $2p$ est partiellement délocalisé dans le système π de l'ester, ce qui crée un biais conformationnel où le plus petit substituant du centre chiral s'oriente dans le plan.⁶⁴ Un exemple représentatif du contrôle par l'effet allylique-1,3 est illustré à la Figure 3 où une excellente diastéréosélectivité de 25:1 en

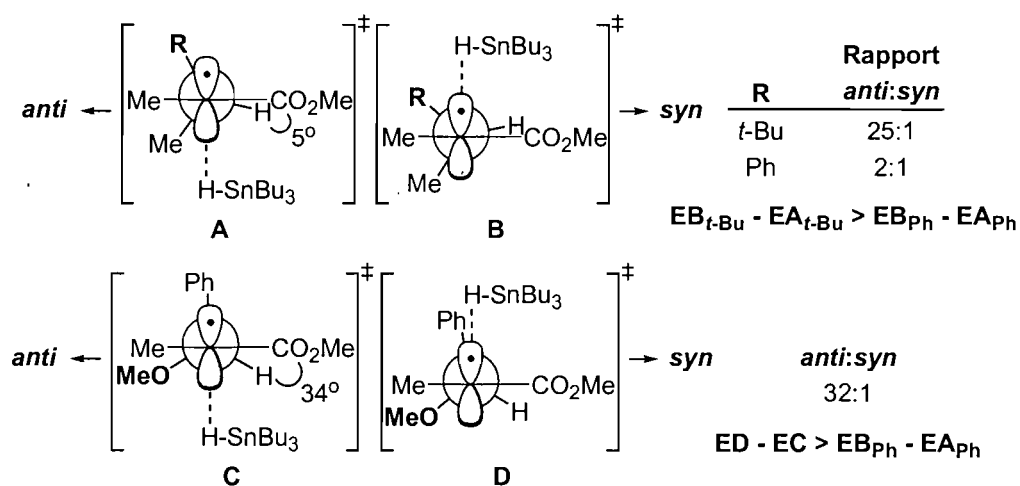
faveur du produit *anti* est obtenue.⁶⁵ Des calculs, appuyés par des études spectroscopiques RPE, ont démontré que la conformation où l'atome d'hydrogène du centre stéréogénique est coplanaire avec le carbonyle est la plus stable et qu'une approche de Bu₃SnH *anti* au *tert*-butyle sur ce conformère mène à l'état de transition de plus basse énergie pour conduire au diastéréoisomère *anti*.

Figure 3. Effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester⁶⁵



Cependant, le biais conformationnel imposé par la tension allylique n'est pas toujours suffisant pour assurer de bons rapports, en particulier si le plus gros substituant du centre stéréogénique est plus petit qu'un *tert*-butyle. La substitution de ce groupe par un phényle, par exemple, a un effet désastreux sur la sélectivité (Schéma 12). L'attaque de l'hydrure d'étain sur la face supérieure du radical serait facilitée dans ce cas et la différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B** serait diminuée (par comparaison au cas où R = *t*-Bu), expliquant des rapports diastéréomériques moins élevés.

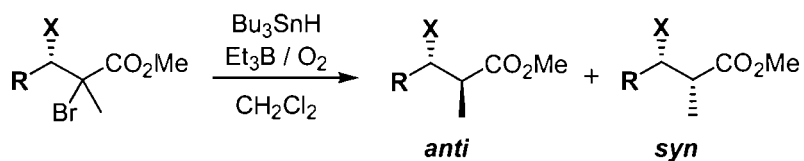
Schéma 12. Impact d'un substituant polaire sur la diastéréosélectivité⁶⁶



Notre groupe de recherche s'est intéressé à l'effet d'un substituant polaire sur le centre stéréogénique. La substitution du méthyle par un méthoxy à cette position, par exemple, permet d'augmenter la sélectivité de 2:1 à 32:1 en faveur du produit *anti* (Schéma 12 et Tableau 6, entrées 2 et 3).²² Il a été suggéré que la minimisation des interactions dipolaires entre le méthoxy et l'ester contribue à augmenter l'angle dièdre de 5° à 34° entre les liens β-C,H et α-C,CO₂Et (Schéma 12). Ceci a été appuyé par des calculs ainsi que par des expériences spectroscopiques RPE.^{22b} Ainsi, la face supérieure du radical est mieux bloquée, ce qui expliquerait la différence d'énergie plus grande entre les états de transition **C** et **D** qu'entre les états de transition **A_{Ph}** et **B_{Ph}** (Schéma 12).⁶⁶

La preuve que les interactions dipôle-dipôle contribuent à augmenter les sélectivités devient évidente lorsque le substituant polaire est un atome de fluor (Tableau 6, entrée 4).²² Cet atome, à peine plus gros qu'un atome d'hydrogène, permet de différencier l'effet allylique-1,3 de l'interaction dipôle-dipôle. Dans ce cas, la minimisation de l'interaction dipolaire demeure le seul effet à l'origine de l'excellente diastéréosélectivité observée. Enfin, les rapports diastéréosélectifs diminuent lorsque le substituant R devient petit (Tableau 6, entrées 5-7).

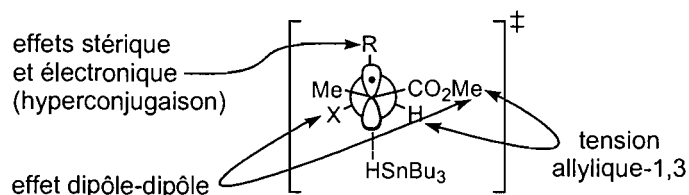
Tableau 6. Réactions de réductions radicalaires de substrats acycliques²²



Entrée	X	R	Rapport <i>anti:syn</i>
1	Me	<i>t</i> -Bu	25:1
2	Me	Ph	2:1
3	OMe	Ph	32:1
4	F	Ph	20:1
5	OMe	Me	3:1
6	OMe	<i>i</i> -Pr	8:1
7	OMe	<i>t</i> -Bu	20:1

L'état de transition qui a été proposé pour expliquer la formation des produits majoritaires est illustré à la Figure 4. Du point de vue des effets stériques, l'interaction allylique-1,3 est minimisée. De plus, le lien C-R, lorsque placé de façon parallèle à l'orbitale p du radical, contribue à minimiser les interactions stériques secondaires. D'autre part, deux effets électroniques favorisent l'état de transition proposé. Premièrement, le groupement électroattracteur X tend à se placer à 180° par rapport à l'ester, minimisant ainsi les répulsions électrostatiques intramoléculaires. Deuxièmement, il a été démontré qu'une interaction stabilisante impliquant l'orbitale HOMO du lien σ_{C-R} avec l'orbitale SOMO du radical électrophile contribue à l'alignement optimal du lien C-R avec l'orbitale p .^{22d} Évidemment, cette interaction stabilisante devient plus importante lorsque R est un groupement électrodonneur, augmentant ainsi l'énergie de l'orbitale HOMO du lien σ_{C-R} . Cette stabilisation par hyperconjugaison expliquerait en partie pourquoi la réaction de transfert d'hydrogène impliquant des groupes plus électrodonneurs comme un *tert*-butyle conduisent à de meilleures sélectivités que pour un groupe comme un méthyle, par exemple (Tableau 6, entrées 5 et 7). Enfin, il est important de noter que l'état de transition est probablement hâtif, comme c'est normalement le cas lorsque des radicaux sont impliqués. Le lien C-H en formation devrait toutefois causer une légère pyramidalisation de l'état de transition, comme il est illustré à la Figure 4.

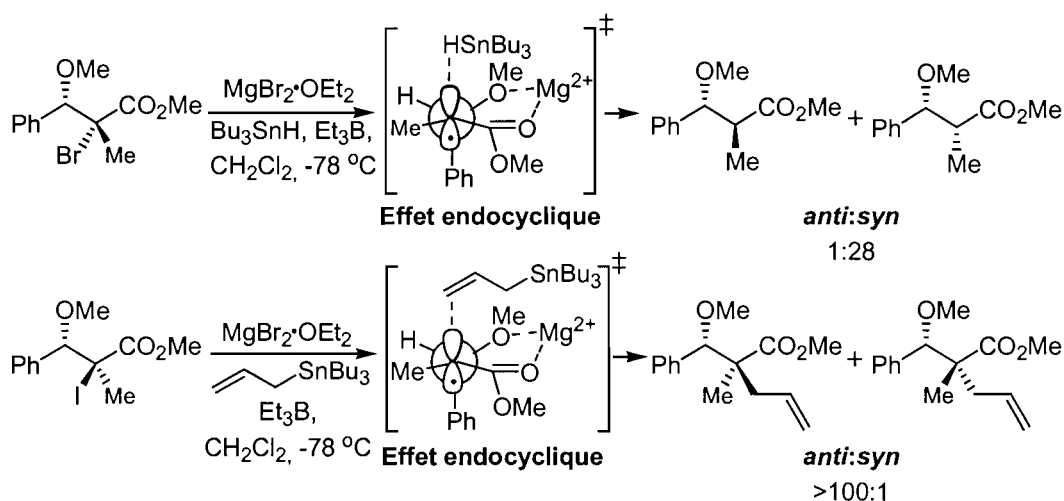
Figure 4. État de transition proposé menant au produit majoritaire pour la réduction radicalaire acyclique (*stéréosélection acyclique*)^{21,22,23}



Comme discuté précédemment, nous avons aussi tiré profit de la stéréosélection acyclique afin d'effectuer des allylations et obtenir le produit *syn* (Tableau 2, page 12). Après avoir étudié les réactions radicalaires de plusieurs substrats, nous avons envisagé d'exploiter le groupement alkoxy en β de l'ester, en présence d'un acide de Lewis bidentate, pour renverser la sélectivité faciale. L'acide

de Lewis rapproche ainsi les groupements alkoxy et ester, dégageant la face opposée du radical pour l'addition du réactif. D'excellentes diastéréosélectivités ont pu être obtenues avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ lors de réactions de réductions et d'allylations radicalaires (Tableau 3, page 12 et Schéma 13).²³ Des expériences spectroscopiques RMN ^{13}C ont été menées avec quelques substrats et l'existence d'un complexe à six membres où le magnésium est coordonné au méthoxy et à l'oxygène du carbonyle de l'ester a été démontrée. Nous avons utilisé le terme *effet endocyclique*²³ pour désigner l'état de transition où le radical est incorporé dans un cycle.

Schéma 13. Réduction et allylation radicalaire en présence d'un acide de Lewis bidentate (*effet endocyclique*)²³



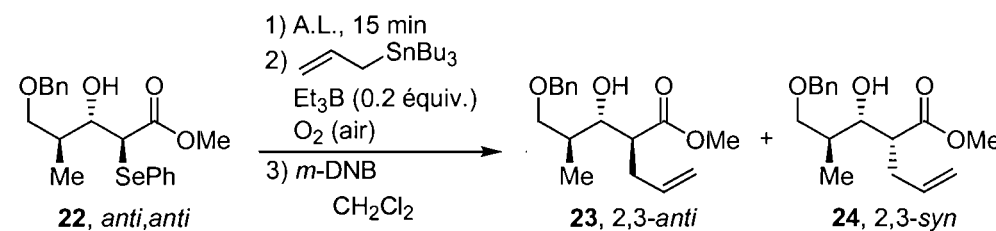
3.2. Synthèse d'esters δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitués

3.2.1. Synthèse du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Lors de nos études d'allylations radicalaires, nous avons aussi remarqué que la vitesse de réaction était augmentée de façon significative en présence d'un acide de Lewis. Ces réactions pouvaient être conduites à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, alors qu'initialement, les iodures devaient être portés au reflux dans l'hexane pour qu'ils réagissent en absence d'un acide de Lewis.²³ Une observation semblable avait été faite à partir de β -hydroxyesters plus complexes dans le cadre de la synthèse du motif allylé *anti-anti* à

partir de précurseurs sélénés secondaires.^{27,51} Lorsque la réaction d'allylation a été conduite sans acide de Lewis, aucune réactivité n'a été notée. Même à température ambiante après 9h, les précurseurs radicalaires furent récupérés (Tableau 7, entrée 1). L'ajout de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ permet une amélioration de la conversion qui se chiffre à 60 % après un temps de réaction identique à 0 °C (entrée 2). Enfin, ce sont les acides de Lewis d'aluminium⁶⁷ qui se sont avérés les plus efficaces afin de promouvoir ces réactions, où leur utilisation a mené à une conversion de 100 % à -78 °C en 3.5h (entrée 3).

Tableau 7. Allylation radicalaire et impact de l'acide de Lewis sur la réactivité; études spectroscopiques RMN ^{13}C des complexes^{27,51}



Entrée	A.L.	Temp. (°C)	Temps (h)	% Conv. (Rdt)	Rapport anti:syn	$\delta \text{C=O}$ (ppm)	$\Delta \delta^a$ (ppm)
1	Aucun	25	9	0 (0)	>20:1	173.0	0
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2^b$	0	9	64 (64)	>20:1	179.4	+6.4
3	AlMe_3^c	-78	3.5	100 (90)	>20:1	183.3	+10.3

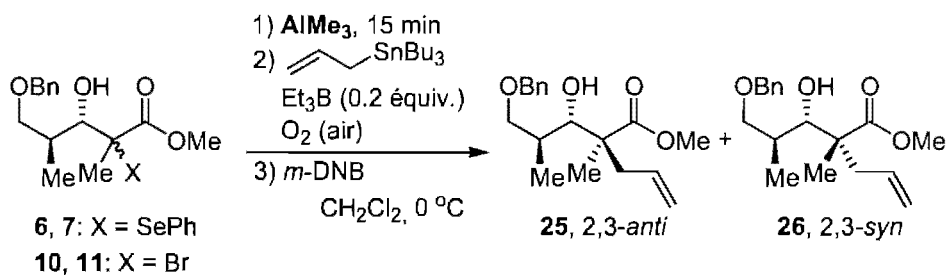
^a Déplacement chimique du substrat complexé avec A.L. - déplacement chimique du substrat. ^b Le substrat (0.05M dans CD_2Cl_2) a été traité avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à 0 °C pendant 15 min sous N_2 , puis la solution a été filtrée et transférée dans un tube RMN avant l'enregistrement des données à 0 °C. ^c Le substrat (0.1M dans CD_2Cl_2) a été traité avec AlMe_3 à -40 °C pendant 15 min sous N_2 , puis la solution a été canulée dans un tube RMN (sous N_2) avant l'enregistrement des données à -40 °C.

Une étude spectroscopique RMN ^{13}C a été conduite sur ces substrats afin de comprendre l'origine de ces différences.^{27,51} Les déplacements chimiques du carbonyle des précurseurs radicalaires complexés par $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et AlMe_3 ont été enregistrés et comparés avec le signal correspondant de la molécule non complexée dans CD_2Cl_2 . Or, la différence de déplacement chimique induite par Me_2AlCl (+10.3 ppm, Tableau 7, entrée 3) est largement supérieure à la valeur enregistrée avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (+6.4 ppm, entrée 2). À la lumière de la théorie des orbitales

moléculaires frontières, un radical délocalisé vers un carbonyle plus électrophile tel que celui qui est complexé par l'aluminium se traduit par une SOMO de basse énergie. Ce radical devrait réagir plus rapidement avec une oléfine riche en électrons (HOMO de haute énergie), telle que celle de l'allyle de tributylétain. Ainsi, ces données expérimentales expliquent bien la tendance de réactivité observée pour les trois substrats (entrées 1-3).

La réaction d'allylation en présence des acides de Lewis d'aluminium est aussi très sélective pour la formation du produit *anti* issu de l'effet endocyclique (Tableau 7, entrée 3). Ainsi, l'acide de Lewis bidentate exerce un rôle double dans ces réactions: il assure une bonne réactivité, d'une part, et induit un biais conformationnel permettant un bon contrôle de la stéréochimie, d'autre part. Nous avons alors tiré profit de l'efficacité de cet acide de Lewis afin de synthétiser notre premier motif allylé comportant un centre quaternaire en position 2 de stéréochimie 2,3-*anti*-3,4-*anti* (Tableau 8).^{27,51} Ainsi, les bromures et sélénures tertiaires ont fourni le composé cible avec d'excellentes sélectivités et des rendements de l'ordre de 60 % en présence de AlMe₃.

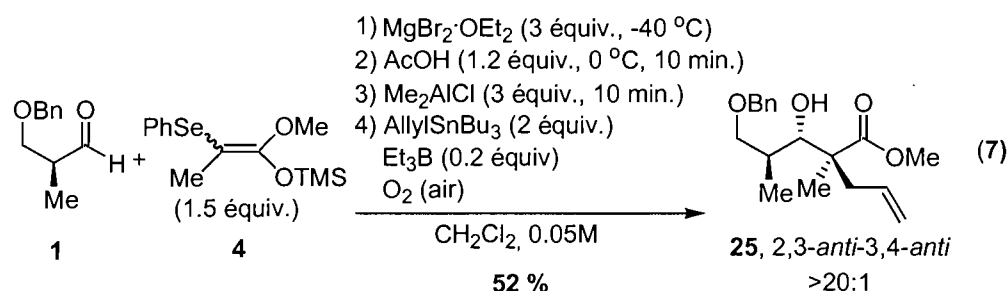
Tableau 8. Synthèse de l'ester δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitué 2,3-*anti*-3,4-*anti* par une allylation radicalaire^{27,51}



Entrée	X	Rendement (%)	Rapport ^a <i>anti:syn</i>
1	SePh	58	>20:1
2	Br	60	>20:1

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

La séquence en tandem, quant à elle, devait impliquer un échange d'acides de Lewis après la réaction de Mukaiyama. En effet, les acides de Lewis d'aluminium, bien qu'efficaces dans les réactions d'allylation, ont conduit à de mauvais rendements et sélectivités dans la réaction de Mukaiyama sous contrôle de la chélation avec l'aldéhyde **1**.⁵¹ À l'inverse, la réactivité insatisfaisante des complexes de magnésium en allylation nous a incité à employer un additif, tel que l'acide acétique, afin d'assurer la formation du complexe d'aluminium et une bonne réactivité dans l'étape radicalaire (Équation 7).^{27,51}



Malgré la complexité de cette séquence, une constante retenait notre attention: l'efficacité des acides de Lewis d'aluminium dans la création de centres stéréogéniques allylés tertiaires et quaternaires. En conséquence, nous ferons de leur usage une priorité dans le cadre de la synthèse du diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*syn*, lui aussi devant originer de l'effet endocyclique.

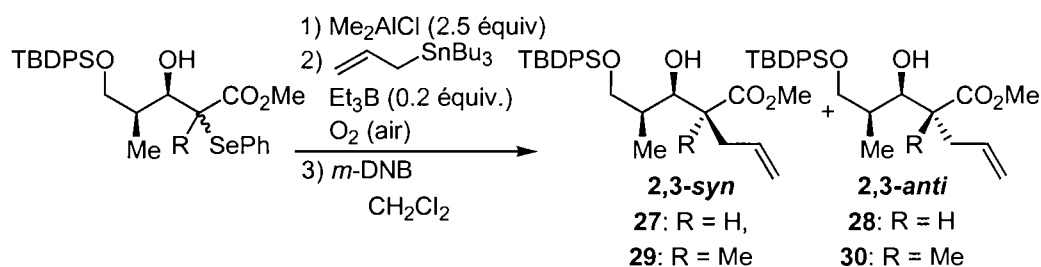
3.2.2. Synthèse du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*

3.2.2.1. Allylation radicalaire

Nous avons débuté notre étude à partir des précurseurs radicalaires sélénés secondaires 3,4-*syn* **16** et **17**. Comme prévu, le nouveau centre stéréogénique tertiaire est créé avec d'excellentes sélectivités et de bons rendements avec l'emploi du chlorure de diméthylaluminium à -40 °C, et ce indépendamment de la stéréochimie du substrat de départ (Tableau 9, entrées 1 et 2). Les sélénures tertiaires **20** et **21** ont démontré une réactivité légèrement réduite, mais l'allylation radicalaire

procède avec d'excellents rapports (>20:1) en faveur du centre quaternaire 2,3-*anti* issu de l'effet endocyclique avec des rendements très acceptables (entrées 3 et 4).

Tableau 9. Synthèse de l'ester δ -alkoxy- β -hydroxy- α,α -disubstitué 2,3-*anti*-3,4-*syn* par une allylation radicalaire



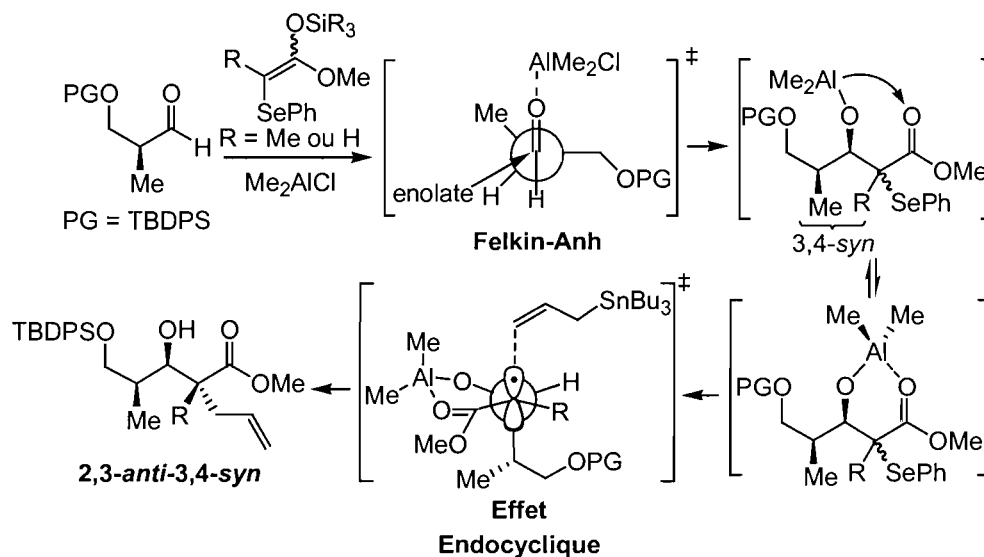
Entrée	Substrat	R	Temp. (°C)	Rendement (%)	<i>syn:anti</i> Produits (rapport) ^a
1	16, 2,3- <i>anti</i>	H	-40	76	27:28 (1:>20)
2	17, 2,3- <i>syn</i>	H	-40	85	27:28 (1:>20)
3	20, 2,3- <i>anti</i>	Me	0	50	29:30 (1:>20)
4	21, 2,3- <i>syn</i>	Me	0	70	29:30 (1:>20)

^a Déterminé par RMN ^1H du résidu brut.

3.2.2.2. Séquence en tandem

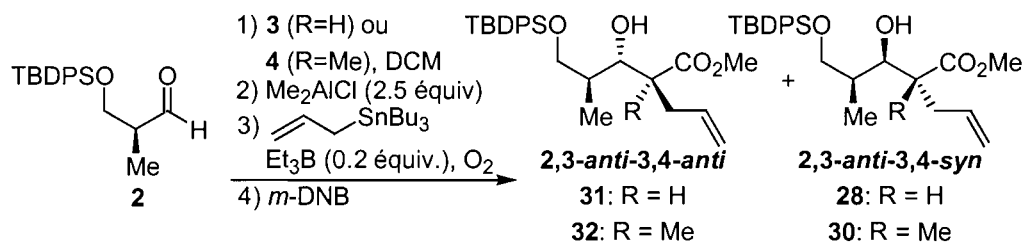
Les résultats de l'allylation radicalaire nous rendaient très enthousiastes dans la perspective d'une séquence en tandem, puisque le même acide de Lewis (Me_2AlCl) est employé dans la synthèse des précurseurs radicalaires par la réaction de Mukaiyama (Tableau 5, entrées 6 et 8, page 22) et dans la réaction d'allylation (Tableau 9). Ainsi, l'aldolisation en mode d'activation monodentate devrait mener à la formation d'un intermédiaire de stéréochimie 3,4-*syn* où l'acide de Lewis d'aluminium est lié de façon covalente à l'alkoxy secondaire (Schéma 14). Cet acide de Lewis devrait ensuite migrer vers l'ester pour former un complexe à six chaînons. Cette nouvelle structure cyclique devrait enfin permettre à l'allylation radicalaire de procéder via l'effet endocyclique pour générer la stéréochimie 2,3-*anti*.

Schéma 14. Séquence en tandem Felkin-Anh/effet endocyclique



Les réactions en tandem ont donc été conduites sous le contrôle d'un seul acide de Lewis, Me₂AlCl (Tableau 10). À notre grande satisfaction, la séquence a fourni le diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*syn* comme produit majoritaire, avec des sélectivités de 10:1 et 14:1 (2,3-*anti*-3,4-*syn*:2,3-*anti*-3,4-*anti*) respectivement lorsque les énolates trisubstitué **3** (entrée 1) et tétrasubstitué **4** (entrée 2) sont utilisés. Ces rapports sont tout simplement le reflet du contrôle stéréosélectif de la réaction de Mukaiyama en mode d'activation monodentate. Les composés issus de la stéréosélection acyclique (2,3-*syn*) ne sont pas observés.

Tableau 10. Résultats pour la séquence en tandem Felkin-Anh/effet endocyclique



Entrée	Éther d'énol	Temp. (°C)	Rendement (%)	3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i> Produits (rapport) ^{a,b}
1	3 (R = H)	-78 → -40	40	31:28 (1:10)
2	4 (R = Me)	-78 → 0	55	32:30 (1:14)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b Les produits 2,3-*syn* n'ont pas été observés.

Le rendement de la séquence menant à la formation du centre tertiaire est un peu faible (entrée 1), mais nous avons plutôt concentré nos énergies sur la séquence visant la formation du centre quaternaire, où un rendement de 55 % est obtenu, ce qui est très satisfaisant vu la complexité moléculaire générée à partir de l'aldéhyde **2** (entrée 2).

La synthèse de ce deuxième diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*syn* **30** comportant un centre quaternaire complétait le portrait de nos molécules cibles issues de l'effet endocyclique (Schéma 8, page 15). Le prochain objectif consistait à synthétiser sélectivement les deux autres stéréoisomères provenant de la stéréosélection acyclique. Comme nous le constaterons dans les sections suivantes, l'accomplissement de cette tâche allait s'avérer beaucoup moins triviale que ce qui était anticipé au départ.

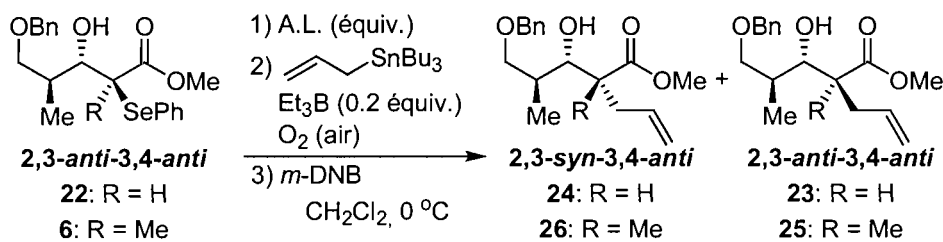
3.2.3. Synthèse du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti*

3.2.3.1. Alkylation radicalaire

Nous avons décidé d'amorcer notre étude en ciblant d'abord le diastéréoisomère 2,3-*syn*-3,4-*anti*. Nous devons considérer que l'état de transition de la stéréosélection acyclique implique que les acides de Lewis bidentates ayant l'habileté de chélater l'hydroxyle et l'ester ne puissent être utilisés. Cependant, nous devons aussi garder à l'esprit que l'activation de l'ester par un acide de Lewis est nécessaire du point de vue de la réactivité. Le choix le plus logique qui s'offrait à nous consistait donc à employer un acide de Lewis monodentate comme BF₃·OEt₂. Ces essais avec le sélénure secondaire **22** n'ont toutefois mené qu'à de faibles taux de conversion, même à 0 °C, avec de mauvaises sélectivités (Tableau 11, entrée 1).^{27,50} Nous avons aussi tenté d'activer l'ester avec un acide de Lewis d'aluminium encombré tel le MAD (méthylaluminium bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxy)),⁶⁸ mais la réactivité s'est avérée nulle dans ce cas (entrée 2). Puis, nous avons employé le tri-*iso*-butylaluminium, qui malgré le volume imposant de ses ligands, a mené à la formation sélective des produits *anti* mais avec un faible rendement. Il était alors

surprenant de constater à quel point la voie de l'effet endocyclique puisse dominer dans ces conditions réactionnelles.

Tableau 11. Allylations radicalaires sous contrôle de la stéréosélection acyclique



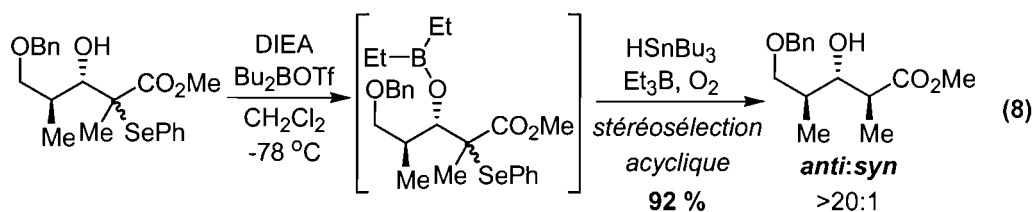
Entrée	Substrat	A.L. (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a Produits (2,3- <i>syn</i> :2,3- <i>anti</i>)
1	22	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0-3.5)	N.D. ^b	24:23 (1.0:2.5)
2	6	MAD (1.1-2.5)	0 ^c	N.D.
3	6	<i>i</i> Bu ₃ Al (2.2)	10 ^{a,b}	26:25 (1:>20)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b Présence de produits inconnus.

^c Substrat récupéré.

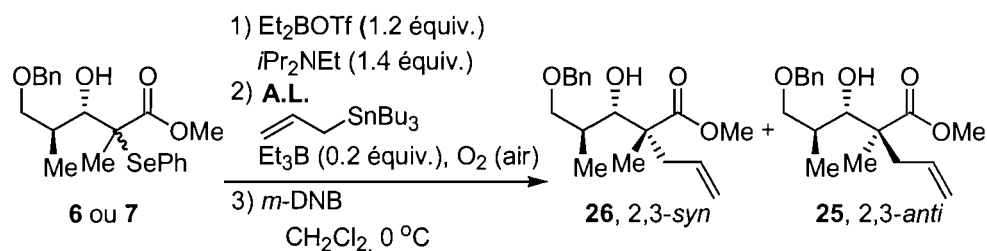
Face à ces difficultés initiales, nous avons changé notre fusil d'épaule et considéré une autre approche s'inspirant du travail d'un de mes collègues, le Dr Philippe Mochirian, impliqué dans la synthèse du motif propionate *anti-anti* (Équation 8). Cette synthèse prenait avantage d'une réduction radicalaire sous contrôle de la stéréosélection acyclique en présence d'un acide de Lewis bidentate (Et_2BOTf) et d'une base (*i*Pr₂NEt). Or, la réaction de cet acide de Lewis avec le précurseur radicalaire mène à un borinate dont l'atome de bore ne chélate pas l'ester (tel que démontré par des études spectroscopiques RMN) et dont la réduction radicalaire mène au produit 2,3-*anti* (Équation 8).^{52,53}

Il est important de mentionner que le produit réduit 2,3-*anti* (Équation 8), tout comme les produits allylés 2,3-*syn*, est issu de la stéréosélection acyclique. En effet, malgré la différence dans la nomenclature de la stéréochimie relative, l'atome d'hydrogène et l'allyle sont transférés sur la même face du radical dans cet état de transition.



Malheureusement, la substitution de l'hydruire d'étain par l'allyle d'étain dans cette réaction ne mène qu'à la récupération des adduits de Mukaiyama, le carbonyle de l'ester n'étant pas activé (Tableau 12, entrée 1). Cependant, nous avons émis l'hypothèse que le borinate puisse servir de groupe protecteur temporaire de l'hydroxyle et permettre l'activation de l'ester avec un acide de Lewis supplémentaire tout en minimisant la compétition par l'effet endocyclique. L'emploi d'un excès de Et_2BOTf (entrée 2) ou de Me_2AlCl (entrée 3) s'est avéré inefficace dans ce contexte, la conversion étant nulle. Enfin, le tri-*iso*-butylaluminium a mené à un faible rendement des produits allylés avec des produits inconnus (entrée 4). La sélectivité, quant à elle, avantage encore le produit endocyclique. Il est important de noter que nous avons aussi tenté d'appliquer cette stratégie de façon plus conventionnelle en protégeant l'hydroxyle par un TBS, mais là encore, cette approche s'est soldée par un échec.

Tableau 12. Allylations radicalaires sous contrôle de la stéréosélection acyclique



Entrée	A.L. (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a 2,3-syn:2,3-anti
1	Aucun	0 ^b	N.D.
2	Et_2BOTf (1.2)	0 ^b	N.D.
3	Me_2AlCl (2.5)	0 ^{b,c}	N.D.
4	$i\text{Bu}_3\text{Al}$ (1.2)	18 ^c	1:3

^a Déterminé par RMN ^1H du résidu brut. ^b Substrat récupéré.

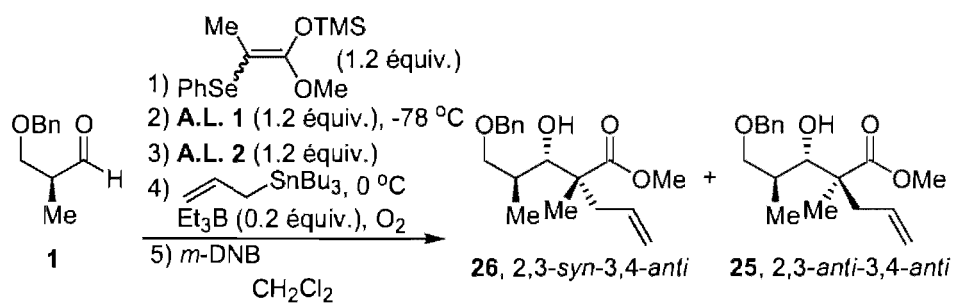
^c Mélange complexe.

3.2.3.2. Séquence en tandem

En désespoir de cause, nous avons tenté d'effectuer la réaction d'allylation dans la foulée d'une réaction de Mukaiyama contrôlée par Et₂BOTf (Tableau 5, entrée 2, page 22), c'est-à-dire dans une séquence en tandem. Notons qu'un borinate identique à celui de l'Équation 8 est alors formé lorsque l'aldolisation est terminée.

À titre de comparaison, les résultats de la séquence mise au point par Dr Philippe Mochirian, impliquant une réduction radicalaire, figurent à l'entrée 1 du Tableau 13. Encore une fois, le remplacement de l'hydrure d'étain par l'allyle d'étain ne mène qu'à la récupération des adduits de Mukaiyama (entrée 2).

Tableau 13. Séquence en tandem; combinaison de deux acides de Lewis



Entrée	A.L. 1	A.L. 2	Rendement		Rapport ^a	
			(%)		2,3- <i>syn</i> :2,3- <i>anti</i>	
1	Et ₂ BOTf	Aucun ^b	92		1:>20	
2	Et ₂ BOTf	Aucun	0 ^c		N.D.	
3	Et ₂ BOTf	Et ₂ BOTf	0 ^c		N.D.	
4	Et ₂ BOTf	BF ₃ ·OEt ₂	0 ^c		N.D.	
5	Et ₂ BOTf	Me ₂ AlCl	N.D. ^d		1.0:1.2	
6	Et ₂ BOTf	<i>i</i> Bu ₃ Al	50		4:1	
7	Bu ₂ BOTf	<i>i</i> Bu ₃ Al	60		6:1	

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b HSnBu₃ a été employé.

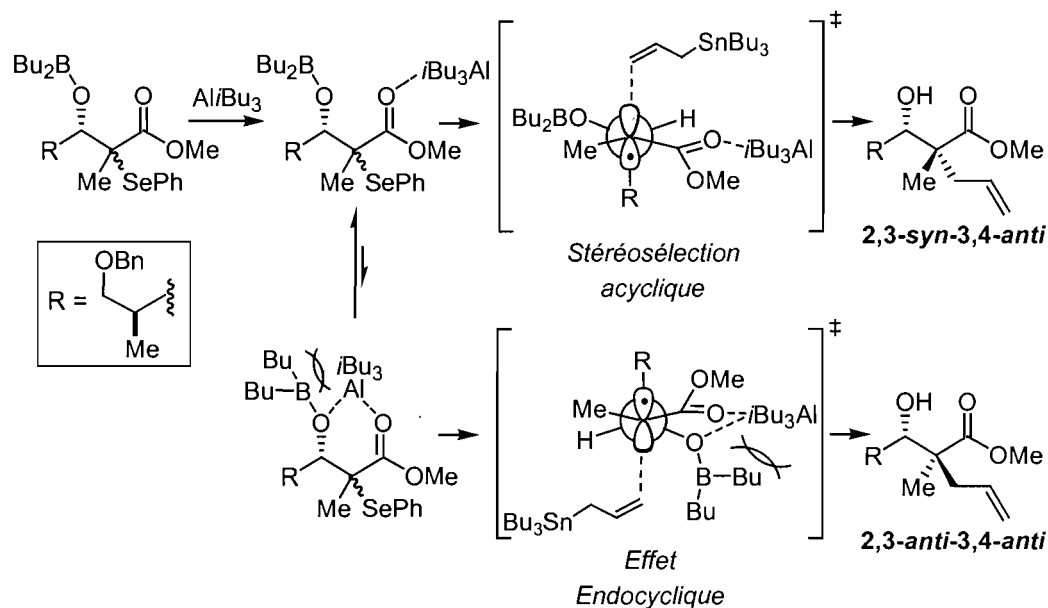
^c Substrat récupéré. ^d Mélange complexe.

L'ajout d'un acide de Lewis supplémentaire précédant l'allylation radicalaire a ensuite été évalué. Une réactivité nulle est notée lorsque le triflate de diéthylborane est employé en excès (entrée 3) ou lorsque $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est utilisé (entrée 4). Une certaine réactivité est observée avec Me_2AlCl , mais la faible sélectivité semble indiquer que la voie de l'effet endocyclique est compétitive dans ce cas (entrée 5).

Afin de minimiser l'impact de la voie endocyclique, nous avons fait l'usage du tri-*iso*-butylaluminium qui, à notre grande surprise, a mené à la formation du composé cible dans un rapport de 4:1 (2,3-*syn*-3,4-*anti*:2,3-*anti*-3,4-*anti*) et dans un rendement de 50 % (Tableau 13, entrée 6). L'optimisation de cette réaction nous a mené vers la substitution de Et_2BOTf par Bu_2BOTf dans la réaction de Mukaiyama, où la sélectivité grimpe légèrement à 6:1 (entrée 7). Nous croyons que les ligands plus volumineux de ce dernier acide de Lewis bloqueraient jusqu'à un certain point la complexation de l'aluminium par l'alkoxy secondaire. Le coût énergétique additionnel associé au rapprochement des deux acides de Lewis encombrés contribuerait non seulement à hausser l'énergie du précurseur radicalaire mais aussi à hausser l'énergie de l'état de transition conduisant à la formation du produit *anti*, expliquant l'amélioration des rapports (Schéma 15). Cependant, cette hypothèse n'a pas été vérifiée et nécessiterait des expériences supplémentaires afin d'en assurer la validité. Or, nous avons pris la décision de ne pas nous aventurer sur ce terrain plus longtemps.

Cette stratégie comporte toutefois ses limitations. En effet, l'aldéhyde benzylé 1, lorsqu'exposé à des acides de Lewis encore plus volumineux comme le triflate de dicyclohexylborane ou le 9-BBN triflate, ne réagit pas avec l'éther d'énol silylé sélénié. Nous avons donc le sentiment d'avoir poussé les conditions expérimentales jusqu'au bout afin d'influencer le rapport diastéréosélectif dans la bonne direction.

Schéma 15. Compétition des voies de stéréosélection acyclique et de l'effet endocyclique



Dans ces circonstances, nous étions malgré tout satisfaits du rendement de cette séquence. Cependant, face à la dépendance de la réactivité de la réaction d'allylation radicalaire envers l'utilisation d'acides de Lewis forts, nous étions contraints de jongler avec plus d'un acide de Lewis en solution et ceci compliquait la séquence. Enfin, le rapport diastéréosélectif de 6:1 que nous imposait nos conditions réactionnelles optimales était un peu faible. Nous avons donc pris l'initiative de nous pencher sur ce problème et de trouver une solution originale et pratique, ce qui fera l'objet du chapitre suivant.

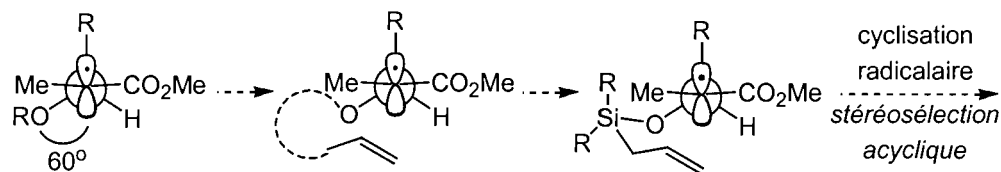
Chapitre 4.

Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires par une réaction de transfert d'atome intramoléculaire

4.1. Introduction

Afin de solutionner les problèmes de réactivité et de sélectivité, nous avons examiné très attentivement l'état de transition de la stéréosélection acyclique. Une particularité qui attirait notre attention était la proximité de l'alkoxy du centre stéréogénique et du lobe de l'orbitale p qui doit normalement subir l'attaque de l'oléfine pour donner la stéréochimie *syn*. En effet, l'angle dièdre de ces deux groupements devrait se situer autour de 60° (Figure 5). Il apparaissait évident que cette préférence conformationnelle pouvait constituer la plate-forme idéale pour le développement d'une nouvelle réaction où la liaison carbone-carbone serait créée diastéréosélectivement par transfert intramoléculaire avec l'assistance de l'atome d'oxygène. Après tout, une réaction intramoléculaire pourrait constituer un moyen très efficace pour augmenter la vitesse d'addition du radical sur une liaison double, potentiellement par une diminution importante de l'entropie d'activation. Après un bref survol de la littérature, nous avons pensé qu'un atome de silicium serait le meilleur candidat pour mener à bien cette tâche (Figure 5).

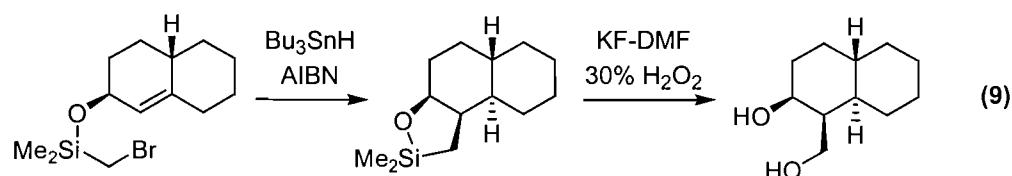
Figure 5. Nouvelle stratégie pour la synthèse de centres quaternaires par transfert intramoléculaire



4.2. Les ponts au silicium (historique)

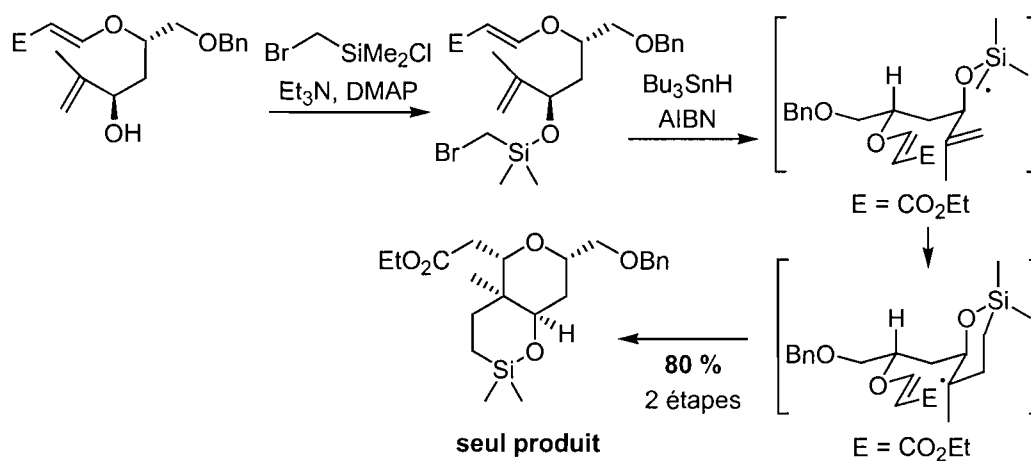
Cette façon de joindre deux réactifs au sein d'une même molécule porte le nom de *pontage au silicium* ou *silicon tethering* dans le jargon anglophone de la chimie. Un nombre impressionnant de réactions ont su tirer avantage de l'effet de

proximité que procure cette stratégie, tant du point de vue de la réactivité, de la régiosélectivité que de la stéréosélectivité.⁶⁹ Cette stratégie a été appliquée la première fois presque simultanément par les groupes de recherche de Nishiyama⁷⁰ et Stork⁷¹ qui ont employé des éthers (bromométhyl)diméthylsilyles, où le radical généré est connecté au pont de silicium.⁷² Le groupe de Stork, par exemple, a tiré profit de cette stratégie pour fonctionnaliser et établir la stéréochimie de décalines *trans* (Équation 9).



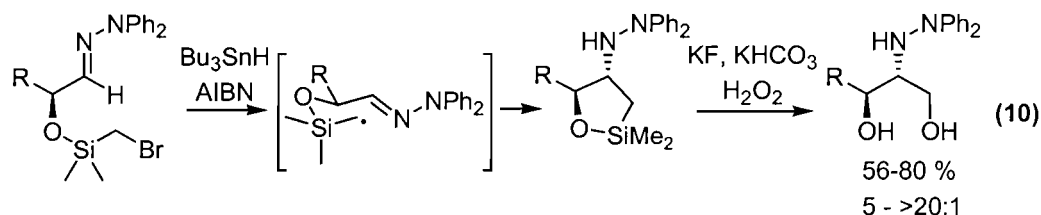
Un exemple impressionnant de cette stratégie implique une cascade radicalaire menant à la formation d'un fragment clé du produit naturel Lasonolide A (Schéma 16).⁷³ La séquence de cyclisations 6-*endo*-trig / 5-*exo*-trig donne le système bicyclique avec un parfait contrôle de la stéréochimie relative dans un rendement de 80 % sur deux étapes. Encore une fois l'oxydation subséquente du lien C-Si dans les conditions de Tamao permet l'introduction d'un alcool primaire qui fait partie de la structure finale.

Schéma 16. Cascade radicalaire d'un précurseur (bromométhyl)diméthylsilyle dans la synthèse du produit naturel Lasonolide A⁷³

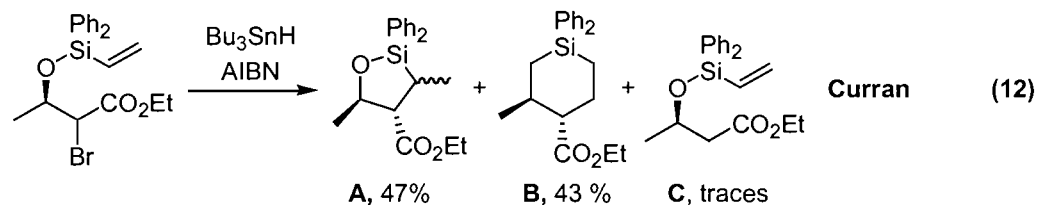
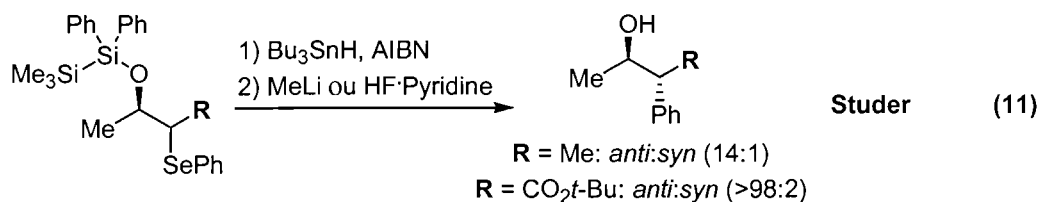


D'autres exemples font intervenir des accepteurs radicalaires qui sont portés par le pont silicium. Cette stratégie a émergé au début des années 1990 où une variété d'accepteurs ont été développés tels que des allylsilanes,⁷⁴ des vinylsilanes^{75,76} et des éthynylsilanes.⁷⁷ Classiquement, cette approche a été employée sur des substrats cycliques où d'excellentes diastéréosélectivités ont été observées. En effet, de nombreux exemples de C-glycosylation et de fonctionnalisation d'analogues de nucléosides ont été rapportés.

De rares exemples ont été rapportés sur des substrats acycliques avec d'excellents contrôles diastéréosélectifs. Par exemple, Friestad a publié la synthèse d'aminoalcools-1,2 via une cyclisation d'un radical sur des hydrazones.⁷⁸ Le clivage oxydatif du produit cyclisé dans les conditions de Tamao⁷⁹ mène aux composés cibles dans un rendement global variant entre 56 % et 80 % (Équation 10).



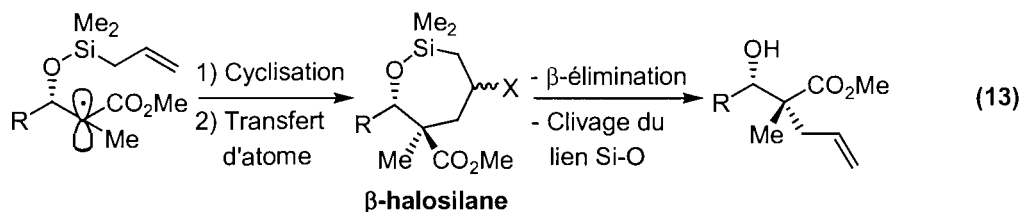
Deux exemples pertinents retiennent aussi notre attention dans cette catégorie car ils s'apparentent beaucoup au système avec lequel nous travaillons. Premièrement, le groupe de Studer a rapporté un exemple unique où l'accepteur de radical est un groupement aryle qui est éventuellement transféré via une attaque *ipso* avec d'excellents rapports (Équation 11).⁸⁰ Puis, Curran et collaborateurs ont publié un cas isolé où un bromure secondaire réagit pour former un radical qui cyclise sur le vinylsilyle porté par un atome d'oxygène en β d'un ester (Équation 12),⁸¹ un système similaire au nôtre. Malgré l'excellente diastéréosélectivité, la régiosélectivité semblait cependant causer problème. Les auteurs n'ont toutefois pas tenté d'y apporter une solution et se sont contentés d'isoler les hétérocycles.



4.3. Notre stratégie avec les ponts silicium

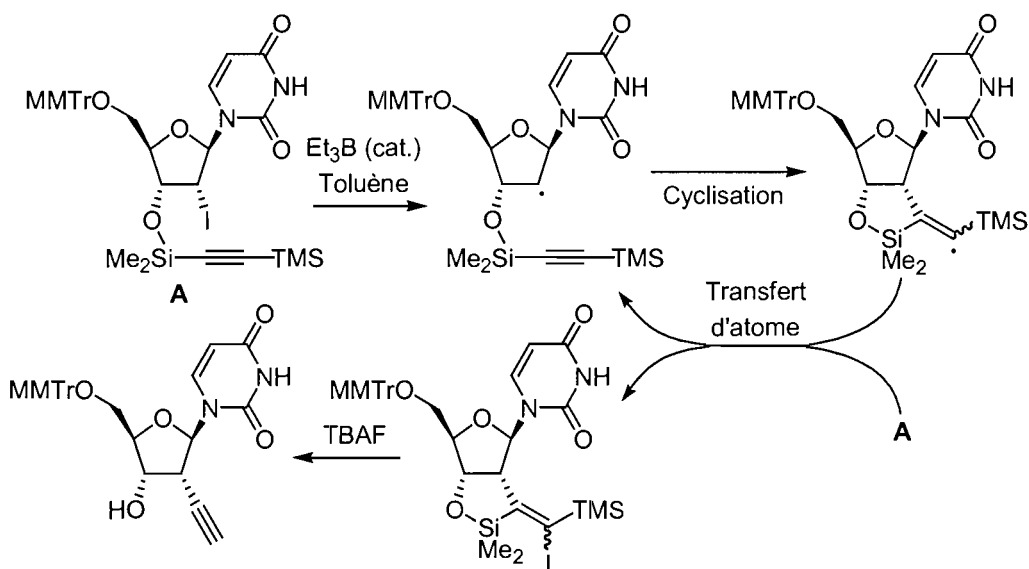
Les nombreux exemples de la littérature et les exemples énumérés dans la section précédente nous ont stimulé à adopter l'atome de silicium dans notre stratégie de connection temporaire. En effet, cette structure moléculaire satisfait plusieurs critères importants qui nécessitaient une planification avant le développement d'une telle méthodologie. D'abord, l'installation de la connection temporaire devait être simple et efficace, ce qui est normalement le cas des silylations d'alcools secondaires, qui s'effectuent dans des conditions douces. Ensuite, le pont silicium devait résister aux conditions de réactions radicalaires, ce qui a déjà été démontré par de nombreux exemples. Enfin, la réaction devait également nous permettre, en plus de créer une liaison carbone-carbone stéréosélectivement, d'effectuer une transformation simple sur les intermédiaires cycliques qui permettrait l'introduction d'un groupement fonctionnel intéressant. Or, un précurseur halogéné qui réagirait intramoléculairement avec un allylsilane par un mécanisme de transfert d'atome⁸² devrait fournir les produits cyclisés de types β -halosilanes (Équation 13). Ces intermédiaires clés sont reconnus pour subir une élimination lorsqu'ils sont exposés à une source de fluorure.^{83,84,85} Plusieurs exemples ont été rapportés dans la littérature à cet effet et ce pour une variété d'hétéroatomes, normalement l'iode et le brome, mais aussi d'autres groupements à base de sélénium et de soufre. Un tel scénario, combiné au clivage du lien Si-O, fournirait une oléfine terminale. Le résultat net de

cette transformation sur deux étapes serait un transfert d'allyle qui nous permettrait d'accéder éventuellement aux deux autres diastéréoisomères de notre série.



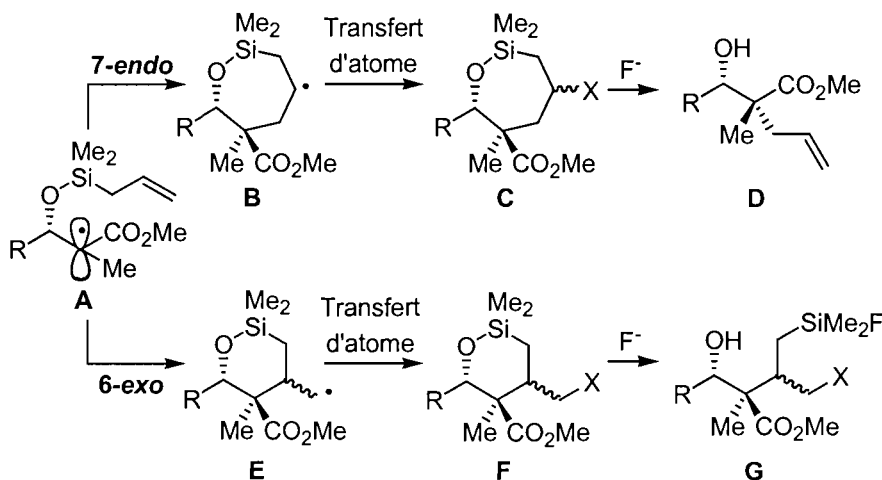
Plusieurs exemples de la littérature qui tirent profit des ponts silicium font intervenir une telle séquence de transfert d'atome suivi d'une élimination. Ces réactions résultent alors en un transfert d'une unité insaturée comme un vinyle⁸³ ou un éthyne.⁸⁴ Le groupe de recherche de Shuto est particulièrement actif dans ce domaine. Ces chimistes ont profité de systèmes cycliques, en particulier des analogues de nucléosides, afin d'établir la stéréochimie du nouveau centre stéréogénique. Un cas intéressant est illustré au Schéma 17, où l'élimination du produit de transfert d'atome, un β -iodosilane, est assurée par TBAF, qui clive aussi les deux liens C-Si pour donner le produit final avec transfert d'éthyne.⁸⁴

Schéma 17. Transfert intramoléculaire d'un éthyne via un pont au silicium réalisé par le groupe de Shuto⁸⁴



Le cas particulier du transfert d'allyle dépend d'un aspect mécanistique très important: la régiosélectivité de l'étape de cyclisation (Schéma 18). En effet, le radical initial **A** peut cycliser par deux modes différents, soit *7-endo-trig* pour donner le radical **B** ou *6-exo-trig* pour donner le radical **E**. Ces derniers intermédiaires conduiraient ensuite aux produits de transfert d'atome **C** et **F**, respectivement. L'élimination du β -halosilane **C** en présence d'un fluorure devrait mener au produit allylé cible **D**, comme décrit précédemment. Par ailleurs, le γ -halosilane **F**, dans les mêmes conditions, ne peut pas subir d'élimination pour rétablir l'insaturation. Dans ce cas, seul le lien O-Si serait clivé pour donner le produit **G**, lequel n'est probablement pas stable et risque d'être difficile à isoler. Dans ce dernier cas, la stéréochimie du centre stéréogénique additionnel qui serait créé en α de l'ester lors de l'étape de cyclisation est difficilement prévisible et serait maintenue dans le composé final. En conséquence, un biais cinétique en faveur de la voie de cyclisation *6-exo* ne permettrait probablement pas le développement d'une méthodologie possédant une certaine utilité synthétique. À l'opposé, ce même centre stéréogénique additionnel est détruit lors de l'étape d'élimination du γ -halosilane **C** issu de la voie *7-endo* qui est plus souhaitable. Or, cette dernière voie réactionnelle est grandement favorisée lorsqu'un atome de silicium fait partie d'un radical 6-heptényle, comme l'indiquent les nombreux cas rapportés dans la littérature.^{74,86,87}

Schéma 18. Les deux voies compétitives *7-endo* et *6-exo* pour l'étape de cyclisation



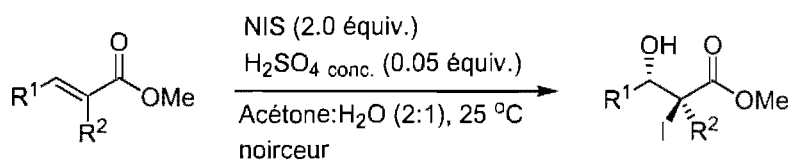
Les précédents de la littérature laissent donc supposer que notre stratégie avait un bon potentiel de réussite. De plus, bien que certains exemples mentionnés ci-dessus démontrent de bons contrôles diastéréosélectifs, les cas en série acycliques sont peu nombreux et les applications sont encore limitées. Une contribution de cette nature, en particulier pour la synthèse de centres quaternaires, serait la bienvenue dans ce domaine de recherche où aucun cas n'a été rapporté à notre connaissance.

4.4. Résultats et discussion

4.4.1. Préparation des précurseurs radicalaires

La première étape en vue de l'étude de notre système consistait à synthétiser les précurseurs radicalaires. Quelques α -iodo- β -hydroxyesters ont donc été préparés par une réaction d'iodohydroxylation à partir des esters α,β -insaturés correspondants (Tableau 14). Ces derniers réagissent avec la NIS en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique pour donner les α -iodo- β -hydroxyesters 2,3-*anti* exclusivement. La stéréochimie n'a pas été prouvée mais est assignée sur la base du mécanisme qui implique normalement le déplacement S_N2 d'un iodonium. D'autre part, malgré le fait que les rendements soient moyens, un seul régioisomère est observé.

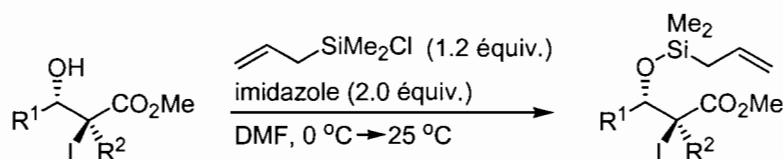
Tableau 14. Préparation des α -iodo- β -hydroxyesters par une réaction d'iodohydroxylation d'esters α,β -insaturés



Entrée	R ¹ , R ² (Substrat)	Rend. (%) (Produit)
1	<i>i</i> Pr, H (33)	54 (36)
2	Ph, Me (34)	37 (37)
3	Et, Me (35)	55 (38)

Les α -iodo- β -hydroxyesters ont ensuite été silylés avec l'allylchlorodiméthylsilane dans le DMF à température ambiante en présence d'imidazole pour donner les précurseurs radicalaires silylés avec d'excellents rendements (Tableau 15).

Tableau 15. Silylation des α -iodo- β -hydroxyesters par le chlorure d'allyltriméthylsilane

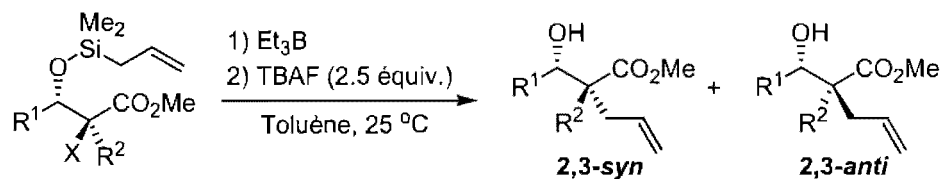


Entrée	R ¹ , R ² (Substrat)	Rend. (%) (Produit)
1	<i>i</i> Pr, H (36)	93 (39)
2	Ph, Me (37)	85 (40)
3	Et, Me (38)	82 (41)

4.4.2. Résultats d'allylations radicalaires intramoléculaires

Les résultats de la séquence de cyclisation/élimination des iodures et de certains bromures sont rapportés au Tableau 16. Je tiens d'abord à souligner l'important travail de Martin Duplessis, un ancien étudiant à la maîtrise, dans ce projet de recherche. Il a optimisé les conditions expérimentales de cette séquence en travaillant avec les composés bromés (entrées 4-6),⁸⁸ d'une part, et a conduit de nombreuses expériences afin d'élucider le mécanisme qui sera discuté plus loin.

Nous étions très content de constater que l'iodure secondaire (entrée 1) et les halogénures tertiaires (entrées 2-6) ont mené à la formation des centres allylés tertiaire et quaternaire, respectivement. D'excellents rapports diastéréosélectifs ont été observés dans tous les cas, le produit 2,3-*syn* étant obtenu à l'exclusion du produit 2,3-*anti*, et ce peu importe la taille du groupement R¹. Le rendement, quant à lui, est très bon, compte tenu que ces centres quaternaires sont issus d'une séquence en tandem.

Tableau 16. Séquence de cyclisation radicalaire/élimination

Entrée	R ¹ , R ² , X (Substrat)	# équiv. Et ₃ B	Rend. (%) (Produit)	Rapport ^a Produits (2,3-syn:2,3-anti)
1	<i>i</i> Pr, H, I (39)	0.2	72	45:46 (>20:1)
2	Ph, Me, I (40)	0.2	80	47:48 (>20:1)
3	Et, Me, I (41)	0.2	80	49:50 (>20:1)
4	<i>i</i> Pr, Me, Br (42)	1	56	51:52 (>20:1)
5	Ph, Me, Br (43)	1	58	47:48 (>20:1)
6	Et, Me, Br (44)	1	56	49:50 (>20:1)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

4.4.3. Considérations mécanistiques

4.4.3.1. Réactivité

Il est intéressant de noter à quel point la nature intramoléculaire de la réaction est bénéfique sur la cinétique de l'addition du radical sur l'oléfine. En effet, les premiers exemples d'allylations intermoléculaires avec des α -iodo- β -alkoxyesters nécessitaient un reflux dans l'hexane, et ce malgré le fait que la réaction impliquait l'allyltributylstannane, dont l'oléfine est connue pour être plus nucléophile que celle de l'allyltriméthylsilane.⁸⁹ Par conséquent, les cas d'allylations intermoléculaires d' α -halocarbonyles avec l'allyltriméthylsilane par transfert d'atome sont beaucoup plus rares et requièrent l'activation par un acide de Lewis.^{23b-c,85d} De plus, la synthèse de centres quaternaires par cette stratégie entraîne une diminution substantielle du rendement, qui ne dépasse pas 40 %, et ne fonctionne qu'avec des iodures.^{23c} D'ailleurs, nous avons aussi fait l'observation, lors des réactions intramoléculaires (Tableau 16), que les substrats iodés réagissent plus rapidement que leurs analogues bromés. En effet, alors que les réactions de composés iodés sont terminées en 30 minutes, la conversion complète des bromures n'est atteinte qu'après un temps

réactionnel d'environ 16 heures. Or, les études de Curran et de Newcomb ont mené à des observations similaires avec d'autres composés α -halocarbonylés. Les auteurs attribuent cette différence de réactivité à l'étape de transfert d'atome, qui serait plus rapide lorsqu'elle implique l'homolyse d'une liaison carbone-iode plus faible.⁹⁰

4.4.3.2. Stéréosélectivité

Une comparaison des réactions intermoléculaires et intramoléculaires nous permet d'apprécier la supériorité de la stratégie des ponts au silicium en terme de sélectivité (Tableau 17). En effet, les rapports obtenus dans la réaction intermoléculaire impliquant l'allyltributylstannane sont grandement affectés par la taille du groupement R^1 . Dans ce cas, seul le phényle peut assurer une bonne sélectivité, alors que les alkyles ont un impact négatif. Cette variable ne semble toutefois pas affecter la réaction intramoléculaire, où les rapports sont systématiquement au-dessus de la limite de détection par RMN ^1H .

Tableau 17. Sélectivité des allylations intramoléculaires vs intermoléculaires

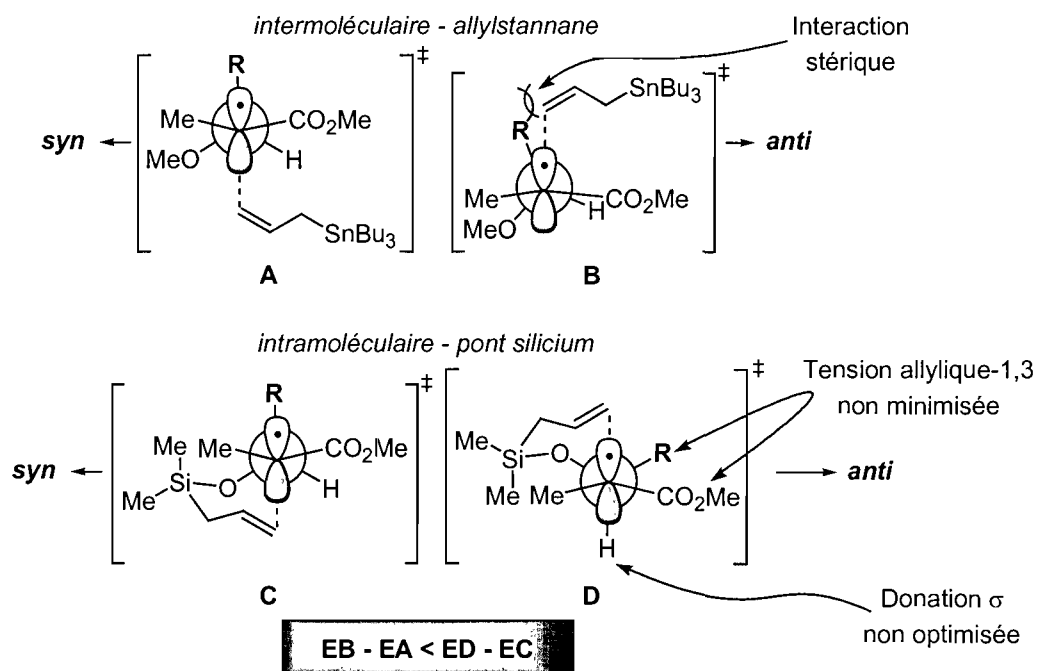
	<i>Intramoléculaire - pont silicium</i>	<i>Intermoléculaire - allylstannane</i>
R^1, R^2	2,3- <i>syn</i> :2,3- <i>anti</i>	2,3- <i>syn</i> :2,3- <i>anti</i>
Ph, Me	>20 : 1	16 : 1
<i>i</i> -Pr, H	>20 : 1	3.3 : 1.0
Et, Me	>20 : 1	4.8 : 1.0
Me, Me	-	4.5 : 1.0

A: Et_3B , toluène, 25 °C. **B:** allyltributylstannane, AIBN, hexanes, reflux.

Bien que les résultats ci-dessus démontrent l'efficacité des ponts silicium, le développement de nouvelles stratégies basées sur ce phénomène nécessitait une bonne compréhension de cette discrimination faciale exceptionnelle. Supposant que la réaction radicalaire soit sous contrôle cinétique, un examen détaillé des états de transition des réactions intermoléculaire et intramoléculaire a été entrepris. Les états

de transition **A** et **C** (Schéma 19) expliquent respectivement la formation des produits majoritaires 2,3-*syn* des allylations intermoléculaire et intramoléculaire, conformément à la minimisation des facteurs électroniques et stériques énumérés en rapport avec la Figure 4 (page 27). À l’opposé, l’état de transition **B** a été invoqué pour expliquer la formation du produit *anti* par l’approche de l’allyltributylstannane sur le lobe le plus encombré de l’orbitale *p*.⁶⁶ Cet état de transition souffre d’une interaction stérique défavorable entre la chaîne latérale et l’allyle d’étain. Évidemment, cette interaction deviendrait moins importante pour de petits alkyles, ce qui expliquerait la faible discrimination faciale dans de tels cas ($EA \cong EB$). Il est important de noter que le lien C-R n’est plus parallèle avec l’orbitale *p* dans l’état de transition **B** mais dévie plutôt d’un certain angle afin de minimiser la torsion qui serait générée par la formation de liens éclipsés. Cette déviation serait causée par une rotation des substituants du centre stéréogénique en sens anti-horaire, permettant ainsi le maintien de la minimisation de l’effet allylique-1,3 sans toutefois affecter sévèrement la minimisation dipôle-dipôle.

Schéma 19. Rationalisation des différences de sélectivité entre les allylations intermoléculaires et intramoléculaires



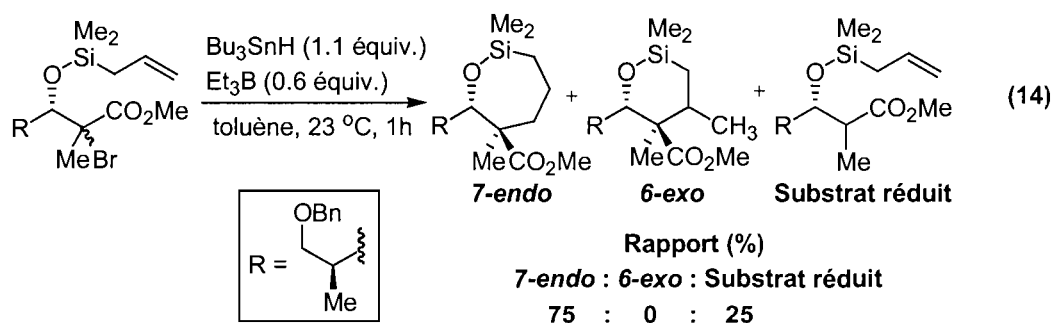
La particularité du transfert intramoléculaire est la restriction conformationnelle imposée par le pont au silicium. En effet, dans ce cas, la probabilité de l'addition de l'oléfine sur l'un des deux lobes de l'orbitale p sera dictée par l'angle dièdre entre l'atome d'oxygène du centre stéréogénique et l'orbitale p . Ainsi, la formation du produit minoritaire *anti* devrait provenir d'un état de transition où cet angle dièdre n'excède pas environ 60° par rapport au lobe supérieur, tel qu'illustré au Schéma 19 (état de transition **D**). Cependant, une telle contrainte de la disposition spatiale des substituants du centre stéréogénique serait désastreuse du point de vue de l'effet allylique-1,3, où la présence de la chaîne latérale à proximité de l'ester causerait une augmentation considérable de l'énergie de cet état de transition. Enfin, l'approche de l'oléfine sur cette face du radical pourrait aussi être gênée par la présence du groupement R. Il serait donc raisonnable de penser que la différence d'énergie entre les états de transition **C** et **D** soit systématiquement plus grande que la différence d'énergie entre **A** et **B**, et ce même avec de petits groupements alkyles, expliquant la supériorité de la stratégie des ponts silicium ($EB-EA < ED-EC$).

4.4.3.3. Régiosélectivité

4.4.3.3.1. Preuve du mécanisme 7-endo-trig

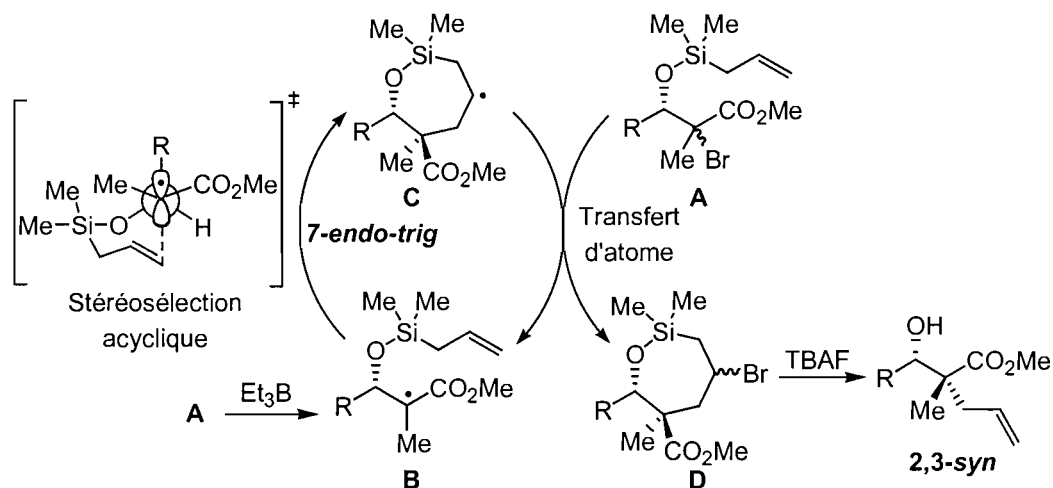
La régiosélectivité de l'addition du radical sur l'oléfine était un facteur déterminant du succès ou de l'échec de notre stratégie. Bien que les précédents de la littérature suggéraient que la voie 7-endo-trig serait favorisée, un tel mécanisme pourrait sembler contre-intuitif.

La preuve de ce mécanisme dans le contexte de notre étude a été effectuée par la réduction *in situ* des intermédiaires de la cyclisation radicalaire en présence d'une concentration élevée (0.11M) d'hydruire d'étain (Équation 14).⁸⁸ Cette expérience a démontré que le biais cinétique était nettement en faveur du processus 7-endo, le produit 6-exo n'étant pas observé.



Cet éclaircissement nous a donc permis d'établir que le cycle catalytique de l'allylation radicalaire avec les ponts silicium est bien celui qui est illustré au Schéma 20. Suivant l'initiation du bromure **A** avec le triéthylborane, le radical initial **B** cyclise via un mode *7-endo-trig* pour donner le radical **C**. Ce dernier réagit avec une autre molécule **A** par transfert d'atome pour donner le β -bromosilane **D** et régénérer le radical **B** qui perpétue la chaîne radicalaire. Puis, le produit final est obtenu suite à l'action de TBAF sur **D** qui assure la β -élimination et le clivage du lien Si-O.

Schéma 20. Cycle catalytique de l'allylation avec les ponts silicium

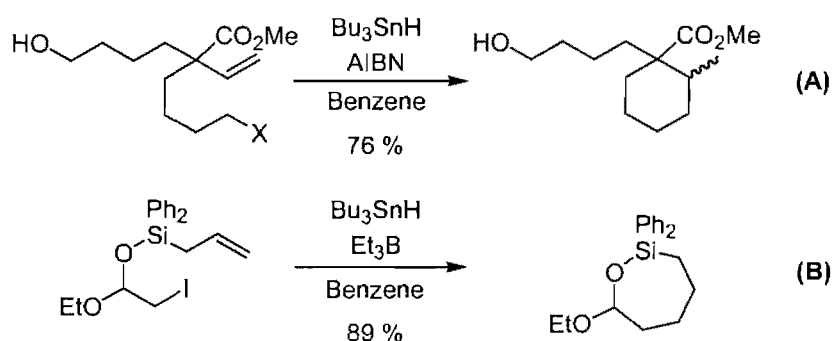


4.4.3.3.2. Hypothèses mécanistiques

Bien que le processus *7-endo-trig* soit permis selon les règles de Baldwin,⁹¹ il ne semble pas favorisé pour les radicaux 6-heptényles lorsque tous les atomes qui constituent le cycle en formation ne sont que des atomes de carbone.⁹² Un exemple

typique est rapporté au Schéma 21 (A), où le produit *6-exo* est obtenu à l'exclusion du produit *7-endo*.^{92a} Ainsi, il semble que les contraintes géométriques favorisent la voie réactionnelle *6-exo*. Cependant, lorsqu'un atome de silicium est incorporé dans le cycle en formation, cette tendance est complètement renversée et le produit *7-endo* est normalement le seul produit observé.^{74,86,87} À titre d'exemple, la cyclisation d'un allylsilyléther de structure similaire aux nôtres mène uniquement au cycloheptane correspondant avec un rendement de 89 % (Schéma 21, B).^{86c}

Schéma 21. Cyclisation de radicaux 6-heptényles^{92a,86c}

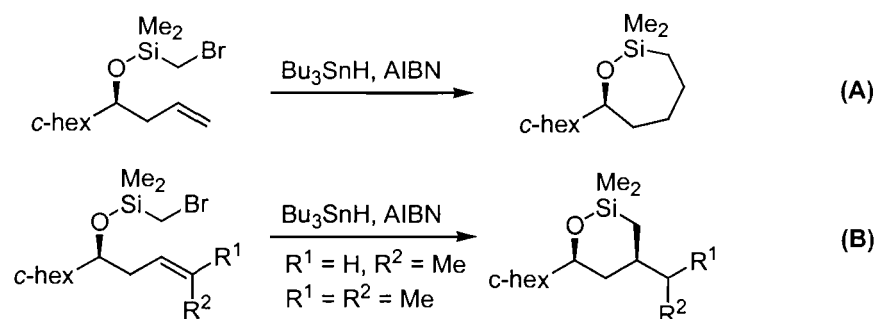


Quelques hypothèses peuvent être invoquées afin d'expliquer cette différence. D'abord, il est bien documenté qu'un radical en β d'un atome de silicium bénéficie d'une stabilisation de l'ordre d'environ 2.5-5 kcal/mol et que le radical en formation peut aussi en bénéficier à l'état de transition.⁹³ Or, cette stabilisation n'est possible que par la voie *7-endo* pour l'addition des radicaux 6-heptényles de notre système (Schéma 18, B, page 45), la voie *6-exo* menant à un radical en position γ (Schéma 18, E, page 45). À première vue, l'effet β du silicium pourrait donc influencer la régiosélectivité de l'addition de façon importante.

Cependant, des études menées par le groupe de Koreeda semblent indiquer que la régiosélectivité *7-endo* ne dépend pas de cette stabilisation. En effet, les auteurs ont employé un précurseur radicalaire de type (bromométhyl)diméthylsilane, qui ne peut mener qu'à des radicaux en γ du silicium et ce pour les deux modes de cyclisation possibles (Schéma 22, A).⁸⁷ Or, dans ce cas, le produit *7-endo* est aussi le

seul produit obtenu, suggérant que l'effet β du silicium n'est pas un facteur nécessaire pour l'obtention du produit cyclique à sept chaînons.

Schéma 22. Cyclisation de radicaux 6-heptényles impliquant les ponts silicium; Étude de la régiosélectivité par Koreeda⁸⁷

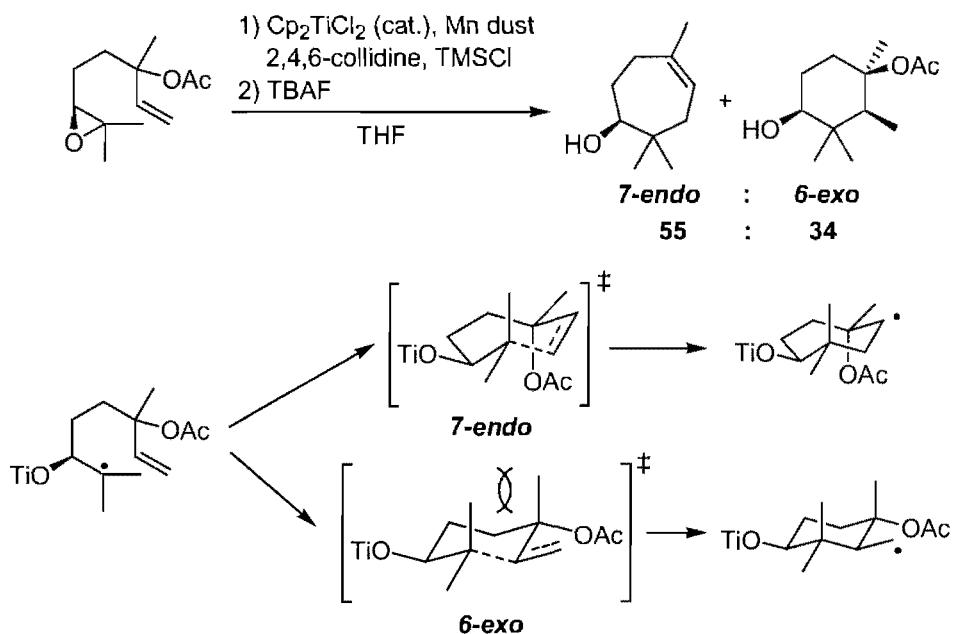


La substitution d'un atome de carbone par un atome de silicium allègerait plutôt les contraintes géométriques liées au processus *endo* en raison des liens Si-O et Si-C substantiellement plus longs que les liens C-O et C-C. Le mode de cyclisation *7-endo* deviendrait alors un processus viable qui peut compétitionner avec le mode *6-exo*.

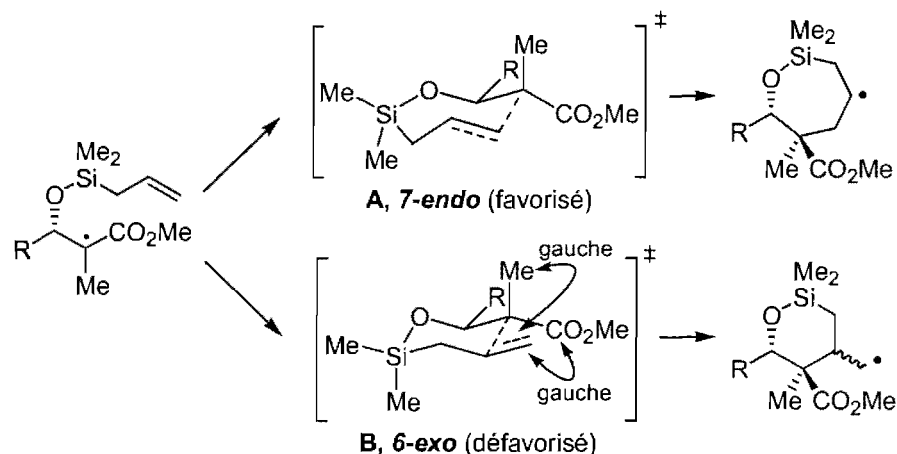
Koreeda et collaborateurs ont examiné plus en détail l'impact du degré de substitution de l'oléfine sur le mode de cyclisation. Leurs études démontrent que la substitution d'un proton vinylique terminal par un méthyle est suffisante pour renverser complètement cette tendance en faveur du produit *6-exo*, la vitesse de cyclisation *7-endo* étant diminuée (Schéma 22, **B**).

Inversement, la cyclisation d'un radical très substitué (tertiaire) peut avoir un impact majeur sur la régiosélectivité de la cyclisation, et ce même dans les cas où le cycle en formation n'est constitué que d'atomes de carbone (Schéma 23).⁹⁴ L'interaction 1,3-diaxiale et les interactions gauches supplémentaires dans l'état de transition *6-exo* seraient suffisantes pour surmonter les contraintes géométriques et favoriser la voie *7-endo*.

Schéma 23. Régiosélectivité de la cyclisation de radicaux 6-heptényles tertiaires⁹⁴

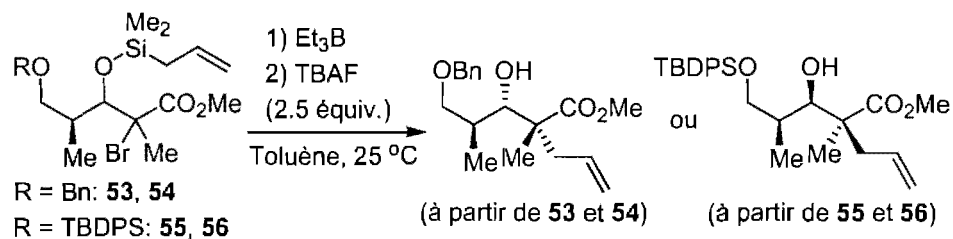


Tous ces résultats semblent indiquer que le degré de substitution a une incidence majeure sur la régiosélectivité de la cyclisation de radicaux 6-heptényles, et ce à plusieurs niveaux. Ainsi, la combinaison d'un radical tertiaire et d'une oléfine terminale non substituée expliquerait pourquoi la voie *7-endo* est grandement favorisée dans notre système. Évidemment, l'allègement des contraintes géométriques dû à la présence d'un atome de silicium dans le cycle en formation influence aussi la régiosélectivité dans cette direction. Enfin, il n'est pas exclu que la formation du radical en β du silicium soit favorisée à l'état de transition tel que discuté précédemment. L'état de transition cyclique de type chaise à 7 chaînons A (Schéma 24) serait donc à l'origine du radical cycloheptényle précédant la formation de nos centres quaternaires 2,3-*syn*. Par ailleurs, un état de transition cyclique à 6 chaînons mènerait à des interactions gauches défavorables impliquant les substituants du carbone portant le radical.

Schéma 24. Régiosélectivité de la cyclisation de radicaux 6-heptényles tertiaires

4.4.4. Synthèse des deux diastéréoisomères 2,3-*syn*

Suite à ces résultats encourageants, les substrats plus complexes issus de la réaction de Mukaiyama avec les aldéhydes α -chiraux **2** et **1** ont été allylés suivant le même protocole (Tableau 18).⁸⁸ D'excellentes sélectivités en faveur des produits 2,3-*syn* ont été observées avec les substrats bromés 3,4-*anti* (**53** et **54**) et 3,4-*syn* (**55** et **56**), des rendements respectifs de 60 % et 66 % ayant été obtenus. À notre grande satisfaction, ceci complétait la synthèse stéréosélective des quatre diastéréoisomères qui constituait notre objectif initial (Schéma 8, page 15).⁸⁸

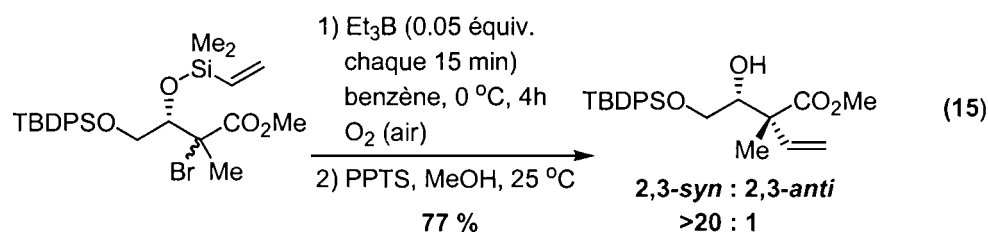
Tableau 18. Synthèse des diastéréoisomères 2,3-*syn*-3,4-*anti* et 2,3-*syn*-3,4-*syn*

Entrée	R (Substrat; stéréo. 3,4)	Rend. (%) (Produit)	Rapport ^a Produits (2,3- <i>syn</i> :2,3- <i>anti</i>)
1	Bn (53, 54 ; 3,4- <i>anti</i>)	60	25:26 (>20:1)
2	TBDPS (55, 56 ; 3,4- <i>syn</i>)	66 ^b	29:30 (>20:1)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b La lactone a été isolée.

4.4.5. Vinylations

Un avantage notable que procure la stratégie des ponts silicium est la possibilité de transférer d'autres groupements insaturés. Notre idée de départ a donc ouvert une voie complémentaire que Martin Duplessis⁸⁸ et Marie-Ève Waltz ont exploitée. À titre d'exemple, Marie-Ève a démontré que la vinylation d'un précurseur bromé donne exclusivement le composé 2,3-*syn* avec un excellent rendement de 77 % (Équation 15).⁹⁵ Dans ce cas, l'élimination du β -bromosilane est effectuée en milieu acide doux avec le pyridinium *para*-toluènesulfonate. Enfin, des études mécanistiques ont démontré que cette cyclisation emprunte la voie 5-*exo-trig* exclusivement,⁸⁸ ce qui est en accord avec les règles de Baldwin.^{75,76,83,96}



Chapitre 5.

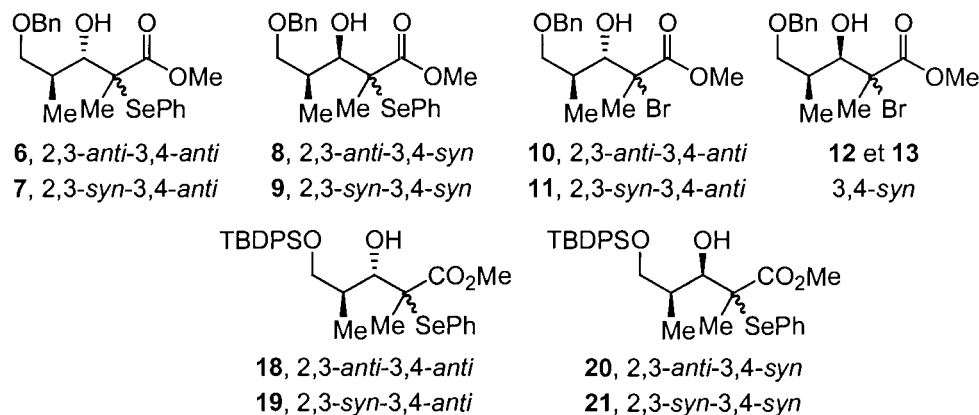
Preuves de structure

L'assignation rigoureuse de la stéréochimie des adduits de Mukaiyama ainsi que des produits allylés a été réalisée et fera l'objet de ce chapitre.

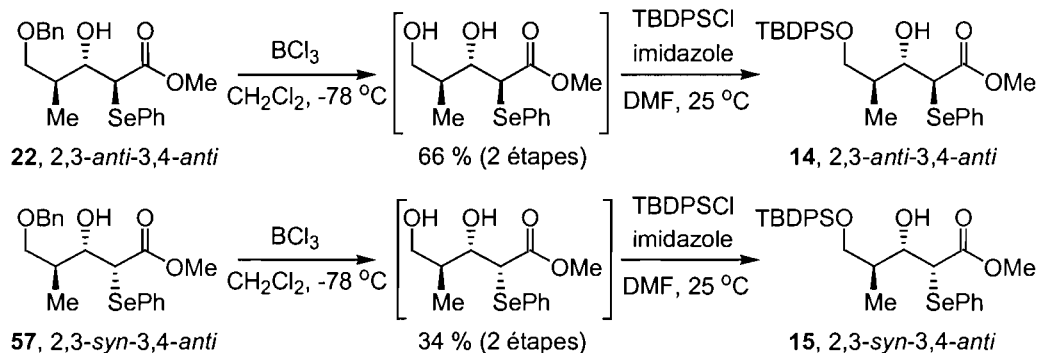
5.1. Adduits de Mukaiyama

Les précurseurs δ -benzyloxy- α -sélénés tertiaires **6-9**, leurs analogues bromés **10-13** ainsi que les précurseurs δ -*tert*-butyldiméthylsilyloxy- α -sélénés tertiaires **18-21** étaient déjà connus de notre groupe de recherche et leur stéréochimie relative avait alors été établie (Figure 6).⁵⁰

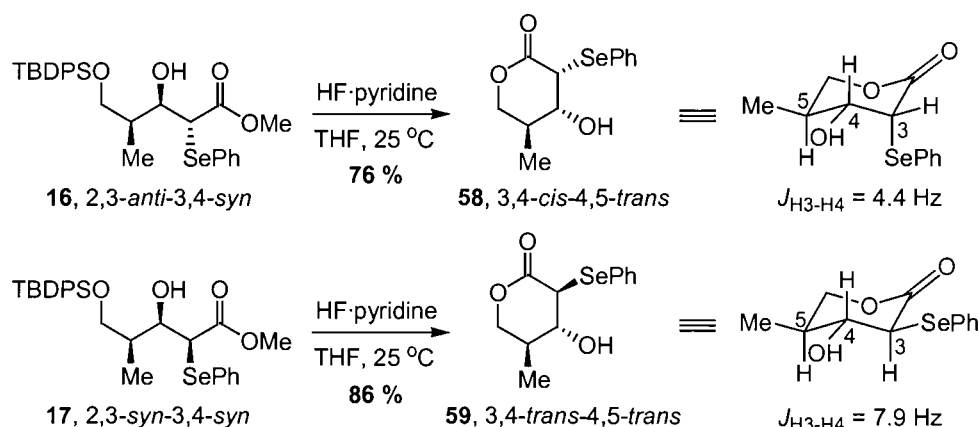
Figure 6. Adduits de Mukaiyama sélénés et bromés tertiaires



L'assignation de la stéréochimie des précurseurs δ -silyloxy- α -sélénés secondaires **14** et **15** a été établie par débenzylation et silylation des précurseurs benzylés correspondants **22** et **57** dont les structures étaient déjà connues de notre groupe de recherche (Schéma 25).^{27,50} Ces manipulations de groupes protecteurs ont permis d'établir que la stéréochimie relative des composés **14** et **15** était respectivement 2,3-*anti*-3,4-*anti* et 2,3-*syn*-3,4-*anti*. Par conséquent, la stéréochimie 3,4-*syn* des deux autres adduits de Mukaiyama silylés **16** et **17** a pu être confirmée par déduction.

Schéma 25. Assignation de la stéréochimie relative des composés **14** et **15**

Les composés **16** et **17** ont été convertis en lactones **58** et **59** respectivement par leur traitement avec HF-pyridine dans le THF (Schéma 26). La constante de couplage $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$ relativement élevée pour la lactone **59** (7.9 Hz) était indicative d'une stéréochimie relative 2,3-*trans*, confirmant la stéréochimie relative 2,3-*syn* pour **17**. Par ailleurs, la petite constante de couplage $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$ (4.4 Hz) observée pour la lactone **58** suggérait une relation *cis* du sélénium et de l'hydroxyle, corroborant la stéréochimie 2,3-*anti* du composé **16**.

Schéma 26. Détermination de la stéréochimie relative des composés **16** et **17** par l'étude des constantes de couplage des lactones **58** et **59**

5.2. Composés allylés

5.2.1. Centres tertiaires

Le composé **31** est issu d'une allylation radicalaire du précurseur 3,4-*anti* **14** sous contrôle de l'effet endocyclique, indiquant la stéréochimie 3,4-*anti* de **31** (Équation 16). Puis, un mélange des composés **60** et **27** (1.0:1.5), obtenus par une aldolisation classique (voir partie expérimentale), a été déprotégé avec HF·pyridine, fournissant un mélange de lactones **61** et **62** (1.0:1.6) (Schéma 27). La lactone **63** a été préparée, d'une part, par hydrogénation de **61**, et d'autre part, par hydrogénolyse, hydrogénation et lactonisation du composé 2,3-*syn*-3,4-*anti* **24** dont la structure était déjà connue.⁵⁰ Cette convergence a confirmé que la stéréochimie de **60** est identique à celle de **24**. Par déduction, la stéréochimie de **31** est nécessairement 2,3-*anti*-3,4-*anti*. Les deux autres composés de cette série, **28** et **27**, ont par conséquent une relation stéréochimique commune 3,4-*syn*. La lactone **62**, obtenue par déprotection de **27** avec HF·pyridine, a démontré une grande constante de couplage (9.1 Hz) pour les protons H3 et H4, confirmant que l'allyle et l'hydroxyle sont *trans* sur la lactone. Le composé **27** est donc le diastéréoisomère 2,3-*syn*-3,4-*syn*. Enfin, la déprotection et lactonisation du composé **28** (issu d'une aldolisation classique; voir partie expérimentale) dans les mêmes conditions a conduit à la lactone **64**. La faible constante de couplage (3.8 Hz) pour les protons H3 et H4 de ce composé a confirmé que l'allyle et l'hydroxyle sont localisés sur la même face de la lactone, menant à l'assignation stéréochimique 2,3-*anti*-3,4-*syn* pour le composé **28**.

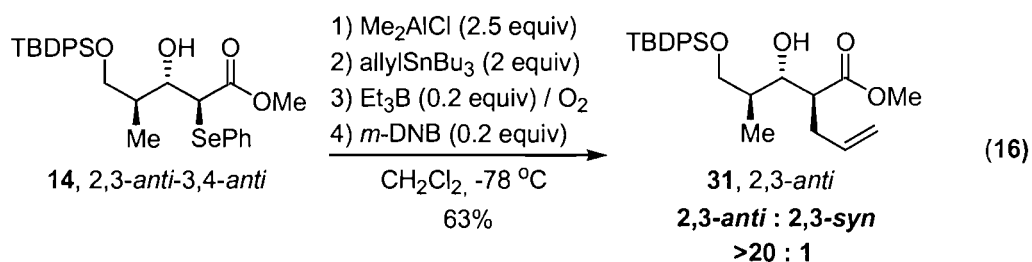
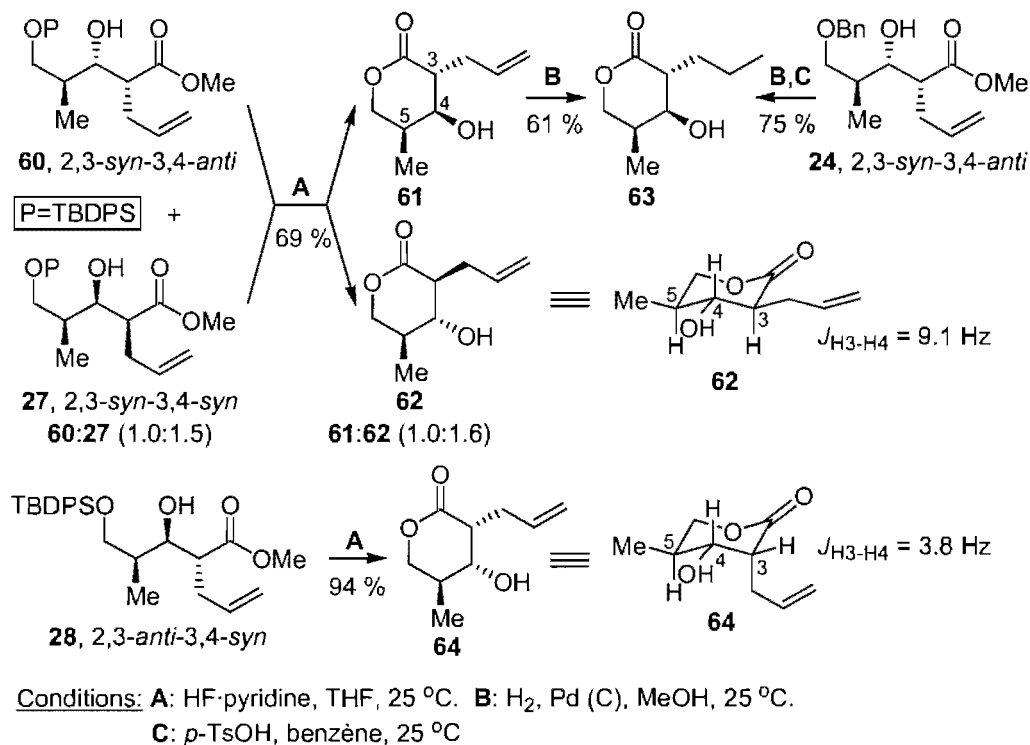
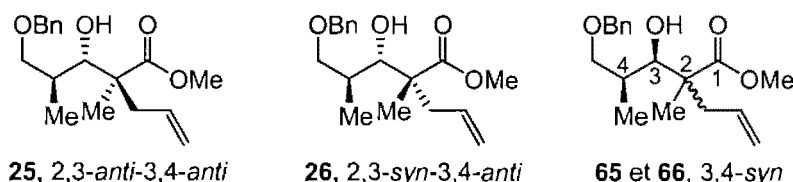


Schéma 27. Lactonisation des composés **60**, **28** et **27**

5.2.2. Centres quaternaires

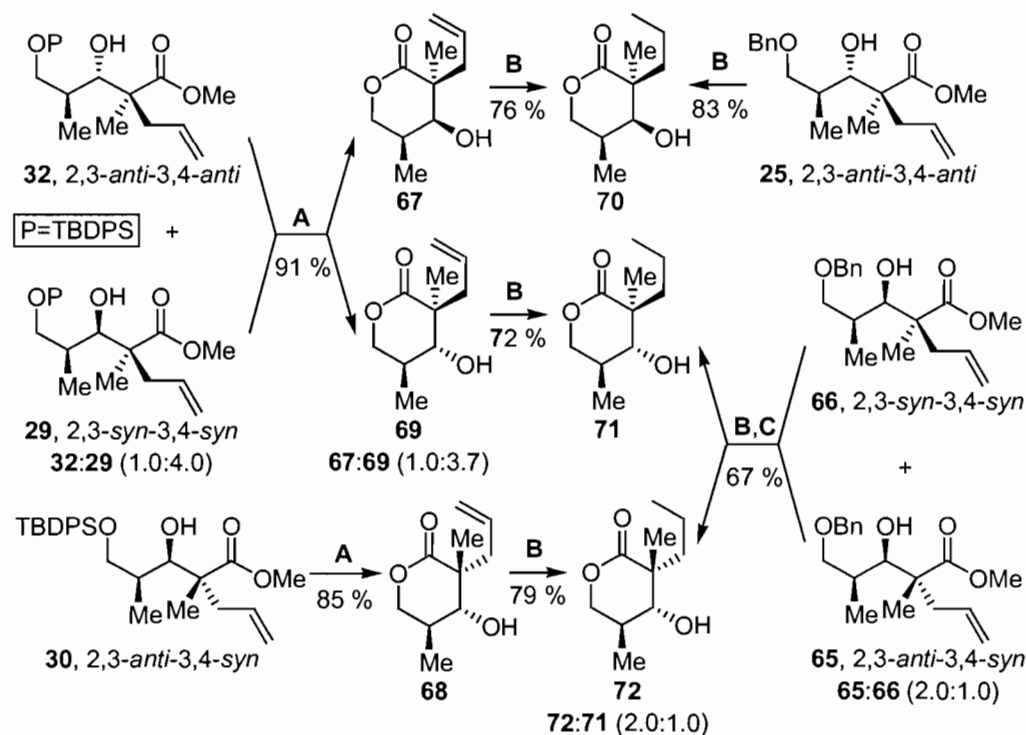
Les produits allylés δ -benzyloxy **25**, **26**, **65** et **66**, comportant un centre quaternaire, étaient déjà connus de notre groupe de recherche et leur stéréochimie relative avait alors été établie (Figure 7).²⁷ La relation stéréochimique des centres stéréogéniques 2 et 3 des composés 3,4-*syn* **65** et **66** n'était toutefois pas résolue.

Figure 7. Composés allylés quaternaires δ -benzyloxy

Un mélange des composés silylés **32** et **29** (1.0:4.0), obtenus par une aldolisation classique (voir partie expérimentale), a été déprotégé avec HF·pyridine, fournissant un mélange de lactones **67** et **69** (1.0:3.7) (Schéma 28). La lactone **70** a

été préparée, d'une part, par hydrogénation de **67**, et d'autre part, par hydrogénéolyse, hydrogénation et lactonisation du composé 2,3-*anti*-3,4-*anti* **25**. Cette convergence a donc confirmé que la stéréochimie de **32** est identique à celle de **25**.

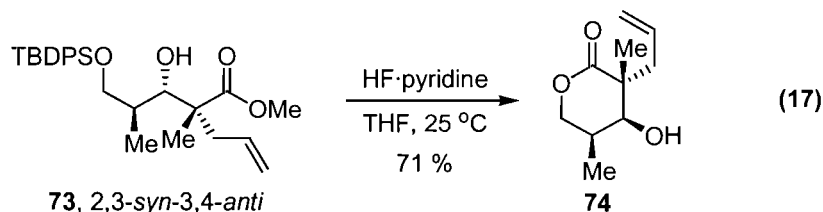
Schéma 28. Lactonisation des composés **32**, **30**, **29**, **25**, **65** et **66**



Conditions: A: HF·pyridine, THF, 25 °C. B: H₂, Pd (C), MeOH, 25 °C.
C: *p*-TsOH, benzène, 25 °C

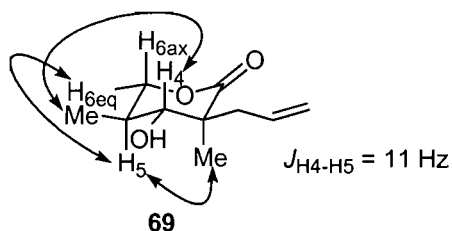
Puis, un mélange des composés benzylés **65** et **66** (2.0:1.0), obtenus par une aldolisation classique (voir partie expérimentale), a été débenzylé sous atmosphère d'hydrogène et lactonisé en milieu acide pour donner un mélange de lactones **72** et **71** (2.0:1.0). La lactone **71** a aussi été préparée par hydrogénation de la lactone **69**, confirmant la stéréochimie 3,4-*syn* de **29**. La lactone **72**, quant à elle, a aussi été préparée par désilylation de **30** et hydrogénation de la lactone résultante **68**. Par conséquent, ceci a mené à l'assignation stéréochimique 3,4-*syn* pour le composé **30**. La structure du composé **73**, 2,3-*syn*-3,4-*anti*, a du même coup été déduite par élimination. La stéréochimie de ce dernier composé a été confirmée par désilylation

et cyclisation pour conduire à la lactone **74**, dont les données spectroscopiques ont démontré qu'il s'agissait bien d'un composé différent des trois autres lactones de la même série, soit **67**, **68** et **69** (Équation 17).

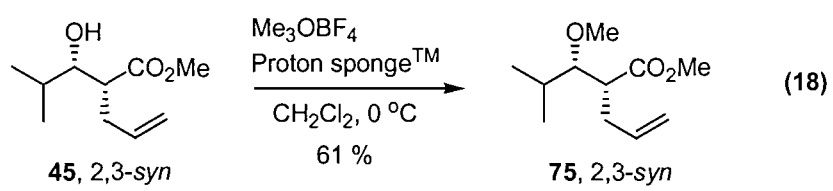


La stéréochimie relative des centres stéréogéniques C2 et C3 du composé **29** a été élucidée à l'aide d'études spectroscopiques RMN de type NOESY sur la lactone **69** (Figure 8). La constante de couplage élevée observée entre les protons H4 et H5 (11 Hz) indiquent que ces deux protons ont une relation diaxiale. L'effet nOe observé entre H5 et le méthyle du centre quaternaire ainsi que l'absence d'effet nOe entre les protons allyliques et H5 ont indiqué la position axiale du méthyle. Ceci a confirmé la stéréochimie relative 2,3-*syn* du composé **29** et a permis de déduire la stéréochimie 2,3-*anti* du composé **30**.

Figure 8. Études spectroscopiques NOESY de la lactone **69**



La stéréochimie relative des produits allylés 2,3-*syn* **49** et **47** était déjà connue de notre groupe de recherche.⁸⁸ La preuve de structure du composé **45**, par ailleurs, a été effectuée par méthylation de son alcool secondaire pour donner **75** (Équation 18). Les données spectroscopiques RMN ¹H de ce composé sont identiques à celles qui sont rapportées dans la littérature,⁹⁷ confirmant la stéréochimie 2,3-*syn* du composé **45**.



Chapitre 6.

Conclusion

Dans la première partie de cet ouvrage, nous avons démontré que les réactions radicalaires peuvent s'avérer d'excellents outils dans la création de centres stéréogéniques quaternaires en série acyclique. Notre objectif principal consistait à développer une méthodologie donnant accès aux quatre diastéréoisomères possibles des esters δ -alkoxy- γ -méthyl- β -hydroxy- α,α -disubstitués dans une stratégie d'induction-1,2 à partir d'un substrat commun, un β -alkoxyaldéhyde α -chiral. Ainsi, deux nouvelles liaisons carbone-carbone stéréodéfinies ont été créées et induites successivement à partir d'un seul centre stéréogénique préexistant sur l'aldéhyde de départ.

En premier lieu, nous avons exploité la réaction de Mukaiyama afin d'établir la stéréochimie aux positions 3 et 4 de l'ester tout en permettant l'installation d'un hétéroatome en position 2 susceptible de subir un clivage homolytique en conditions radicalaires. Un choix approprié de l'acide de Lewis et du groupe protecteur de l'aldéhyde ont permis de moduler la diastéréosélectivité de l'addition de l'éther d'énol silylé sur l'aldéhyde. D'une part, la combinaison d'un acide de Lewis bidentate avec un éther benzylé ont favorisé la voie Cram chélate pour générer les adduits de Mukaiyama avec d'excellentes sélectivités 3,4-*anti*. D'autre part, un groupement protecteur encombré tel que le TBDPS a été employé afin de prévenir la chélation et de maximiser la sélectivité 3,4-*syn* par un état de transition de type Felkin-Anh, que ce soit avec l'emploi d'un acide de Lewis monodentate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ou bidentate (Me_2AlCl).

La deuxième étape de cette séquence tirait profit de la stéréochimie nouvellement établie en position 3 pour contrôler la stéréosélectivité d'une réaction d'allylation radicalaire menant à la formation d'un centre quaternaire. Les acides de Lewis d'aluminium, soit Me_2AlCl et AlMe_3 , se sont avérés les plus efficaces lors des réactions d'allylations radicalaires sous l'effet endocyclique pour conduire aux

produits 2,3-*anti*. La compatibilité du chlorure de diméthylaluminium dans les réactions de Mukaiyama et d'allylation radicalaire ont permis la synthèse du diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*syn* dans une séquence en tandem, démontrant le grand potentiel de notre approche.

La dépendance de la réactivité de la réaction d'allylation radicalaire envers l'utilisation d'acides de Lewis forts, et normalement bidentates à base d'aluminium, a compromis l'accès aux produits 2,3-*syn* issus de la stéréosélection acyclique. L'emploi d'un acide de Lewis à base de bore devait servir de groupe protecteur temporaire afin de prévenir la chélation de l'hydroxyle en position β par les acides de Lewis d'aluminium. De cette façon, le diastéréoisomère 2,3-*syn*-3,4-*anti* a pu être synthétisé dans une séquence en tandem sous contrôle Cram chélate/stéréosélection acyclique qui nécessitait la combinaison de deux acides de Lewis différents possédant des ligands volumineux, soit Bu_2BOTf et $i\text{Bu}_3\text{Al}$. Bien qu'efficace, nous étions insatisfaits des rapports de la réaction d'allylation dans cette séquence.

Une stratégie originale a donc été imaginée impliquant les ponts au silicium et permettant le transfert intramoléculaire de l'allyle. Les premiers exemples ont démontré le grand potentiel de cette approche en fournissant les centres quaternaires avec un excellent niveau de stéréosélectivité 2,3-*syn*, et ce peu importe la taille de la chaîne latérale. Ainsi, les deux autres diastéréoisomères 2,3-*syn* de notre série cible ont pu être préparés en exploitant cette approche. Des modèles d'états de transition ont été invoqués afin d'expliquer la différence de stéréosélectivité observée entre les réactions intermoléculaire et intramoléculaire. Des hypothèses ont aussi été mises de l'avant afin de rationaliser la préférence pour la voie de cyclisation radicalaire 7-*endo-trig*. Notons que notre méthodologie représente un cas unique où le transfert de la chiralité est excellent par ce processus de cyclisation sur un substrat acyclique. En effet, il a été démontré que l'emploi d'un substrat cyclique ne garantit pas un bon transfert de la chiralité par cette voie réactionnelle.^{74b}

Non seulement cette approche solutionne le problème de stéréosélectivité 2,3-*syn*, mais la nature intramoléculaire de la réaction permet aussi d'effectuer le

transfert d'allyle sans acide de Lewis. Mentionnons de plus que l'allyle de tributylétain, un réactif toxique, a pu être remplacé par un allylsilane, qui pose beaucoup moins de risques pour la santé. Enfin, cette nouvelle stratégie a ouvert la voie au transfert d'autres groupements insaturés tel que le vinyle. Cette réaction fait actuellement l'objet d'études dans notre laboratoire où nous tentons d'en évaluer les caractéristiques et les limites. Nos projets s'étendent aussi vers l'introduction de groupements propargyles et éthynyles, ce qui pourrait généraliser la gamme de groupements insaturés constituant le centre quaternaire.

Partie 2.

Synthèse d'analogues de nucléosides et de 4'-thionucléosides à partir de substrats acycliques

Chapitre 7.

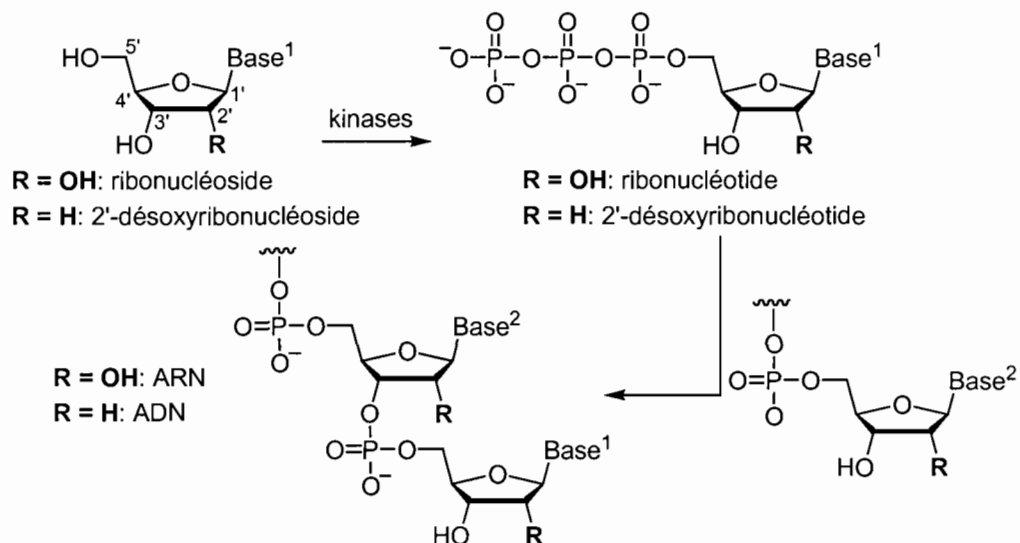
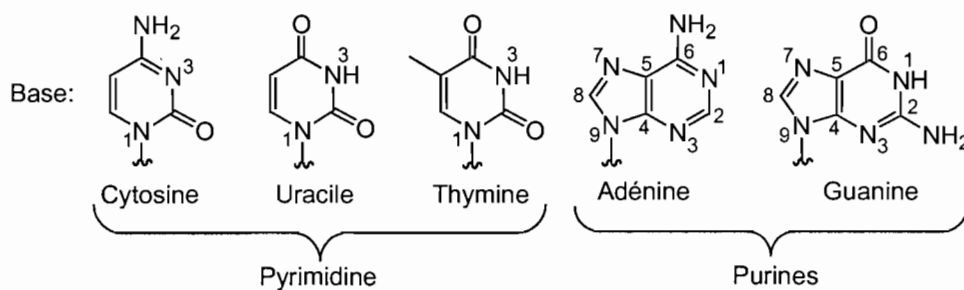
Introduction

7.1. Structure et fonctions des nucléosides naturels

7.1.1. Structure

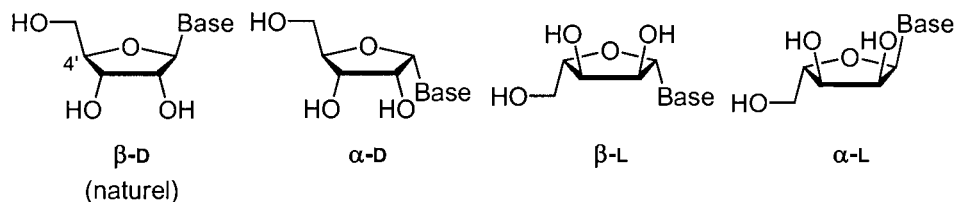
Les nucléosides et les nucléotides représentent une classe de molécules des plus importantes chez les organismes vivants.⁹⁸ Les nucléosides naturels sont constitués d'un furanoside, le ribose ou le 2'-désoxyribose, sur lequel une base nucléique est liée au carbone anomérique C1' (Figure 9). Sous l'action des kinases, les nucléosides subissent l'ajout successif de trois unités phosphates en position C5' (Nucléoside (N) → Nucléoside MonoPhosphate (NMP) → NDP → NTP). Les nucléosides triphosphates (NTP) portent alors le nom de nucléotides,⁹⁹ une forme très active permettant leur polymérisation. En effet, des enzymes nommées polymérases permettent l'assemblage de ces unités pour donner des chaînes d'ADN (acide désoxyribonucléique) ou d'ARN (acide ribonucléique), dépendamment du monomère jouant le rôle de substrat.

Les bases nucléiques naturelles sont divisées en deux catégories, soit les purines (adénine et guanine) et les pyrimidines (uracile, thymine et cytosine). Leur liaison à l'unité furanoside a lieu en N1 pour les pyrimidines et en N9 pour les purines (Figure 10). L'adénine, la guanine et la cytosine sont communes à l'ADN et l'ARN, tandis que la thymine est spécifique à l'ADN et l'uracile est propre à l'ARN.

Figure 9. Nucléosides et nucléotides: Structures et synthèse de l'ADN/ARN**Figure 10.** Les bases nucléiques pyrimidines et purines

7.1.2. Considérations stéréochimiques

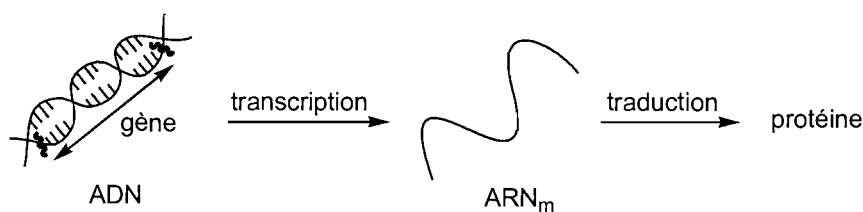
Les nucléosides naturels sont de stéréochimie β -D, où le substituant en C4' et la base occupent la même face du furanoside. Cependant, la stéréochimie de nucléosides non-naturels peut varier, les quatre possibilités étant illustrées à la Figure 11 dans la série ribose.

Figure 11. Stéréochimie des nucléosides naturels et non-naturels en série ribose

7.1.3. Fonctions

7.1.3.1. Chez les humains

C'est par l'intermédiaire de l'ADN et de l'ARN que les nucléosides assurent l'un des rôles les plus fondamentaux d'un organisme vivant: le stockage de toute l'information génétique assurant la reproduction et le fonctionnement normal des activités intra- et extracellulaires.⁹⁸ Des fragments d'ADN caractérisés par une séquence précise de bases nucléiques constituent les gènes, qui codent pour des protéines assurant des rôles variés au sein de l'organisme. L'expression des gènes est le mécanisme par lequel les protéines sont produites. Il implique d'abord la transcription du brin d'ADN en brin d'ARN correspondant. Ce fragment d'ARN messager (ARN_m) sert alors de patron pour l'assemblage des acides aminés en protéine. Ce processus se nomme traduction (Figure 12).

Figure 12. De l'ADN à la protéine

Certains gènes codent pour des protéines nommées facteurs de transcription, responsables de la régulation de la reproduction cellulaire. Ce processus important s'effectue par la réplication du bagage génétique de la cellule qui implique une copie conforme de l'ADN cellulaire. L'expression des gènes et la reproduction cellulaire impliquent plusieurs enzymes qui participent à des étapes distinctes où la

reconnaissance des nucléosides doit s'effectuer tant au niveau de la base, du sucre que de la stéréochimie relative de ses substituants.

7.1.3.2. Chez les virus

L'information génétique des virus (génom viral) est aussi encodée dans un brin d'ADN ou d'ARN viral. Les protéines essentielles à la propagation du cycle viral sont produites par l'expression de gènes intégrés dans le génome viral sous l'action de la machinerie enzymatique de la cellule hôte ou de protéines virales.

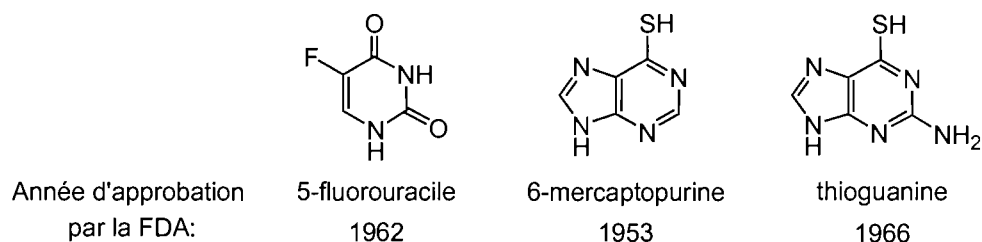
7.1.4. Potentiel thérapeutique des analogues de nucléosides

7.1.4.1. Activité antiproliférative (anticancéreuse)

Le cancer est associé au dérèglement de la division cellulaire qui devient alors incontrôlée. Des défaillances dans l'expression des facteurs de croissance, que ce soit au niveau des gènes à l'origine de ces protéines, au niveau de leur synthèse ou de la régulation de leur expression, sont des causes fréquentes liées au développement de maladies cancéreuses.¹⁰⁰ Le rôle central joué par les nucléosides dans le processus de division cellulaire a inspiré plusieurs stratégies impliquant des nucléosides modifiés qui pourraient idéalement freiner la multiplication de cellules cancéreuses dans l'organisme.¹⁰¹

Les premiers exemples, approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) dans les années 1950-1960, faisaient intervenir des bases nucléiques modifiées comme la 5-fluorouracile¹⁰² et les 6-thiopurines¹⁰³ (Figure 13). Ces bases doivent d'abord être introduites sur un furanoside qui doit à son tour être phosphorylé par une kinase, produisant le nucléoside monophosphate correspondant.

Figure 13. Bases nucléiques aux propriétés cytotoxiques



Par exemple, la 5-fluorouracile, après incorporation sur le 2'-désoxyribose et monophosphorylation, produit le FdUMP (5'-fluorouracile-2'-désoxynucléoside monophosphate). Ce composé inhibe la thymidylate synthétase, une enzyme responsable de la production de dTMP (2'-désoxythymidine monophosphate),¹⁰⁴ un précurseur de l'espèce triphosphatée dTTP, dont la carence empêche la réplication efficace de l'ADN.

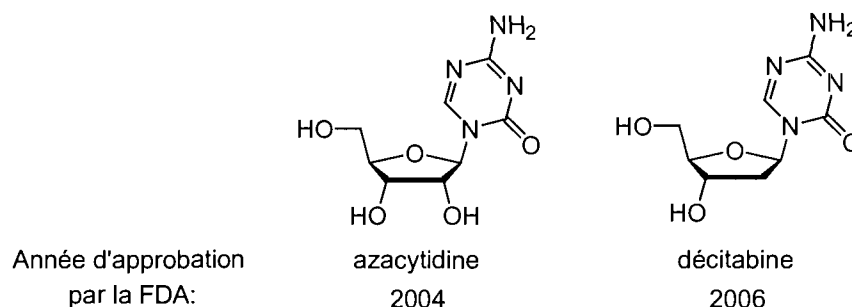
L'action cytotoxique de la 5-fluorouracile se manifeste aussi par une seconde voie. En effet, le FdUMP peut aussi subir deux phosphorylations successives pour produire le FdUTP. Ce dernier est reconnu en tant que dTTP et est incorporé dans l'ADN, causant des altérations qui sont reconnues par l'uracile glycosidase. Cette enzyme est alors destinée à cliver la base de l'unité furanose. L'erreur créée dans la chaîne d'ADN pourrait être réparée, mais l'incorporation de plusieurs FdUTP à proximité induit la fragmentation de l'ADN, interférant ainsi dans le mécanisme de réplication.¹⁰⁵

Il est intéressant de constater que la machinerie enzymatique de la cellule n'est pas en mesure de détecter la présence de la base jusqu'à ce qu'elle soit intégrée dans l'ADN. Des analogues de nucléosides peuvent ainsi bénéficier du manque de sélectivité de certaines enzymes pour s'introduire dans l'ADN où les erreurs sont alors remarquées. Les thiopurines (6-mercaptopurine et thioguanine, Figure 13), entre autres, exercent leur activité cytotoxique de cette façon. Après incorporation dans l'ADN, des ponts hydrogène inadéquats entre les bases nucléiques déstabilisent le double brin. Si plusieurs erreurs sont détectées à proximité, l'action répétée des nucléases (enzymes qui clivent et éliminent le mauvais nucléoside) induira éventuellement l'apoptose (mort de la cellule).¹⁰⁶

Beaucoup plus récemment, deux analogues de nucléosides modifiés au niveau de la base ont été approuvés par la FDA, soit l'azacytidine¹⁰⁷ et son analogue 2'-désoxy, la décitabine,¹⁰⁸ pour le traitement de la leucémie (Figure 14). Le mécanisme d'action de ces analogues est complètement différent: ils préviennent l'hyperméthylation de gènes impliqués dans la prévention de la multiplication de cellules cancéreuses (*tumor suppressor genes*). L'hyperméthylation, qui empêche

l'expression du gène en question, est un phénomène amplifié au sein des cellules cancéreuses. Or, l'incorporation de l'azacytidine ou de la décitabine dans l'ADN mène à la complexation irréversible de leur base nucléique avec l'ADN méthyltransférase, l'enzyme responsable de l'hyperméthylation. L'inhibition de cette protéine permet la réactivation des gènes qui codent pour des protéines proapoptotiques, induisant la mort de la cellule.

Figure 14. L'azacytidine et la décitabine

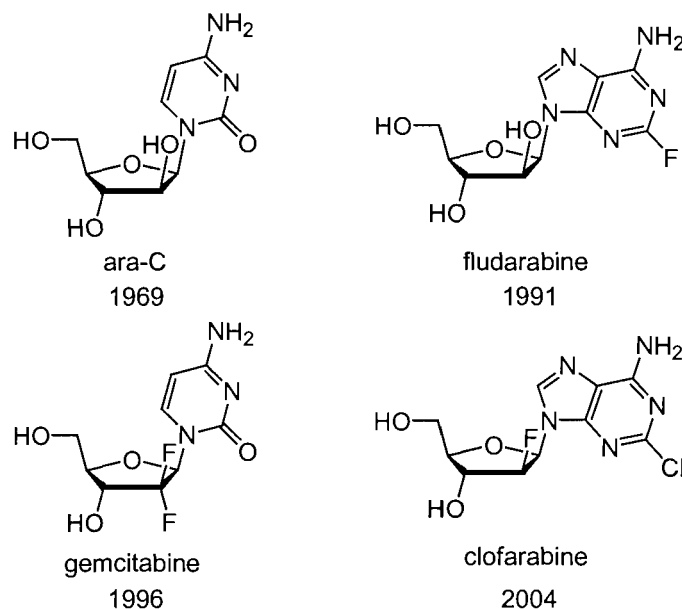


D'autres analogues très efficaces ont été conceptualisés avec des modifications au niveau du furanoside, particulièrement à la position C2'. L'inversion de la stéréochimie de l'alcool du ribose à cette position mène à des analogues en série arabinose (Figure 15). Ces composés, en plus d'être reconnus en tant que 2'-désoxynucléosides, bénéficient d'une phosphorylation plus rapide en C5'.¹⁰⁹ En effet, l'orientation optimale de l'hydroxyle en C2' permet l'accélération de cette étape qui est normalement limitante. Une fois phosphorylés sous l'action de kinases, les formes triphosphatées de ces analogues sont alors incorporées dans l'ADN qui voit son extension interrompue. L'ara-C et la fludarabine, efficaces pour le traitement de la leucémie, en sont des exemples.

La présence d'un groupement électronégatif en position C2' est aussi très bénéfique pour la biodisponibilité. Ce substituant stabilise le lien *N*-glycosidique en défavorisant la formation de l'oxonium. Les analogues où l'hydroxyle est substitué par un ou des atome(s) de fluor sont devenus très populaires en raison de leur stabilité accrue face à l'hydrolyse de la base. La gemcitabine, en plus de son activité anti-leucémique, possède des propriétés anti-tumorales contre plusieurs lignées cellulaires,

lui conférant un statut unique parmi les analogues de nucléosides approuvés par la FDA.¹¹⁰

Figure 15. L'ara-C, la fludarabine, la gemcitabine et la clofarabine



Le cas de la clofarabine¹¹¹ est particulièrement intéressant (Figure 15). Ce dernier est actif contre la leucémie myéloïde, une malignité hématologique qui atteint généralement les jeunes enfants. Cet analogue représente une amélioration significative par rapport à son prédécesseur, la fludarabine. En effet, le clivage du lien *N*-glycosidique de la fludarabine mène à la 2-fluoroadénine, un métabolite beaucoup plus toxique que la 2-chloroadénine.¹¹² De plus, la présence du fluor en C2' de la clofarabine diminue grandement la susceptibilité de l'analogue au clivage du lien *N*-glycosidique, améliorant ainsi sa biodisponibilité.

La clofarabine exerce son activité cytotoxique via plusieurs modes d'action différents. D'abord, sa phosphorylation par des kinases, puis son incorporation dans l'ADN cause une interruption de l'élongation de la chaîne.¹¹³ La clofarabine triphosphate inhibe aussi la ribonucléotide réductase, une enzyme qui effectue la désoxygénation des ribonucléotides en 2'-désoxynucléotides. Il en résulte une diminution importante des concentrations de 2'-désoxynucléotides essentiels à la synthèse de l'ADN.¹¹⁴ D'autre part, les 2'-désoxynucléotides agissent comme

inhibiteurs rétroactifs (*feedback inhibitors*) de la désoxycytidine kinase, l'enzyme responsable de la conversion de la clofarabine sous sa forme monophosphate.¹¹⁵ La diminution de la concentration de 2'-désoxynucléosides entraîne une production accrue de cette enzyme. L'activation (phosphorylation) de la clofarabine devient alors plus efficace. Par ce mécanisme, on dit que la clofarabine améliore sa propre activation (*self potentiation*). Enfin, la clofarabine triphosphate induit l'apoptose de la cellule en affectant le potentiel transmembranaire des mitochondries.¹¹⁶

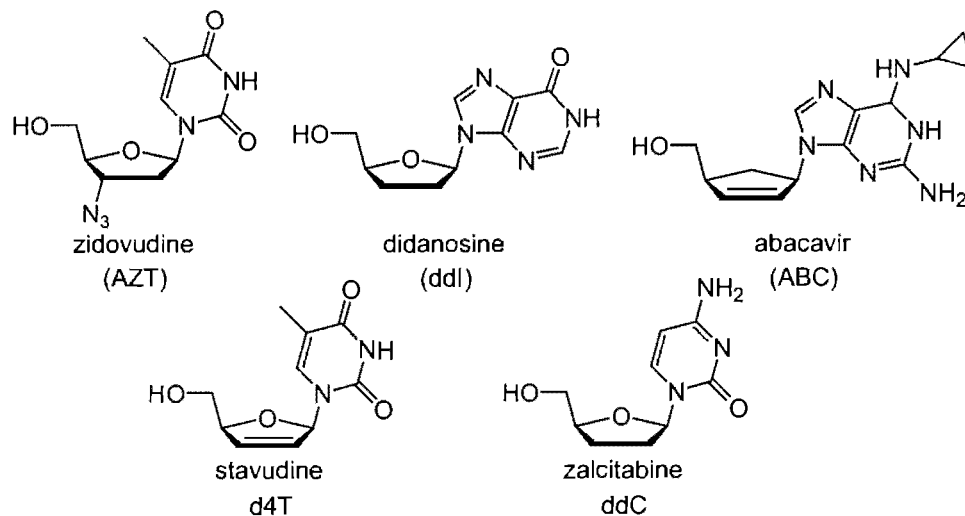
Bref, plusieurs analogues de nucléosides démontrent une activité cytotoxique intéressante, mais cette activité peut aussi être source de toxicité envers les cellules saines. Bien que les niveaux de désoxycytidine kinase soient plus élevés dans les cellules cancéreuses, conférant une certaine sélectivité à la clofarabine, le développement d'analogues plus sélectifs ou exerçant leur activité en interférant avec un mécanisme propre aux cellules cancéreuses serait souhaitable.

7.1.4.2. Activité antivirale

L'implication centrale des nucléosides dans la propagation de plusieurs virus a mené à l'intensification des recherches visant le développement de nouveaux analogues pouvant interférer avec le cycle viral.¹¹⁷ Les progrès les plus significatifs ont été réalisés dans le traitement du VIH,^{118,119} un rétrovirus responsable d'une pandémie. Plusieurs analogues efficaces de type 2',3'-didésoxy ont été approuvés par la FDA (Figure 16).

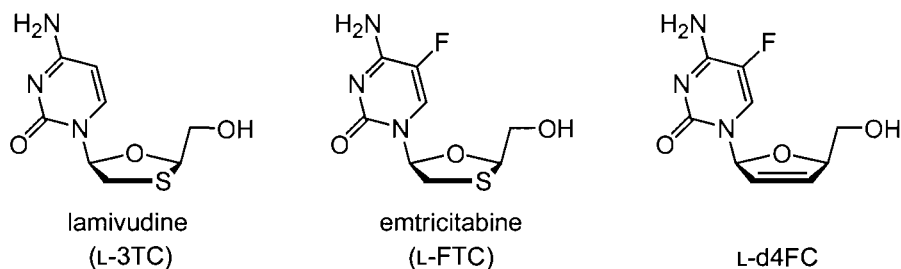
Leur activité découle principalement de deux mécanismes différents. Après phosphorylation sous l'action de kinases, les analogues triphosphatés sont reconnus par la transcriptase inverse, une enzyme responsable de la transcription de l'ARN viral en ADN viral destiné à être intégré dans le bagage génétique de la cellule hôte. D'une part, les analogues peuvent bloquer l'activité de l'enzyme en agissant comme inhibiteurs. D'autre part, ils peuvent être reconnus comme substrats alternatifs, ce qui permet leur insertion dans le brin d'ADN, causant l'interruption de l'élongation de la chaîne, l'hydroxyle en position C3' étant nécessaire à cet effet.

Figure 16. Analogues de nucléosides 2',3'-didéoxy antiviraux

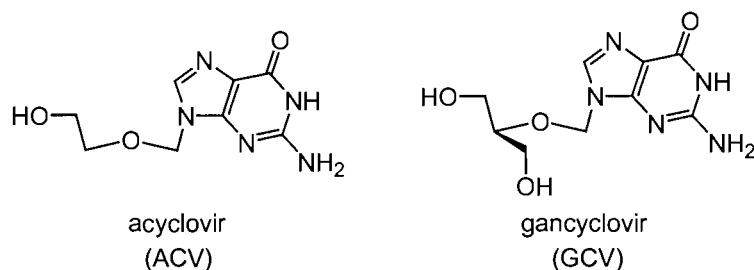


Parmi les composés illustrés à la Figure 16, l'abacavir fait partie d'une classe d'analogues de type carbocyclique,¹²⁰ où l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome de carbone. Évidemment, ces composés bénéficient d'un lien *N*-glycosidique beaucoup plus stable.

Des analogues en série L, comme le L-3TC, le L-FTC et le L-d4FC (Figure 17), sont aussi très actifs contre le VIH et d'autres rétrovirus comme le VHB (hépatite B).^{117,121} Le L-3TC fut le premier de cette série approuvé par la FDA (1995) et a inspiré la préparation de nouveaux analogues possédant cette stéréochimie. Le L-3TC est un inhibiteur de la transcriptase inverse doté d'une activité légèrement supérieure à son analogue en série D.¹²² De plus, le L-3TC est beaucoup moins cytotoxique que le D-3TC, et ce d'un facteur d'environ 100.¹²¹ Cette différence de toxicité s'expliquerait par le fait que le L-3TC ne serait pas un bon substrat des polymérase cellulaires comparativement au D-3TC. Bref, cet exemple démontre que les analogues en série L ont le potentiel d'inhiber sélectivement les enzymes virales sans interférer avec les enzymes cellulaires, qui reconnaissent normalement les nucléosides en série D. Par conséquent, ceci contribue à maximiser les propriétés antivirales tout en minimisant la cytotoxicité.

Figure 17. Analogues de nucléosides antiviraux en série L

D'autres analogues de nucléosides très simples possédant une structure acyclique¹²³ comme l'acyclovir et le gancyclovir (Figure 18) inhibent la prolifération de virus à ADN tels que le VHS (herpès simplex) de types 1 et 2, le VZV (varicella-zoster) et le CMV (cytomégalovirus).

Figure 18. Analogues de nucléosides antiviraux acycliques

Malgré toutes ces avancées prometteuses, la grande propension des virus à muter nécessite la recherche de nouveaux analogues de nucléosides plus efficaces. En ce sens, des composés intervenant à une étape différente du cycle viral pourraient contribuer à minimiser leur prolifération.

7.1.4.3. Oligonucléotides antisens

La technologie des oligonucléotides antisens¹²⁴ est encore très jeune mais très prometteuse et plusieurs compagnies ont commencé à s'y intéresser. Elle consiste à employer une chaîne d'ADN ou d'ARN de 10 à 20 nucléotides dont la séquence spécifique et complémentaire lui donne la capacité de se lier à un segment d'ARN messenger par le pairage des bases de type Watson-Crick.¹²⁵ Une fois l'ARN messenger lié, ce dernier ne peut être traduit en protéine, ce qui mène à sa dégradation

par des nucléases et à l'inactivation du gène transcrit. La cible thérapeutique n'est donc plus une protéine, mais plutôt l'ARN messenger, qui est précurseur de sa production. Lorsque le nucléotide antisens est un brin d'ARN, cette technologie porte le nom se "siRNA" (*short interfering RNA*).

Bien entendu, l'inhibition de l'expression d'un gène (*gene silencing*) peut trouver de nombreuses applications, tant au niveau des maladies cancéreuses (inhibition de la production de facteurs de croissance) que d'autres maladies et virus. Cependant, des difficultés peuvent être rencontrées, d'une part, au niveau du transport de l'oligonucléotide vers l'intérieur de la cellule, et d'autre part, au niveau de sa stabilité vis-à-vis certaines protéines comme les nucléases. En ce sens, plusieurs approches visant la modification des phosphates en groupements moins polaires ont été développées afin d'améliorer la perméabilité du brin d'ARN à la membrane cellulaire. Enfin, la conceptualisation et la synthèse de nucléosides bicycliques permet d'imposer une restriction conformationnelle qui augmente la stabilité du double brin d'ARN.¹²⁶ Bien entendu, le chimiste joue un rôle très important dans le développement de ces stratégies dans ce domaine en pleine expansion.

7.1.4.4. Autres applications

Les applications thérapeutiques des analogues de nucléosides s'étendent bien au-delà du cancer et des virus. En effet, des immunosuppresseurs, des drogues cardiovasculaires, des agents anti protozoaires (anti-malaria) et autres ont déjà été développés⁹⁹ mais ne feront pas l'objet d'une discussion dans cet ouvrage.

7.2. Méthodes de synthèse d'analogues de nucléosides

7.2.1. Approche divergente

Les premières approches synthétiques impliquaient des modifications qui étaient apportées directement sur des nucléosides naturels. Il s'agit de l'approche divergente. Bien entendu, l'emploi de tels substrats implique que la stéréochimie du lien *N*-glycosidique est déjà établie, ce qui procure un avantage évident. Par contre, l'éventail de structures accessibles s'avère très limité par la faible variété de

nucléosides naturels disponibles. Cette approche synthétique ne sera donc pas discutée car elle offre très peu de flexibilité.

7.2.2. Approche convergente

Une approche plus versatile et plus répandue consiste à créer le lien *N*-glycosidique en cours de synthèse. Les substrats accessibles sont alors beaucoup plus variés, conférant à cette stratégie plus de polyvalence. Évidemment, l'efficacité d'une telle approche dépend du contrôle stéréochimique lors de l'étape d'introduction de la base.

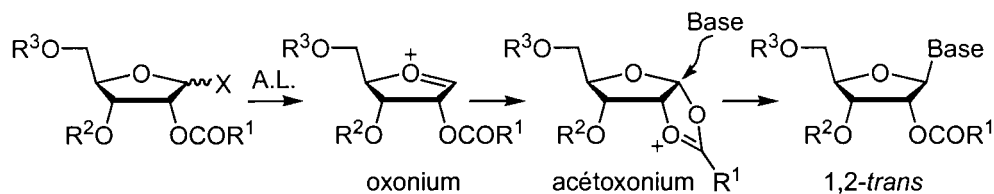
7.2.2.1. Utilisation de donneurs glycosyles cycliques

Malgré le nombre élevé de synthèses d'analogues de nucléosides rapportées dans la littérature, le contrôle de la stéréochimie de cette étape a été presque exclusivement assuré par l'addition de la base nucléique sur un donneur glycosyle cyclique. Les prochaines sections décrivent comment les chimistes ont su tirer profit des substituants existants sur le donneur afin d'influencer l'approche de la base sur l'une ou l'autre des faces du sucre.

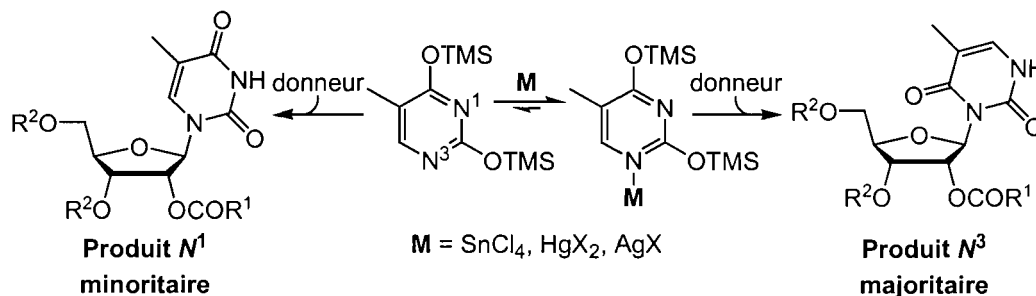
7.2.2.1.1. Synthèse de nucléosides dérivés de pentoses

7.2.2.1.1.1. Analogues de stéréochimie 1,2-*trans*

Classiquement, les méthodes de *O*- et de *N*-glycosylation menant à la stéréochimie 1,2-*trans* se basent sur la participation anchimérique d'un ester en position C2' suite à la formation d'un oxonium (Schéma 29).^{127,128,129} Ce dernier intermédiaire, originant de l'activation d'un groupement partant en position anomérique par un acide de Lewis, est stabilisé par la formation d'un système bicyclique, un acétoxonium, grâce à la participation de l'ester en C2'. L'attaque du nucléophile n'est alors possible que par la face supérieure, conduisant à la stéréochimie 1,2-*trans*.

Schéma 29. Synthèse de nucléosides 1,2-*trans* par assistance anchimérique

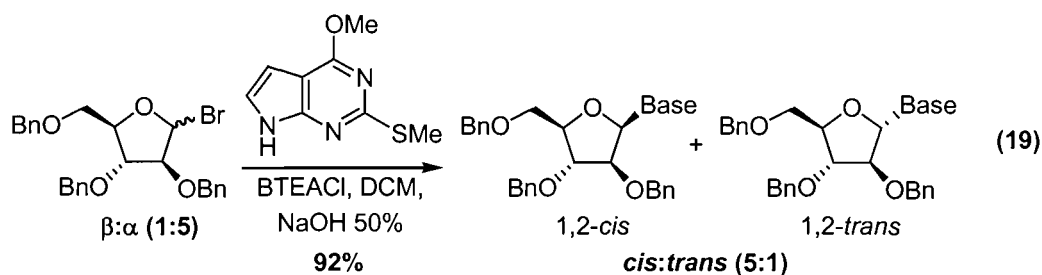
Lorsque le nucléophile est une base nucléique silylée (réaction de Hilbert-Johnson)¹²⁸ comme la thymine, la régiosélectivité peut alors être affectée par l'acide de Lewis employé, des mélanges de *N*¹- et de *N*³-glycosylation pouvant être observés (Schéma 30). En effet, les nucléophiles aminés sont aussi des bases de Lewis substantiellement plus efficaces que les nucléophiles oxygénés. Or, l'atome d'azote le plus basique de la thymine silylée, soit *N*¹, peut former un complexe σ avec des acides de Lewis tels que SnCl₄, HgX₂ ou AgX, bloquant cette position et menant à la production du régioisomère *N*³.^{128,130}

Schéma 30. Impact de la formation d'un complexe base-A.L. sur la régiosélectivité

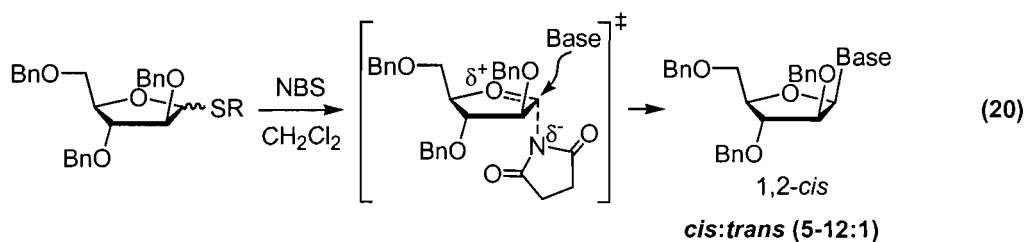
La solution à ce problème a été apportée par Vorbrüggen, qui a développé des acides de Lewis comme TMSOClO₄ et TMSOTf,¹³¹ suffisamment réactifs pour induire la formation de l'oxonium, mais qui permettent de minimiser la formation du complexe σ . Cette stratégie s'applique également aux purines. Il est important de mentionner que la nature du solvant employé dans ces réactions peut grandement influencer la position de l'équilibre Base-M et donc la régiosélectivité.^{128,131}

7.2.2.1.1.2. Analogues de stéréochimie 1,2-*cis*

Contrairement aux analogues 1,2-*trans*, la synthèse d'analogues 1,2-*cis* donne généralement lieu à des sélectivités plus faibles. Par exemple, le déplacement S_N2 de bromofuranoses peut être limité par la faible sélectivité α/β obtenue lors de la synthèse des bromures de départ (Équation 19).¹³² D'autres cas ont été rapportés où les rapports α/β des bromures sont excellents, mais leur anomérisation lors de la réaction de couplage de la base mène à des sélectivités incohérentes avec un déplacement S_N2 .¹³³



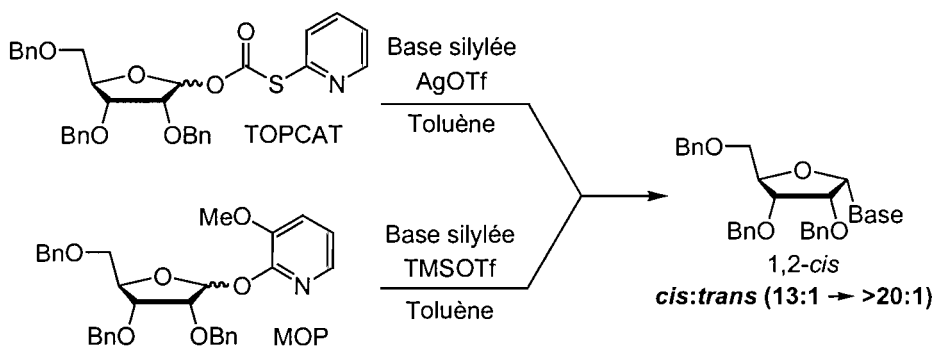
D'autres groupes de recherche ont misé sur la formation *in situ* de paires d'ions intimes suite à l'activation d'un groupe partant. Par exemple, des thioglycosides, sous l'action de la *N*-bromosuccinimide, conduisent à une paire d'ions où l'anion succinimide occupe la face la moins encombrée du glycoside (Équation 20).¹³⁴ Un solvant peu polaire comme le dichlorométhane est essentiel pour favoriser la paire d'ions 1,2-*trans*. Le déplacement nucléophile de type S_N2 de la succinimide par la base nucléique conduit alors au nucléoside 1,2-*cis* avec des rapports variés (5:1 à 12:1).



Enfin, Hanessian et collaborateurs ont rapporté que l'activation d'un 3-méthoxy-2-pyridyloxy (MOP) par TMSOTf ou d'un 2-thiopyridylcarbonate

(TOPCAT) par AgOTf induirait aussi la formation d'une paire d'ions dont l'anion serait susceptible au déplacement de type S_N2 (Schéma 31).¹³⁵ D'excellentes sélectivités sont observées en série ribose en faveur des nucléosides 1,2-*cis* lorsque la réaction est effectuée dans le toluène. Cependant, la stéréosélectivité semble dépendre de la stéréochimie relative des substituants, des sélectivités plus modestes étant rapportées en série arabinose.

Schéma 31. Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* par Hanessian et collaborateurs¹³⁵



Le développement de stratégies alternatives menant aux nucléosides 1,2-*cis* pourrait donc s'avérer une contribution significative, surtout à la lumière de l'activité biologique importante des composés en série arabinose (Figure 15, page 74).

7.2.2.1.2. Synthèse de nucléosides dérivés de 2'-désoxypentoses

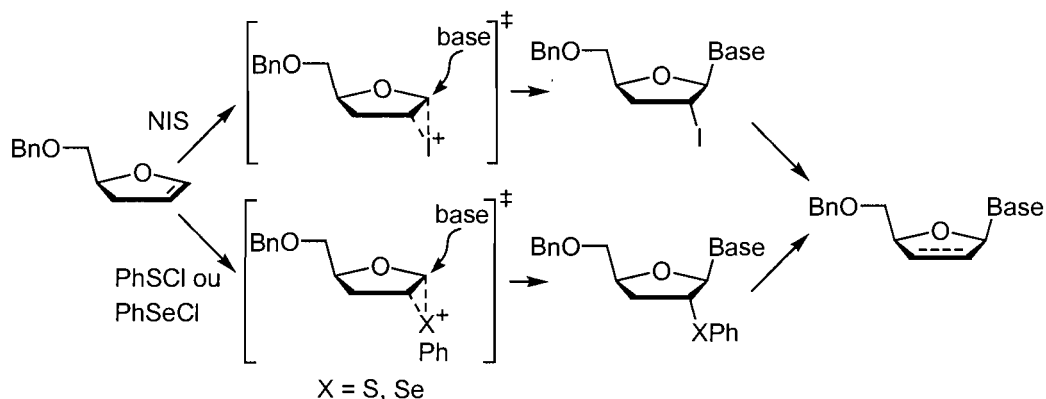
L'introduction stéréosélective d'une base nucléique sur un donneur glycosyle cyclique C2'-désoxy est généralement moins efficace dû à l'absence de l'hydroxyle à cette position. En conséquence, d'autres stratégies ont été élaborées afin de solutionner ce problème.¹³⁶

7.2.2.1.2.1. Participation anchimérique en C2'

Évidemment, il est possible de tirer profit d'un substituant temporaire en C2' pour ensuite l'éliminer. Par exemple, l'emploi d'un acétate ou d'un benzoate permet d'accéder à la stéréochimie 1,2-*trans*, puis la réduction de l'ester suivi d'une désoxygénation radicalaire mène au 2'-désoxynucléoside correspondant.¹³⁷

D'autres intermédiaires réactionnels originant de 2,3-dihydrofuranes fonctionnent de façon similaire. Ainsi, la réaction d'iodoniums,¹³⁸ d'époxydes,¹³⁹ d'épissulfoniums¹⁴⁰ et d'épisséléniums¹⁴¹ avec une base nucléique donne généralement d'excellents rapports 1,2-*trans* (Schéma 32).

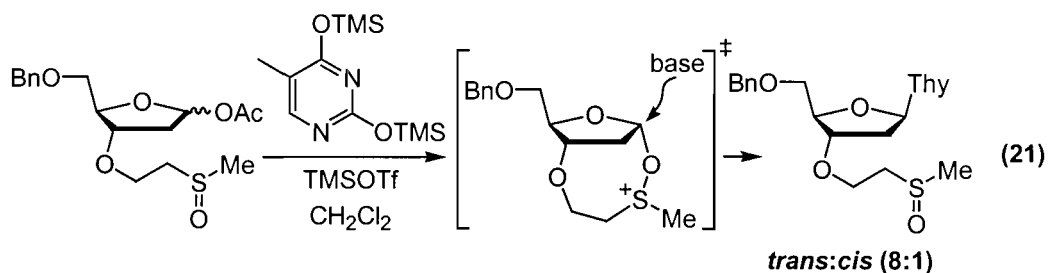
Schéma 32. Participation anchimérique d'un groupement temporaire en C2,¹³⁸⁻¹⁴¹

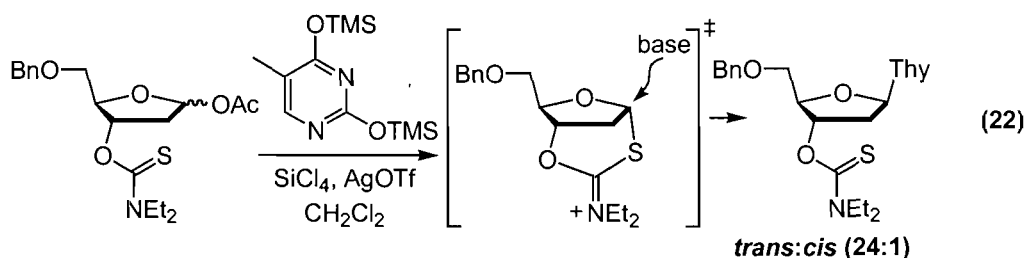


L'élimination subséquente du groupement temporaire peut s'effectuer en milieu basique ou en conditions radicalaires.¹⁴²

7.2.2.1.2.2. Participation anchimérique en C3'

Le contrôle stéréochimique de la *N*-glycosylation peut également être induit par un groupement en C3'. La formation d'un système bicyclique temporaire mène ensuite aux nucléosides 1,3-*trans*. À ce titre, l'emploi d'un sulfoxyde¹⁴³ ou d'un thiocarbamate¹⁴⁴ conduit aux produits cibles avec des sélectivités de 8:1 et 24:1 respectivement (Équations 21 et 22).

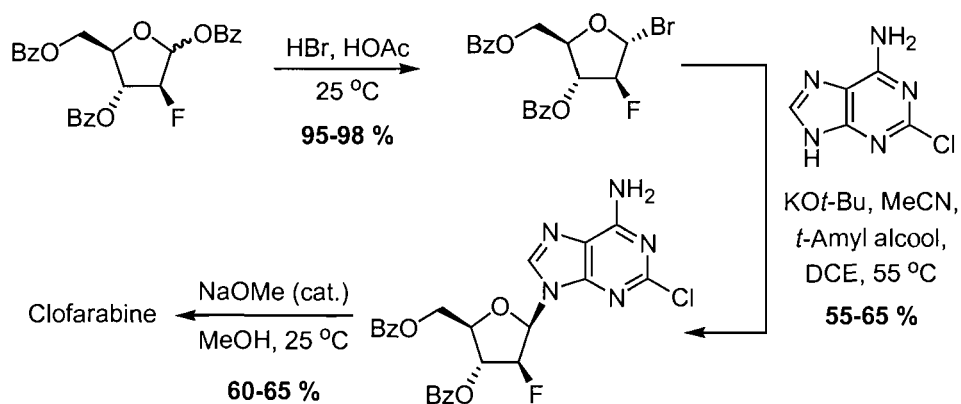




7.2.2.1.2.3. Déplacement S_N2 bromofuranosides

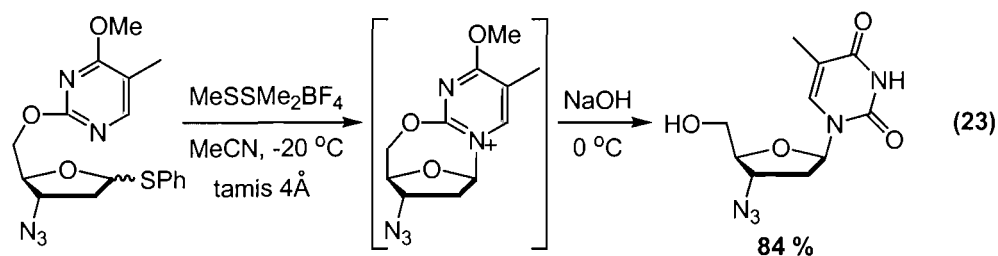
La présence d'un atome de fluor en position C2' ralentit significativement l'anomérisation de bromofuranoses, de sorte que la stéréochimie des produits finaux, après réaction avec une base nucléique, est tributaire de la stéréochimie des bromures de départ. Un cas intéressant implique la synthèse commerciale de la Clofarabine, où l'information stéréochimique du bromure de départ (>20:1) est préservée lors de la *N*-glycosylation qui procède avec inversion de configuration (Schéma 33).^{111,145}

Schéma 33. Synthèse commerciale de la Clofarabine^{111,145}



7.2.2.1.2.4. Transfert intramoléculaire de la base

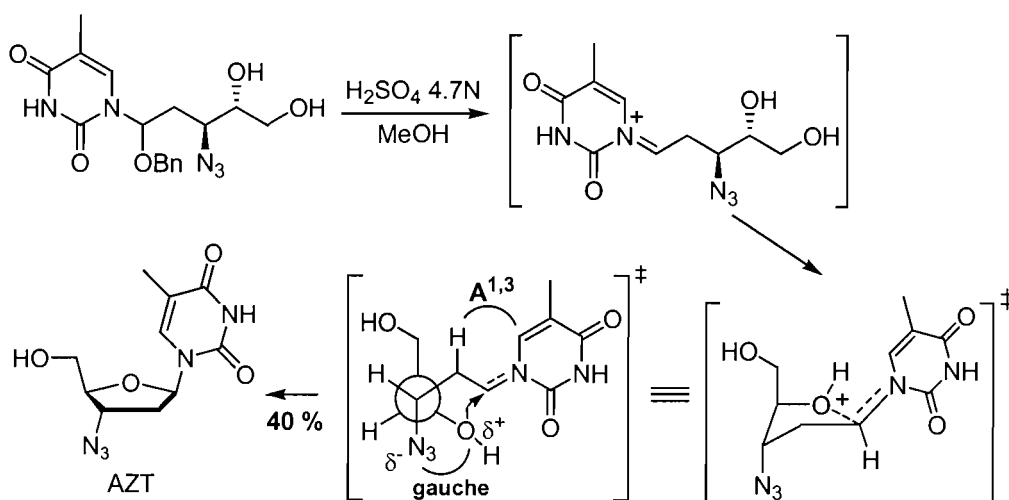
L'ancrage de la base sur l'hydroxyle primaire en C5' permet de tirer profit de la stéréochimie en C4' dans une *N*-glycosylation intramoléculaire où les rapports observés sont généralement excellents. Cette stratégie a notamment été mise de l'avant dans la synthèse de l'AZT à partir d'un thioglycoside avec un très bon rendement (Équation 23).¹⁴⁶



7.2.2.2. Approche acyclique

Une stratégie très différente des approches discutées ci-dessus a été rapportée par Liotta et collaborateurs pour la synthèse de l'AZT.¹⁴⁷ Les auteurs ont misé sur l'emploi d'un substrat acyclique, un amina, sur lequel est déjà installé la thymine (Schéma 34). Il s'agit du seul exemple de la littérature où la stéréochimie en position anomérique du nucléoside final n'origine pas de l'attaque de la base sur un donneur cyclique. En effet, l'activation d'un mélange épimérique d'aminaux acycliques en condition acide induit la formation d'un iminium, lequel cyclise pour donner l'AZT stéréosélectivement. La minimisation de la tension allylique-1,3, combinée à une interaction électrostatique favorable entre l'azidure (δ^-) et l'hydroxyle en C4' développant une charge positive (δ^+), seraient à l'origine de la discrimination faciale menant à l'anomère β .¹⁴⁷

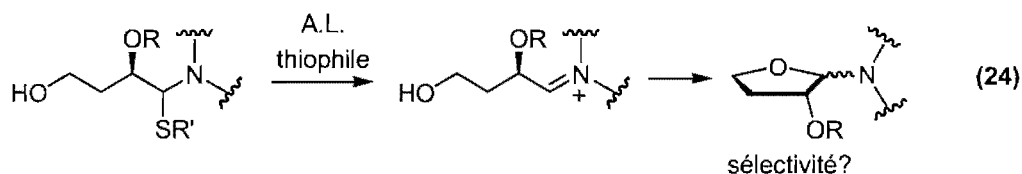
Schéma 34. Synthèse stéréosélective de l'AZT par la cyclisation d'aminaux¹⁴⁷



7.2.3. Notre approche par voie acyclique

Notre groupe de recherche a été inspiré par l'approche du Professeur Liotta. En effet, l'emploi de précurseurs acycliques permet l'utilisation d'une variété impressionnante de substrats issus du pool chiral ou de transformations asymétriques, facilitant l'introduction de substituants variés sur le nucléoside final. Cependant, la caractéristique la plus attrayante de cette stratégie originale est certainement liée aux nouvelles possibilités quant aux facteurs qui gouvernent l'issue stéréochimique des produits. De nouvelles règles du jeu peuvent alors contribuer à compléter les approches existantes et nous étions particulièrement motivés à explorer de nouvelles avenues en ce sens.

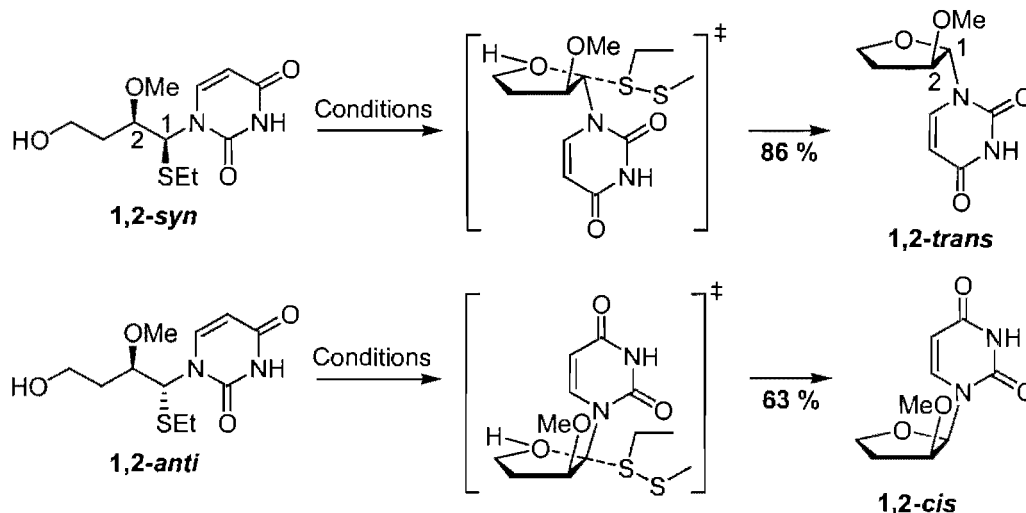
Le faible rendement rapporté par Liotta pour la cyclisation d'aminals (40 %) est certainement lié aux conditions réactionnelles très sévères qui compromettent aussi l'introduction de substituants plus sensibles. Afin de solutionner ce problème, notre groupe de recherche a envisagé d'accéder à l'iminium par l'activation plus chimiosélective et plus douce d'un thioaminal¹⁴⁸ sous l'action d'un acide de Lewis thiophile (Équation 24). Nous avons alors anticipé qu'un mécanisme de type S_N1 aurait été la voie réactionnelle dominante avec des substrats substitués par un alkoxy en C2'.



Les travaux du Dr Isabelle Thumin ont toutefois démontré que l'issue stéréochimique de la cyclisation de thioaminals dont le groupe nucléophile est un hydroxyle primaire dépend de la stéréochimie du substrat en position anomérique (Schéma 35).^{5,149} En effet, l'activation du thioaminal *syn* avec le diméthyl(méthylthio)sulfonium tétrafluoroborate (MeSSMe₂⁺BF₄⁻),¹⁵⁰ un sel de sulfonium thiophile commercial, mène exclusivement à la formation du nucléoside

trans. À l'opposé, le thioaminal *anti* cyclise dans les mêmes conditions pour donner le produit *cis*.

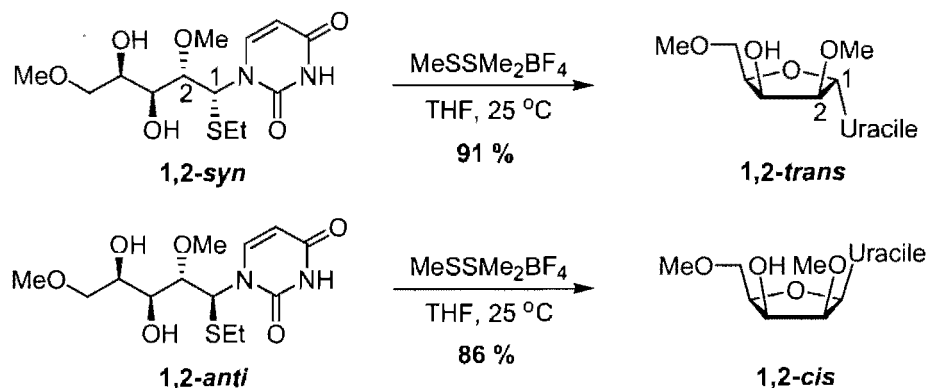
Schéma 35. Cyclisation de thioaminals via un mécanisme de type S_N2 ^{5,149}



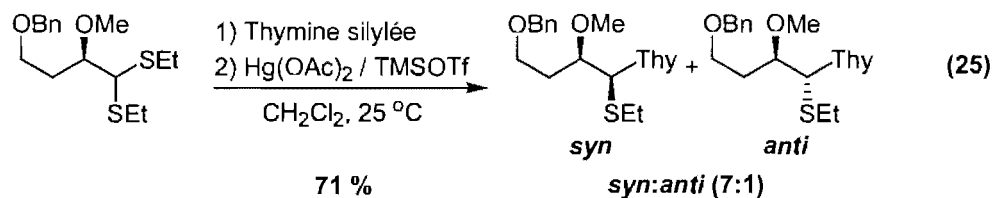
Conditions: $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4$, THF, 25 °C, 1h.

Ces résultats suggéraient qu'un mécanisme de type S_N2 était à l'origine de la stéréosélectivité observée, l'information stéréochimique du thioaminal étant préservée lors de la cyclisation avec inversion de configuration en position anomérique. Ces résultats prometteurs et sans précédents ont stimulé l'étude de substrats plus complexes dont le groupe nucléophile serait un alcool secondaire en C4'. Marc Gagnon, un étudiant à la Maîtrise, avait alors préparé des thioaminals dérivés du D-lyxose et avait démontré que la cyclisation des substrats *1,2-syn* et *1,2-anti* conduisait respectivement aux nucléosides *1,2-trans* et *1,2-cis* avec de très bons rendements (Schéma 36).^{5,151}

Schéma 36. Cyclisation de thioaminals: synthèse d'analogues de nucléosides^{5,151}



L'efficacité du processus de cyclisation C4'-C1' nous a ensuite conduit à trouver une façon de synthétiser ces thioaminals stéréosélectivement. Or, Isabelle Thumin avait démontré qu'une réaction de *N*-glycosylation de dithioacétals, sous l'action de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ et de TMSOTf ,¹⁵² génère majoritairement les thioaminals 1,2-*syn* (Équation 25).^{5,149}

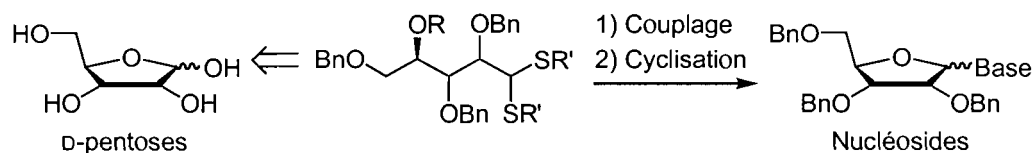


Des études approfondies sur un modèle simple réalisées par Marc Gagnon et Michel Prévost ont ensuite confirmé cette tendance. Les résultats clés de ces travaux seront présentés au Chapitre 8, incluant mes contributions au niveau des études cinétiques et mécanistiques.

Le second objectif de cette étude consistera en l'évaluation des possibilités et des limites de cette méthode synthétique. En ce sens, l'effet de variations au niveau de la stéréochimie relative des dithioacétals de départ sera présenté au Chapitre 9. Une investigation systématique des substrats dérivés des quatre glycosides constituant la série des D-pentoses (xylose, ribose, lyxose, arabinose) permettra d'évaluer l'influence de l'encombrement stérique, des effets stéréoélectroniques et de la stéréochimie relative des centres stéréogéniques en C2', C3' et C4' sur la réaction

de couplage et surtout la réaction de cyclisation C4'-C1' (Schéma 37). Enfin, l'optimisation d'une séquence en un pot permettant un accès rapide et efficace aux analogues de nucléosides sera exposée à la fin de ce chapitre.

Schéma 37. Étude de la généralité de la méthode synthétique



Ensuite, une variante intéressante de notre approche acyclique sera présentée au Chapitre 10 et son efficacité pour la synthèse de 4'-thionucléosides sera alors démontrée.

Nous voulions ensuite étendre les champs d'application de notre séquence réactionnelle à la plupart des bases nucléiques naturelles. Alors que la thymine a été choisie afin de développer notre stratégie pour la synthèse de nucléosides (Chapitre 9) et de 4'-thionucléosides (Chapitre 10), les Chapitres 11 et 12 présenteront l'étendue et les limites de notre méthode avec la cytosine et l'adénine, respectivement.

Enfin, des preuves de structure des thioaminals, des nucléosides et des 4'-thionucléosides feront l'objet du Chapitre 14.

Chapitre 8.

Couplage diastéréosélectif de bases nucléiques sur des dithioacétals acycliques α -chiraux

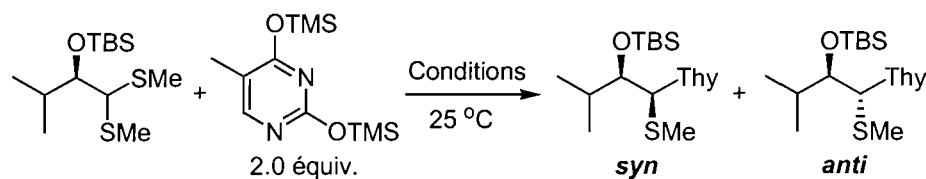
8.1. Introduction

Les réactions d'addition de nucléophiles sur des acétals sont largement employées en chimie organique et constituent un moyen très efficace de construire des molécules complexes. Les additions sur des acétals cycliques¹⁵³ sont fréquentes et se sont avérées particulièrement utiles dans la synthèse diastéréosélective de glycosides,¹²⁷ comme il a été mentionné au Chapitre 7.

Les réactions diastéréosélectives impliquant des acétals acycliques ont toutefois reçu beaucoup moins d'attention.^{154,155} Les cas particuliers d'additions sur des dithioacétals sont des exemples rares.^{156,157} Dans ce contexte, le couplage de bases nucléiques sur ces substrats constitue un moyen original pour créer une nouvelle liaison C-N. Cette réaction, découverte il y a quelques années par notre groupe de recherche, a suscité de nombreuses discussions orientées sur l'origine de la diastéréosélectivité observée en faveur du thioaminal *syn* (Équation 25). En effet, cet élément occupe une position centrale au sein de notre stratégie où l'issue stéréochimique du couplage se répercute directement sur les nucléosides obtenus. En conséquence, la compréhension des facteurs à l'origine de la stéréosélectivité du couplage nous permettrait ainsi d'améliorer les rapports et d'atteindre le plein potentiel de cette approche synthétique. Ce chapitre résume les différentes études effectuées dans notre laboratoire qui ont contribué à la compréhension du mécanisme de cette réaction.

8.2. Premières observations et comparaison avec les cas de la littérature

Les premiers exemples de couplage qui ont été effectués dans notre laboratoire impliquaient des substrats simples et démontraient clairement un biais réactionnel en faveur du produit *syn* (Tableau 19).

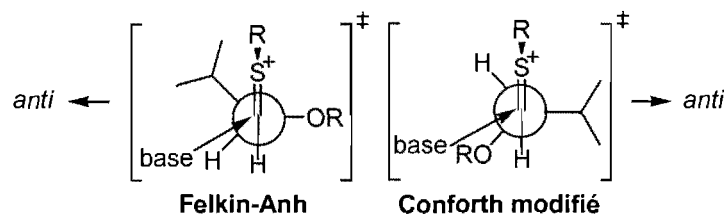
Tableau 19. Exemples d'addition de la thymine sur un α -alkoxydithioacétal^{5,149,151}

Entrée	Conditions	Rend. (%)	Rapport ^a <i>syn:anti</i>
1	Hg(OAc) ₂ /TMSOTf CH ₂ Cl ₂	86 ^b	12:1
2	MeS(SMe ₂)BF ₄ CH ₂ Cl ₂	84 ^c	>20:1
3	I ₂ , THF	100 ^d	>20:1

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^b Gagnon, M., mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2001. ^c Thumin, I., Rapport de stage postdoctoral, IRCM, 1998. ^d Réaction effectuée à 0 °C.

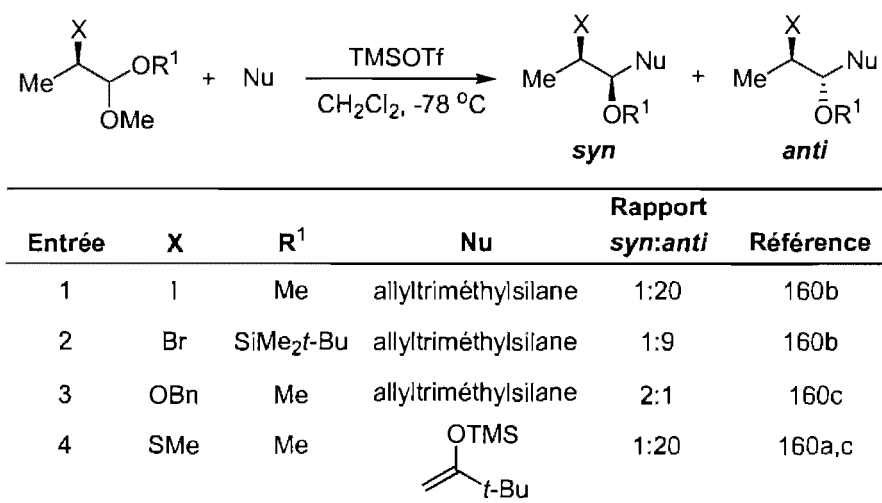
Puisque la diastéréosélectivité des cas d'addition sur des acétals acycliques rapportés dans la littérature a été rationalisée par une voie S_N1, il apparaissait raisonnable d'invoquer les états de transition permettant d'expliquer les sélectivités obtenues lors d'additions sur des aldéhydes α -chiraux.^{25d} En effet, la structure d'un acétal ionisé comme un oxonium ou un thionium ressemble fortement à celle d'un aldéhyde activé par un acide de Lewis monodentate. Or, les états de transition normalement favorisés dans de tels cas ne permettaient pas de rationaliser les sélectivités obtenues. En effet, l'état de transition de type Felkin-Anh polaire (Figure 19),^{25d,41} où l'hétéroatome adopte une position perpendiculaire au plan du thionium, prédirait la formation du produit *anti*. D'autre part, l'état de transition de type Cornforth modifié,¹⁵⁸ récemment invoqué par Evans et collaborateurs afin de rationaliser la stéréosélectivité de certaines réactions d'aldolisation,¹⁵⁹ prédirait l'attaque du nucléophile sur la même face du thionium.

Figure 19. États de transition de type Felkin-Anh et Cornforth modifié^{25d,41,158}



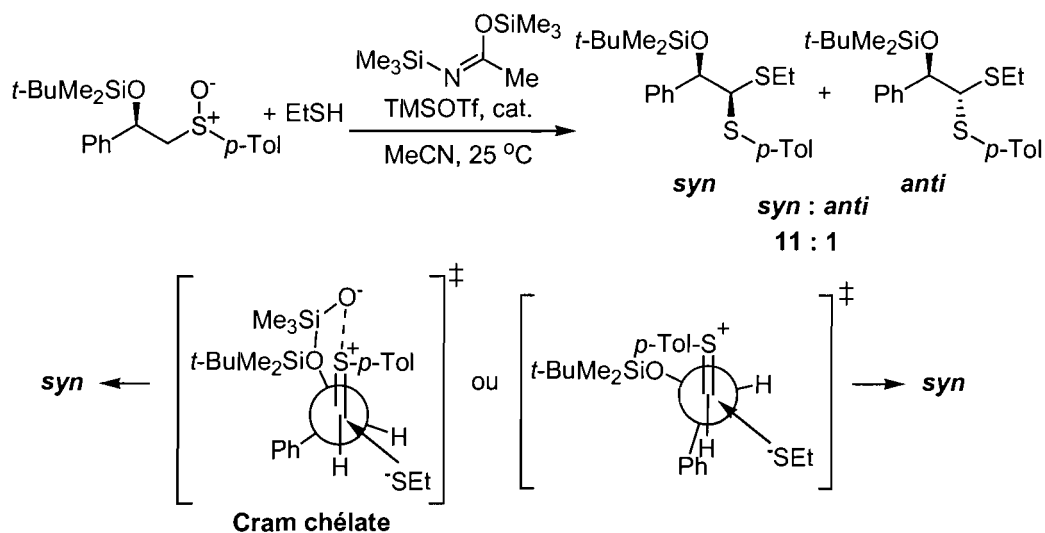
Étant donné que ces derniers états de transition semblaient inappropriés pour expliquer nos résultats, nous avons examiné les cas connus de substitution d'acétals α -chiraux où le centre stéréogénique porte un hétéroatome. Nous avons alors constaté que la nature de ce groupement polaire exerce une influence importante sur l'issue stéréochimique de la réaction (Tableau 20).¹⁶⁰ La formation du produit *anti* semble prédominer avec I, Br et SR (entrées 1-3), alors que la sélectivité penche très légèrement en faveur du produit *syn* avec un alkoxy (entrées 4-5). Malheureusement, très peu d'explications sont fournies par les auteurs au sujet de l'origine des rapports obtenus.¹⁶¹ De plus, les faibles sélectivités observées avec les acétals α -alkoxy (entrées 4-5) et le nombre limité d'études sur ce genre de substrat ne permettaient pas d'établir de généralités susceptibles de nous éclairer dans notre analyse.

Tableau 20. Substitution d'acétals α -chiraux; précédents de la littérature¹⁶⁰



Enfin, un cas très semblable au nôtre a été rapporté par Kita et collaborateurs qui ont tiré profit de l'activation d'un sulfoxide pour générer le thionium (Schéma 38).¹⁵⁷ Il est intéressant de noter que la sélectivité observée s'apparente aux rapports que nous avons obtenus lors de nos études. Leur hypothèse mécanistique fait intervenir deux états de transition expliquant possiblement le biais réactionnel en faveur du produit *syn*. Le premier impliquerait la formation d'un cycle temporaire à six chaînons grâce à la participation du silyloxy libéré lors de la formation du thionium. Cette structure semble toutefois peu probable étant donné l'encombrement stérique sévère dans l'environnement immédiat de l'atome d'oxygène du centre chiral qui porte déjà un groupement silylé. L'autre état de transition implique une structure acyclique et semble aussi inadéquat puisqu'il n'est pas minimisé au niveau de l'énergie torsionnelle.

Schéma 38. Substitution d' α -alkoxydithioacétals chiraux: hypothèses mécanistiques de Kita et collaborateurs¹⁵⁷

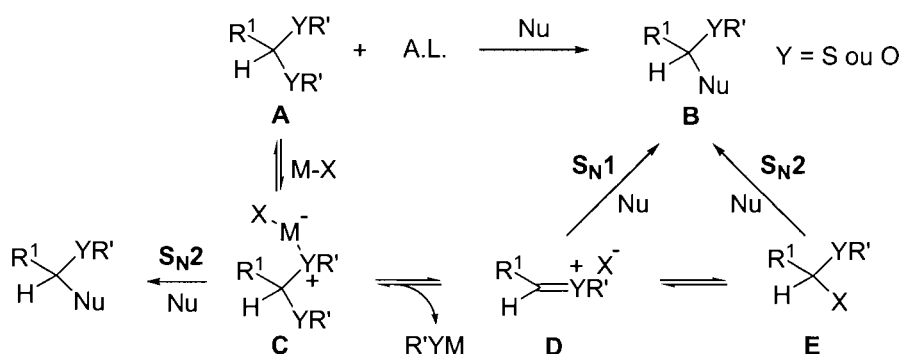


8.3. Études mécanistiques

Face à ces explications peu satisfaisantes, nous avons décidé de considérer toutes les possibilités mécanistiques impliquant la substitution d'acétals afin d'analyser rigoureusement ce système. L'activation d'un acétal A par un acide de Lewis mène d'abord à une espèce complexée C, qui peut ensuite emprunter deux

voies réactionnelles différentes (Schéma 39).¹⁶² D'abord, l'hétéroatome complexé pourrait subir un déplacement directement par l'attaque d'un nucléophile dans un mécanisme de type S_N2 pour conduire au produit **B**. Alternativement, la participation de l'autre hétéroatome de l'acétal peut mener à une espèce cationique de type "onium" **D** énergétiquement élevée. Cet intermédiaire peut subir directement l'attaque d'un nucléophile pour mener au produit **B** (voie S_N1) ou produire l'intermédiaire **E**, qui peut être impliqué et parfois même isolé lorsque le contre-ion de l'acide de Lewis est un bon nucléophile.

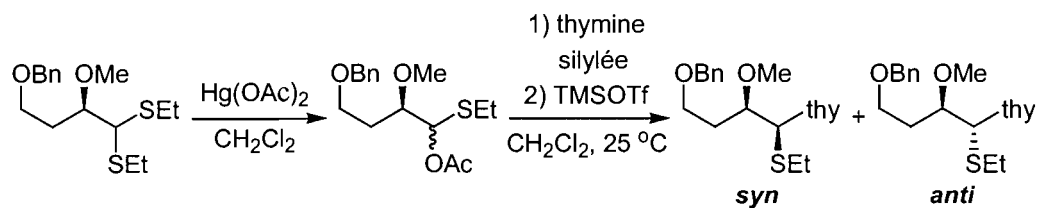
Schéma 39. Voies réactionnelles compétitives pour la substitution d'un acétal¹⁶²



8.3.1. S_N1 vs S_N2

Conscients du fait que nous ne pouvions exclure prématurément les voies réactionnelles de type S_N2 , des expériences ont été menées par Isabelle Thumin afin de sonder le mécanisme d'addition de bases nucléiques sur des dithioacétals.^{5,149} Rappelons que les premiers exemples de couplages étaient effectués en activant le dithioacétal avec une combinaison $Hg(OAc)_2/TMSOTf$ (Tableau 19, entrée 1, page 91), où il a été démontré que l'intermédiaire réactionnel est un acétal mixte issu de l'action de l'espèce mercurique sur le dithioacétal. Cet intermédiaire a pu être isolé et des réactions de couplage ont été conduites sur des mélanges diastéréomériques variés en présence de TMSOTf (Tableau 21). Or, les rapports du substrat ne semblaient pas influencer l'issue stéréochimique de la réaction. Ces résultats suggéraient fortement l'implication d'un mécanisme de type S_N1 .

Tableau 21. Influence de la composition d'acétals mixtes sur la stéréosélectivité de la réaction de couplage^{5,149}



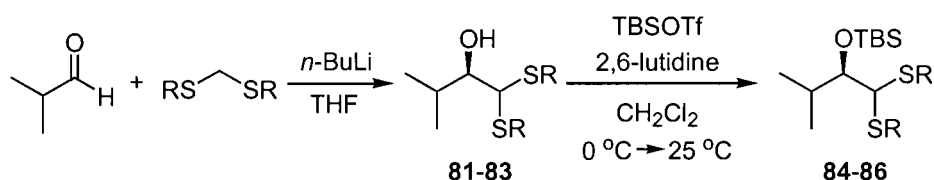
Entrée	Rapport substrat	Rapport produit	
		<i>syn:anti</i>	
1	19:1	7:1	
2	6:1	6:1	
3	1:1	6:1	

Les conditions d'activation du dithioacétal ont ensuite été modifiées afin d'éviter l'utilisation de sels de mercure toxiques, lesquels ont été remplacés par le sel de sulfonium commercial $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4$ (Tableau 19, entrée 2, page 91).¹⁵⁰ Bien qu'efficace, cet acide de Lewis thiophile est très hygroscopique et dégage des odeurs désagréables, ce qui rendait les manipulations plus délicates. Nous avons ensuite été inspirés par le groupe de Garner, qui a rapporté l'utilisation de l'iode dans une réaction de couplage d'une base nucléique sur un méthylthiométhyl éther (*O*-MTM).¹⁶³ L'emploi de cet acide de Lewis s'est avéré très efficace pour l'activation de dithioacétals, conduisant à de très bons rendements et d'excellentes sélectivités (Tableau 19, entrée 3, page 91). En raison de sa faible toxicité, de son faible coût et de sa stabilité, nous avons depuis ce temps adopté l'iode pour conduire nos réactions de couplage.

Nous avons aussi étudié le mécanisme de la réaction de couplage employant l'iode par une étude cinétique de compétition avec trois substrats (**84-86**) qui varient d'après leur groupement thiyle. En effet, nous avons émis l'hypothèse que la nature électronique de ce groupement pourrait influencer la vitesse de réaction, particulièrement si la voie réactionnelle empruntée implique un thionium. Ceci pourrait nous fournir des indices additionnels quant à l'origine de la diastéréosélectivité observée. Pour conduire cette étude, nous avons sélectionné trois

dithioacétals composés de groupes thiyles différents (SMe, *St*-Bu et SBn). Les dithioacétals **81-83** ont été préparés par condensation *umpolung* de l'anion du dithiane correspondant, généré dans le THF en présence de *n*-BuLi, sur l'isobutyraldéhyde (Tableau 22). Puis les composés obtenus ont été silylés avec TBSOTf pour donner les substrats **84-86** employés dans notre étude.

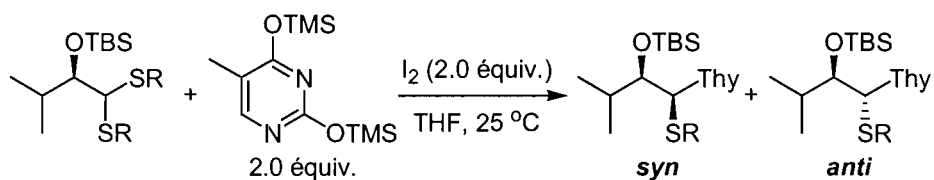
Tableau 22. Synthèse d' α -alkoxydithioacétals avec différents groupes thiyles



Entrée	R	Rend. (%) (produit)	Rend. (%) (produit)
1	Me	90 (81)	90 (84)
2	<i>t</i> -Bu	39 (82)	85 (85)
3	Bn	86 (83)	94 (86)

Nous avons d'abord conduit la réaction de couplage sur chacun des substrats séparément pour constater que le produit de couplage 1,2-*syn* est obtenu presque exclusivement, et ce dans un rendement quasi-quantitatif (Tableau 23).

Tableau 23. Réaction de couplage de substrats avec différents groupes thiyles



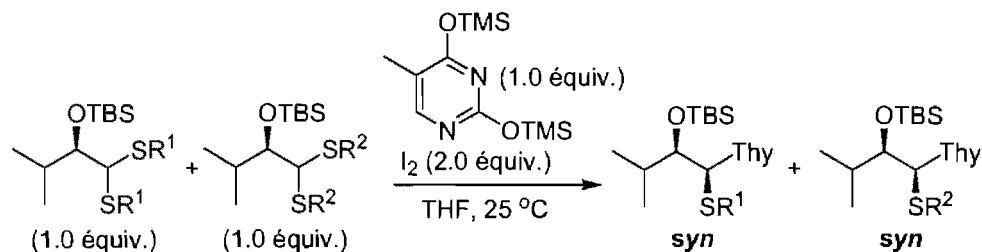
Entrée	R (produit)	Rend. (%)	Rapport ^a Produits (<i>syn:anti</i>)
1	Me (84)	100	89:90 (>20:1)
2	<i>t</i> -Bu (85)	99	91:92 (>20:1)
3	Bn (86)	97	87:88 (19:1)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

Il est important de mentionner que tous les composés chiraux synthétisés dans le Chapitre 8 sont racémiques. De plus, les preuves de structures et l'assignation de la stéréochimie relative de tous les nouveaux composés rapportés dans la Partie 2 sont rassemblées au Chapitre 14.

Les substrats **84-86** ont ensuite été soumis aux conditions de couplage deux à la fois en présence d'iode et d'une quantité limitante de base silylée (Tableau 24). Étant donné que l'excès de dithioacétal semblait se dégrader malgré la quantité limitante de réactif, les vitesses relatives de réaction ont été mesurées par l'intégration des signaux RMN ^1H des produits de couplage. Cette méthode est fiable et sans risque puisque chacun des substrats **84-86** réagit individuellement avec la thymine silylée et l'iode pour donner quantitativement le produit de couplage 1,2-*syn* (Tableau 23).

Les résultats de ces expériences de compétition révèlent que le substrat **86**, le *S*-benzyldithioacétal, est beaucoup moins réactif que les deux autres (Tableau 24, entrées 1 et 2). Il est surprenant de constater que le substrat **85** est le plus réactif, et ce malgré l'encombrement des groupements *tert*-butyles. En effet, ce substrat réagit 4 fois plus rapidement que son homologue méthylé **84** (entrée 3). Il est difficile d'expliquer cette tendance en invoquant un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur un intermédiaire de type **C** (Schéma 39, page 94). Le substrat le plus encombré **85** devrait en principe réagir lentement, l'approche du nucléophile étant compromise par la présence des *tert*-butyles. Un scénario $\text{S}_{\text{N}}1$ où l'étape d'ionisation vers le thionium **D** serait l'étape de vitesse limitante serait plus plausible. En effet, les groupements thiyles les plus susceptibles d'accélérer l'étape d'ionisation devraient être ceux qui stabilisent la charge positive en formation sur l'atome de soufre. En principe, un alkyle très substitué comme un *tert*-butyle devrait être plus électrodonneur qu'un méthyle, qui devrait à son tour l'être plus qu'un benzyle. L'ordre croissant de pK_{a} des thiols correspondants confirme cette tendance: $\text{BnSH} (9.43)^{164} < \text{EtSH} (10.50)^{165} < t\text{-BuSH} (11.05)^{164}$.

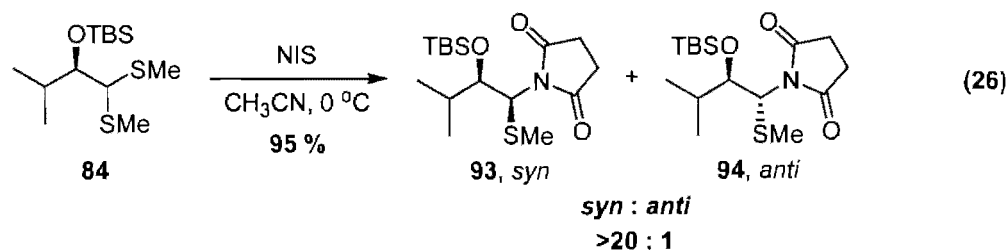
Tableau 24. Influence du groupe thiyle sur la cinétique de la réaction de couplage

Entrée	R ₁ (substrat)	R ₂ (substrat)	Rapport ^a (produits)
1	Me (84)	Bn (86)	12:1 (89:87)
2	<i>t</i> -Bu (85)	Bn (86)	>20:1 (91:87)
3	<i>t</i> -Bu (85)	Me (84)	4:1 (91:89)

Produits <i>syn</i>
SMe: 89
SBn: 87
St-Bu: 91

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

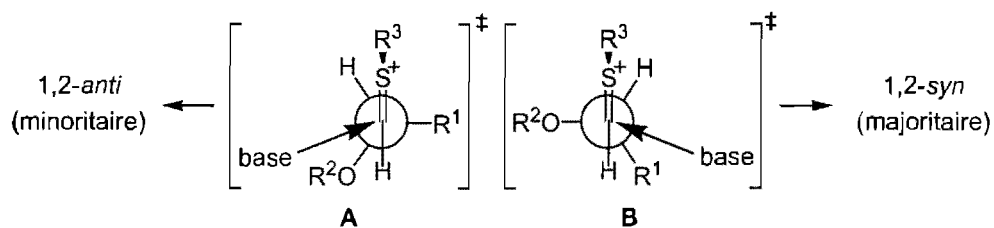
Bref, ces expériences appuient fortement l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire thionium. Cependant, elles ne permettent pas d'exclure un mécanisme de type S_N2 sur un intermédiaire de type E où le groupement partant serait un iodure (Schéma 39, page 94). Afin de discriminer ces deux voies réactionnelles, une expérience a été imaginée où le contre-ion formerait un produit stable et idéalement isolable après condensation sur le thionium. Nous avons alors pensé que la *N*-iodosuccinimide, une source alternative de I⁺, pourrait activer le dithioacétal et mener au thionium qui serait trappé par la succinimide faisant office de contre-ion. Or, le produit de cette condensation donne exclusivement le thioaminal *syn* (Équation 26). Cette stéréochimie relative est donc celle qui résulte d'une condensation sous contrôle cinétique avec le thionium! Il apparaissait évident que les produits de couplage *syn* impliquant la thymine provenaient aussi de cette voie réactionnelle S_N1 sous contrôle cinétique. Par conséquent, nous avons retenu cette hypothèse afin de développer nos modèles d'états de transition.



8.3.2. Développement d'un modèle d'état de transition

Initialement, la paire d'états de transition **A** et **B** a été sélectionnée afin d'expliquer les rapports en faveur des produits *syn* (Figure 20).^{5,151} Ces états de transition minimiseraient l'interaction stérique défavorable entre le groupe thiyle R^3 et la chaîne latérale R^1 , expliquant en partie pourquoi ils seraient plus bas en énergie que l'état de transition de type Felkin-Anh (Figure 19, page 92). L'approche de la base serait aussi facilitée par un angle d'attaque inférieur à 109° en raison de la nature cationique du thionium.^{5,151} Cette déviation de la valeur normale de la trajectoire de Bürgi-Dunitz⁴⁵ minimiserait l'interaction stérique défavorable entre le nucléophile et R^1 (état de transition **B**) ou OR^2 (état de transition **A**). L'état de transition **B** serait toutefois plus favorable en raison de l'interaction du nucléophile avec l'orbitale antiliante $\sigma^*_{C-OR^2}$.

Figure 20. États de transition de type Felkin-Anh et Cornforth modifié

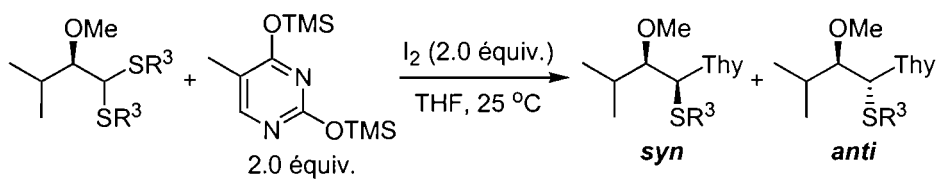


8.3.2.1. Études sur un modèle simple

Afin de vérifier cette hypothèse, Michel Prévost⁵⁴ et Marc Gagnon^{5,151} ont étudié en détail l'effet des variations des groupements R^1 , R^2 et R^3 sur les rapports obtenus. D'abord, il a été constaté que la taille du groupement thiyle n'affecte pas les sélectivités de façon significative. En effet, ces dernières oscillent entre 9:1 et 11:1 pour des groupements de tailles très différentes (Tableau 25). L'impact de ce

groupement sur la conformation réactive serait donc presque nul, contrairement à nos hypothèses de départ.

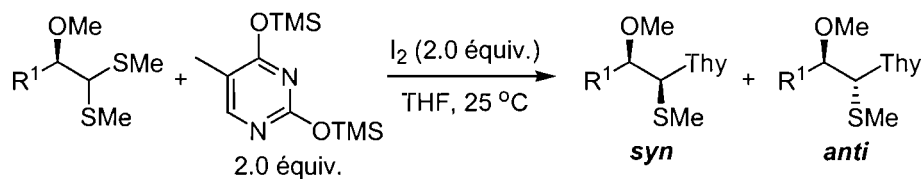
Tableau 25. Réaction de couplage: effet du groupe thiyle^{5,54,151}



Entrée	R ³	Rend. (%)	Rapport <i>syn:anti</i>
1	Me	79	11:1
2	<i>i</i> -Pr	82	9:1
3	<i>t</i> -Bu	87	9:1

L'effet de la chaîne latérale a ensuite été investigué et les résultats ont démontré que les facteurs stériques influencent grandement les sélectivités obtenues (Tableau 26). Les observations indiquent que les rapports augmentent lorsque le degré de substitution du groupement alkyle augmente, passant de 2.2:1.0 pour un benzyle jusqu'à >20:1 pour un *tert*-butyle (entrées 1-3). D'autre part, la faible sélectivité obtenue lorsque R¹ est un phényle (entrée 4) indiquerait que des facteurs électroniques doivent être considérés, ce dernier étant plus volumineux qu'un *iso*-propyle (c.f. entrées 2 et 4).¹⁶⁶

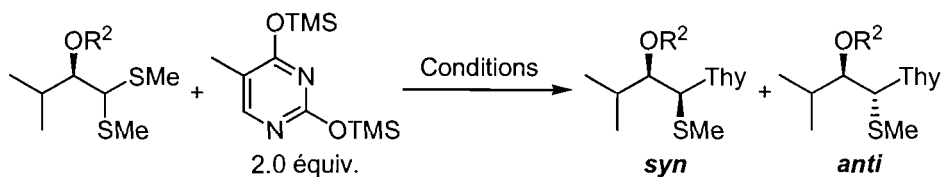
Tableau 26. Réaction de couplage: effet de la chaîne latérale^{5,54,151}



Entrée	R ¹	Rend. (%)	Rapport <i>syn:anti</i>
1	Bn	83	2.2:1.0
2	<i>i</i> -Pr	79	11:1
3	<i>t</i> -Bu	81	>20:1
4	Ph	90	2.5:1.0

Enfin, la sélectivité semble aussi affectée par la nature du groupement protecteur sur l'alcool. Lorsque R² est petit, la discrimination faciale semble moins efficace (Tableau 27, entrée 1). La présence d'un benzyle fait grimper le rapport à 18:1 (entrée 2), alors qu'un groupement silylé plus volumineux comme un TBS propulse la sélectivité au-delà de la limite de détection (entrée 3). Cependant, l'emploi d'un ester s'est avéré inapproprié dans cette réaction (entrées 4-5), de faibles sélectivités de l'ordre de 4:1 étant observées dans de tels cas. Michel Prévost a démontré que le rapport observé avec l'emploi d'un acétate ou d'un benzoate est bien le reflet de l'attaque de la base sur le thionium et que l'assistance anchimérique ne semble pas être une voie réactionnelle importante comme c'est normalement le cas avec des oxoniums cycliques. Étant donné que ces groupements (Ac ou Bz) sont plus volumineux qu'un méthyle, des facteurs électroniques pourraient être à l'origine de la diminution des rapports.

Tableau 27. Réaction de couplage: effet de l'alkoxy^{5,54,151}



Entrée	R ²	Conditions	Rend. (%)	Rapport <i>syn:anti</i>
1	Me	B	79	11:1
2	Bn	A	76	18:1
3	TBS	B	100	>20:1
4	Ac	B	70	4:1
5	Bz	B	70	4:1

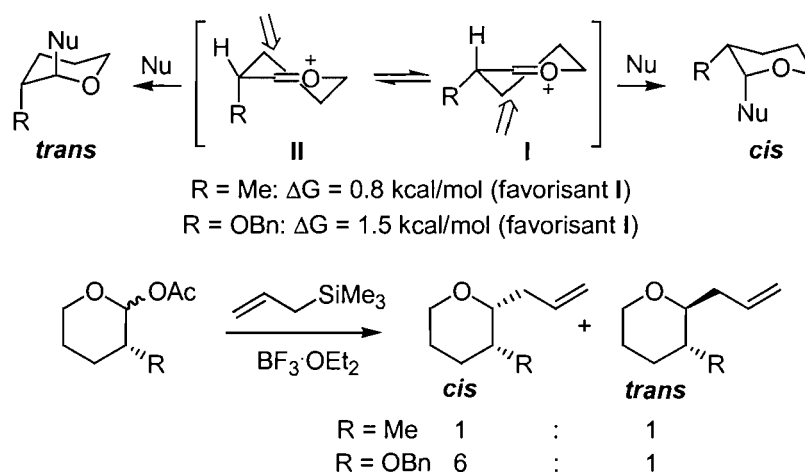
Conditions: **A:** MeSSMe₂BF₄, CH₂Cl₂, 25 °C. **B:** I₂, THF, 25 °C

En plus des résultats de notre étude modèle, une analyse de l'équilibre conformationnel impliquant des oxoniums cycliques réalisée par Bowen est venue apporter un élément clé dans la compréhension de notre système.¹⁶⁷ Son groupe de recherche a démontré que l'équilibre d'un oxonium cyclique à 6 chaînons favorise la demi-chaîne **I**, où le substituant R adopte une position pseudo-équatoriale (Schéma

40). Cependant, le biais conformationnel est plus important pour un alkoxy que pour un méthyle, et ce même si l'alkoxy est stériquement plus petit. Dans le cas où R est un alkoxy, la position de l'équilibre a été rationalisée en invoquant une stabilisation de l'orbitale $\pi^*_{C=O}$ du carbone de l'oxonium par hyperconjugaison avec l'orbitale σ_{C-H} plus riche en électrons que l'orbitale σ_{C-O} . Or, cette stabilisation n'est possible que si le lien σ_{C-H} est en position pseudo-axiale, ce qui stabilise le conformère **I**.^{168,169}

Les résultats d'additions de nucléophiles sur des oxoniums cycliques à six chaînons rapportés par le groupe de Keith Woerpel sont en accord avec cette analyse. En effet, il semble que la sélectivité *cis* observée lorsque R est un benzyloxy soit en partie attribuable à ces effets électroniques à l'état fondamental (Schéma 40).¹⁷⁰

Schéma 40. Influence d'un substituant polaire sur la conformation d'oxoniums cycliques



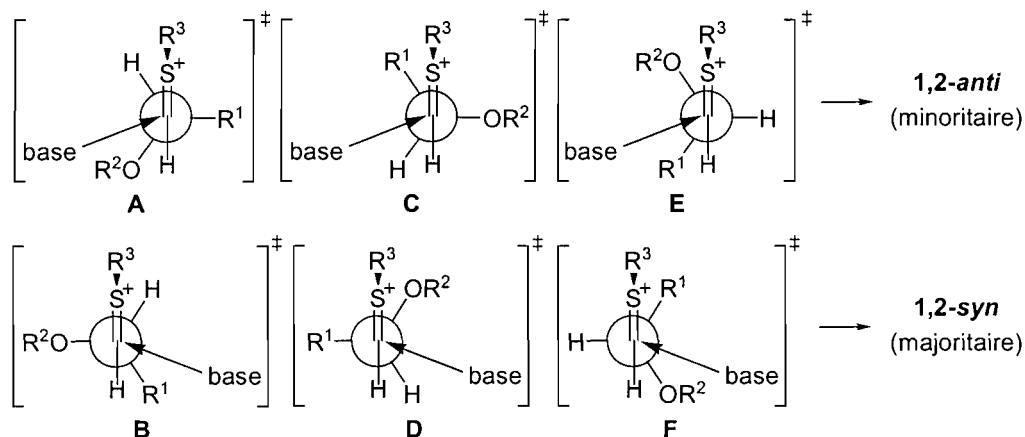
Notons que le conformère **II** correspondrait à celui qu'on retrouve dans l'état de transition de type Felkin-Anh, où l'alkoxy est perpendiculaire au plan du carbonyle. Visiblement, les états de transition impliquant cette conformation doivent être évités en présence d'oxoniums qui sont plus électrodéficients que les aldéhydes. En d'autres termes, il semblerait que les états de transition d'additions de nucléophiles sur des oxoniums soient plus hâtifs (*early transition state*) et que leur structure ressemble au réactif, c'est-à-dire à l'oxonium lui-même.¹⁷¹ Par conséquent,

les facteurs qui influencent la stabilité de ces oxoniums affectent aussi substantiellement l'énergie de l'état de transition. Ainsi, la compréhension de la stéréosélectivité de réactions d'acétals réagissant par une voie S_N1 requiert la considération du conformère du carbonium de plus basse énergie. Ce principe sera donc un élément central dans le développement d'un modèle d'état de transition pouvant expliquer les sélectivités *syn* observées lors d'additions de bases nucléiques sur des thioniums.

8.3.2.2. Les états de transition

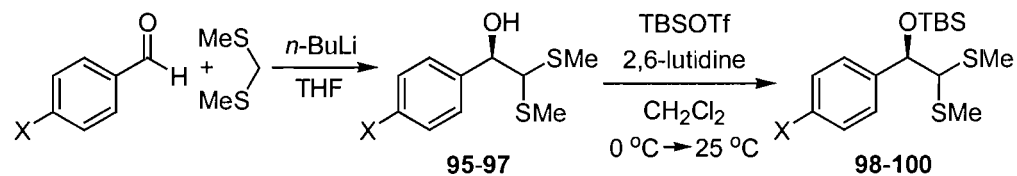
Les états de transition impliquant tous les conformères possibles menant à des conformations décalées sont illustrés à la Figure 21. Suite aux études effectuées sur le modèle simple, nous avons réalisé que les états de transition liés à notre hypothèse initiale, **A** et **B**, expliquent difficilement l'augmentation de rapports en faveur du produit *syn* lorsque la taille de R_1 augmente. De toute façon, suite à la discussion de la section précédente, nous pouvons éliminer l'état de transition **B** qui n'est pas minimisé électroniquement. L'état de transition **F**, quant à lui, ne minimise pas l'interaction stérique entre le nucléophile et OR^2 , ce qui expliquerait difficilement la tendance observée avec la taille de ce dernier (Tableau 27, page 101). En intégrant la trajectoire de Bürgi-Dunitz, l'état de transition **D** semblerait minimiser les interactions stériques entre le nucléophile et R^1 . Cet état de transition est aussi minimisé électroniquement, le lien le plus électrodonneur σ_{C-R1} étant parallèle à l'orbitale $\pi^*_{C=S}$ du thionium. Puisque les résultats du Tableau 25 indiquent que le groupe thiyle R^3 n'influence pas les sélectivités, la présence de OR^2 à proximité devrait être tolérée. Nous croyons même qu'une interaction électrostatique favorable entre l'alkoxy (δ^-) et l'atome de soufre (δ^+) pourrait stabiliser davantage ce conformère. Ce type d'interaction est bien documenté et a déjà été invoqué pour expliquer la formation de produits majoritaires.^{147,172}

Figure 21. États de transition pour l'addition de bases sur des thioniums acycliques



Le produit minoritaire *anti* pourrait originer de plus d'un état de transition. En effet, lorsque la taille de R¹ diminue, l'état de transition E pourrait devenir compétitif, bénéficiant d'une part de l'hyperconjugaison avec le lien σ_{C-H} , et d'autre part de l'interaction électrostatique. Enfin, l'érosion de sélectivité causée par la diminution de la taille de R² proviendrait de l'état de transition A où l'approche du nucléophile serait facilitée.

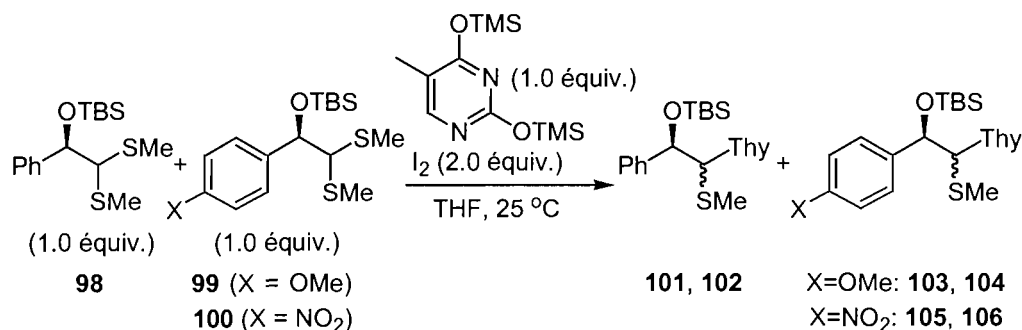
Afin de vérifier l'impact de la nature électronique de R¹ et sa participation dans l'hyperconjugaison, nous avons préparé une série de trois substrats **98-100** (Tableau 28) dont la structure varie en position *para* de l'aryle qui fait office de chaîne latérale. L'avantage de ces substrats est l'invariabilité de leur encombrement stérique, permettant une discrimination entre les effets stériques et électroniques.

Tableau 28. Synthèse des α -alkoxydithioacétals **98-100**

Entrée	X	Rend. (%) (produit)	Rend. (%) (produit)
1	H	84 (95)	90 (98)
2	OMe	72 (96)	88 (99)
3	NO ₂	7 (97)	74 (100)

Nous avons d'abord étudié l'impact de la nature électronique de la chaîne latérale sur la vitesse de réaction (Tableau 29). Nous avons constaté qu'un groupement électronégatif en *para* de l'aryle comme un nitro diminue dramatiquement la vitesse de réaction (entrée 2). Cette observation serait imputable à la diminution de la vitesse de formation du thionium qui ne peut plus profiter d'une stabilisation électronique adéquate. À l'inverse, la présence d'un groupement électrodonneur comme un méthoxy améliore la vitesse de réaction du couplage par un facteur de 2 par rapport au phényle (entrée 1).

Tableau 29. Influence de la nature électronique de la chaîne latérale sur la cinétique de la réaction de couplage



Entrée	X (substrat)	Rapport ^a (Produits)
1	OMe (99)	1:2 (101+102 : 103+104)
2	NO ₂ (100)	>20:1 (101+102 : 105+106)

Vitesse
p-MeO > Ph > *p*-NO₂

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

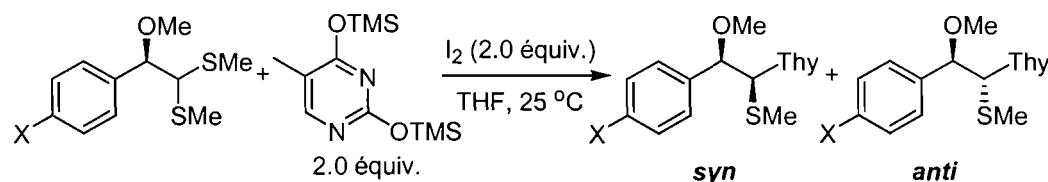
Nous nous sommes ensuite intéressés aux variations de la stéréosélectivité du couplage avec ces trois substrats. Tout d'abord, nous avons remarqué que la présence d'une chaîne latérale aromatique donne des rapports peu élevés (Tableau 30) par comparaison au substrat **84**, dont la chaîne latérale est un *iso*-propyle (Tableau 23). Cette différence originerait du caractère électro-négatif des groupements aryles qui seraient de mauvais donneurs σ . Ceci contribuerait à l'augmentation de l'énergie de l'état de transition **D** au profit de l'état de transition **E** (Figure 21).

Ainsi, l'atome de carbone en C3 doit non seulement être trisubstitué mais doit aussi avoir une hybridation sp^3 afin d'assurer de bons rapports diastéréosélectifs. Malgré cette différence de sélectivité majeure, les substrats **98**, **99** et **100**, dont la chaîne latérale est aromatique, permettent d'isoler les facteurs électroniques des facteurs stériques, une tâche qui serait difficile à accomplir lorsque la chaîne latérale est un alkyle ramifié. Nous avons alors décidé de poursuivre notre étude avec ces substrats.

L'analyse des rapports obtenus indique que la sélectivité en faveur du thioaminal *syn* décroît lorsque la chaîne latérale est plus électro-négative (Tableau 30).

En effet, dans le cas du substrat **100** (*p*-NO₂), l'énergie de l'état de transition **D** (Figure 21, page 104) devrait augmenter substantiellement en raison de l'inefficacité de l'hyperconjugaison. Plusieurs états de transition pourraient alors compétitionner, d'où l'absence totale de sélectivité (entrée 1). La présence d'un méthoxy, par ailleurs, stabiliserait l'état de transition **D** pour la même raison, expliquant les rapports plus élevés avec le substrat **99** (entrée 3). Bien que les différences de sélectivités observées ne soient pas énormes, la différence d'énergie associée à une hausse de sélectivité de 1:1 à 3.4:1.0 est d'environ 0.75 kcal/mol, ce qui n'est pas négligeable. En conclusion, ces expériences démontrent l'importance des facteurs électroniques, mais il semble que la participation des effets stériques soit aussi nécessaire afin de maximiser le biais réactionnel en faveur des thioaminals *syn*.

Tableau 30. Réaction de couplage: effet de la nature électronique de la chaîne latérale sur la sélectivité

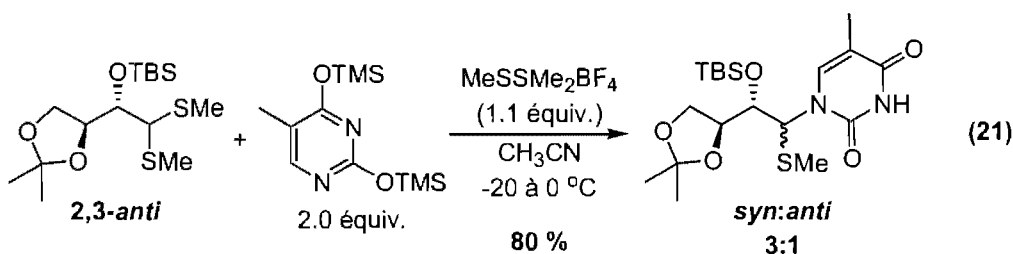
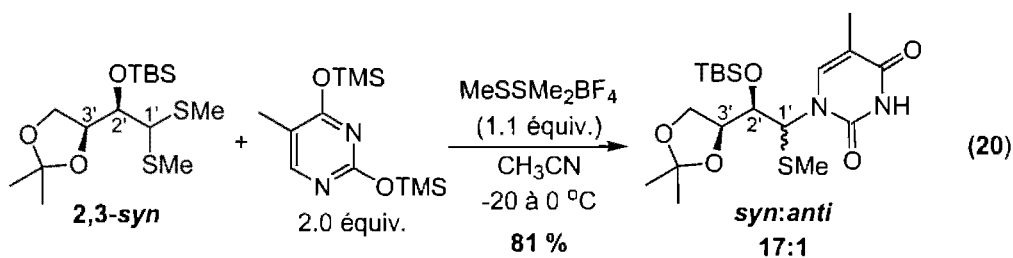


Entrée	X (Substrat)	Rend. (%)	Rapport ^a Produits (<i>syn</i> : <i>anti</i>)
1	NO ₂ (100)	77	105:106 (1.0:1.0)
2	H (98)	92	101:102 (2.4:1.0)
3	OMe (99)	96	103:104 (3.4:1.0)

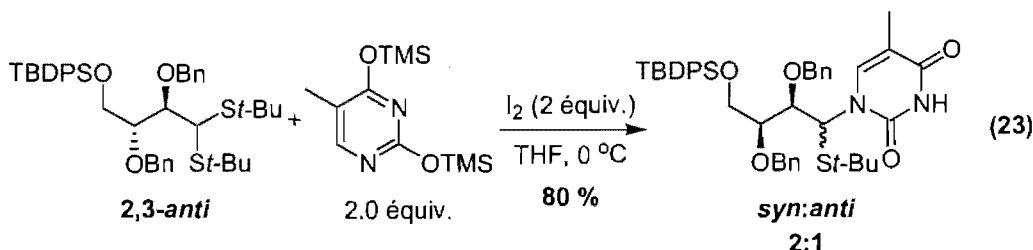
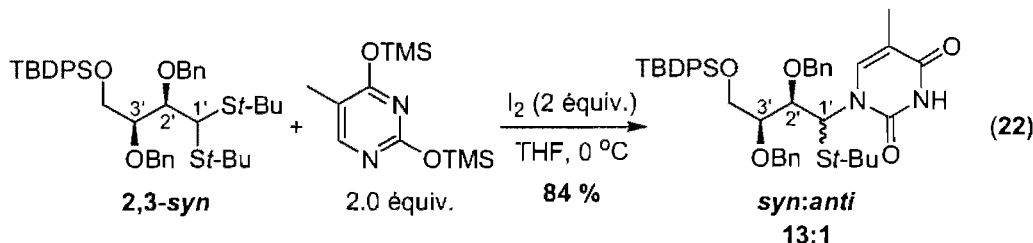
^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

8.3.3. Impact de la stéréochimie relative en C2'-C3' du dithioacétal

Le couplage de substrats polyoxygénés plus complexes avait d'abord été étudié par Marc Gagnon.^{5,151} Il avait remarqué que la stéréochimie relative des centres stéréogéniques en C2' et C3' influence fortement la discrimination faciale lors du couplage de la base nucléique. En effet, alors que le dithioacétal 2,3-*syn* donne d'excellents rapports (Équation 20), le niveau d'induction observé avec le dithioacétal 2,3-*anti* est très bas (Équation 21).



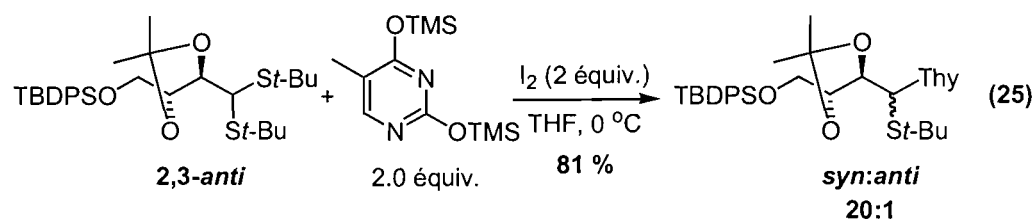
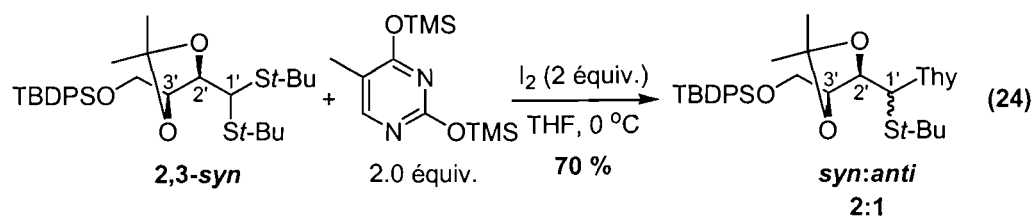
Cette tendance avait par la suite été confirmée par Michel Prévost et Marie-Ève Waltz,⁵⁴ où une différence de sélectivité très importante avait aussi été notée avec des substrats différents (Équations 22 et 23).



Ce problème a été contourné en incorporant les atomes d'oxygène en C2' et C3' dans un cycle à 5 chaînons. En effet, l'emploi d'un acétonide impose un biais conformationnel de telle sorte que la tendance de sélectivité observée ci-dessus est renversée. Ainsi, le dithioacétal 2,3-*syn* conduit à un faible rapport (Équation 24) alors que le dithioacétal 2,3-*anti* conduit exclusivement au diastéréoisomère *syn* avec un très bon rendement (Équation 25). En conséquence, il est possible d'obtenir de

bonnes sélectivités en faveur du thioaminal 1,2-*syn*, et ce peu importe la stéréochimie relative du dithioacétal de départ, à condition d'employer le groupe protecteur approprié.

L'explication mécanistique derrière ce revirement de situation est assez complexe et a été discutée en détail et de façon rigoureuse par Michel Prévost.⁵⁴ Elle ne fera donc pas l'objet d'une discussion dans cet ouvrage.



8.4. Conclusion

Les études de la réaction de couplage sur le modèle simple ne comportant qu'un seul centre chiral ont démontré que le mécanisme implique l'addition de la base sur un intermédiaire thionium (voie S_N1). Un état de transition minimisant les effets stériques et électroniques (hyperconjugaison et interaction électrostatique) expliquerait les rapports en faveur des thioaminals *syn*. Notamment, l'augmentation de la taille de la chaîne latérale et du groupe protecteur de l'alcool maximisent la discrimination faciale dans cette direction. D'un point de vue cinétique, la présence de groupements électrodonneurs au niveau du thiyle et de la chaîne latérale est bénéfique et contribuerait à l'accélération de l'ionisation du dithioacétal en thionium. Enfin, l'influence de la stéréochimie relative des substrats polyoxygénés plus complexes sur la sélectivité a été constatée, les dithioacétals 2,3-*syn* conduisant à des rapports supérieurs. Nous aurons l'occasion de confirmer cette tendance au cours des

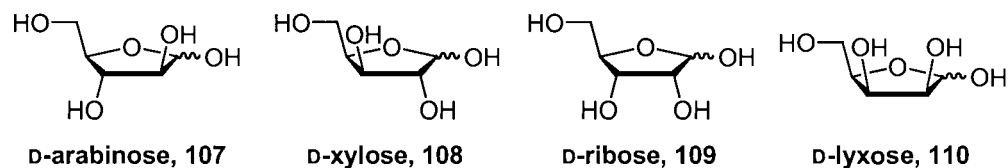
prochains chapitres où des réactions de couplage impliquant des substrats dérivés de D-pentoses seront étudiées.

Chapitre 9.

Étude systématique du couplage et de la cyclisation C4'-C1' en série D-pentose et développement d'une séquence en un pot

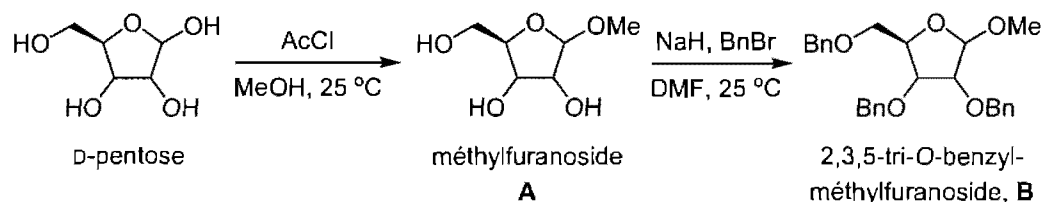
Les résultats du couplage ont démontré que les thioaminals 2,3-*syn* peuvent être générés stéréosélectivement avec de bons rendements. D'autre part, les résultats préliminaires de la réaction de cyclisation C4'-C1' indiquaient que l'information stéréochimique du thioaminal est préservée avec inversion de configuration au niveau du centre anomérique (Schéma 36, page 88). Cependant, afin d'évaluer le potentiel synthétique de notre approche, nous avons décidé d'étudier l'incidence de la stéréochimie relative des substituants en C1', C2', C3' et C4' du thioaminal sur l'issue stéréochimique et le mécanisme de la cyclisation. Une investigation systématique des substrats issus des quatre glycosides constituant la série des D-pentoses (xylose, ribose, lyxose, arabinose), permettant d'accéder aux nucléosides avec toutes les stéréochimies relatives possibles, a donc été entamée (Figure 22).

Figure 22. Les quatre D-pentoses



9.1. Préparation des substrats

La synthèse des substrats impliquait d'abord la méthylation de l'hydroxyle en position anomérique des D-pentoses par une réaction de glycosylation dans le méthanol catalysée par le chlorure d'acétyle (Tableau 31). Les méthylfuranosides **111-114** obtenus ont ensuite été benzylés pour donner les 2,3,5-tri-*O*-benzylméthylfuranosides **115-118**, déjà rapportés dans la littérature (voir la partie expérimentale pour les détails), avec de très bons rendements.

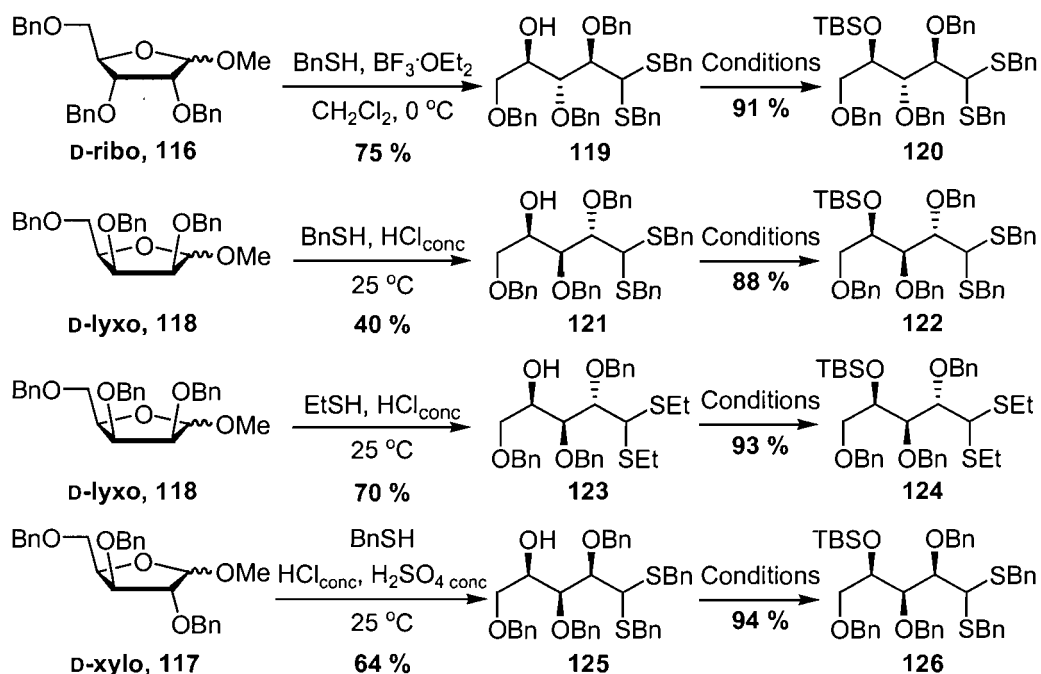
Tableau 31. Préparation des 2,3,5-tri-*O*-benzylméthylfuranosides

Entrée	A			B		
	D-Pentose	(Rendement, %)		(Rendement, %)		
1	D-ara (107)	111 (71)		115 (85)		
2	D-ribo (108)	112 (95)		116 (92)		
3	D-xylo (109)	113 (100)		117 (90)		
4	D-lyxo (110)	114 (76)		118 (87)		

La prochaine étape consistait à ouvrir les méthylfuranosides par une réaction de Fischer¹⁷³ pour conduire aux dithioacétals acycliques correspondants (Schéma 41). Des conditions variées spécifiques à chacun des substrats ont dû être employées à cet effet. Par exemple, le dibenzylidithioacétal **119**, dérivé du D-ribose, a été obtenu sous l'action du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence de benzylthiol, comme il est rapporté dans la littérature.¹⁷⁴ Le deuxième de cette série, le dibenzylidithioacétal **121**, en série D-lyxose, origine de l'ouverture du méthylfuranoside **118** avec HCl concentré dans un rendement de 40 %.¹⁷⁵ Le diéthylidithioacétal **123** de cette même série a pu être obtenu dans un rendement de 70 % en employant des conditions expérimentales identiques en présence de l'éthanethiol. Par ailleurs, l'ouverture de **117** dans le HCl concentré est très lente (3 jours)^{176,177} et nous avons remarqué que la réaction peut être accélérée avec l'ajout de H_2SO_4 concentré (conversion complète après 16h), fournissant le dibenzylidithioacétal **125**, dérivé du D-xylose, avec 64 % de rendement.

Enfin, nous avons choisi de protéger l'hydroxyle en C4' des dithioacétals avec un TBS (Schéma 41). En effet, quelques expériences réalisées dans le cadre de cette étude ont révélé que la réaction de couplage mène à un mélange complexe de produits lorsque l'hydroxyle est libre.

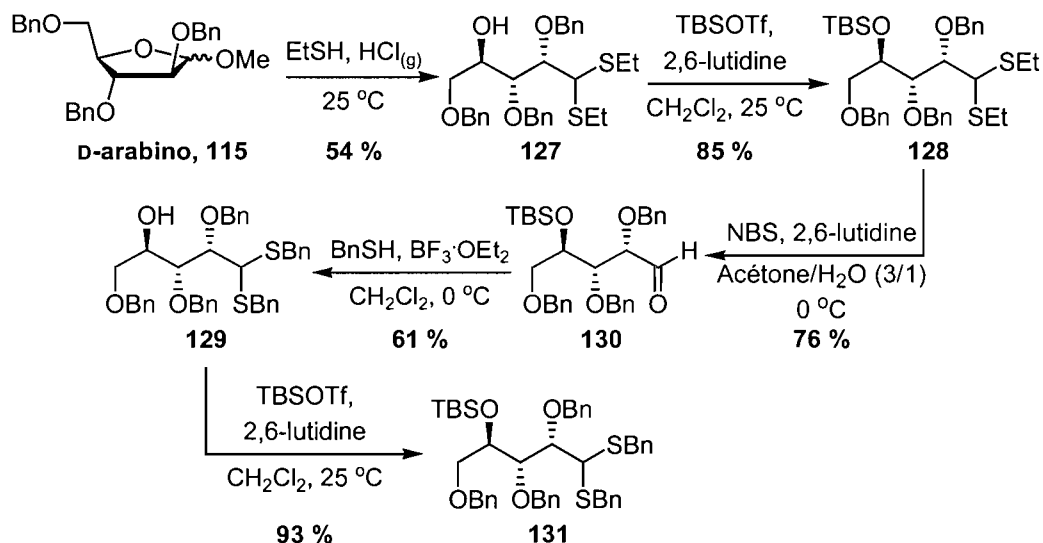
Schéma 41. Ouverture des méthylfuranosides en dithioacétals par la réaction de Fischer et protection en C4'



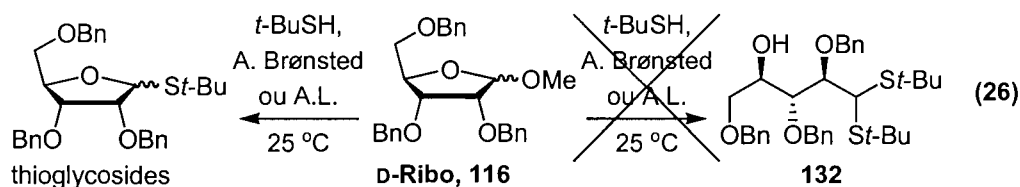
Conditions: TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 25°C

La préparation du dibenzyl dithioacétal **129** (Schéma 42), dérivé du D-arabinose, s'est avérée plus difficile que prévu. En effet, alors que l'ouverture du méthylfuranoside **115** par le benzylthiol est rapportée dans la littérature avec SnCl_4 ,¹⁷⁸ l'emploi de cet acide de Lewis dans les mêmes conditions a occasionné un très faible niveau de reproductibilité, des produits de dégradation ayant été généralement observés. Plusieurs alternatives ont été testées, mais il semble que ce glycoside soit moins susceptible à l'ouverture. Après un peu d'optimisation, nous avons toutefois réussi à ouvrir le sucre avec l'éthanethiol en faisant buller continuellement du HCl gazeux dans le mélange réactionnel pour conduire au diéthyl dithioacétal **127** avec un rendement de 54 % (Schéma 42).^{179,180} La protection de l'hydroxyle en C4', suivi de l'hydrolyse du dithioacétal, a permis la thioacétalisation de l'aldéhyde résultant avec $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ pour mener à **129**. La perte du groupement protecteur lors de cette étape a nécessité une re-protection avec TBSOTf pour donner **131**, qui sera employé dans la réaction de couplage.

Schéma 42. Préparation du diéthyl- et du dibenzoldithioacétal dérivé du D-arabino



Nous avons aussi préparé, pour fins de comparaison, le di-*tert*-butyldithioacétal **132** en série D-ribose. Plusieurs tentatives ont été réalisées afin d'ouvrir le méthylfuranoside **116** directement avec le *tert*-butylthiol (Équation 26). Cependant, l'emploi d'acides de Brønsted (HCl, H₂SO₄) ou d'acides de Lewis (BF₃·OEt₂, SnCl₄) n'ont mené qu'à un mélange anomérique des thioglycosides ou à des produits inconnus.

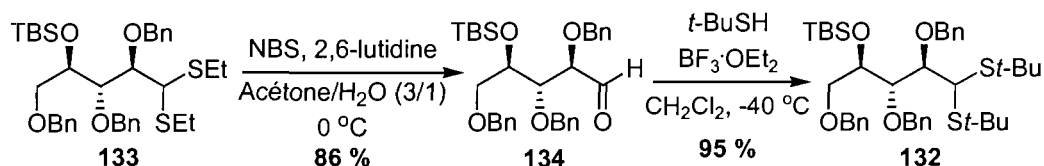


Nous avons alors été contraints de convertir le diéthyl- dithioacétal **133**,⁵⁴ préparé et caractérisé par Michel Prévost, en aldéhyde **134** (Schéma 43). La thioacétalisation de cet intermédiaire a été conduite à -40 °C en présence de BF₃·OEt₂ pour mener au produit cible **132** dans un rendement de 95 %.

Il est important de noter que la voie d'accès aux dithioacétals, en particulier l'ouverture des méthylglycosides, n'a pas été optimisée et ne constitue pas un aspect important de cette étude. En effet, dans la perspective d'une approche acyclique

visant la synthèse de nucléosides non-naturels, les précurseurs du couplage proviendraient plutôt d'une synthèse alternative où les centres stéréogéniques seraient induits en série acyclique et où le dithioacétal serait le produit d'une thioacétalisation à partir d'un aldéhyde, qui est normalement une réaction très efficace (Schéma 43).

Schéma 43. Préparation du di-*tert*-butyldithioacétal dérivé du D-ribose



9.2. La réaction de couplage avec la thymine silylée

Les dithioacétals protégés ont ensuite été soumis aux conditions de couplage avec la thymine silylée, préparée à l'avance par silylation de la thymine commerciale, tel que décrit dans la littérature.¹²⁸ L'iode s'est avéré l'acide de Lewis de choix dans ces réactions, les thioaminals étant obtenus avec d'excellents rendements lorsque la réaction est effectuée dans le THF à 0 °C (Tableau 32).

Encore une fois, une différence significative de la sélectivité a pu être observée entre les substrats 2,3-*syn* (D-arabino et D-xylo) et les substrats 2,3-*anti* (D-ribo et D-lyxo). Cet écart devient évident lorsqu'on compare les rapports obtenus en série D-ribose, où les thioaminals *syn* ne dominent que légèrement (4:1, entrée 5), avec les rapports obtenus en série D-arabinose et D-xylose, où la sélectivité en faveur des produits *syn* s'élève à 15:1 (entrées 1 et 3). Dans ce contexte, la sélectivité du couplage en série D-lyxose, malgré la relation 2,3-*anti* du substrat, est très satisfaisante, favorisant les produits *syn* à 8:1 (entrées 8 et 9).

Évidemment, il aurait été possible de solutionner la mauvaise sélectivité découlant du couplage en série D-ribose en faisant l'usage d'un acétonide aux positions C2' et C3' (Équation 25, Chapitre 8). Cependant, notre étude systématique des quatre D-pentoses était déjà terminée au moment où l'influence bénéfique de ce groupement protecteur a été réalisée, de sorte que nous n'avons pas pu en tirer profit.

Tableau 32. Couplage de la thymine persilylée

Entrée	Série	R (Substrat)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)	
				1,2- <i>syn</i>	1,2- <i>anti</i>
1	D-arabino	Et (128)	100	15:1 (136:137)	
2		Bn (131)	79	10:1 (138:139)	
3	D-xylo	Et (135)	90 ^c	15:1 (140:141)	
4		Bn (126)	97	9:1 (142:143)	
5	D-ribo	Et (133)	91 ^c	4:1 (144:145)	
6		Bn (120)	99	3:1 (146:147)	
7		<i>t</i> -Bu (132)	100	3:1 (148:149)	
8	D-lyxo	Et (124)	100	8:1 (150:151)	
9		Bn (122)	89	8:1 (152:153)	

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Conditions: thymine silylée (2.0 équiv.), I₂ (2 équiv.), THF, 0 °C.

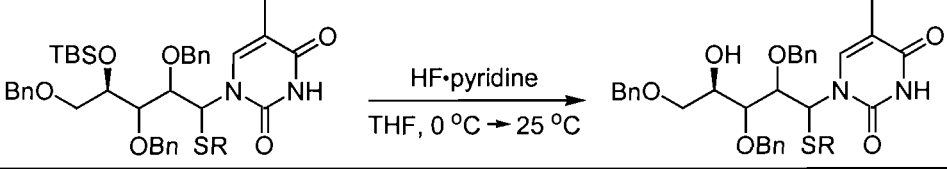
^c Résultat obtenu par Michel Prévost.

La nature du groupement thiyle du dithioacétal dans la réaction de couplage ne cause pas d'écart important au niveau de la sélectivité (entrées 5-7 et entrées 8-9, Tableau 32), à l'exception des substrats *syn*, où des rapports légèrement supérieurs sont observés avec l'emploi des diéthylidithioacétals **128** et **135** (entrées 1 et 3), par comparaison avec les dibenzylidithioacétals **131** et **126** (entrées 2 et 4). Au niveau

des rendements, la moyenne ne semble pas favoriser l'un ou l'autre des groupes thiyles, si ce n'est pour la série D-arabinose, où l'emploi du diéthylthioacétal conduit à un rendement substantiellement supérieur (c.f. entrées 1-2). Enfin, la vitesse de réaction est généralement plus élevée lorsque le groupe thiyle est un alkyle (Et ou *t*-Bu). En effet, alors qu'un temps de réaction d'environ 24h est requis pour atteindre une conversion complète avec les dibenzylthioacétals, une conversion de 100 % est observée après seulement 1-2h avec l'emploi des diéthyl- ou des di-*tert*-butylthioacétals. Notons que cette dernière observation est en accord avec notre étude cinétique réalisée au Chapitre 8 (Tableau 24, page 98). En conclusion, certains facteurs semblent favoriser l'emploi des diéthylthioacétals dans la réaction de couplage.

Les thioaminals ont ensuite été traités avec HF·pyridine afin d'effectuer la déprotection du TBS en C4' (Tableau 33). Notons que la déprotection en milieu basique avec TBAF a mené à un résidu brut contaminé par des produits de dégradation. En temps normal, les thioaminals C4'-silylés 1,2-*syn* et 1,2-*anti* sont séparés par chromatographie sur silice, de sorte que la déprotection des deux diastéréoisomères est effectuée séparément. Les réactions de couplage conduites avec les dibenzylthioacétals dérivés du D-xylose et du D-lyxose ont toutefois mené à des mélanges inséparables de thioaminals. La déprotection de ces composés dans chaque série a donc été effectuée sur les mélanges respectifs (entrées 5 et 12) pour mener aux thioaminals déprotégés dont la séparation s'est avérée beaucoup plus facile.

En général, le rendement de la déprotection est excellent et oscille entre 82 % et 98 % (Tableau 33). Le produit **162**, quant à lui, est obtenu dans un rendement de 70 % (entrée 8). Notons que dans ce dernier cas, la réaction n'a été effectuée qu'une seule fois afin de tester la cyclisation C4'-C1' du thioaminal déprotégé.

Tableau 33. Déprotection des thioaminals en C4'


Entrée	Substrat (s)		Série	Produit (s)	Rendement (%)
	(R, stéréochimie C1'-C2')				
1	136 (Et, <i>syn</i>)		D-arabino	154	91
2	137 (Et, <i>anti</i>)			155	92
3	138 (Bn, <i>syn</i>)			156	95
4	139 (Bn, <i>anti</i>)			157	97
5	142 (Bn, <i>syn</i>), 143 (Bn, <i>anti</i>)		D-xylo	158, 159	82
6	146 (Bn, <i>syn</i>)		D-ribo	160	85
7	147 (Bn, <i>anti</i>)			161	86
8	148 (<i>t</i> -Bu, <i>syn</i>)			162	70
9	149 (<i>t</i> -Bu, <i>anti</i>)		D-lyxo	163	98
10	150 (Et, <i>syn</i>)			164	84
11	151 (Et, <i>anti</i>)			165	98
12	152 (Bn, <i>syn</i>), 153 (Bn, <i>anti</i>)			166, 167	97

9.3. Cyclisation C4'-C1'

L'investigation de la cyclisation C4'-C1' constituait le prochain objectif de notre étude. Les résultats de la cyclisation des thioaminals déprotégés issus des quatre D-pentoses sont rapportés au Tableau 34. L'activation du sulfide, le groupement partant, s'effectue dans le THF à température ambiante sous l'action du MeSSMe₂BF₄, qui s'était avéré très efficace lors de nos études préliminaires.

Dans ces conditions, nous pouvons constater que tous les thioaminals 1,2-*syn* cyclisent pour donner exclusivement les nucléosides 1,2-*trans* correspondants (**172**, **174**, **176** et **178**) avec d'excellents rendements (92 % à 100 %). Il est intéressant de constater que la nature du groupe thiyle ne semble pas affecter l'issue réactionnelle, tant au niveau du rendement que de la sélectivité, des nucléofuges variés ayant donné des résultats semblables en série D-ribose (entrées 9-11).

Tableau 34. Cyclisation C4'-C1'

Entrée	Série	Substrat (R, stéréo. C1'-C2')	Rend. (%)	Rapport ^a (1,2- <i>trans</i> :1,2- <i>cis</i>)	Produit
1		154 (Et, <i>syn</i>)	96	>20:1	
2		156 (Bn, <i>syn</i>)	93	>20:1	
D-arabino					
3		155 (Et, <i>anti</i>)	86	1:>20	
4		157 (Bn, <i>anti</i>)	83	1:>20	

5		168 (Et, <i>syn</i>)	92 ^b	>20:1	
6		158 (Bn, <i>syn</i>)	95	>20:1	
D-xylo					
7		169 (Et, <i>anti</i>)	86 ^b	1:>20	
8		159 (Bn, <i>anti</i>)	83	1:>20	

9		170 (Et, <i>syn</i>)	94 ^b	>20:1	
10		160 (Bn, <i>syn</i>)	99	>20:1	
11		162 (<i>t</i> -Bu, <i>syn</i>)	94	>20:1	
D-ribo					
12		171 (Et, <i>anti</i>)	99 ^b	1:>20	
13		161 (Bn, <i>anti</i>)	97	1:>20	

14		164 (Et, <i>syn</i>)	100	>20:1	
15		166 (Bn, <i>syn</i>)	97	>20:1	
D-lyxo					
16		165 (Et, <i>anti</i>)	86	1:>20	
17		167 (Bn, <i>anti</i>)	87	1:>20	

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.^b Résultat obtenu par Michel Prévost.

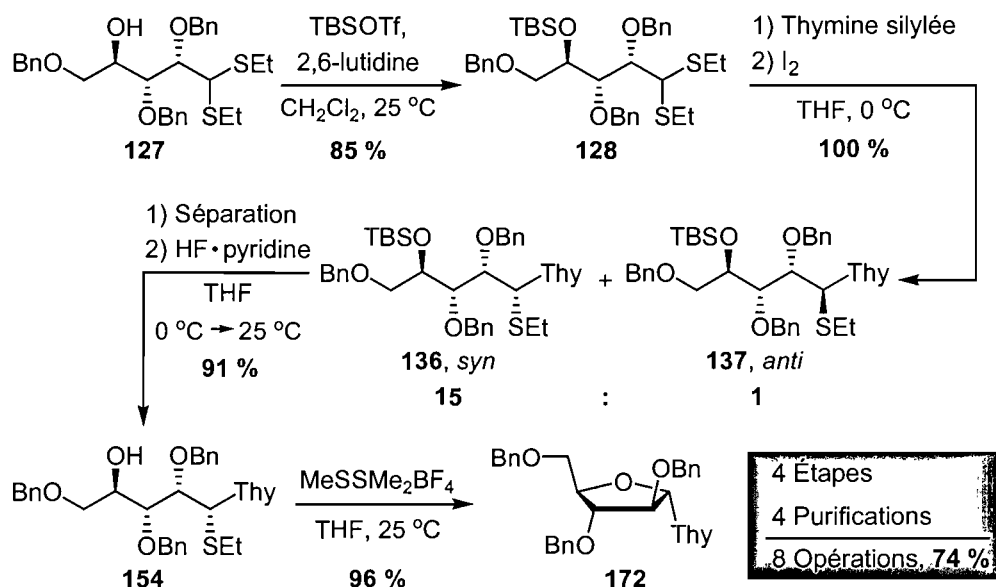
Par ailleurs, la cyclisation des thioaminals 1,2-*anti* fournit exclusivement les nucléosides 1,2-*cis* **173**, **175**, **177** et **179** avec des rendements variant de 83 % à 99 %. En somme, ces résultats confirment que le mécanisme de cette réaction est de type S_N2 avec inversion de configuration à la position anomérique, et ce indépendamment de la stéréochimie relative des substituants aux positions C1' à C4'. Les résultats de cette étude contrastent de façon marquée avec la cyclisation d'aminals employée par Liotta où la voie réactionnelle S_N1 domine.¹⁴⁷

Les résultats de la cyclisation C4'-C1' démontrent qu'on peut tirer profit de la stéréochimie en C1' d'un thioaminal acyclique pour établir la stéréochimie du nucléoside final. La généralité et l'efficacité de ce processus de cyclisation deviennent évidents lorsque les thioaminals **165** et **167** sont cyclisés pour conduire à la formation exclusive du nucléoside *cis,cis,cis* **179** avec des rendements respectifs de 86 % et 87 %. Ces réactions démontrent tout le potentiel de cette approche pour synthétiser des nucléosides encombrés, en particulier dans les séries arabinoses et lyxose (1,2-*cis*), où plusieurs exemples de composés β -D ont déjà démontré des propriétés biologiques intéressantes. Cependant, la stéréochimie relative du thioaminal découle de l'étape de couplage où la discrimination faciale favorise les produits 1,2-*syn*. Puisque ces derniers cyclisent pour donner les nucléosides 1,2-*trans*, une stratégie alternative devra être mise sur pieds afin d'accéder sélectivement aux thioaminals 1,2-*anti*, précurseurs des nucléosides 1,2-*cis*, pour prendre pleinement avantage de la cyclisation stéréocontrôlée.

Notre méthode de synthèse permet toutefois l'accès aux nucléosides 1,2-*trans* très sélectivement. Cependant, d'autres méthodes de la littérature permettent aussi la synthèse sélective de nucléosides 1,2-*trans*, notamment par assistance anchimérique (section 7.2.2.1.1.1). Or, notre voie synthétique serait beaucoup plus compétitive et plus attrayante si notre séquence réactionnelle était écourtée. À titre d'exemple, la séquence complète à partir du D-arabinose diéthylthioacétal **127** est illustrée au Schéma 44. Malgré l'excellent rendement de 74 % sur quatre étapes, un total de huit opérations étaient requises afin d'obtenir le nucléoside final **172**. De plus, l'étape de déprotection du TBS en C4' avec

HF·pyridine nécessite à elle seule de deux à trois jours, limitant ainsi la rapidité d'exécution de la séquence.

Schéma 44. Séquence en quatre étapes en série D-arabinose



9.4. Développement d'une séquence en un pot

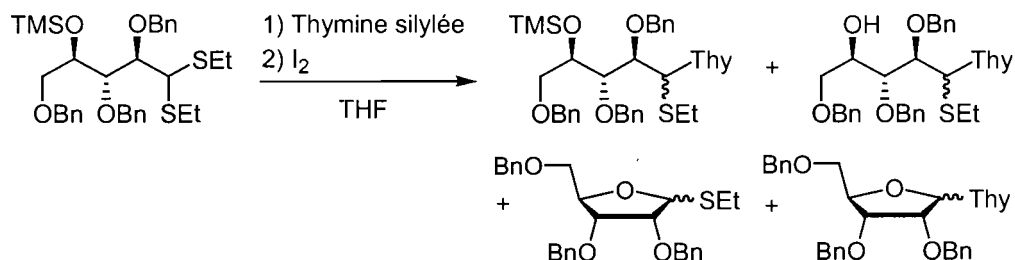
Afin de solutionner ces problèmes, nous avons envisagé de combiner certaines étapes et de développer une séquence en un pot. En effet, trois étapes de cette séquence sont effectuées dans le même solvant, le THF.

9.4.1. Identification d'un groupement protecteur

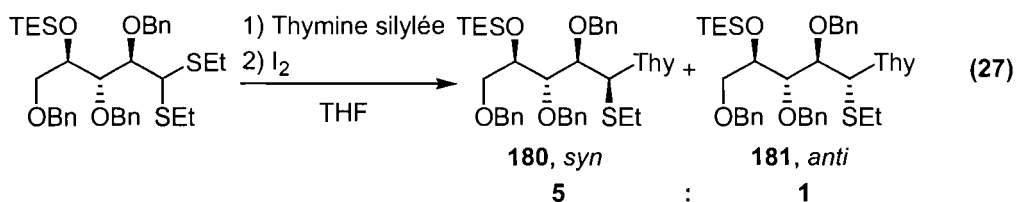
Nous devons d'abord identifier un groupement protecteur résistant aux conditions du couplage qui nous permettrait d'effectuer la déprotection plus rapidement. L'emploi d'un TMS (triméthylsilyle), un groupement silylé plus labile, a donc été considéré en premier lieu et installé en C4' du dithioacétal issu du D-ribose dont nous disposions en grande quantité. Malheureusement, la réaction de couplage avec ce substrat a conduit à un mélange complexe de produits, composé de thioaminals protégés et déprotégés, de thioglycosides et de nucléosides (Schéma 45). De toute évidence, le TMS ne survivait pas aux conditions réactionnelles. Ainsi, la

déprotection de l'alcool en C4', soit avant ou après la condensation de la thymine, devait ouvrir la voie à plusieurs chemins réactionnels, expliquant le mélange de produits obtenus.

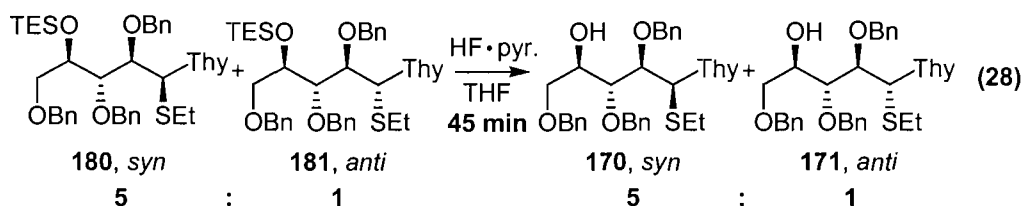
Schéma 45. Couplage avec un dithioacétal C4'-OTMS



L'intermédiaire idéal entre le TMS et le TBS est certainement le TES, que nous avons décidé de tester en second lieu. Heureusement, l'emploi de ce dernier groupe protecteur n'a mené qu'au mélange anomérique de thioaminals protégés très proprement dans un rapport de 5:1 (Équation 27). Il est important de mentionner que ce constat a été réalisé par la visualisation du spectre RMN ¹H du résidu brut et que les deux thioaminals n'ont pas été caractérisés.



La déprotection du mélange épimérique brut de thioaminals a été conduite avec HF-pyridine dans le THF (Équation 28). Nous étions alors très contents de constater que la réaction était achevée en moins d'une heure, ce qui représentait une amélioration majeure par rapport à la déprotection du TBS. Ainsi, les thioaminals déprotégés et connus **170** et **171** ont pu être obtenus dans un rapport identique de 5:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*), en accord avec les observations de la réaction de couplage (Équation 27).



9.4.2. Optimisation de la protection en C4' avec TES

Puisque les autres étapes de notre séquence réactionnelle sont normalement conduites dans le THF, nous avons développé des conditions permettant d'installer le TES dans le même solvant en vue d'une séquence en un pot. Cependant, l'emploi de la combinaison TESOTf/2,6-lutidine, préalablement employée dans le dichlorométhane (Tableau 35, entrée 1), n'a mené qu'à une conversion partielle dans le THF (entrée 2). L'utilisation du TESCl avec une variété de bases, soit NaH, l'imidazole et la pyridine (entrées 3, 4 et 5), a conduit aux mêmes observations. Nous sommes donc revenus à nos conditions initiales mais en prenant soin de maintenir la température du mélange à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cette fois, une conversion complète et une réaction très propre ont permis d'accéder au produit cible (entrée 6).

Tableau 35. Optimisation de la protection en C4' avec TES

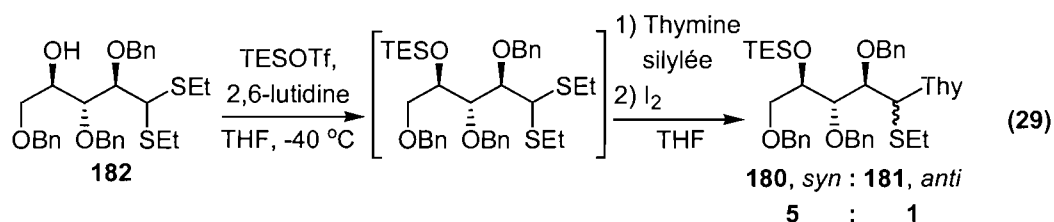
Entrée	X	Base	Solvant	Temp. (°C)	Conversion (%)
1	OTf	2,6-lutidine	CH ₂ Cl ₂	25	100 ^a
2	OTf	2,6-lutidine	THF	25	N.D. ^b
3	Cl	NaH	THF	25	N.D. ^b
4	Cl	imidazole	THF	25	N.D. ^b
5	Cl	pyridine	THF	25	N.D. ^b
6	OTf	2,6-lutidine	THF	-40	100

^a Rendement après purification: 92 %.

^b Réaction lente et incomplète.

9.4.3. Séquence protection/couplage

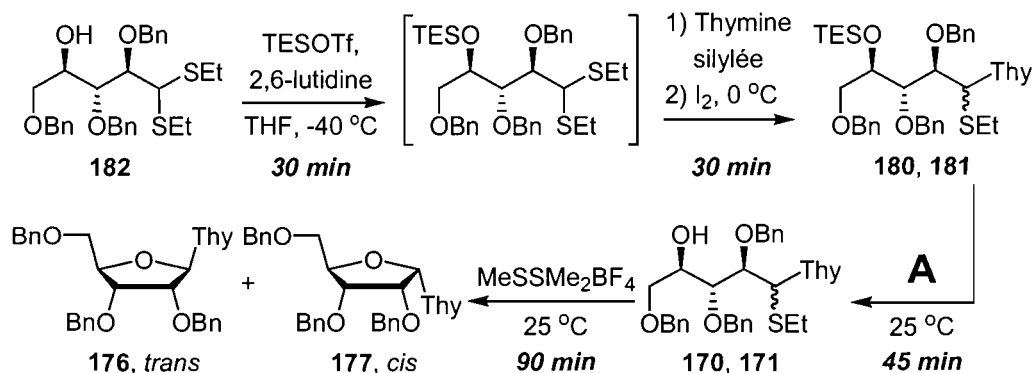
Nous avons ensuite intégré la réaction de couplage dans notre séquence en ajoutant successivement la base silylée puis l'iode après que la silylation soit terminée. Le spectre RMN ^1H du résidu brut a indiqué que la réaction est complète et très propre, les produits de couplage **180** et **181** étant obtenus dans un rapport de 5:1 (Équation 29).



9.4.4. Séquence protection/couplage/déprotection/cyclisation

Suite à ce succès, nous avons tenté d'effectuer la séquence en un pot impliquant les quatre étapes: la protection, le couplage, la déprotection et la cyclisation. L'emploi de HF·pyridine, qui avait très bien fonctionné auparavant (Équation 28), a d'abord été testé pour la déprotection dans cette séquence (Tableau 36, entrée 1). Ce réactif s'est avéré très efficace, la réaction étant complète après 30 minutes tel qu'indiqué par CCM. L'ajout subséquent du sel de sulfonium n'a toutefois mené qu'à une conversion partielle des thioaminals déprotégés.

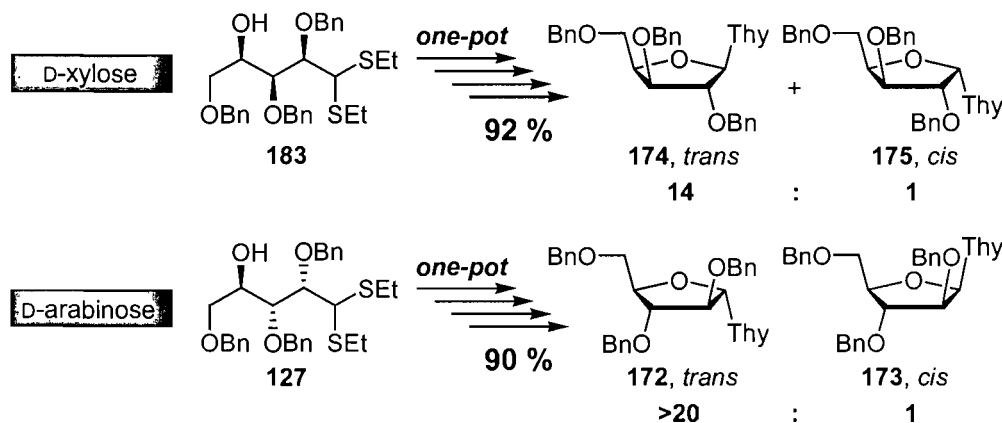
Il n'était pas évident d'identifier la source d'inactivation du sel de sulfonium étant donné la complexité du mélange réactionnel, mais nous avons soupçonné que le large excès de HF·pyridine pouvait en être la cause, probablement en raison d'une quantité résiduelle d'eau présente dans le réactif commercial. Nous avons alors substitué ce réactif par l'acide trifluoroacétique. À notre grande satisfaction, l'emploi de cet acide a mené à la déprotection complète des thioaminals en 45 minutes sans causer d'interférence avec la réaction de cyclisation (entrée 2). Ainsi, les nucléosides **176** (1,2-*trans*) et **177** (1,2-*cis*) ont été obtenus dans un rapport de 5:1 avec un excellent rendement de 94 % dans cette séquence qui combine quatre étapes.

Tableau 36. Optimisation de la séquence *one-pot* en série D-ribose

Entrée	A	Conversion	Rendement	Rapport ^a
		cyclisation (%)	(%)	1,2- <i>trans</i> :1,2- <i>cis</i>
1	HF·pyridine	85	N.D.	5:1
2	CF ₃ COOH	100	94	5:1

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut

Les conditions expérimentales de cette séquence ont ensuite été employées dans les séries D-xylose et D-arabinose (Schéma 46). Encore une fois, d'excellents rendements de 92 % et 90 %, respectivement, ont été obtenus pour ces séquences réactionnelles qui combinent quatre réactions. Les niveaux d'induction sont aussi élevés, s'établissant à 14:1 (*trans*:*cis*) dans le cas du D-xylose et à >20:1 (*trans*:*cis*) dans le cas du D-arabinose.

Schéma 46. Réalisation de la séquence *one-pot* en séries D-arabinose et D-xylose

9.5. Conclusion

L'étude systématique de notre séquence réactionnelle, impliquant le couplage de la thymine silylée sur des dithioacétals acycliques, suivi d'une cyclisation C4'-C1' des thioaminals résultants, révèle que cette approche représente une alternative très efficace pour la synthèse d'analogues de nucléosides.

Nous avons d'abord démontré que la réaction de couplage, sous l'action de l'iode, fournit les thioaminals 1,2-*syn* très efficacement et avec de très bons niveaux d'induction, à l'exception de la série D-ribose. Nous devons toutefois garder à l'esprit que nous pourrions tirer profit de la présence d'acétonides aux positions C2' et C3' du dithioacétal afin de remédier à cette situation.

Suite à la déprotection des thioaminals, l'étude de la cyclisation C1'-C4' a démontré que la stéréochimie relative des substituants n'influence pas l'issue stéréochimique de cette réaction. En effet, une inversion de configuration en position anomérique, suggestive d'un mécanisme de type S_N2, a été systématiquement observée pour tous les substrats 1,2-*syn* et 1,2-*anti* issus des D-pentoses. Ces résultats ont démontré le potentiel énorme de cette voie acyclique pour la synthèse de nucléosides encombrés 1,2-*cis*, particulièrement en série D-lyxose, où la cyclisation du thioaminal 1,2-*anti* conduit exclusivement à un nucléoside où tous les substituants occupent la même face du cycle. Cela justifie pleinement le développement d'une synthèse stéréocontrôlée des précurseurs des nucléosides 1,2-*cis*, soit les thioaminals 1,2-*anti*.

D'autres résultats du processus de cyclisation en série D-ribose ont fait état de la généralité de cette réaction face aux variations du groupement thiyle du thioaminal agissant comme nucléofuge. Ainsi, les déplacements intramoléculaires d'un SET, d'un SBn et d'un *St*-Bu ont été réalisés avec des rendements comparables.

Nous avons ensuite profité de la sélectivité du couplage en faveur des produits 1,2-*syn* pour développer une séquence en un pot permettant d'accéder rapidement aux nucléosides 1,2-*trans* directement à partir des dithioacétals non-protégés en C4'.

Cette séquence, qui combine quatre étapes, a nécessité la modification du groupe protecteur en C4' pour un TES, ce qui a facilité grandement sa déprotection *in situ* avec l'acide trifluoroacétique. Après optimisation, des rendements de l'ordre de 90 % et de très bonnes sélectivités ont été obtenues en séries D-arabinose et D-xylose. Ces derniers résultats confirment que notre approche acyclique constitue une alternative de choix pour la synthèse de nucléosides 1,2-*trans*.

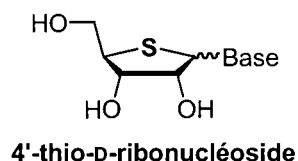
Chapitre 10.

Synthèse de 4'-thionucléosides: étude systématique en série D-pentose

10.1. Introduction

Reist et collaborateurs,¹⁸¹ en 1964, ont été les premiers à rapporter la synthèse de 4'-thionucléosides, où l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome de soufre (Figure 23). Les auteurs ont supposé que cette variation structurale se traduirait par d'intéressantes propriétés biologiques. Cependant, la complexité des méthodes de synthèse compliquait l'accès à des analogues variés, de sorte qu'un regain d'intérêt envers cette classe de composés ne s'est manifesté qu'à partir de 1991.

Figure 23. Les 4'-thionucléosides en série D-ribose



10.1.1. Activité biologique

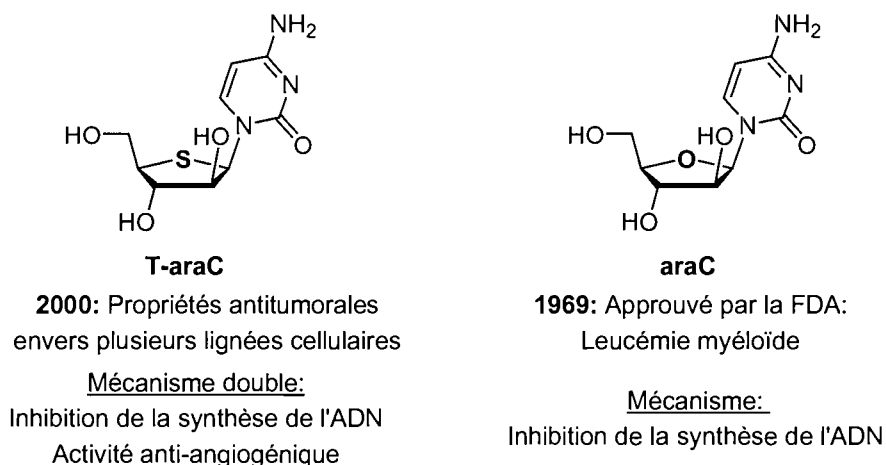
10.1.1.1. Activité antivirale et cytotoxique (anticancéreuse)

Plusieurs nouveaux analogues de cette série¹⁸² ont démontré des activités antivirales^{183,184} et anticancéreuses^{183,185,186} intéressantes. Bien entendu, l'engouement envers les 4'-thionucléosides est relativement nouveau, ce qui explique le nombre plus restreint d'analogues biologiquement actifs. Cependant, le développement récent d'un analogue aux propriétés cytotoxiques uniques a dévoilé le potentiel énorme de cette classe de composés.

10.1.1.2. Cas du 4'-thio-β-D-arabinofuranosylcytosine (T-araC)

Le 4'-thio-β-D-arabinofuranosylcytosine (T-araC), qui ne diffère de l'araC (homologué en 1969 pour le traitement de la leucémie myéloïde) qu'au niveau de l'hétéroatome en C4' du furanoside (Figure 24), est un analogue très prometteur préparé pour la première fois par Whistler et collaborateurs en 1971.^{187,199b} Malheureusement, l'inefficacité de la synthèse des auteurs à cette époque n'a pas permis une étude approfondie des propriétés biologiques de ce composé. Ce n'est qu'en l'an 2000 qu'une quantité plus importante de cet analogue a pu être obtenue suite au développement d'une synthèse améliorée.¹⁸⁸ L'activité biologique surprenante du T-araC fut alors révélée et comparée à celle de l'araC. Or, le thionucléoside s'est montré très actif contre le développement de plusieurs types de tumeurs solides *in vivo*, une propriété que ne possède pas l'araC.

Figure 24. araC vs T-araC



Plusieurs scientifiques tentent aujourd'hui de comprendre pourquoi une différence structurale si subtile résulte en une différence de l'activité cytotoxique si importante. Des études sur le mécanisme d'action du T-araC ont démontré qu'il ressemblerait à celui de l'araC. En effet, le thionucléoside est d'abord métabolisé vers sa forme triphosphate,¹⁸⁹ intégré dans l'ADN et inhibe l'action des polymérases.^{190,191} Ainsi, le T-araC freine la croissance de l'ADN 20 fois plus efficacement que l'araC.¹⁹⁰ De plus, il a été déterminé que le T-araC n'est pas un bon

substrat de la cytidine déaminase, une enzyme qui serait responsable de l'inactivation partielle de l'araC.¹⁹⁰ En conséquence, le thionucléoside est retenu beaucoup plus longtemps dans l'organisme, ce qui augmenterait sa biodisponibilité. Ce facteur expliquerait en partie la supériorité de son efficacité.¹⁹²

Enfin, très récemment, des scientifiques ont découvert que le T-araC exerce aussi une activité antiangiogénique et bloque ainsi le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs en interférant à plusieurs niveaux de la signalisation cellulaire.¹⁹³ Cette molécule serait alors dotée d'un mécanisme d'action double que ne possède pas l'araC.¹⁹³ Suite à ces découvertes encourageantes, cet analogue fait l'objet d'études cliniques et les résultats de ces tests se font toujours attendre.

10.1.1.3. Oligonucléotides antisens

Les oligonucléotides constitués en tout ou en partie d'unités 4'-thionucléosides voient leurs propriétés biologiques substantiellement améliorées. En effet, l'atome de soufre, plus gros et moins électronégatif que l'atome d'oxygène, mène à un effet anomérique endocyclique (S-C-N) plus faible,¹⁹⁴ altérant la réactivité du lien *N*-glycosidique par comparaison avec les *O*-ribonucléosides. Ces caractéristiques structurales contribueraient à accroître la résistance des thionucléosides envers le clivage de la base par les phosphorylases^{184e,182} ainsi qu'en milieu acide.¹⁹⁵

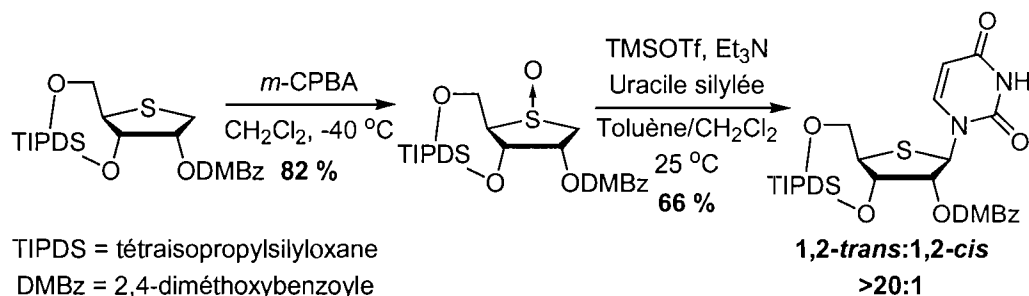
Cependant, l'environnement électronique des bases nucléiques ne semble pas significativement perturbé par ces modifications, de sorte que les liaisons hydrogène peuvent encore assurer le pairage adéquat selon Watson-Crick.¹⁹⁶ De plus, Imbach¹⁹⁷ et Matsuda,¹⁹⁸ qui furent les premiers à synthétiser et caractériser les 4'-thio-ARN, ont démontré que ces fragments sont substantiellement plus résistants au clivage par les nucléases, contribuant à augmenter la biodisponibilité de ces molécules. Les 4'-thionucléosides constituent donc des monomères pouvant contribuer à la formation d'hélices doubles résistantes aux nucléases, des caractéristiques essentielles pour le développement d'applications dans le domaine d'oligonucléotides antisens.

10.1.2. Méthodes synthétiques

10.1.2.1. Analogues 1,2-*trans*

Les méthodes connues pour la synthèse d'analogues de nucléosides 1,2-*trans*, soit par l'assistance anchimérique (voir section 7.2.2.1.1.1), s'appliquent aussi pour la synthèse de 4'-thionucléosides.^{183,199} Cependant, un mode d'activation alternatif du substrat en position anomérique, soit le réarrangement de Pummerer,²⁰⁰ peut être mis à contribution. Par exemple, Matsuda et collaborateurs ont démontré que la synthèse de β -4'-thioribonucléosides (1,2-*trans*) peut s'effectuer en deux étapes à partir d'un tétrahydrothiophène (Schéma 47).²⁰¹ Après l'oxydation du soufre, le couplage a lieu en présence de TMSOTf et de triéthylamine, permettant l'addition de l'uracile silylée sur le thionium cyclique formé *in situ*. Le 2,4-diméthoxybenzyle assure la stéréochimie 1,2-*trans* par assistance anchimérique. D'autres cas semblables ont été rapportés dans la littérature.²⁰²

Schéma 47. Synthèse de 4'-thionucléosides par le réarrangement de Pummerer

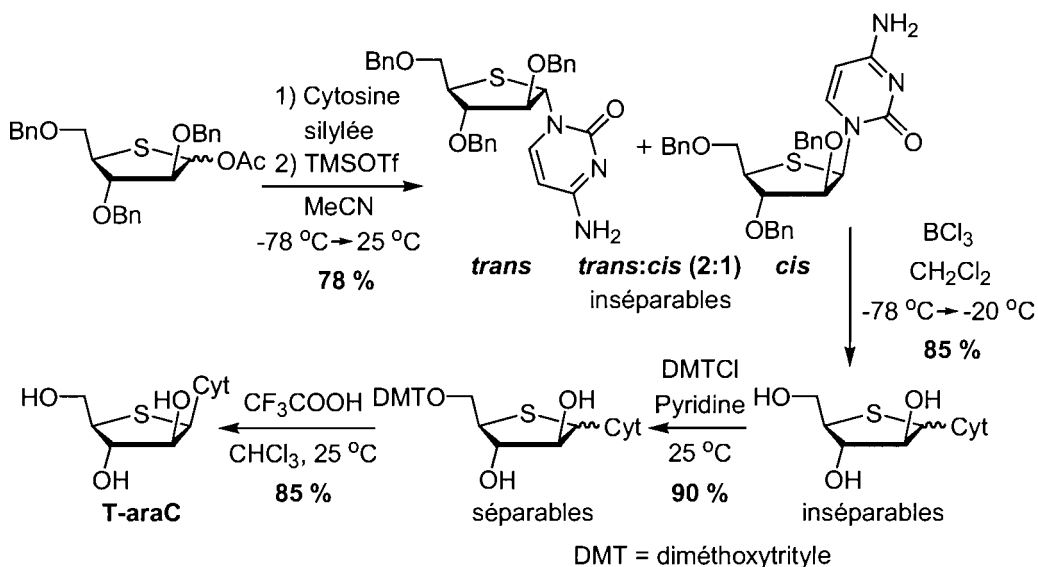


10.1.2.2. Analogues 1,2-*cis*

La synthèse d'analogues de stéréochimie 1,2-*cis* est beaucoup plus ardue, comme c'est le cas pour les nucléosides en série D-pentose (voir section 7.2.2.1.1.2). Ces difficultés synthétiques deviennent évidentes lorsqu'on constate la faible sélectivité de la réaction de couplage impliquée dans la synthèse du T-araC (Schéma 48).¹⁸⁸ En effet, la condensation de la cytosine silylée sur le 4'-thio-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose avec TMSOTf conduit à un rapport de 2:1 favorisant le mauvais produit (Schéma 48). Le mélange inséparable doit être débenzylé et

reprotégé en C5' afin d'obtenir des composés séparables. Enfin, le traitement du composé 1,2-*cis* avec l'acide trifluoroacétique mène au T-araC.

Schéma 48. Synthèse du T-araC: voie A

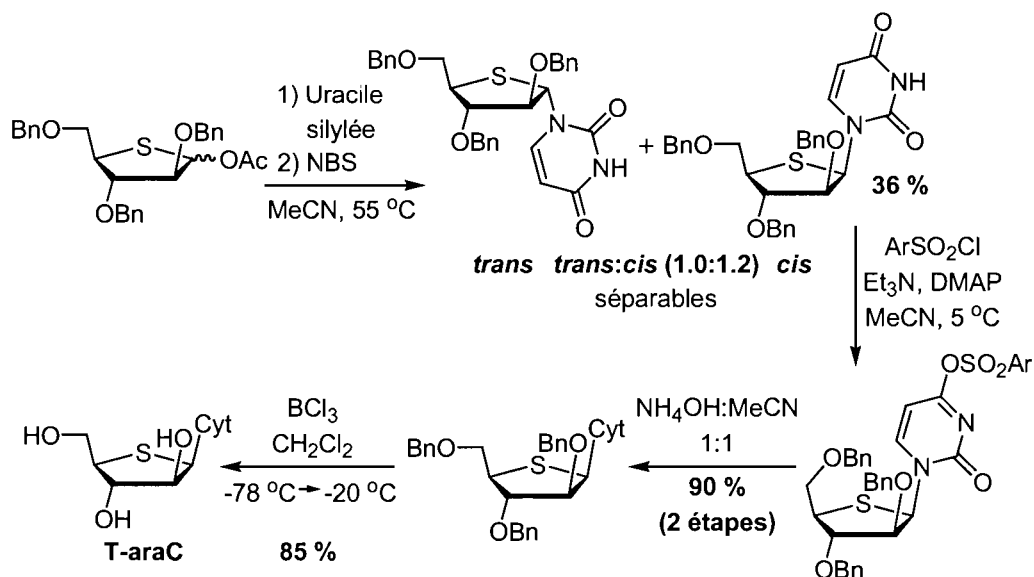


Les auteurs ont ensuite tenté de solutionner le problème de sélectivité du couplage avec l'emploi de la *N*-bromosuccinimide, qui s'était avérée efficace dans certains cas en série D-pentose (voir section 7.2.2.1.1.2).¹³⁴ Malheureusement, aucune sélectivité n'a été atteinte avec l'emploi de l'uracile silylé, conduisant à un maigre rendement isolé de 36 % du produit cible (Schéma 49). Les auteurs ont ensuite été contraints d'effectuer des modifications au niveau de la base afin de la convertir en cytosine. Enfin, la déprotection des benzyles avec BCl₃ conduit au T-araC.

Il ne fait aucun doute que ces deux voies de synthèse laissent beaucoup de place à l'amélioration, particulièrement au niveau de la sélectivité du couplage, où beaucoup de matériel est perdu. Il est important de noter que cette tendance de sélectivité lors d'additions de bases nucléiques sur des thiofuranoses 2,3,5-tri-*O*-benzylés est générale,^{203,176} de sorte qu'aucun couplage sélectif en faveur des 4'-thionucléosides 1,2-*cis* n'a été rapporté dans la littérature à notre connaissance. Plusieurs autres thionucléosides 1,2-*cis* pourraient bénéficier d'un couplage plus

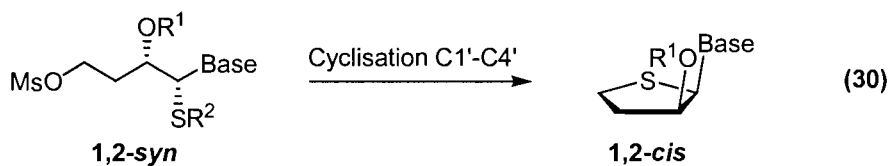
sélectif, en particulier en série arabinose²⁰⁴ où l'activité biologique est potentiellement très intéressante.

Schéma 49. Synthèse du T-araC: voie B



10.2. Approche proposée

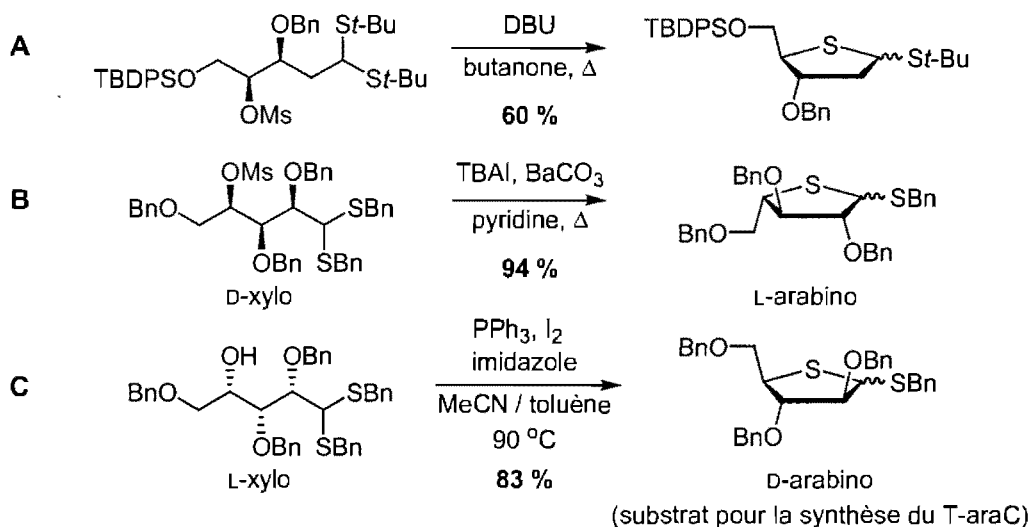
Afin de solutionner ce problème, nous avons posé l'hypothèse d'une cyclisation d'un thioaminal où l'atome de soufre nucléophile conduirait à la formation de 4'-thionucléosides suite au déplacement de l'hydroxyle en C4' converti en groupe partant. Bien entendu, le succès d'une telle stratégie repose sur le maintien de l'information stéréochimique du thioaminal en position anomérique (C1'). Dans un tel scénario, les thioaminals 1,2-*syn*, soit les produits majoritaires normalement observés dans la réaction de couplage (voir Chapitre 8), mèneraient à la formation de 4'-thionucléosides 1,2-*cis* (Équation 30).



Les réactions d'alkylation intramoléculaires de dithioacétals sont des processus connus dans la littérature. Par exemple, un di-*tert*-butyldithioacétal peut cycliser par déplacement d'un mésylate secondaire pour conduire au 4'-thioglycoside correspondant où le DBU assure la déalkylation de l'intermédiaire sulfonium (Schéma 50, **A**).²⁰⁵ Alternativement, les dibenzylidithioacétals, qui sont plus communément employés,^{174,206} cyclisent sur des mésylates secondaires avec d'excellents rendements (Schéma 50, **B**).¹⁷⁶ L'activation *in situ* d'hydroxyles secondaires avec PPh₃/I₂ constitue une alternative efficace pour accéder aux thioglycosides. En effet, le thioglycoside employé comme substrat dans la synthèse du T-araC a été préparé par la cyclisation du dibenzylidithioacétal C4'-hydroxylé en série L-xylose (Schéma 50, **C**).¹⁸⁸ Dans les deux derniers cas, la présence d'iodures dans le milieu réactionnel est essentielle afin de promouvoir la déalkylation du sulfonium cyclique. Enfin, il est important de souligner que les rapports α/β des thioglycosides obtenus sont très modestes.

Rappelons que ces réactions procèdent avec inversion de configuration en C4'. Ainsi, la cyclisation de dithioacétals issus de sucres de configuration D conduit à la configuration L et vice-versa (Schéma 50, **B** et **C**).

Schéma 50. Alkylations intramoléculaires de dithioacétals

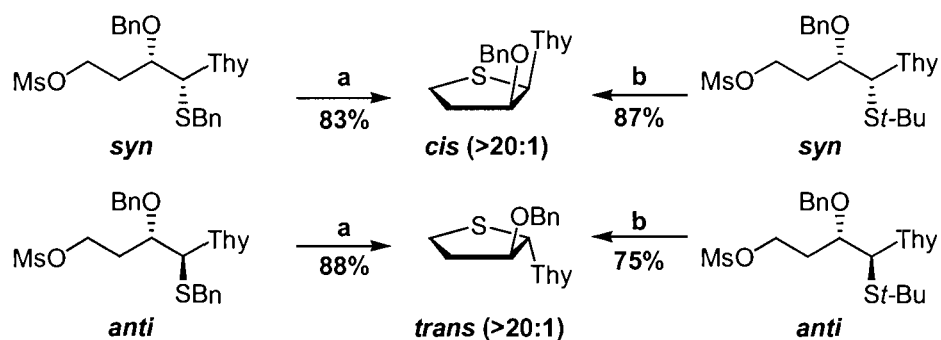


10.3. Objectifs de l'étude

Dans tous les cas rapportés au Schéma 50, le centre anomérique des dithioacétals n'est pas stéréogénique. Or, notre étude impliquera des thioaminals dont le centre anomérique possède une stéréochimie bien définie. L'objectif principal consistera à développer des conditions expérimentales où nous pourrons capitaliser sur la stéréochimie créée lors de l'étape du couplage. En d'autres termes, nous tenterons d'effectuer la cyclisation C1'-C4' tout en préservant la stéréochimie du thioaminal de départ, ce qui n'avait jamais été accompli auparavant.

La cyclisation de thioaminals sur des mésylates primaires a d'abord été évaluée par le Dr Daniel Chapdelaine, qui a initié cette étude. Il a démontré que la cyclisation de thioaminals *syn* et *anti* procède pour donner respectivement les 4'-thionucléosides *cis* et *trans* avec de très bons rendements.²⁰⁷ Ces résultats indiquaient clairement que l'information stéréochimique en position anomérique était préservée avec rétention complète de configuration (Schéma 51).

Schéma 51. Cyclisation C1'-C4' de mésylates primaires



a NaI, 2,6-lutidine, acétone, reflux (60°C);

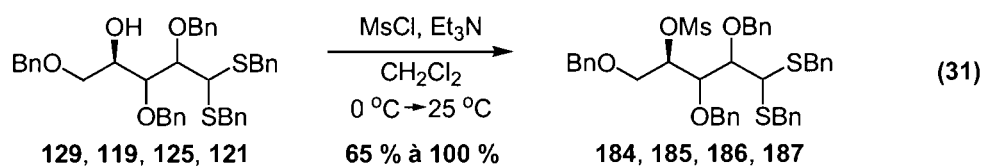
b 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, butanone, reflux (80°C).

Suite à ces résultats encourageants, la synthèse de 4'-thionucléosides plus complexes constituait notre prochain objectif afin d'évaluer le potentiel synthétique de notre approche. Comme nous l'avons fait pour les nucléosides, nous avons entrepris d'évaluer l'incidence de la stéréochimie relative des substituants en C1', C2', C3' et C4' du thioaminal sur l'issue stéréochimique et le mécanisme de la

cyclisation. Une investigation systématique des substrats issus des quatre glycosides constituant la série des D-pentoses (Figure 22, page 111), permettant d'accéder à toutes les stéréochimies relatives possibles de thionucléosides en série L, a donc été entamée.

10.4. Étude systématique des quatre D-pentoses

Les dibenzylthioacétals mésylés en C4' ont d'abord été considérés en tant que substrats dans la réaction de couplage. Leur préparation s'effectue par la mésylation des dithioacétals **129**, **119**, **125** et **121** en C4' (Équation 31, voir la partie expérimentale pour plus de détails).



10.4.1. La réaction de couplage avec la thymine silylée

Le Dr Daniel Chapdelaine fut le premier à démontrer que les dithioacétals mésylés constituent d'excellents substrats dans la réaction de couplage avec la thymine silylée et l'iode. Le couplage des substrats mésylés confère un avantage évident à notre méthode, conduisant directement aux précurseurs de cyclisation et permettant d'éviter des étapes supplémentaires de protection et de déprotection.

Ainsi, lorsque nous avons effectué la réaction dans le THF à température ambiante, les thioaminals ont été obtenus avec des rendements variant entre 52 % et 95 % (Tableau 37). Dans tous les cas à l'exception du couplage avec le substrat issu de la série D-ribose (entrée 3), les niveaux de sélectivité observés sont très bons (entrées 1, 2 et 4). La tendance des rapports observés ressemble donc fortement à celle qui caractérise le couplage des dithioacétals silylés en C4' (Tableau 32, page 116). Dans le cas des substrats mésylés, l'écart de sélectivité entre les substrats 2,3-*syn* (Tableau 37, entrées 1-2) et la série D-lyxose, où le rapport s'élève à 13:1 (entrée 4), semble toutefois atténué. Enfin, la différence de sélectivité observée entre les séries D-ribose (4:1, entrée 3) et D-lyxose (13:1, entrée 4), impliquant deux

substrats 2,3-*anti*, illustre aussi l'importance de la stéréochimie relative imposée par les centres stéréogéniques aux positions C3' et C4' tel que décrit précédemment.

Tableau 37. Couplage de la thymine persilylée

Entrée	Série	(Substrat)	Rendement (%)	Rapport ^a	
				1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)	
1	D-arabino	184	52 ^c	 1,2- <i>syn</i> + 1,2- <i>anti</i>	14:1 (188:189)
2	D-xylo	186	64 ^c	 1,2- <i>syn</i> + 1,2- <i>anti</i>	12:1 (190:191)
3	D-ribo	185	75	 1,2- <i>syn</i> + 1,2- <i>anti</i>	4:1 (192:193)
4	D-lyxo	187	95 ^c	 1,2- <i>syn</i> + 1,2- <i>anti</i>	13:1 (194:195)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

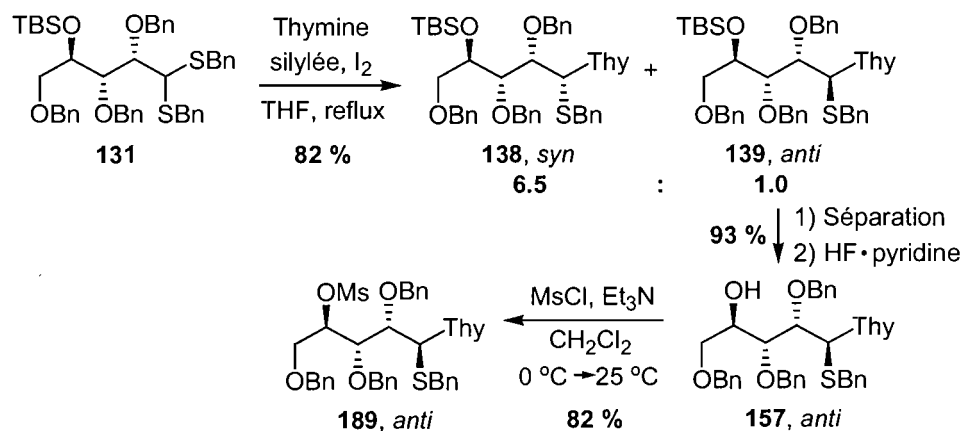
^b Conditions: thymine silylée (2.0 équiv.), I₂ (2 équiv.), THF, 25 °C.

^c Résultat obtenu par Daniel Chapdelaine.

Dans chacune des séries, les thioaminals *syn* et *anti* ont pu être séparés et caractérisés, à l'exception du thioaminal minoritaire *anti* **189** en série D-arabinose. Dans ce cas, nous avons été contraints d'effectuer le couplage du dithioacétal C4'-silylé **131** en le portant à reflux, conduisant à un rapport plus faible de 6.5:1.0 (*syn:anti*) et l'isolement d'un maximum de thioaminal *anti* **139** (Schéma 52). La déprotection du TBS en C4' suivi d'une méssylation à cette position ont fourni une

quantité suffisante du produit cible pour l'étude de sa cyclisation. Enfin, il fut aussi nécessaire d'employer une stratégie identique afin de préparer des quantités appréciables des thioaminals **191** et **195** (1,2-*anti*).

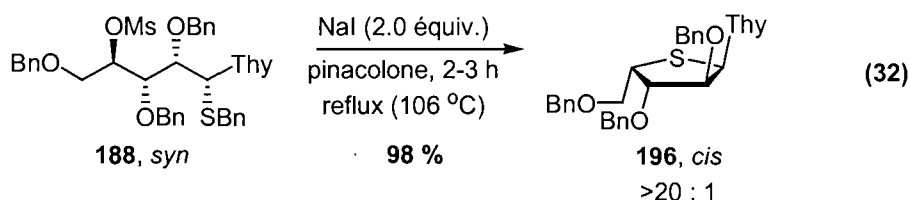
Schéma 52. Préparation du thioaminal 1,2-*anti* **189** en série D-arabinose



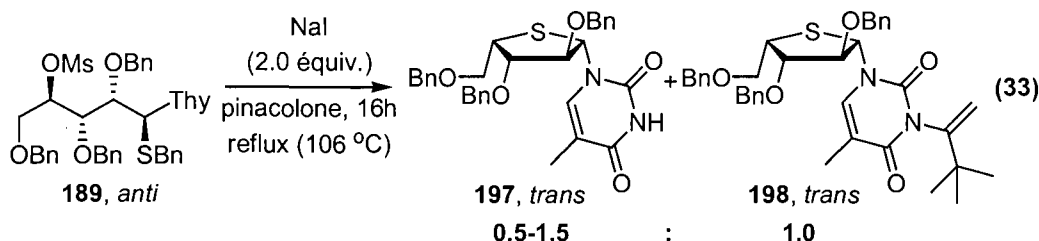
10.4.2. Cyclisation C1'-C4' des thioaminals *S*-benzyle

10.4.2.1. D-arabinose → L-xylose

L'investigation de la cyclisation C1'-C4' constituait le prochain objectif de notre étude. Le Dr Daniel Chapdelaine²⁰⁷ a développé des conditions réactionnelles très efficaces afin de promouvoir le déplacement intramoléculaire de mésylates secondaires dans la pinacolone. Par exemple, la cyclisation du thioaminal 1,2-*syn* **188**, issu de la série D-arabinose, conduit exclusivement à la formation du 4'-thionucléoside 1,2-*cis* avec un rendement excellent de 98 % (Équation 32). Bien entendu, cette réaction requiert une température plus élevée que les cyclisations de mésylates primaires, d'où l'utilisation de la pinacolone dont le point d'ébullition s'élève à 106 °C. Rappelons que l'iodure de sodium est nécessaire dans ce processus afin d'assurer la débenzylation.



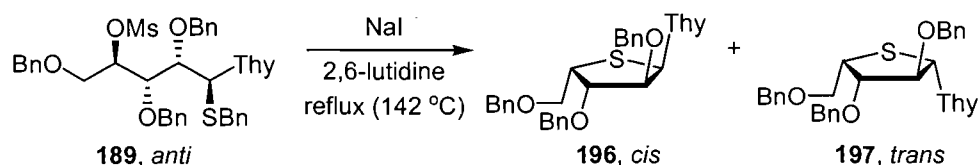
Par ailleurs, la cyclisation du thioaminal *anti* **189** s'est av\u00e9r\u00e9e beaucoup plus lente dans les m\u00eames conditions r\u00e9actionnelles. En effet, alors que la cyclisation de **188** ne requiert que quelques heures (2-3h), un temps de r\u00e9action de 16 heures est n\u00e9cessaire afin d'assurer une conversion compl\u00e8te du compos\u00e9 **189**. Malheureusement, au terme de cette r\u00e9action, la formation d'une quantit\u00e9 substantielle et variable d'un produit secondaire (30 % \u00e0 50 %) est constat\u00e9e et compromet ainsi le rendement isol\u00e9 du thionucl\u00e9oside (\u00c9quation 33). Les signaux observ\u00e9s en infrarouge, en RMN ^1H et en RMN ^{13}C sugg\u00e8rent fortement que la structure du compos\u00e9 inconnu correspond \u00e0 **198**. Lorsque le thionucl\u00e9oside attendu **197** est de nouveau port\u00e9 \u00e0 reflux dans la pinacolone, la formation de **198** est observ\u00e9e, sugg\u00e9rant que ce produit secondaire origine de la condensation de la base nucl\u00e9ique du produit final avec la pinacolone. En effet, le lien NH, normalement tr\u00e8s visible en infrarouge ainsi qu'en RMN ^1H , est vraisemblablement absent. D'autre part, un signal intense int\u00e9grant pour neuf protons \u00e0 1.29 ppm, typique d'un *tert*-butyle, supporte cette hypoth\u00e8se. Malheureusement, la d\u00e9tection de l'ion mol\u00e9culaire en spectrom\u00e9trie de masse a \u00e9chou\u00e9 et semble indiquer une masse de 16g/mole sup\u00e9rieure \u00e0 la valeur attendue. En conclusion, il est impossible de confirmer hors de tout doute la structure du compos\u00e9 **198**, qui devra faire l'objet d'examen plus pouss\u00e9s afin d'\u00e9lucider sa structure.



\u00c9tant donn\u00e9 le manque de r\u00e9activit\u00e9 du substrat **189** dans la pinacolone et la formation inattendue du produit secondaire, nous avons consid\u00e9r\u00e9 d'autres solvants

plus inertes possédant un point d'ébullition plus élevé comme la 2,6-lutidine (Tableau 38). Cependant, le nombre d'équivalents de NaI dans le milieu réactionnel semblait avoir une incidence sur la stéréosélectivité du processus, ce qui n'était pas le cas avec la pinacolone. En effet, une légère érosion de l'information stéréochimique en C1' du thioaminal est observée lorsque la cyclisation est effectuée avec 1.1 équivalent de NaI, un rapport de 15:1 en faveur du thionucléoside *trans* étant obtenu (entrée 1). Heureusement, nous avons remarqué que cette situation peut être corrigée en augmentant le nombre d'équivalents d'iodure de sodium. Ainsi, l'ajout de deux équivalents de ce réactif conduit à la formation exclusive du thionucléoside 1,2-*trans* dans un rendement quantitatif (entrée 2).

Tableau 38. Cyclisation C1'-C4' du thioaminal *anti* **189** (D-arabino → L-xylo)



Entrée	NaI (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>
1	1.1	50 ^b	1:15
2	2.0	100	1:>20

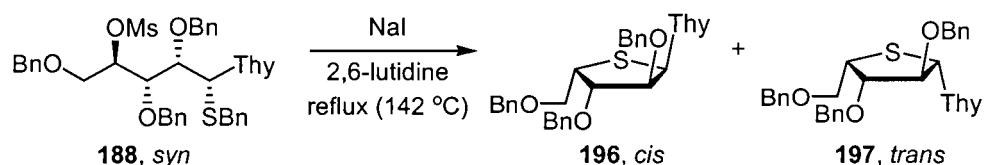
^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Présence de produits inconnus.

Nous nous sommes alors demandés si la sélectivité du processus de cyclisation C1'-C4' était systématiquement affectée par le nombre d'équivalents de NaI avec ces conditions réactionnelles ou s'il ne s'agissait que d'un cas isolé. Le thioaminal 2,3-*syn* **188**, qui devait conduire à un produit stériquement plus encombré, a donc été soumis aux mêmes conditions en prenant soin de moduler le nombre d'équivalents de NaI. Or, nous avons été très surpris de constater à quel point la sélectivité observée est dépendante de cette variable avec ce substrat (Tableau 39). En effet, le thionucléoside 1,2-*cis* est faiblement majoritaire avec 1.1 équivalent, un rapport de 3:1 étant observé (entrée 1). L'ajout d'un très large excès de NaI (15 équiv., entrée 5) s'avère nécessaire afin d'assurer la rétention complète de la

stéréochimie du thioaminal de départ, illustrant la différence marquée du comportement des substrats **188** et **189**.

Tableau 39. Cyclisation C1'-C4' du thioaminal *syn* **188** (D-arabino → L-xylo)



Entrée	NaI (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>
1	1.1	20 ^b	3:1
2	2.0	77 ^b	5:1
3	5	84 ^b	8:1
4	10	82 ^b	11:1
5	15	98	>20:1

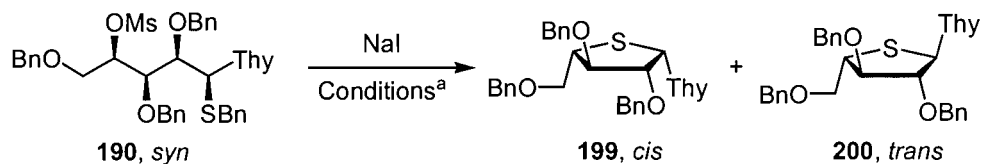
^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Présence de produits inconnus.

10.4.2.2. D-xylose → L-arabinose

L'étude de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals **190** et **191**, issus du D-xylose, a ensuite été réalisée. Le substrat *syn* **190** a démontré une très bonne réactivité dans la pinacolone, où un excellent rendement de 98 % du thionucléoside *cis* **199** est obtenu avec un contrôle parfait de la stéréochimie (Tableau 40, entrée 1).

Malgré ce résultat excellent, nous avons aussi conduit des expériences dans la 2,6-lutidine afin d'obtenir de précieuses informations qui nous permettraient peut-être de mieux comprendre le mécanisme de la cyclisation ainsi que les facteurs qui influencent les diastéréosélectivités observées. Nous avons alors constaté qu'un faible rapport de 7:1 favorise le produit *cis* lorsque 2 équivalents de NaI sont employés (Tableau 40, entrée 2). Ce rapport progresse à 11:1 avec 5 équivalents (entrée 3) pour ensuite s'établir au-delà de la limite de détection en RMN ¹H (>20 :1) avec un large excès de 10 équivalents (entrée 4).

Tableau 40. Cyclisation C1'-C4' du thioaminal *syn* **190** (D-xylo → L-arabino)

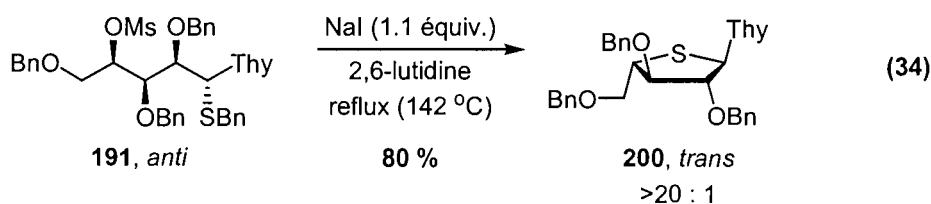
Entrée	Conditions ^a	NaI (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^b 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>
1	A	2.0	98 ^c	>20:1
2	B	2.0	88	7:1
3	B	5	98	11:1
4	B	10	91	>20:1

^a Conditions: **A**: pinacolone, reflux (106 °C). **B**: 2,6-lutidine, reflux (142 °C).

^b Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^c Résultat obtenu par Daniel Chapdelaine.

Le thioaminal *anti* **191**, quant à lui, a nécessité l'emploi de la 2,6-lutidine afin de promouvoir une conversion complète et propre en thionucléoside, la réactivité étant très faible dans la pinacolone. Cependant, nous avons été surpris de constater que l'emploi d'une faible quantité de NaI (1.1 équivalent) dans la 2,6-lutidine s'est avérée suffisante pour assurer le maintien de l'intégrité du centre stéréogénique en C1' du thioaminal de départ. Dans ces conditions, le L-4'-thioarabino nucléoside *trans* **200** est obtenu exclusivement avec un rendement de 80 % (Équation 34).

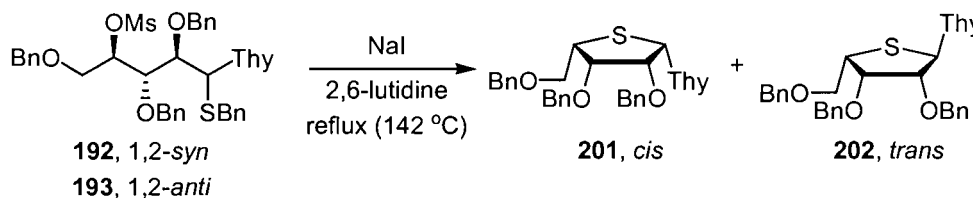


10.4.2.3. D-ribose → L-lyxose

La cyclisation des thioaminals **192** et **193**, issus du D-ribose, ont tous deux nécessité l'emploi de la 2,6-lutidine afin de produire les thionucléosides avec des rendements acceptables. Cependant, contrairement aux observations des séries précédentes, la cyclisation C1'-C4' des deux diastéréoisomères a requis l'emploi du même nombre d'équivalents d'iodure de sodium (5 équiv.) pour éviter l'érosion de

l'information stéréochimique en position anomérique (Tableau 41, entrées 2 et 4). Dans ces conditions, **192** (1,2-*syn*) et **193** (1,2-*anti*) conduisent respectivement aux 4'-thionucléosides **201** (1,2-*cis*) et **202** (1,2-*trans*) avec des rendements quantitatifs.

Tableau 41. Cyclisation C1'-C4' des thioaminals 1,2-*syn* **192** et 1,2-*anti* **193** (D-ribo → L-lyxo)

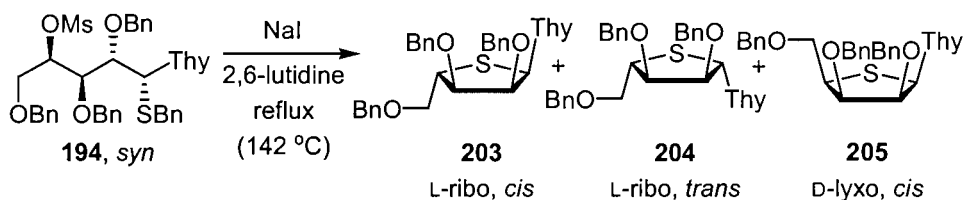


Entrée	Substrat	NaI (équiv.)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>
1	192	2	75	8:1
2	192	5	100	>20:1
3	193	2	87	1:8
4	193	5	100	1:>20

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

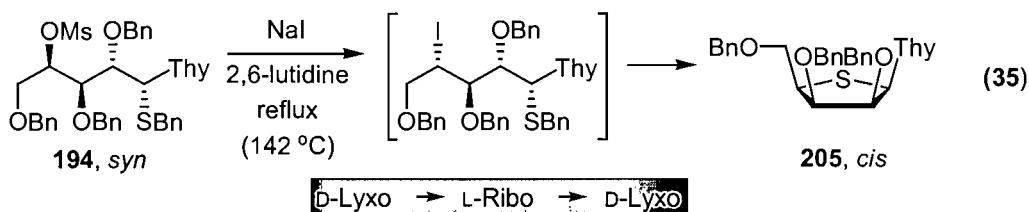
10.4.2.4. D-lyxose → L-ribose

L'étude de la cyclisation des thioaminals en série D-lyxose a mené à des observations très particulières. En effet, la cyclisation C1'-C4' du thioaminal 1,2-*syn* **194** dans la 2,6-lutidine a conduit à la formation de trois produits différents (Tableau 42). En plus des 4'-thionucléosides anticipés **203** et **204** en série L-ribose, une faible proportion du β-D-4'-thiolyxo nucléoside **205** a été observée. Ce dernier produit originerait probablement d'une double inversion en position C4', la première d'entre elles étant causée par le déplacement intermoléculaire du mésylate par un iodure (Équation 35). La cyclisation C1'-C4' de cet intermédiaire expliquerait enfin la deuxième inversion menant à ce produit inattendu. Ainsi, l'emploi de 2 équivalents de NaI conduit à un rapport de 16:1:3 des produits **203**, **204** et **205**, respectivement (Tableau 42, entrée 1).

Tableau 42. Cyclisation C1'-C4' du thioaminal *syn* **194** (D-lyxo → L-ribo)

Entrée	NaI (équiv.)	Rapport ^a 203 : 204 : 205
1	2	16 : 1 : 3
2	5	20 : 1 : 14

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.



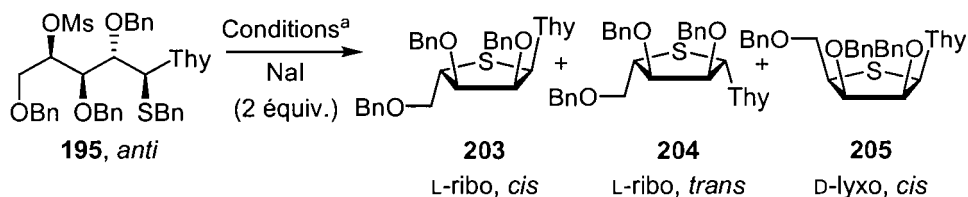
Il est important de mentionner que le thioaminal **194** est très peu réactif dans la pinacolone et que même l'emploi de la 2,6-lutidine a donné lieu à une conversion très lente du substrat. Ceci expliquerait pourquoi le déplacement intermoléculaire du mésylate par l'iodure devient une voie réactionnelle compétitive avec le processus de cyclisation.

Bien entendu, l'augmentation du nombre d'équivalents de NaI à 5 équivalents dans cette réaction (Tableau 42, entrée 2) améliore le rapport *cis:trans* des produits **203** et **204** (>20:1), tel qu'observé précédemment, mais empire le problème de la double inversion. Bref, la cyclisation C1'-C4' du thioaminal **194** constitue le seul cas problématique dans la série des D-pentoses où nous n'avons pas été en mesure de trouver les conditions expérimentales adéquates afin de conduire au thionucléoside **203** avec un parfait contrôle de la stéréochimie.

Par ailleurs, la cyclisation du thioaminal 1,2-*anti* **195** dans la pinacolone mène exclusivement à la formation du thionucléoside 1,2-*trans* avec un excellent rendement de 98 % (Tableau 43, entrée 1).²⁰⁷ Enfin, la réalisation de cette réaction

dans la 2,6-lutidine avec deux équivalents de NaI a aussi résulté en l'observation de trois produits, soit les composés anticipés **203** et **204** (1:18) et une faible proportion du produit de double inversion (entrée 2).

Tableau 43. Cyclisation C1'-C4' du thioaminal *anti* **195** (D-lyxo → L-ribo)



Entrée	Conditions ^a	Rendement	Rapport ^b
		(%)	203 : 204 : 205
1	A	98 ^c	1 : >20 : 0
2	B	N.D.	1 : 18 : 0.8

^a Conditions: **A**: pinacolone, reflux (106 °C). **B**: 2,6-lutidine, reflux (142 °C).

^b Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^c Résultat obtenu par Daniel Chapdelaine.

10.4.2.5. Considérations mécanistiques

L'étude de la cyclisation C1'-C4' en série D-pentose a démontré qu'il s'agit d'un processus généralement efficace, mais où chacun des substrats est susceptible de réagir différemment.

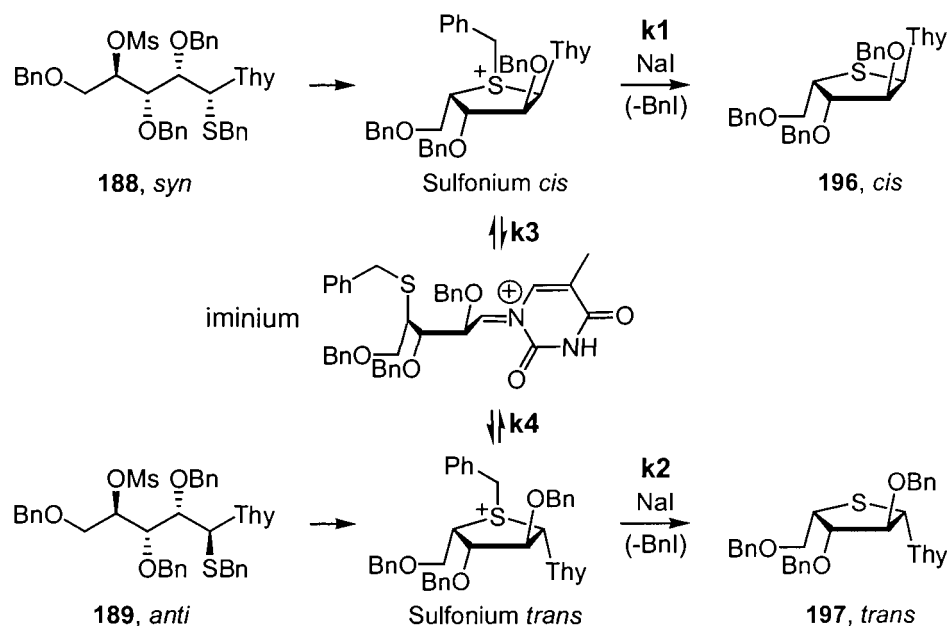
D'un point de vue cinétique, bien que des expériences de compétition n'aient pas été effectuées, certains thioaminals cyclisent convenablement dans la pinacolone alors que d'autres requièrent la 2,6-lutidine. Cependant, nos observations ne nous permettent pas d'établir une tendance claire pouvant mener à l'identification des facteurs qui gouvernent la réactivité de ces substrats.

Par ailleurs, du point de vue de la sélectivité, certaines généralités ont suscité un questionnement et une analyse plus détaillée du mécanisme du processus de cyclisation. Par exemple, d'où vient l'érosion de sélectivité observée au niveau du carbone anomérique lorsque la réaction est conduite dans la 2,6-lutidine ? Pourquoi le nombre d'équivalents d'iodure de sodium exerce-t-il une influence sur les rapports

obtenus et comment expliquer la hausse de sélectivité avec l'emploi d'une plus grande quantité de ce réactif ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons dressé le portrait des voies réactionnelles pouvant entrer en compétition lors du processus de cyclisation au Schéma 53. Ainsi, le déplacement intramoléculaire C1'-C4' du substrat 1,2-*syn* **188** devrait conduire au sulfonium 1,2-*cis*. Normalement, cet intermédiaire devrait subir une débenzylation par un iodure, pour mener au 4'-thionucléoside 1,2-*cis* **196**. Cependant, le sulfonium *cis* pourrait aussi s'engager dans une voie alternative où l'ouverture du cycle serait causée par la participation des électrons de l'atome d'azote du lien *N*-glycosidique. Bien entendu, cette étape qui conduirait à l'iminium expliquerait la perte de l'information stéréochimique du thioaminal de départ. En effet, cet intermédiaire de haute énergie pourrait alors cycliser pour mener au sulfonium *trans*, lui-même à l'origine du thionucléoside 1,2-*trans* suivant sa débenzylation par un iodure.

Deux voies réactionnelles entreraient donc en compétition à partir du sulfonium *cis*, soit la déalkylation, avec une constante de vitesse k_1 , et l'ouverture de cycle, avec une constante k_3 . Évidemment, l'ouverture de cycle est un processus unimoléculaire qui ne dépend que de k_3 et de la concentration de sulfonium ($v_{\text{ouverture}} \cong k_3 \cdot [\text{sulfonium}]$). À l'opposé, la débenzylation est une réaction bimoléculaire dont la vitesse dépend de k_1 , de la concentration du sulfonium et de la concentration de l'agent déalkylant ($v_{\text{débenzylation}} \cong k_1 \cdot [\text{sulfonium}] \cdot [\text{NaI}]$). Par conséquent, l'augmentation du nombre d'équivalents d'iodure de sodium favorisera une débenzylation plus rapide au détriment de l'ouverture du cycle, contribuant au maintien de l'information chirale. Les nombreux cas étudiés en série D-pentoses appuient fortement cette hypothèse.

Schéma 53. Voies réactionnelles compétitives de la cyclisation C1'-C4'

Enfin, nous avons remarqué que l'érosion de sélectivité de la cyclisation dans la 2,6-lutidine affecte plus sévèrement les thioaminals 1,2-*syn* que les thioaminals 1,2-*anti*. Autrement dit, le nombre d'équivalents de NaI requis afin d'assurer le maintien complet de l'information stéréochimique en C1' est plus élevé pour les réactions impliquant les thioaminals 1,2-*syn*. Cette différence est très marquée dans les séries D-arabino et D-xylo, où une quantité de NaI supérieure à 9 équivalents doit être employée avec les substrats 1,2-*syn* (Tableau 44, c.f. entrées 1-2 et entrées 3-4). Ces observations peuvent être rationalisées par la stabilité relative des sulfoniures *cis* et *trans*, qui diffèrent au niveau de l'interaction stérique entre la base et le benzyloxy en C2'. Bien entendu, cette interaction serait plus importante au niveau de l'intermédiaire 1,2-*cis*, ce qui expliquerait que sa vitesse d'ouverture soit en moyenne plus élevée que celle de l'intermédiaire 1,2-*trans* ($k_3 > k_4$).

Les entrées 5 et 6 du Tableau 44 indiquent toutefois que d'autres facteurs pourraient influencer les vitesses relatives d'ouverture de cycle et de déalkylation. Effectivement, en série D-ribose, aucune différence au niveau du nombre d'équivalents optimal de NaI n'est notée pour la cyclisation des thioaminals *syn* et *anti*. Ces résultats démontrent que la stéréochimie de tous les centres stéréogéniques

peut influencer la voie réactionnelle empruntée. Cependant, nous ne sommes pas en mesure de comprendre leur influence individuelle. Ceci nécessiterait l'examen de chacun des substituants du substrat, une tâche qui pourrait être accomplie ultérieurement.

Tableau 44. Équivalents de NaI nécessaire au maintien de l'intégrité chirale en C1'

Entrée	Série	Substrat	Produit	NaI (équiv.)
1	D-arabino → L-xylo	188 , <i>syn</i>	196 , <i>cis</i>	15
2		189 , <i>anti</i>	197 , <i>trans</i>	2
3	D-xylo → L-arabino	190 , <i>syn</i>	199 , <i>cis</i>	10
4		191 , <i>anti</i>	200 , <i>trans</i>	1.1
5	D-ribo → L-lyxo	192 , <i>syn</i>	201 , <i>cis</i>	5
6		193 , <i>anti</i>	202 , <i>trans</i>	5

10.4.3. Problèmes et solutions associés à la déalkylation

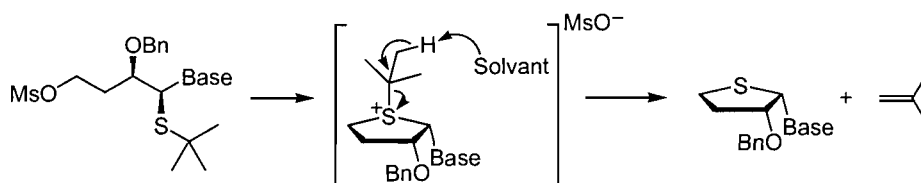
L'emploi de l'iodure de sodium en tant qu'agent déalkylant a mené au développement de conditions réactionnelles très efficaces permettant le maintien de l'information stéréochimique en C1' pour tous les thioaminals en série D-pentoses. Cependant, l'utilisation d'un large excès de ce réactif s'est avérée nécessaire dans certains cas et ceci peut constituer un inconvénient important d'un point de vue pratique.

D'autre part, nous avons constaté que la présence d'iodure était responsable de l'apparition du produit de double inversion en série D-lyxose (Tableau 42, page 144), un problème particulièrement apparent avec l'emploi d'un large excès de ce réactif (entrée 2).

Pour ces raisons, nous avons eu l'idée d'évaluer la cyclisation d'un thioaminal *S-tert*-butyle, en posant l'hypothèse que la déalkylation par une base et idéalement un solvant comme la 2,6-lutidine résulterait en une augmentation très

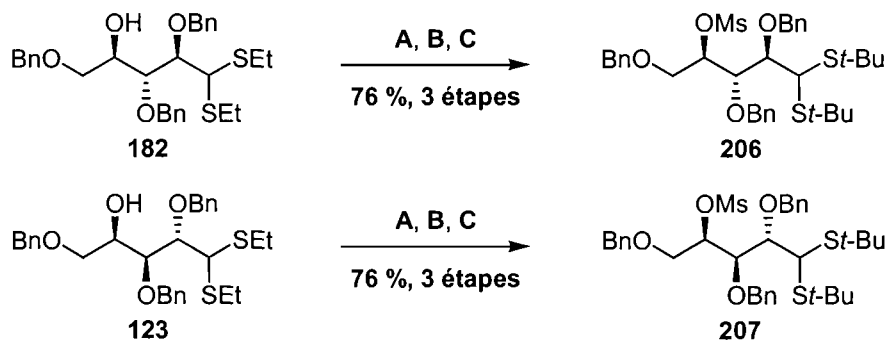
nette de la vitesse de cette étape (Schéma 54). De plus, l'absence d'un nucléophile externe dans le milieu réactionnel préviendrait le déplacement intermoléculaire du mésylate à l'origine du produit de double inversion.

Schéma 54. Cyclisation C1'-C4' d'un thioaminal *S-tert*-butyle



Nous avons d'abord synthétisé les di-*tert*-butyl dithioacétals C4'-mésylés **206** et **207** issus respectivement du D-ribose et du D-lyxose (Schéma 55). Leur préparation implique une séquence en trois étapes à partir des diéthylthioacétals C4'-hydroxylés **182** et **123**, qui sont d'abord mésylés. La conversion des dithioacétals en aldéhyde, suivi d'une thioacétalisation avec le *tert*-butylthiol, fournit les composés cibles avec un rendement de 76 % sur trois étapes.

Schéma 55. Préparation des di-*tert*-butyl dithioacétals C4'-mésylés **206** et **207**

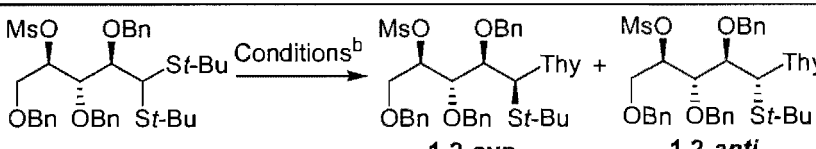
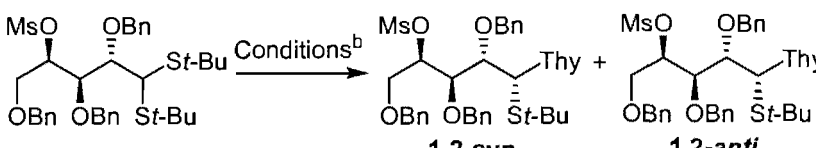


Conditions: **A:** MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -40 °C. **B:** HgCl₂, CaCO₃, MeCN/H₂O (9/1), 25 °C.
C: *t*-BuSH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -40 °C.

Curieusement, le couplage du dithioacétal 1,2-*anti* **206** en série D-ribose avec la thymine silylée (Tableau 45, entrée 1) conduit à un excellent rapport en faveur du thioaminal 1,2-*syn* **208** (>20:1), ce qui contraste fortement avec les faibles sélectivités obtenues à partir d'autres dithioacétals en série D-ribose. En effet, des rapports ne dépassant pas 4:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) avaient été obtenus avec les substrats **185**

(Tableau 37, entrée 3, page 137), **133**, **120** et **132** (Tableau 32, entrées 5-7, page 116). Afin de s'assurer de la sélectivité de la réaction à l'entrée 1 du Tableau 45, le diastéréoisomère 1,2-*anti* **209** a été isolé par méthylation du composé **163** (voir Schéma 68, Chapitre 14 et partie expérimentale).

Tableau 45. Couplage des dithioacétals C4'-méthylés **206** et **207**

Entrée	Série	(Substrat)	Rendement (%)	Rapport ^a	
				1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)	
1	D-ribo	206	87		>20:1 (208:209)
2	D-lyxo	207	90		18:1 (210:211)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Conditions: thymine silylée (2.0 équiv.), I₂ (2 équiv.), THF, 25 °C.

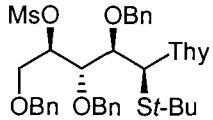
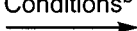
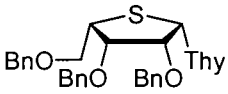
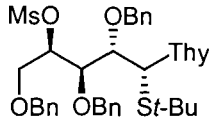

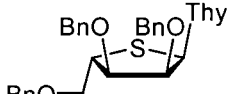
À l'heure actuelle, nous ne comprenons pas pourquoi le substrat **206** procure de si bons rapports, surtout en considérant que ce dernier ne diffère des substrats **185** et **132** qu'au niveau du dithioacétal et du groupement en C4', respectivement. Ainsi, il semble que la combinaison du méthylate en C4' et des *tert*-butyles au niveau du dithioacétal soit requise afin d'assurer l'excellente sélectivité. Mais peu importe, ce résultat inattendu était très satisfaisant car il apportait une amélioration majeure de l'induction pour le couplage en série D-ribose.

D'autre part, le couplage du di-*tert*-butyldithioacétal **207** en série D-lyxose a aussi contribué à faire grimper le rapport *syn:anti* à 18:1 (Tableau 45, entrée 2), le dibenzylidithioacétal C4' méthylé **128** ayant été préalablement à l'origine d'une sélectivité de 13:1 (Tableau 37, entrée 4, page 137). Enfin, notons que les rendements sont aussi très élevés pour les deux cas rapportés au Tableau 45.

La cyclisation C1'-C4' des thioaminals majoritaires 1,2-*syn* **208** et **210** a ensuite été testée en les portant tout simplement à reflux dans la 2,6-lutidine (Tableau 46). Les deux substrats cyclisent très efficacement pour conduire aux 4'-thionucléosides 1,2-*cis* **201** (entrée 1) et **203** (entrée 2) avec de très bons rendements. Du point de vue de la sélectivité, aucune érosion de l'information stéréochimique n'est notée en série D-ribose (entrée 1), ce qui contraste avec la cyclisation du thioaminal *S*-benzylé **192**, où le thionucléoside 1,2-*trans* était observé avec moins de 5 équivalents de NaI dans le milieu réactionnel (Tableau 41, entrées 1-2, page 143). Ce résultat suggère que la déalkylation du *tert*-butyle de l'intermédiaire sulfonium est effectivement plus rapide dans ces conditions, comme nous l'avions prévu.

Par ailleurs, étant donné l'absence de nucléophile externe, le produit de double inversion qui contaminait le mélange de produits finaux en série D-lyxo (Tableau 42, page 144) est maintenant chose du passé (Tableau 46, entrée 2). Bref, ce nouveau protocole expérimental, exploitant la déalkylation d'un *S*-*tert*-butyle par le solvant, constitue une solution très efficace aux problèmes causés par la débenzylation qui requiert l'emploi d'un nucléophile externe.

Tableau 46. Cyclisation C1'-C4' des thioaminals *St*-Bu 1,2-*syn* **208** et **210**

Entrée	Série	(Substrat)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i>
1	D-ribo → L-lyxo	 <chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1S[C@@H](C(C)(C)C)[C@H](OC1=CC=CC=C1)[C@H](OC1=CC=CC=C1)[C@H](OC1=CC=CC=C1)CO</chem> 208	Conditions ^b 	 201, cis >20:1
2	D-lyxo → L-ribo	 <chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1S[C@@H](C(C)(C)C)[C@H](OC1=CC=CC=C1)[C@H](OC1=CC=CC=C1)CO</chem> 210	Conditions ^b 	 203, cis >20:1

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Conditions: 2,6-lutidine, reflux (145 °C)

10.5. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons fait la démonstration qu'une approche acyclique constitue une alternative très efficace pour la synthèse de 4'-thionucléosides 1,2-*cis*. Dans un premier temps, nous avons démontré que la réaction de couplage de la thymine silylée sur les dithioacétals C4'-mésylés en présence d'iode conduit à la formation des thioaminals correspondants avec d'excellentes sélectivités, et ce même avec les substrats 2,3-*anti* en séries D-ribose et D-lyxose. Les meilleurs résultats de la réaction de couplage sont rapportés au Tableau 47, où nous pouvons constater que les rapports favorisent les produits 1,2-*syn* avec une induction minimale de 12:1.

Tableau 47. Les meilleurs résultats du couplage

Entrée	Série	Dithioacétal (SR)	Rendement (%)	Rapport ^a 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)
1	D-arabino	184 (SBn)	52	14:1 (188:189)
2	D-xylo	186 (SBn)	64	12:1 (190:191)
3	D-ribo	206 (St-Bu)	87	>20:1 (208:209)
4	D-lyxo	207 (St-Bu)	90	18:1 (210:211)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

Nous avons ensuite démontré que tous les thioaminals *S*-benzylés issus de chacune des séries D-pentoses peuvent cycliser en présence de NaI avec inversion de configuration en C4' et rétention complète de configuration en position anomérique. Cependant, certains substrats moins réactifs nécessitent l'emploi d'un large excès de NaI dans la 2,6-lutidine afin de prévenir l'érosion de la stéréochimie en C1'. D'autre part, la cyclisation des thioaminals en série D-lyxose a mené à la production de produits de double inversion en C4'. Ces deux problèmes, associés à la présence de l'iodure de sodium dans le milieu réactionnel, ont pu être solutionnés avec l'emploi de thioaminals *S*-*tert*-butyles, pour lesquels la déalkylation du sulfonium s'effectue sous l'action du solvant lui-même, en l'occurrence la 2,6-lutidine.

Notons que l'emploi du di-*tert*-butyldithioacétal en série D-ribose a aussi conduit à une amélioration majeure de la sélectivité observée dans la réaction de couplage, permettant de maximiser le rendement isolé du thionucléoside 1,2-*cis* en série L-lyxose au terme de la séquence des deux étapes.

Les résultats optimisés de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals 1,2-*syn* sont rapportés au Tableau 48. Dans tous les cas, le rendement s'établit au-delà de la barre des 90 %, indiquant la remarquable efficacité de ce processus.

Tableau 48. Résultats optimisés de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals 1,2-*syn*

Entrée	Série	Thioaminal (SR)	Rendement (%)	Produit 1,2- <i>cis</i>
1	D-arabino → L-xylo	188 (SBn) ^a	98	196
2	D-xylo → L-arabino	190 (SBn) ^a	98	199
3	D-ribo → L-lyxo	208 (St-Bu) ^b	96	201
4	D-lyxo → L-ribo	210 (St-Bu) ^b	93	203

^a Conditions: Nal (2 équiv.), pinacolone, reflux.

^b Conditions: 2,6-lutidine, reflux.

Bref, la séquence réactionnelle impliquant le couplage de dithioacétals C4'-mésylés et la cyclisation C1'-C4' des thioaminals résultants représente, à notre connaissance, la première voie de synthèse stéréosélective efficace de thionucléosides 1,2-*cis*. Cette nouvelle approche représente donc une avancée majeure dans ce domaine de recherche où les moyens d'accéder aux analogues les plus actifs sur le plan biologique manquaient jusqu'à maintenant.

Chapitre 11.

Synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides comportant la cytosine

11.1. Introduction

Les résultats très positifs des modes de cyclisation C4'-C1' (Chapitre 9) et C1'-C4' (Chapitre 10), obtenus lors de réactions impliquant des thioaminals comportant la thymine, nous ont motivé à pousser nos investigations plus loin en portant cette fois une attention particulière à la base. En effet, en plus de développer une méthode tolérante aux variations de la stéréochimie des substrats, nous avons comme objectif de généraliser ces deux approches en démontrant leur polyvalence au niveau de l'introduction des bases nucléiques. La cytosine a été sélectionnée en premier lieu afin de compléter le portrait des bases de type pyrimidine.

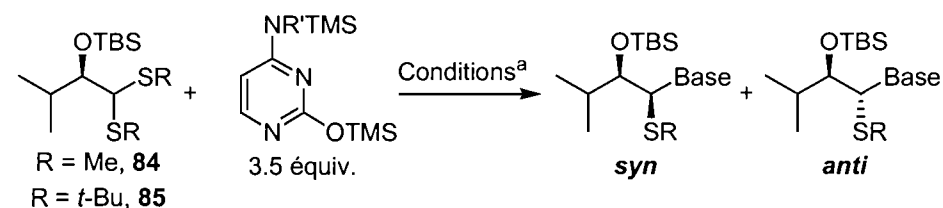
11.2. Couplage

11.2.1. Modèle simple

Le couplage de la cytosine a d'abord été testé sur notre modèle simple **84** où la chaîne latérale est un *iso*-propyle (rappelons que les produits chiraux dans cette série sont racémiques). Marc Gagnon avait déjà rapporté le couplage de la cytosine silylée sur ce substrat en l'activant par le sel de sulfonium (Tableau 49, entrée 1).¹⁵¹ Un rendement de 66 % et un rapport de 16:1 en faveur du produit *syn* avaient alors été obtenus. Le protocole expérimental exploitant l'iode a ensuite été évalué avec la cytosine silylée (entrée 3) et a conduit aux mêmes produits avec un résultat très semblable. Par ailleurs, la *N*⁴-acétylcytosine silylée a démontré une réactivité supérieure dans les mêmes conditions. En effet, la réaction employant cette base est complète après 4 heures et donne un rendement légèrement supérieur, alors qu'une conversion partielle de 70 % est observée avec la cytosine après 60 heures (c.f. entrées 2 et 3). Il nous est difficile pour l'instant d'expliquer cette différence de réactivité. Cependant, comme nous l'avons vu au Chapitre 8 (Tableau 24, page 98),

cette situation peut être corrigée en tirant profit du di-*tert*-butyl dithioacétal **85**, qui mène à une conversion complète après un temps de réaction identique avec un rendement de 85 % (entrée 4).

Tableau 49. Introduction de la cytosine sur le modèle simple



Entrée	R	R'	Conditions ^a	Temps (h)	Conversion (%)	Rend. (%)	Rapport ^b <i>syn:anti</i> (Produits)
1	Me	H	A	N.D.	N.D.	66 ^c	16:1 (212:213)
2	Me	Ac	B	4	100	80	8:1 (214:215)
3	Me	H	B	60	70	69	12:1 (212:213)
4	<i>t</i> -Bu	H	B	60	100	85	15:1 (216:217)

^a Conditions: **A**: MeSSMe₂BF₄, MeCN, -20 °C → 0 °C. **B**: I₂, THF, 25 °C.

^b Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^c Résultat de Marc Gagnon.

11.2.2. D-ribose

Nous avons sélectionné les dithioacétals di-*tert*-butyles **132** et **206** pour mener notre étude avec la cytosine. D'une part, le choix du groupe thiyle *tert*-butyle apparaissait évident du point de vue de la réactivité. D'autre part, à la lumière des résultats du couplage dans les Chapitres 9 et 10, les substrats issus du D-ribose étaient très susceptibles de conduire aux thioaminals avec de mauvaises sélectivités. Ainsi, ce choix avait pour but de faciliter l'isolation du thioaminal minoritaire afin d'en évaluer son comportement dans les deux modes de cyclisation. Le choix de ce D-pentose procurait aussi l'avantage de conduire au thioaminal 1,2-*syn* précurseur du 4'-thionucléoside 1,2-*cis* en série L-lyxose (*cis,cis,cis*), considéré comme étant le plus difficile à synthétiser.

Comme prévu, le couplage des substrats **132** et **206** avec la cytosine silylée (Tableau 50, entrées 2 et 3) ou la *N*⁴-acétylcytosine silylée (entrée 1) conduit à un

faible rapport des thioaminals en faveur du composé 1,2-*syn*. Encore une fois, la réaction avec la cytosine acétylée est plus rapide que la même réaction avec la cytosine, un niveau de conversion identique ayant été atteint avec des temps respectifs de 5 heures et 60 heures respectivement (c.f. entrée 1 et 2). Malheureusement, dans le cas de la base acétylée, une décomposition des produits attendus a été observée graduellement au-delà d'un temps réactionnel de 5 heures. Bien que la conversion soit incomplète pour chacune de ces réactions, le rendement isolé est très acceptable, variant entre 70 % et 85 %. Enfin, soulignons le très bon rendement de la réaction de couplage du substrat C4' mésylé **206** (entrée 3) qui conduit directement aux précurseurs de la cyclisation C1'-C4'.

Tableau 50. Couplage des dithioacétals **132** et **206** avec la cytosine

Entrée	Base silylée	(Substrat)	Conv./Rend. (%)	Rapport ^a 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)
1	Cytosine N ⁴ Ac	 132	Conditions ^b 75 ^c / 70	 4:1 (218:219)
2	Cytosine	 132	Conditions ^b 75 ^d / 73	 3:1 (220:221)
3	Cytosine	 206	Conditions ^b 85 ^c / 85	 3:1 (222:223)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Conditions: base silylée (3.5 équiv.), I₂ (2 équiv.), THF, 25 °C.

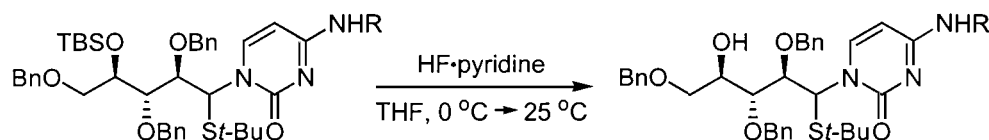
^c Conversion après 60 heures.

^d Conversion après 5 heures.

11.3. Cyclisation C4'-C1'

Après la séparation des diastéréoisomères, les adduits de couplage silylés ont été traités avec HF·pyridine afin d'assurer la déprotection du TBS en C4' (Tableau 51).

Tableau 51. Déprotection des thioaminals en C4'



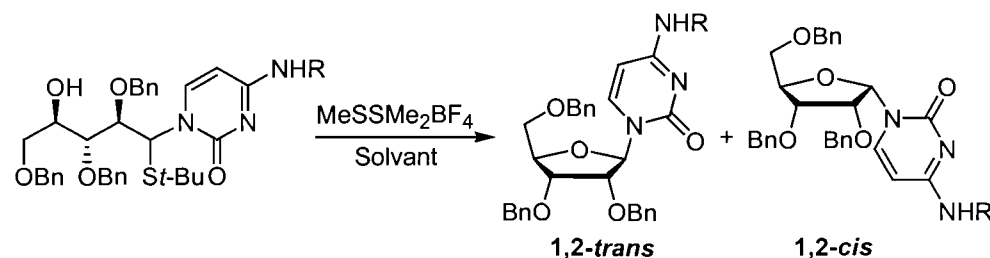
Entrée	Substrat		Produit	Rendement (%)
	(stéréochimie C1'-C2')	R		
1	218 (<i>syn</i>)	Ac	224	93
2	219 (<i>anti</i>)	Ac	225	73
3	220 (<i>syn</i>)	H	226	98
4	221 (<i>anti</i>)	H	227	78

Puis, l'investigation de la cyclisation C4'-C1' a été réalisée en activant le sulfide des thioaminals avec le sel de sulfonium MeSSMe₂BF₄, qui s'était avéré très efficace lors de l'étude de la cyclisation de substrats comportant la thymine. Cependant, nous avons été surpris de constater que les conditions réactionnelles développées précédemment étaient beaucoup moins efficaces que prévu. En effet, la cyclisation des thioaminals **224** ou **225** dans le THF avec le sel de sulfonium ne mène qu'à une conversion partielle et variable des substrats après 24 heures (Tableau 52, entrée 1). Malheureusement, l'ajout d'un excès du sel de sulfonium conduit à la décomposition des produits ou du substrat sur une période prolongée (48h). Une observation semblable a pu être réalisée avec le substrat 1,2-*syn* **226** comportant la cytosine avec l'amine libre (entrée 2).

La solution à ce problème de réactivité est venue lorsque nous avons adopté un solvant plus polaire tel l'acétonitrile. Dans ces conditions, une conversion complète et un rendement presque quantitatif du nucléoside 1,2-*trans* **230** sont

observés avec deux équivalents du sel de sulfonium après 48 heures. Encore une fois, la stéréochimie du produit final indique un mécanisme de type S_N2 où la configuration du centre anomérique est inversée.

Tableau 52. Cyclisation C4'-C1'



Entrée	Substrat (Stéreo. C1'-C2')	R	Solvant	Conv. (%)	Rend. (%)	Rapport ^c <i>trans:cis</i> (Produits)
1	224 (<i>syn</i>) ou 225 (<i>anti</i>)	Ac	THF	10-50 ^a	N.D.	N.D. (228:229)
2	226 (<i>syn</i>)	H	THF	50 ^a	N.D.	N.D. (230:231)
3	226 (<i>syn</i>)	H	MeCN	100 ^b	96	>20:1 (230:231)
4	227 (<i>anti</i>)	H	MeCN	100 ^b	N.D. ^d	N.D. (230:231)

^a Conversion après 24 h. ^b Conversion après 48 h.

^c Déterminé par RMN ¹H du résidu brut. ^d Plusieurs produits inconnus.

Malheureusement, l'application de ces conditions réactionnelles à la cyclisation du thioaminal 1,2-*anti* génère un mélange complexe de produits non-identifiés (Tableau 52, entrée 4). Dans ce cas, l'interaction stérique défavorable en développement aux positions C1' et C2' ralentirait le processus de cyclisation au profit d'autres voies réactionnelles indésirables. Notons que l'emploi du thioaminal 1,2-*anti* doté de la cytosine acétylée dans cette réaction mène à des observations semblables.

11.4. Considérations mécanistiques

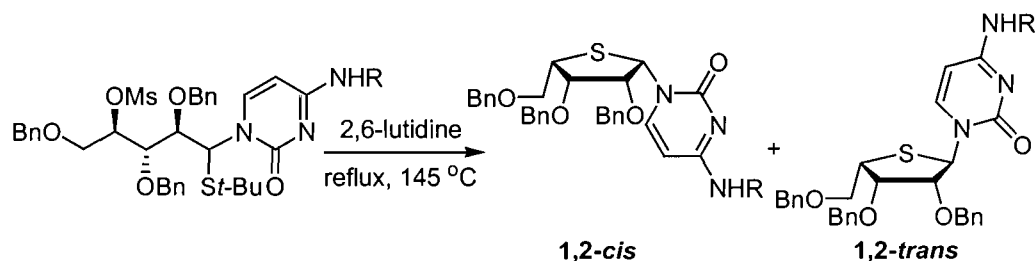
La faible réactivité des thioaminals comportant la cytosine est difficile à expliquer lorsqu'on la compare aux thioaminals issus du couplage avec la thymine. Il serait peu probable que des interactions stériques en soient la cause, l'amine de la

cytosine occupant la position *para* de la pyrimidine versus le lien *N*-glycosidique. Sur cet aspect, la cytosine apparaît même moins encombrée que la thymine qui porte un méthyle supplémentaire en C5 (*méta*).

D'un point de vue électronique, l'amine de la cytosine pourrait contribuer à diminuer l'électrophilie du centre anomérique, ralentissant le processus de cyclisation. Bien que cette hypothèse soit plausible, aucune amélioration de la réactivité n'est notée avec les substrats *N*-acétylés. Bref, la compréhension de ce phénomène nécessitera une étude plus approfondie de l'effet des substituants sur la pyrimidine.

11.5. Cyclisation C1'-C4'

La cyclisation C1'-C4' des thioaminals mésylés a nécessité moins d'optimisation. En effet, les thionucléosides sont obtenus en portant chacun des substrats à reflux dans la 2,6-lutidine (Tableau 53). Une rétention complète de configuration est constatée au niveau du centre anomérique et d'excellents rendements sont obtenus. Encore une fois, l'efficacité remarquable de cette réaction est notée avec la préparation quantitative des nucléosides *cis,cis,cis* **234** et **236** (entrées 1 et 3).

Tableau 53. Cyclisation C1'-C4'

Entrée	Substrat (Stéréo. C1'-C2')	R	Rend. (%)	Rapport ^a <i>cis:trans</i> (Produits)
1	232 (<i>syn</i>)	Ac	100	>20:1 (234:235)
2	233 (<i>anti</i>)	Ac	78	1:>20 (234:235)
3	222 (<i>syn</i>)	H	100	>20:1 (236:237)
4	223 (<i>anti</i>)	H	86	1:>20 (236:237)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

11.6. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'emploi de la cytosine est tout à fait compatible dans le cadre d'une approche tirant profit de dithioacétals acycliques. L'étude de la réaction de couplage a d'abord démontré que la cytosine silylée constitue un très bon partenaire de couplage en présence de l'iode.

La cyclisation C4'-C1' de thioaminals comportant la cytosine a toutefois révélé une différence de réactivité marquée nécessitant la modification des conditions réactionnelles. Malgré quelques difficultés, la synthèse de nucléosides 1,2-*trans*, qui originent de thioaminals 1,2-*syn*, demeure un processus très efficace. Par ailleurs, la synthèse de nucléosides 1,2-*cis* devra faire l'objet d'une investigation plus poussée.

Enfin, les résultats de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals C4'-mésylés confirment que la nature de la base de type pyrimidine n'affecte pas l'efficacité de ce processus. Notamment, le thionucléoside *cis,cis,cis* en série L-lyxose a été obtenu avec rétention complète de configuration en position anomérique dans un rendement quantitatif.

Ces résultats prometteurs nous rendaient particulièrement optimistes dans la perspective d'une synthèse éventuelle du T-araC, un thionucléoside 1,2-*cis* comportant aussi la cytosine. Nous croyons que notre méthode permettrait d'apporter une amélioration majeure à la synthèse de ce composé qui sera peut-être effectuée prochainement.

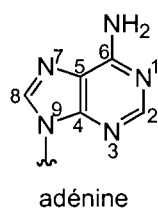
Chapitre 12.

Synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides comportant l'adénine

12.1. Introduction

L'adénine est une base nucléique appartenant à la famille des purines²⁰⁸ constituées de deux hétérocycles fusionnés. L'imidazole est normalement la portion de la base qui assure la liaison au sucre par le biais de l'atome d'azote en position N9 (Figure 25).

Figure 25. L'adénine: numérotation et liaison par N9



Plusieurs analogues de nucléosides biologiquement actifs, tel que la Clofarabine (Figure 15, page 74), incorporent l'adénine ou ses dérivés. L'assimilation de cette base nucléique au sein de notre approche acyclique constituait donc un objectif très important et déterminant sur le plan de la généralité.

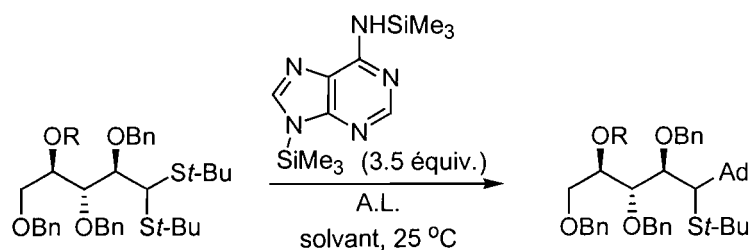
12.2. Première génération de composés

12.2.1. Couplage

Nous avons entrepris l'étude de la réaction de couplage de l'adénine directement sur le modèle complexe issu du D-ribose. Encore une fois, les dithioacétals di-*tert*-butyles **132** et **206** ont été sélectionnés car d'une part, la réactivité serait maximisée par la présence des *tert*-butyles au niveau du dithioacétal, et d'autre part, l'accès aux thioaminals 1,2-*syn* et 1,2-*anti* serait facilité par le couplage de ces substrats 2,3-*anti* susceptibles de conduire à de mauvaises sélectivités.

Les premiers essais ont été effectués sur le dithioacétal C4'-silylé **132**. Malheureusement, le couplage de l'adénine silylée sur ce substrat avec l'iode dans le THF conduit à un mélange complexe de produits inconnus et des traces des thioaminals attendus (Tableau 54, entrée 1). L'emploi du sel de sulfonium comme acide de Lewis dans l'acétonitrile mène à des observations semblables (entrée 2). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la combinaison Hg(OAc)₂/TMSOTf dans le dichlorométhane (entrées 3 et 4). Dans ce cas, des rapports de 6:1 et de 9:1 favorisant les thioaminals 1,2-*syn* sont respectivement observés avec les substrats **132** et **206**. Il est important de mentionner que l'issue réactionnelle dépend grandement de la qualité du TMSOTf, d'où l'indication de rendements variables aux entrées 3 et 4 du Tableau 54. Nous avons toutefois été en mesure de réaliser ces expériences à plusieurs reprises avec un bon niveau de reproductibilité lorsque ce réactif est de bonne qualité.

Tableau 54. Couplage des dithioacétals **132** et **206** avec l'adénine silylée



Entrée	R (substrat)	A.L. (équiv.)	Solvant	Rend. (%)	Rapport ^a 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i> (Produits)
1	TBS (132)	I ₂ (2.0)	THF	traces ^b	3:1 (238:239)
2	TBS (132)	MeSSMe ₂ BF ₄ (1.1)	MeCN	N.D. ^b	N.D.
3	TBS (132)	Hg(OAc) ₂ /TMSOTf ^c	CH ₂ Cl ₂	65-80	6:1 (238:239)
4	Ms (206)	Hg(OAc) ₂ /TMSOTf ^c	CH ₂ Cl ₂	60-70	9:1 (240:241)

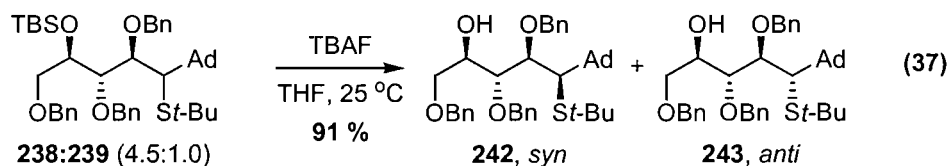
^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Présence de produits inconnus.

^c Hg(OAc)₂: 1.1 équiv.; TMSOTf: 1.1 équiv.

12.2.2. Cyclisation C4'-C1'

La déprotection du mélange de thioaminals en milieu basique avec TBAF dans le THF est très efficace et permet de séparer et d'isoler les produits C4'-hydroxylés avec 91 % de rendement (Équation 37).

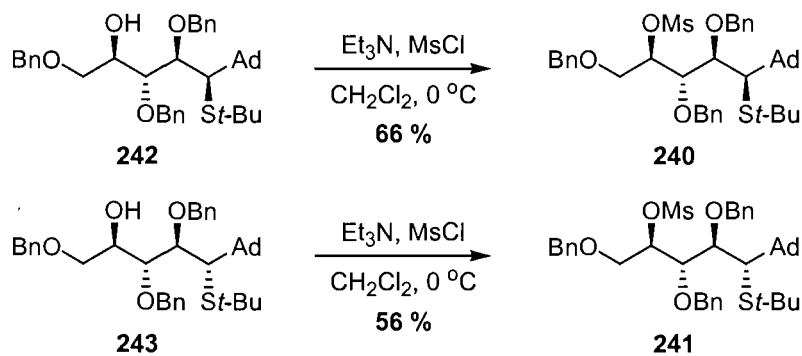


Malheureusement, tous nos essais de cyclisation C4'-C1' des thioaminals **242** et **243** se sont soldés par des échecs. Plusieurs acides de Lewis thiophiles ont été testés tels que le sel de sulfonium dans différents solvants avec ou sans base, des sels de mercure comme HgCl₂ ou Hg(OAc)₂, la combinaison NIS/TMSOTf, et CuOTf. Dans chacun des cas, la réaction génère un mélange complexe de produits dont certains avaient clairement subi la perte de l'adénine.

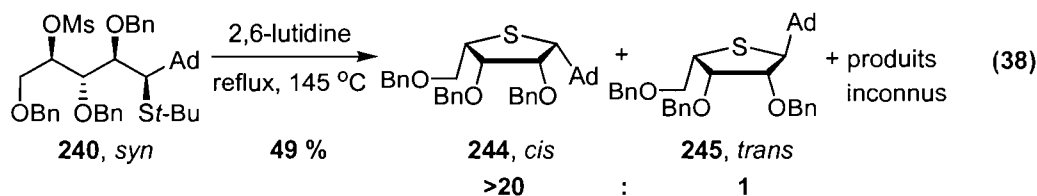
12.2.3. Cyclisation C1'-C4'

Malgré ces difficultés, nous avons décidé d'étudier la cyclisation C1'-C4' des thioaminals mésoylés **240** et **241**. Bien que le couplage du dithioacétal C4'-mésoylé conduit directement aux précurseurs de la cyclisation, ces derniers sont très difficilement séparables, de sorte que leur préparation a dû être effectuée par la mésoylation des composés C4'-hydroxylés **242** et **243**.

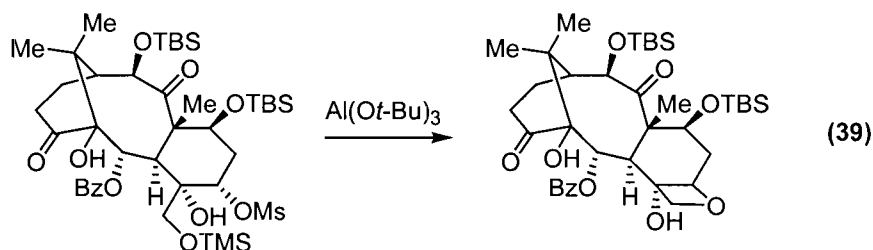
Schéma 56. Préparation des thioaminals C4'-mésoylés **240** et **241**



Nous étions déçu de constater que la cyclisation C1'-C4' du mésylate 1,2-*syn* **240** dans la 2,6-lutidine à reflux ne conduit qu'à un rendement moyen du thionucléoside cible (Équation 38). Malgré la conversion complète du substrat, le résidu brut est contaminé par des produits de décomposition.



Ce résultat insatisfaisant a stimulé la recherche de conditions expérimentales plus performantes. Or, nous avons été inspirés par les travaux de Paquette, qui a tiré profit d'un acide de Lewis, $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$, pour la synthèse d'un précurseur du Taxol (Équation 39).²⁰⁹ Les auteurs ont rapporté l'utilisation de cet acide de Lewis afin de générer un oxétane par le déplacement intramoléculaire d'un mésylate secondaire.



Après un peu d'optimisation, nous avons réalisé que l'emploi d'un excès de cet acide de Lewis dans le DMSO ²¹⁰ constituait une combinaison de choix afin de promouvoir la cyclisation, le thionucléoside *cis,cis,cis* étant obtenu dans un très bon rendement de 74 % (Tableau 55, entrée 3). Par comparaison, la réaction effectuée en l'absence de l'additif (entrée 2) ne conduit qu'à un faible rendement de 25 % et plusieurs produits inconnus, attestant de la nécessité du réactif. Enfin, la cyclisation du thioaminal minoritaire 1,2-*anti* **241** dans ces conditions génère exclusivement le 4'-thionucléoside 1,2-*trans* **245** avec 73 % de rendement (entrée 4).

Tableau 55. Cyclisation C1'-C4' des mésylates **240** et **241**

The reaction scheme shows the cyclization of mesylates **240** and **241**. **240** is the *syn* isomer and **241** is the *anti* isomer. They react with an additive in a solvent to produce thionucleosides **244** (*cis*) and **245** (*trans*).

Entrée	Substrat	Solvant (Temp., °C)	Additif (équiv.)	Rend. (%)	Rapport ^a 1,2- <i>cis</i> :1,2- <i>trans</i> (Produits)
1	240	2,6-lutidine (145)	Aucun	49 ^b	>20:1 (244 : 245)
2	240	DMSO (120)	Aucun	25 ^b	N.D.
3	240	DMSO (120)	Al(<i>O</i> <i>t</i> -Bu) ₃ (3.0)	74	>20:1 (244 : 245)
4	241	DMSO (120)	Al(<i>O</i> <i>t</i> -Bu) ₃ (3.0)	73	1:>20 (244 : 245)

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b Présence de produits inconnus.

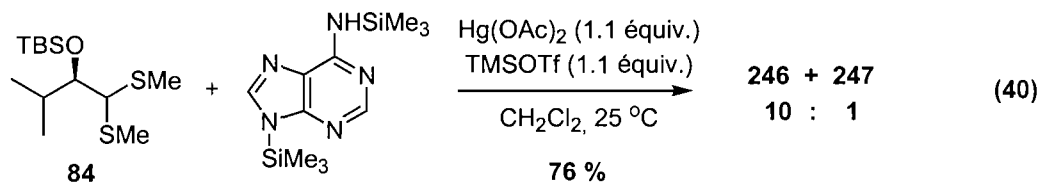
Nous étions très contents de ces résultats jusqu'au moment où nous avons comparé les signaux en spectroscopie RMN ¹H et ¹³C des thionucléosides **244** et **245** avec ceux qui sont rapportés dans la littérature²¹¹ pour ces composés. Or, ni l'un ni l'autre des produits que nous avons préparés ne correspondait aux thionucléosides publiés. Pourtant, l'analyse de **244** et **245** en spectrométrie de masse était cohérente avec les structures proposées.

Un doute s'est alors installé dans notre esprit à propos de l'atome d'azote de l'adénine impliqué dans le lien *N*-glycosidique. En effet, nous avons soupçonné qu'un problème de régiosélectivité était survenu dans l'étape du couplage et s'était propagé jusqu'aux thionucléosides.

12.2.4. Couplage de l'adénine silylée sur le modèle simple

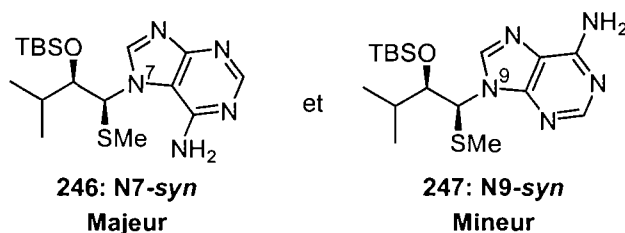
Afin de valider cette hypothèse, nous avons entrepris une étude de la réaction de couplage sur le modèle simple (composés racémiques) en employant des conditions expérimentales identiques à celles employées avec le dithioacétal issu du D-ribose. Ainsi, l'activation du dithioacétal **84** avec la combinaison

Hg(OAc)₂/TMSOTf permet la condensation de l'adénine silylée pour donner un mélange de deux produits, **246** et **247** dans un rapport de 10:1 (Équation 40).



L'analyse cristallographique par diffraction des rayons X de cristaux du composé minoritaire **247** a permis d'établir hors de tout doute qu'il s'agissait du composé avec la régiosélectivité attendue (N9) et la stéréochimie *syn* (Figure 26; voir le Chapitre 14 pour les détails). D'autre part, des études RMN de type HMBC ont révélé que l'adénine du composé majoritaire **246** est connectée au carbone anomérique par l'atome d'azote N7 (Figure 26; voir le Chapitre 14 pour les détails).

Figure 26. Identification des adduits de couplage de l'adénine sur le modèle simple

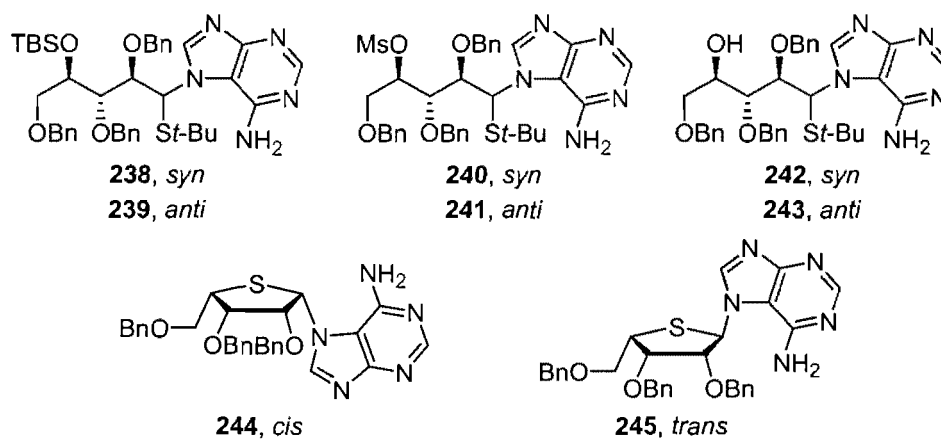


12.2.5. Réassignation de la structure des thioaminals **238**, **239**, **240**, **241**, **242**, **243** et des thionucléosides **244** et **245**

Ce dernier résultat démontre que le couplage de l'adénine silylée dans ces conditions fournit les thioaminals majoritaires avec la mauvaise régiosélectivité. Ceci nous a contraints à entreprendre une investigation plus poussée de la structure des adduits de couplage obtenus en série D-ribose et de tous les produits qui en découlaient jusqu'aux thionucléosides. Des études spectroscopiques RMN permettant d'établir une corrélation des déplacements chimiques et des expériences de type HMBC (voir Chapitre 14 pour les détails) ont révélé que les produits de couplage **238**, **239**, **240** et **241**, les thioaminals C4'-hydroxylés **242** et **243** ainsi que les thionucléosides **244** et **245** comportent tous l'adénine où l'atome d'azote en N7

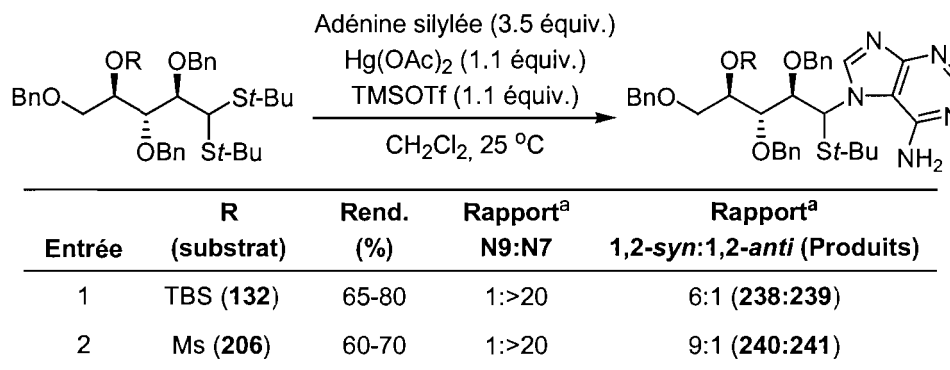
assure la liaison *N*-glycosidique! Afin d'éviter toute confusion, les structures détaillées de ces produits sont rapportées à la Figure 27.

Figure 27. Réassignation de la structure des composés découlant du couplage de l'adénine silylée sur les dithioacétals issus du D-ribose



Un bref retour sur la réaction de couplage nous amène à considérer un facteur supplémentaire, le rapport de la régiosélectivité des produits, soit N9:N7. Or, le couplage de l'adénine silylée sur les dithioacétals **132** et **206** ne donne que les régioisomères N7 et aucune trace des produits N9 (Tableau 56). Bien entendu, nous devons trouver un moyen de remédier à cette situation. Afin de solutionner ce problème, nous avons d'abord tenté de comprendre les facteurs qui influencent la régiosélectivité du couplage en analysant quelques cas connus de la littérature.

Tableau 56. Couplage des dithioacétals **132** et **206** avec l'adénine silylée activé par la combinaison Hg(OAc)₂/TMSOTf



^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

12.3. Régiosélectivité du couplage de purines: cas connus de la littérature

Le problème de la régiosélectivité du couplage de purines sur des donneurs glycosylés est très répandu.¹²⁸ Bien que des exemples de glycosylation par les atomes d'azote en positions N1 et N3 de la purine aient été rapportés, ces cas sont très rares.²¹² Les mélanges de régioisomères N7 et N9 sont par ailleurs très fréquents^{128,213} et plusieurs études ont été menées afin de comprendre les facteurs qui influencent ce rapport.

Comme c'est le cas pour le couplage de pyrimidines (section 7.2.2.1.1.1), la combinaison judicieuse du solvant, de la température et de l'acide de Lewis s'avère déterminante pour l'issue régiosélective du couplage (Tableau 57). Généralement, l'emploi d'un solvant polaire avec des températures relativement basses sont des conditions plutôt inappropriées qui mènent à la formation majoritaire des produits N7 (entrées 1 et 2).²¹⁴ Des températures plus élevées contribuent normalement à renverser cette tendance en faveur des composés N9 (entrées 3-7).²¹⁵ Des temps de réaction plus longs résultent aussi en une amélioration des rapports en ce sens (c.f. entrées 3 et 4). Enfin, l'optimisation de tous ces facteurs, soit l'emploi de solvants très peu polaires, des températures et des temps de réaction élevés (entrées 6 et 7)²¹⁵ conduisent presque exclusivement aux produits N9 lorsque la réaction est effectuée avec TMSOTf (conditions de Vorbrüggen).¹²⁸

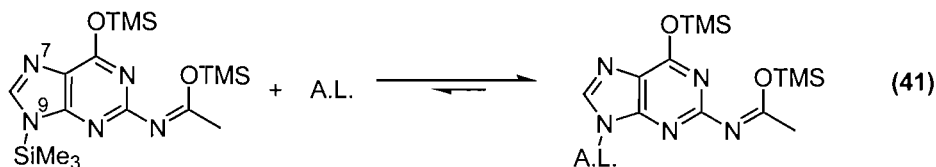
Tableau 57. Influence des conditions expérimentales sur la régiosélectivité du couplage de purines

Entrée	R (substrat)	A.L.	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Rend. (%)	Rapport N7:N9
1	Bz	SnCl ₄	MeCN	25	4	81	3:1
2	Ac	SnCl ₄	MeCN	25	4	78	95:1
3	---	TMSOTf	MeCN	82	5	43	1:2
4	---	TMSOTf	MeCN	82	22	44	1:9
5	---	TMSOTf	Cl(CH ₂) ₂ Cl	84	5	68	1:9
6	---	TMSOTf	Toluène	111	19	65	1:25
7	---	TMSOTf	<i>p</i> -xylène	140	6	80	1:>99

D'autres résultats confirment ces tendances^{201,216} qui suggèrent que les produits de couplage N7 sont favorisés cinétiquement, alors que les produits N9 sont plutôt observés dans des conditions thermodynamiques.²¹⁷

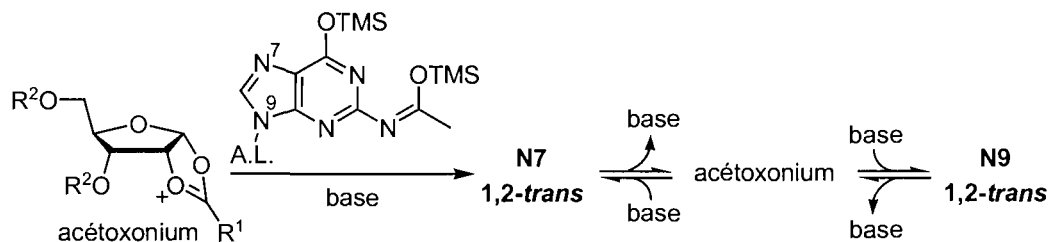
L'explication mécanistique derrière la formation des régioisomères N7 est liée à l'affinité de l'acide de Lewis avec la base silylée. Par exemple, l'emploi de SnCl₄ peut conduire à la formation d'un lien σ fort avec N9, soit l'atome d'azote de l'imidazole le plus accessible (Équation 41). Cette dernière position étant bloquée, l'attaque de la base a lieu en N7, expliquant la formation cinétique des régioisomères

correspondants. L'emploi de TMSOTf en tant qu'acide de Lewis minimise la formation des produits N7, le lien σ_{N-TMS} étant plus faible.



La présence d'un ester en position C2' du furanose peut contribuer à l'établissement d'un équilibre où le produit de couplage fragmente vers l'acétoxonium suite à l'expulsion de la base (Schéma 57). Bien entendu, cet équilibre est favorisé dans un solvant peu polaire où l'acide de Lewis peut complexer la base du nucléoside et ainsi faciliter son départ. Enfin, la formation des produits thermodynamiques N9 est accélérée à plus haute température.

Schéma 57. Couplage de la guanine silylée en conditions thermodynamiques



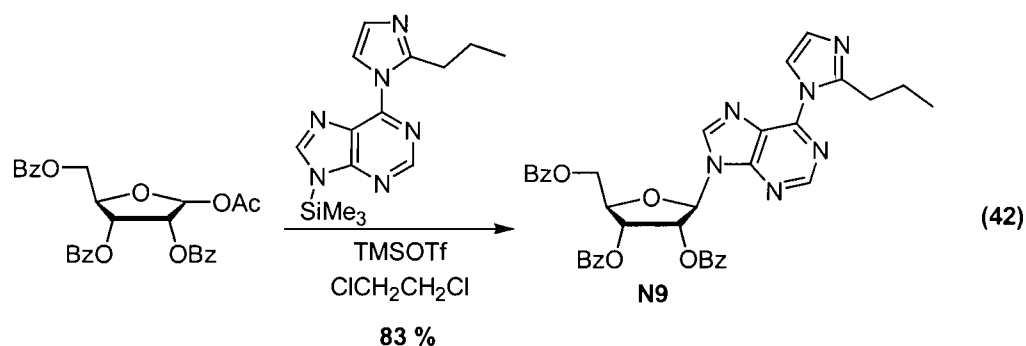
Il est important de noter que la présence d'un groupement voisin tel qu'un ester est nécessaire pour l'établissement d'un tel équilibre. En effet, même la nature de ce groupement peut avoir un impact sur l'issue régiochimique finale, tel qu'illustré par les entrées 1 et 2 du Tableau 57. Dans ce cas, le benzoate serait plus apte à stabiliser la charge positive de l'acétoxonium par sa délocalisation dans le cycle aromatique. La vitesse de l'équilibre serait donc plus élevée pour le benzoate que pour l'acétate, minimisant la formation des produits N7 dans le premier cas.

Évidemment, aucun équilibre n'est possible lorsque le couplage implique un dithioacétal substitué par un groupement non participatif en C2' comme un

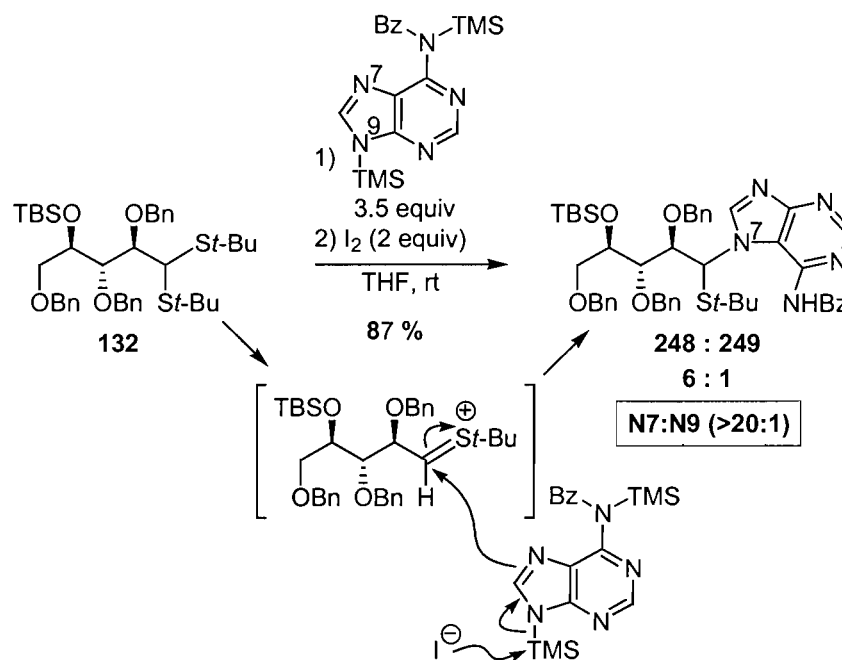
benzyloxy. Ceci expliquerait la formation exclusive des thioaminals N7 lors du couplage sur les substrats **132** et **206** (Tableau 56, page 169).

12.4. Couplage de l'adénine *N*⁶-benzoylée silylée

Des stratégies alternatives misant sur l'encombrement stérique de la position N7 de la base ont aussi été employées avec succès afin de maximiser le rapport des produits N9.²¹⁸ Par exemple, Robins et collaborateurs ont employé un imidazole en position 6 de la purine (Équation 42).²¹⁹ Cette stratégie a permis aux auteurs d'accéder à l'isomère N9 avec une régiosélectivité parfaite.



S'inspirant de cette approche, nous avons pensé que l'installation d'un benzoate sur l'amine primaire de l'adénine gênerait suffisamment l'attaque par N7. Malheureusement, le couplage du dithioacétal **132** avec l'adénine *N*⁶-benzoylée silylée et l'iode fournit exclusivement les produits de couplage N7 avec 87 % de rendement (Schéma 58). Un mécanisme où la désilylation de l'adénine par un iodure déclencherait l'attaque via N7 expliquerait probablement la formation du mauvais régioisomère (Schéma 58).

Schéma 58. Couplage de l'adénine benzoylée silylée sur le dithioacétal **132**

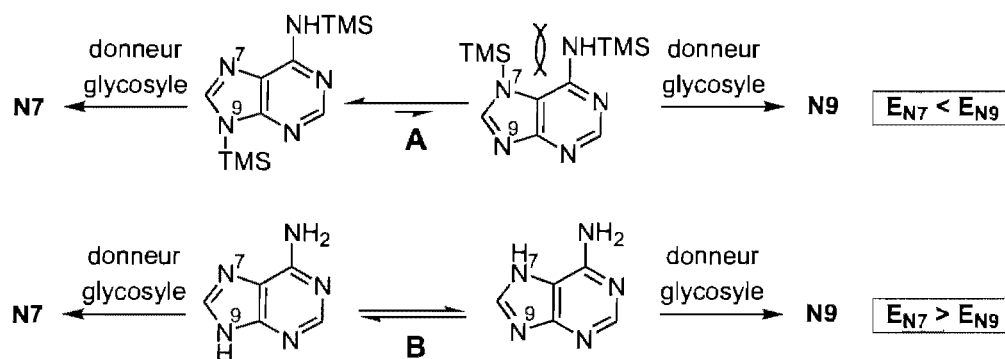
12.5. Solution au problème de régiosélectivité; deuxième génération de composés

L'analyse de nos résultats suggérait fortement que la formation des produits N7 tirait son origine de la présence du lien σ N^{ρ} -TMS. En effet, l'encombrement stérique causé par l'amine primaire en C6, elle-même silylée, pousserait l'équilibre tautomérique de l'énamine de l'imidazole vers la gauche (Schéma 59, **A**), où le TMS est lié par N9. Le tautomère où le TMS est lié par N7 serait par ailleurs plus haut en énergie. Cette interaction stérique défavorable contribuerait aussi à faire augmenter l'énergie de l'état de transition conduisant à la formation des produits N9 ($E_{N7} < E_{N9}$).

Nous avons ensuite pris comme hypothèse que l'équilibre tautomérique de la base non-silylée ne serait pas sous l'influence de tels facteurs stériques. En principe, les deux tautomères pourraient exister en solution dans des proportions comparables, le proton étant très petit (Schéma 59, **B**). L'énergie des états de transition de la réaction de couplage dépendrait plutôt de l'interaction stérique en développement

entre le donneur glycosyle et l'amine primaire de l'adénine. L'état de transition conduisant au régioisomère N9 serait alors favorisé dans ces conditions ($E_{N7} > E_{N9}$).

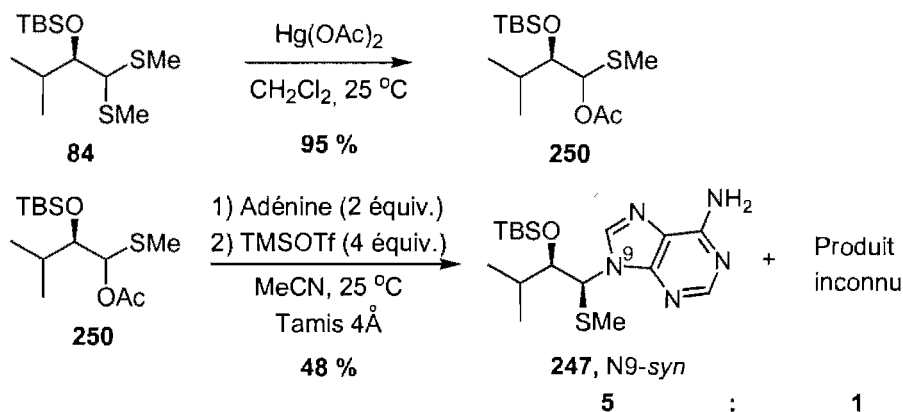
Schéma 59. Base silylée vs non silylée



12.5.1. Couplage de l'adénine sur le modèle simple

Nous avons décidé de tester notre hypothèse avec l'acétal mixte **250**, préparé à partir du dithioacétal **84** sous l'action de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (Schéma 60). À notre grande satisfaction, la réaction de **250** avec TMSOTf en présence de l'adénine donne un mélange de deux produits dans un rapport de 5:1 où le composé majoritaire **247** (N9, *syn*) possède la bonne régiochimie.²²⁰ Notons que la structure du produit minoritaire n'a pas été résolue.

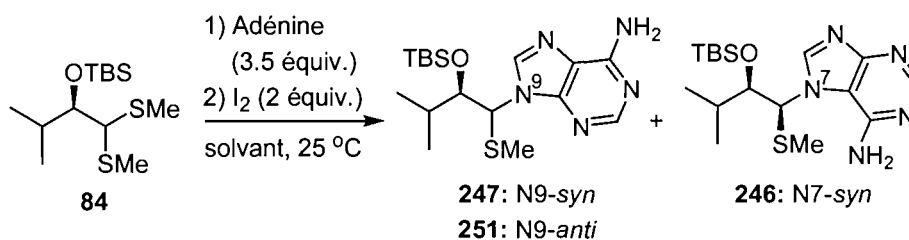
Schéma 60. Couplage de l'adénine non-silylée sur un acétal mixte



Bien que ces résultats soient encourageants, nous souhaitons développer un protocole expérimental n'impliquant pas de sel de mercure pour des raisons évidentes de toxicité. Idéalement, la nouvelle procédure ferait aussi abstraction du TMSOTf, un acide de Lewis très sensible. Nous avons donc tenté de développer des conditions expérimentales sur le modèle simple qui répondraient à ces critères.

Nos efforts ont été concentrés sur l'emploi de l'iode qui s'était avéré très efficace avec les bases nucléiques de type pyrimidine. Cet acide de Lewis, en présence de l'adénine, a été testé dans plusieurs solvants à température ambiante (Tableau 58). Lorsque la réaction est effectuée dans le DMF, le THF ou l'acétonitrile (entrées 1-3), le produit **246** (N7 *syn*) est maintenant absent. Bref, nous étions certains d'avoir solutionné le problème de régiosélectivité des adduits de couplage. En effet, l'emploi de l'un ou l'autre des solvants testés dans le cadre de cette étude a conduit à un rapport N9:N7 s'établissant au-delà de la limite de détection. De plus, la réaction dans le *tert*-butanol a mené à la formation exclusive du produit **247** (N9, *syn*). L'observation de quantités importantes d'aldéhyde dans le mélange réactionnel avec ce solvant a toutefois causé une chute du rendement (entrée 4). Dans ce cas, l'emploi d'une base n'a malheureusement pas contribué à minimiser la formation de ce produit secondaire.

Le résultat le plus prometteur a été obtenu dans l'acétonitrile (entrée 3), où le rendement isolé de 74 % des adduits de couplage est très satisfaisant.

Tableau 58. Couplage de l'adénine sur le modèle simple avec l'iode

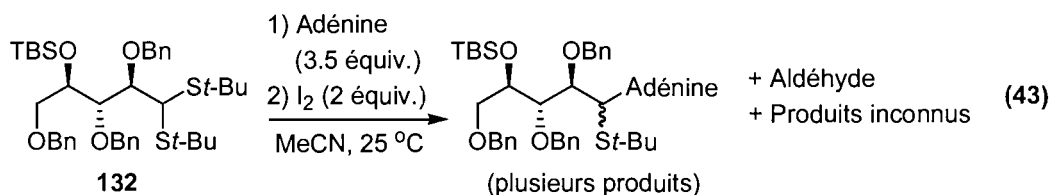
Entrée	Solvant	Rapport ^a		Rend. (%)
		N9:N7	1,2-syn:1,2-anti (Produits)	
1	DMF	>20:1	1.0:1.5 (247:251)	52 ^b
2	THF	>20:1	5:1 (247:251)	46 ^b
3	MeCN	>20:1	8:1 (247:251)	74 ^b
4	<i>t</i> -BuOH	>20:1	>20:1 (247:251)	38 ^c

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

^b 10 % d'aldéhyde. ^c Aldéhyde:produit (2:1).

12.5.2. Couplage de l'adénine en série D-ribose

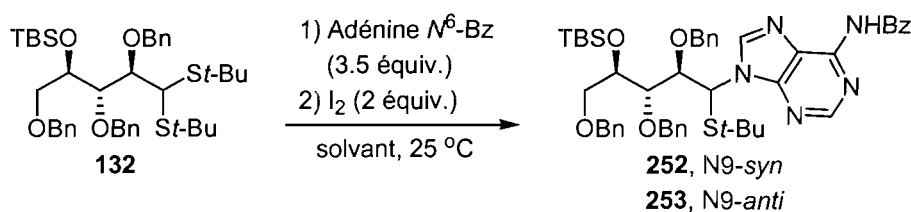
Suite à ces résultats encourageants, nous avons tenté d'appliquer ces conditions expérimentales optimisées au dithioacétal C4'-silylé **132** issu du D-ribose. Malheureusement, nos essais répétés ont révélé que la réaction est beaucoup moins propre que sur le modèle simple (Équation 43). En effet, un mélange complexe de produits de couplage, d'aldéhyde et de produits inconnus a été observé. La réalisation de cette réaction sur une plage de températures allant de -40 °C jusqu'au reflux n'a pas apporté d'amélioration. D'autres solvants ont été testés, de même que la voie employant la combinaison Hg(OAc)₂/TMSOTf, mais toutes nos tentatives se sont soldées par des échecs.



En désespoir de cause, nous avons décidé d'employer l'adénine *N*⁶-benzoylée²²¹ dans la réaction de couplage. À notre grand étonnement, l'utilisation

de cette base protégée a conduit à une amélioration substantielle des résultats. Pour chacun des solvants employés lors de cette étude, aucune trace des produits N7 n'a été observée. Par exemple, la réaction de couplage dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile à température ambiante a permis l'isolation des produits N9 avec des rendements respectifs de 41 % et 53 % (Tableau 59, entrées 1 et 2). La présence d'un produit inconnu (doublet à 4.08 ppm) sur le spectre RMN du résidu brut semble être la cause principale du rendement limité. La résolution de la structure de ce composé fait encore l'objet d'études à l'heure actuelle. L'élucidation de l'identité de ce produit pourrait nous fournir de précieuses informations sur une des voies réactionnelles qui compétitionne avec la formation des produits cibles. Après comparaison, nous sommes toutefois certains qu'il ne s'agit pas d'un produit de couplage N7, dont les deux diastéréoisomères avaient déjà été isolés (Schéma 58, page 173). La présence de ce produit inconnu a été notée dans tous les solvants que nous avons employés. Cependant, sa formation a pu être minimisée dans le toluène (entrées 4 et 5).

Tableau 59. Couplage du dithioacétal **132** avec l'adénine benzoylée



Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Aldéhyde ^a (%)	Rapport ^a N9:N7	Rapport ^a Pdts N9:inconnu ^b	Rapport ^a 252:253	Rend. (%)
1	CH ₂ Cl ₂	25	5-10	>20:1	1:1	8:1	41
2	MeCN	25	10	>20:1	1:1	9:1	53
3	MeCN	0	25	>20:1	1:1	N.D.	N.D.
4	Toluène	25	20	>20:1	5:1	6:1	50
5	Toluène ^c	25	10	>20:1	4:1	7:1	61

^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

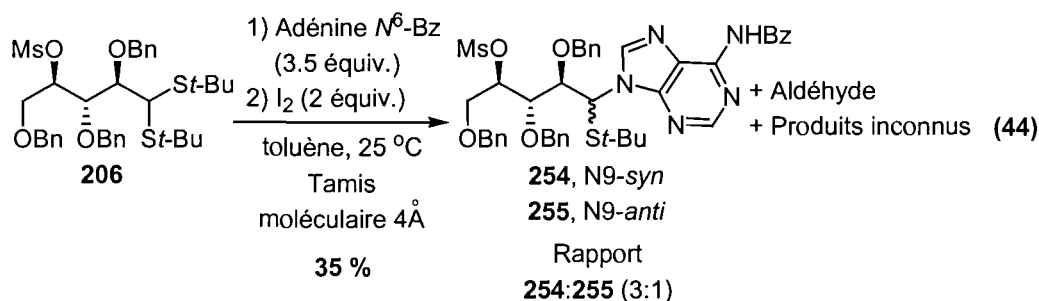
^b Doublet à 4.08 ppm.

^c Tamis moléculaire 4Å

L'aldéhyde constituait le deuxième produit secondaire en importance, contaminant le résidu brut avec des pourcentages variables. En général, la réalisation de la réaction de couplage à une température plus basse mène à une augmentation de la proportion observée de ce produit (c.f. entrées 2 et 3).

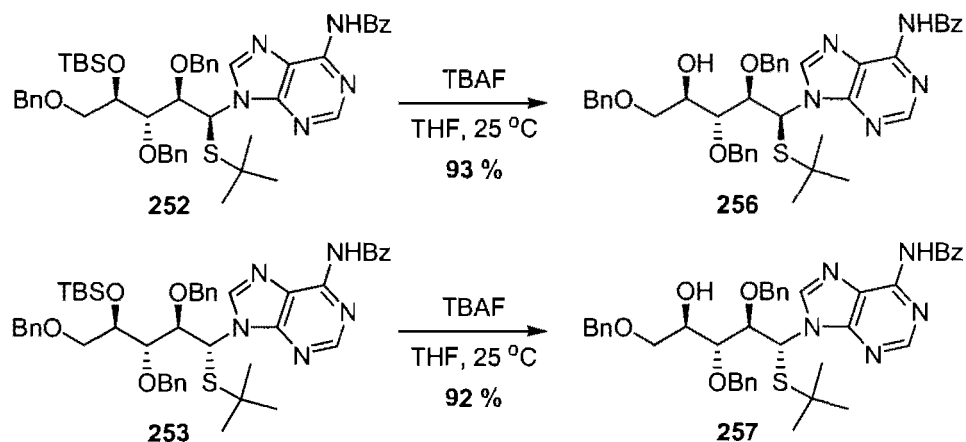
Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le toluène (Tableau 59, entrées 4 et 5). L'ajout du tamis moléculaire au mélange réactionnel a contribué à minimiser la formation de l'aldéhyde tout en permettant la réalisation de la réaction avec un niveau de reproductibilité élevé. Dans ces conditions, les composés **252** et **253** sont obtenus dans un rapport de 7:1 (1,2-*syn*:1,2-*anti*) avec un rendement satisfaisant de 61 % (entrée 5).

Malheureusement, la réaction du dithioacétal C4'-mésylé **206** dans ces conditions conduit à un mélange complexe de produits où le rendement isolé des thioaminals attendus ne dépasse pas 35 % (Équation 44). Par conséquent, la synthèse de ces précurseurs de la cyclisation C1'-C4' devra s'effectuer par une séquence de déprotection/mésylation des thioaminals **252** et **253**.

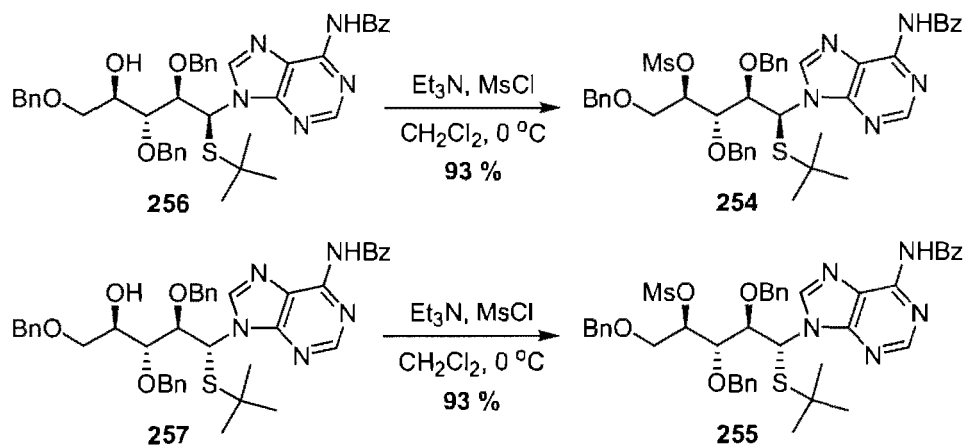


12.5.3. Déprotection et mésylation en C4'

La déprotection individuelle des thioaminals **252** et **253** avec TBAF dans le THF est très efficace et permet l'isolation des produits C4'-hydroxylés **256** et **257** avec 93 % et 92 % de rendement respectivement (Schéma 61).

Schéma 61. Désilylation des thioaminals **252** et **253**

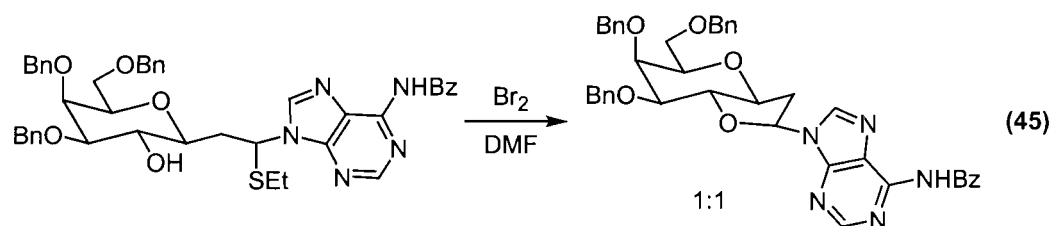
La méthylation de ces derniers composés mène enfin aux précurseurs de cyclisation C1'-C4' **254** et **255** avec un excellent rendement de 93 % (Schéma 62).

Schéma 62. Préparation des thioaminals C4'-méthylés **254** et **255**

12.5.4. Cyclisation C4'-C1'

Des conditions réactionnelles similaires à celles qui avaient été employées pour la cyclisation des thioaminals N7 (section 12.2.2) ont été testées avec les adduits déprotégés **256** et **257**. Les nombreuses tentatives ont toutefois mené à la formation de plusieurs produits.

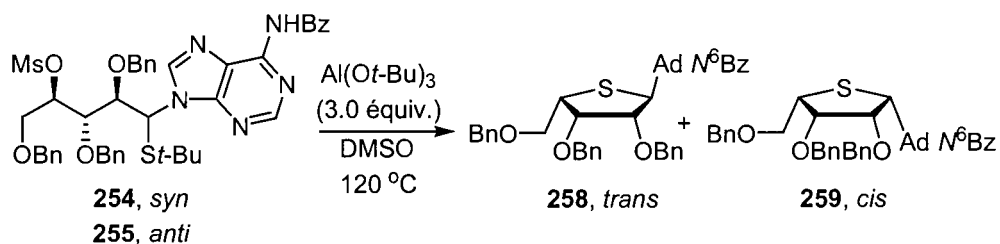
Il est important de mentionner que Hanessian et collaborateurs avaient déjà effectué la cyclisation d'un thioaminal comportant l'adénine *N*⁶-benzoylée (Équation 45).^{148a} Les auteurs avaient employé Br₂ en tant qu'agent d'activation thiophile dans le DMF afin de promouvoir la réaction. Cependant, la cyclisation avait été effectuée sur un mélange d'épimères pour mener à la formation de nucléosides dans un rapport anomérique de 1:1, de sorte que la discernation entre les mécanismes de type S_N1 et S_N2 n'a pu être possible.



L'emploi de ces conditions réactionnelles avec nos substrats n'a toutefois pas mené à une amélioration de la situation. Il est possible qu'un mécanisme de type S_N1 soit opérationnel dans ce cas. À l'heure actuelle, le mode de cyclisation C4'-C1' où le centre anomérique subit une inversion de configuration semble donc incompatible avec des substrats comportant des purines.

12.5.5. Cyclisation C1'-C4'

À notre grande satisfaction, la cyclisation C1'-C4' des mésylates **254** et **255** mène aux thionucléosides correspondants en série L-lyxose avec rétention complète de configuration en position anomérique (Tableau 60). L'emploi de nos conditions réactionnelles optimisées avec le tri-*tert*-butoxyde d'aluminium dans le DMSO ont permis, entre autres, de convertir le thioaminal **254** en 4'-thionucléoside *cis,cis,cis* **259** avec un rendement exceptionnel de 95 % (entrée 1). Ce dernier résultat démontre une fois de plus l'efficacité unique de notre méthode pour la synthèse de thionucléosides encombrés.

Tableau 60. Cyclisation C1'-C4' des mésylates **254** et **255**

Entrée	Substrat	Rend. (%)	Rapport ^a 1,2- <i>trans</i> :1,2- <i>cis</i>
1	254	95	1:>20
2	255	84	>20:1

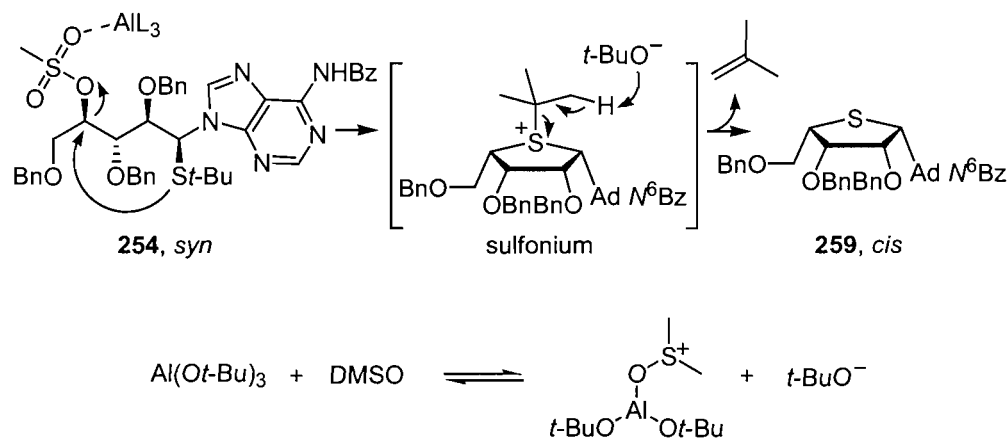
^a Déterminé par RMN ¹H du résidu brut.

12.5.6. Considérations mécanistiques

L'efficacité de notre protocole expérimental employant $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ a suscité un questionnement à propos du rôle joué par cet acide de Lewis dans le processus de cyclisation C1'-C4'. Aucune hypothèse mécanistique n'a été soulevée par Paquette et collaborateurs afin d'expliquer l'amélioration des résultats causée par la présence de ce réactif.

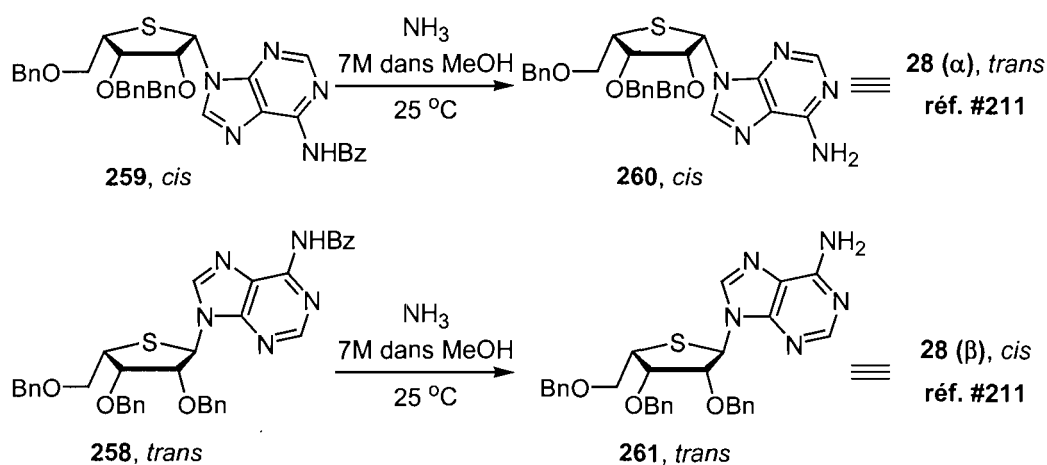
Nous croyons toutefois que l'aluminium pourrait faciliter le départ du mésylate par la complexation d'un de ses atomes d'oxygène (Schéma 63). D'ailleurs, un mécanisme semblable a récemment été invoqué pour expliquer la formation de diynes alternés via le couplage d'alkynylalanes avec des mésylates propargyliques.²²² Un autre exemple de la littérature suggère l'activation de tosylates par le Fe(III) pour rationaliser la formation de tétrahydrofuranes.²²³ Ainsi, la formation du sulfonium pourrait aussi bénéficier de l'affaiblissement du lien $\sigma_{\text{C-OMS}}$ (Schéma 63).

L'établissement d'un équilibre impliquant la réaction du DMSO avec $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ pourrait de plus contribuer à la libération d'anions *tert*-butoxides (Schéma 63). Ces espèces très basiques accélèreraient potentiellement l'expulsion d'isobutène et préviendraient la décomposition de l'intermédiaire sulfonium par des voies réactionnelles indésirables.

Schéma 63. Hypothèses mécanistiques liées au rôle de $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ 

12.5.7. Débenzoylation et correction de la structure proposée des 4'-thionucléosides 260 et 261 dans la littérature

Les thionucléosides **259** et **258** ont ensuite été traités avec une solution d'ammoniac dans le méthanol à température ambiante afin de débenzoyler l'amine primaire de l'adénine. Cette opération nous a permis de converger respectivement vers les produits **260** et **261** qui sont connus de la littérature (Schéma 64).²¹¹

Schéma 64. Débenzoylation de l'adénine

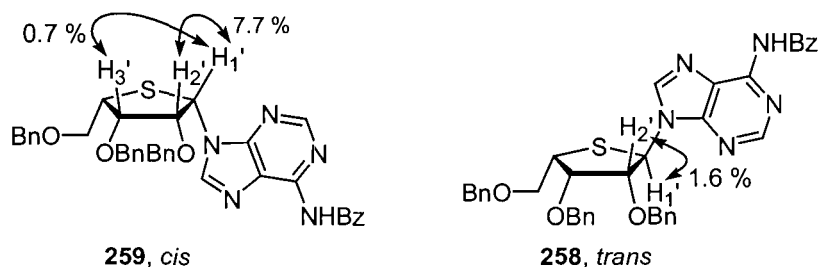
Après la comparaison détaillée des données spectrales, nous avons été surpris de constater que notre présumé produit 1,2-*cis* **B-168** correspond plutôt au thionucléoside 1,2-*trans* **#28** (α) rapporté dans cette publication (Schéma 64). À

l'inverse, l'examen des spectres RMN ^1H et ^{13}C de **261** (1,2-*trans*) confirme que ce produit est identique au composé 1,2-*cis* #**28** (β) des mêmes auteurs. Or, l'assignation de la stéréochimie des thionucléosides préparés par De Clercq et collaborateurs repose sur une corrélation de déplacements chimiques en série L-lyxose où les données comparatives proviennent de thionucléosides ne comportant que des pyrimidines. Dans ce cas, le déplacement chimique du proton H1' en position anomérique est systématiquement plus élevé pour les nucléosides 1,2-*trans*,²¹¹ ce qui les aurait induits en erreur. Les auteurs auraient eu avantage à considérer une base de données alternative où tous les thionucléosides comportent l'adénine. En effet, il semble que la tendance des valeurs relatives du déplacement chimique du proton anomérique soit systématiquement inversée dans de tels cas.^{186,203b,e} Cette tendance est aussi en accord avec notre assignation de la stéréochimie, où les déplacements chimiques des protons anomériques des composés 1,2-*cis* **260** et 1,2-*trans* **261** sont respectivement de 6.39 ppm et 6.12 ppm dans CDCl_3 .

Enfin, il est important de mentionner que notre preuve de structure est appuyée par une étude spectroscopique où l'intensité relative de l'effet nOe entre H1' et H2' a pu être mesurée pour les composés benzoylés **259** et **258** (Figure 28). Ces expériences indiquent clairement que H1', H2' et H3' occupent la même face du furanose au sein du composé **259**, confirmant sa stéréochimie relative 1,2-*cis*. Enfin, la faible corrélation entre H1' et H2' pour **258** est certainement imputable à sa stéréochimie relative 1,2-*trans*.

Bref, la corrélation des déplacements chimiques du proton anomérique des thionucléosides **260** et **261** combinée à nos études spectroscopiques nOe par RMN ^1H suggèrent fortement que l'assignation de la stéréochimie relative par De Clercq et collaborateurs est erronée.

Figure 28. Détermination de la stéréochimie relative des composés **259** et **258**



12.6. Conclusion

Les travaux décrits dans ce chapitre ont d'abord démontré que le couplage de l'adénine silylée sur les dithioacétals acycliques mène à des résultats plutôt inattendus. Les régioisomères N7 peuvent alors être isolés à l'exclusion des régioisomères N9 avec de bons rendements. Les 4'-thionucléosides issus de ces thioaminals ont pu être générés de façon très efficace, mais le processus de cyclisation C1'-C4' a nécessité l'emploi d'un additif, le tri-*tert*-butoxyde d'aluminium, afin de promouvoir une cyclisation complète et propre. Bien qu'aucun régioisomère N7 de l'adénine ne soit naturel, notre méthode constitue une voie efficace pour la synthèse de 4'-thionucléosides 1,2-*cis* avec cette régiochimie.

Le problème de la régiosélectivité du couplage de l'adénine a été résolu en tirant profit de la base non-silylée. Des études sur le modèle simple ont d'abord validé notre hypothèse de départ avec le développement de conditions réactionnelles employant l'iode en tant qu'acide de Lewis. L'optimisation de la réaction de couplage sur le dithioacétal C4'-silylé issu du D-ribose, qui a nécessité l'emploi de l'adénine benzoylée, conduit exclusivement aux régioisomères N9.

Malheureusement, nos essais en vue de la synthèse de nucléosides comportant l'adénine par le biais du processus de cyclisation C4'-C1' se sont soldés par des échecs, produisant des mélanges complexes de produits. Cette voie de synthèse devra faire l'objet d'études afin de comprendre l'origine du problème et d'ajuster notre protocole en conséquence.

D'autre part, la cyclisation C1'-C4' des thioaminals métylés de régiochimie N9 a conduit aux thionucléosides en série L-lyxose avec rétention complète de configuration en position anomérique. L'efficacité exceptionnelle de ce processus a pu être remarquée grâce à l'excellent rendement obtenu lors de la synthèse du composé de stéréochimie relative *cis,cis,cis*.

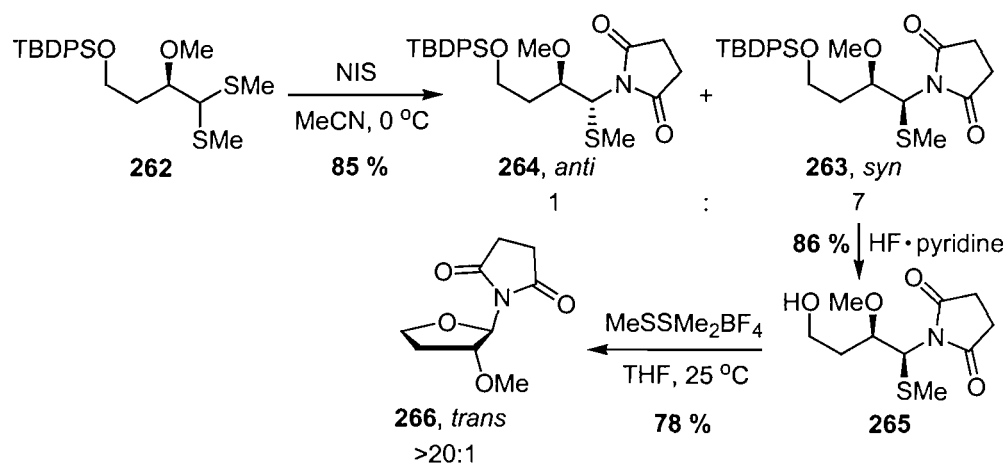
Enfin, l'assignation rigoureuse de la stéréochimie relative des thionucléosides obtenus en série lyxose a permis la correction des structures proposées par De Clercq et collaborateurs.

Chapitre 13.

Perspectives: addition d'autres nucléophiles aminés

Nous avons envisagé d'étendre la portée de notre séquence réactionnelle par le couplage d'amines fonctionnalisables. Des résultats prometteurs ont été obtenus en ce sens où l'introduction de la succinimide, suivi d'une cyclisation C4'-C1', conduit à la formation de glycosylamines 1,2-*trans* (Schéma 65).

Schéma 65. Synthèse de glycosylamines



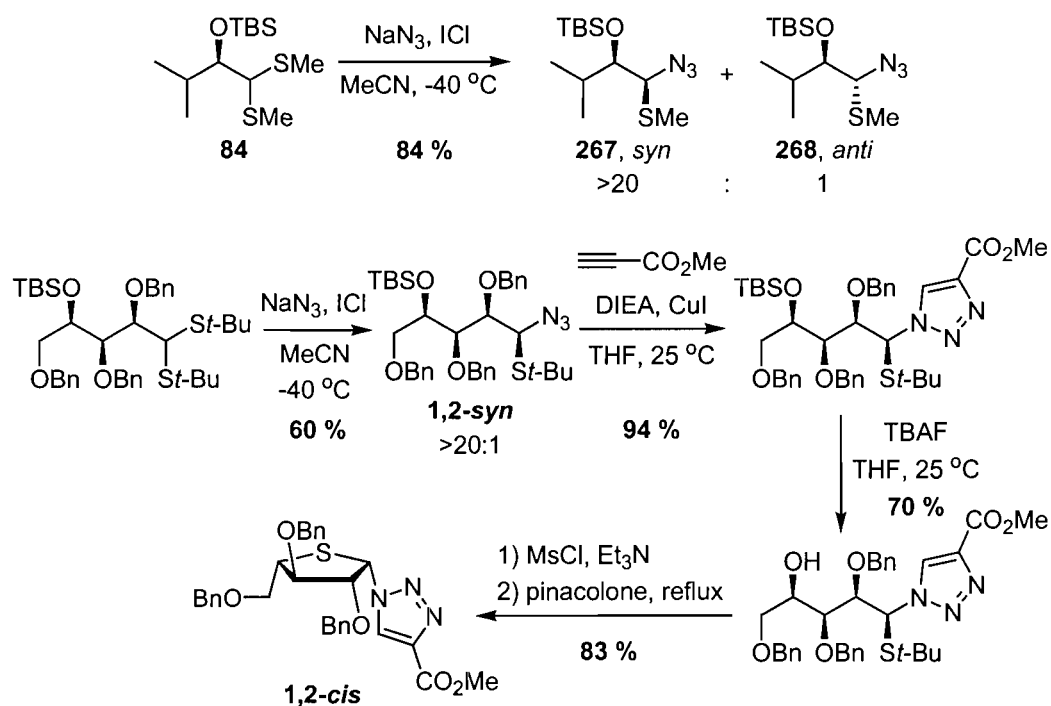
Les glycosylamines jouent des rôles très importants au sein de l'organisme. Notamment, ces molécules assurent la liaison de protéines à des glycosides suite à certaines modifications post-traductionnelles. Ces glycoprotéines²²⁴ sont alors impliquées dans les processus de reconnaissance et d'adhésion cellulaire, des mécanismes importants qui sont responsables d'une multitude de fonctions biologiques.

Nous souhaitons tirer profit de notre voie synthétique afin de préparer des composés cycliques plus complexes à cinq ou six chaînons. Nous prévoyons aussi prendre avantage de la cyclisation C1'-C4' pour synthétiser des analogues où l'atome de soufre serait incorporé dans le cycle.

Par ailleurs, nous avons réussi l'introduction stéréosélective d'un azoture sur le modèle simple ne comportant qu'un seul centre stéréogénique (Schéma 66). Cette découverte a ouvert la voie à la synthèse de 4'-thionucléosides comportant des bases nucléiques modifiées. Par la suite, Michel Prévost a tiré profit de cette réaction de couplage sur un modèle complexe (Schéma 66).⁵⁴ La cycloaddition-1,3 de Huisgen sur le thioaminal *syn*, catalysée par le cuivre (I), conduit à des triazoles 1,4-disubstitués. Ces derniers subissent ensuite une cyclisation de type C1'-C4' avec rétention de configuration en position anomérique pour mener aux analogues 1,2-*cis*.

Bref, ces résultats préliminaires démontrent tout le potentiel synthétique de notre voie acyclique et nous souhaitons en explorer toutes les possibilités.

Schéma 66. Couplage de l'azidure sur des dithioacétals



Chapitre 14.

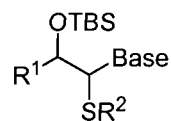
Preuves de structure

L'assignation rigoureuse de la stéréochimie relative des thioaminals, des nucléosides et des 4'-thionucléosides a été réalisée et fera l'objet de ce chapitre.

14.1. Thioaminals du modèle simple

La stéréochimie relative des adduits de couplage du modèle simple n'a pas été prouvée directement. Les preuves de structure reposent plutôt sur la corrélation de déplacements chimiques observés au niveau du proton anomérique. En effet, les signaux H1' des thioaminals majoritaires 1,2-*syn* sont systématiquement plus blindés que les signaux correspondants des thioaminals minoritaires 1,2-*anti* (Tableau 61). La base de données que nous avons employée comprend plusieurs composés dont la structure était déjà connue.^{5,54,149,151} La stéréochimie relative de certains d'entre eux avait été élucidée par diffraction des rayons X, comme c'est le cas du composé **269** (entrée 1).¹⁵¹ La corrélation des déplacements chimiques a permis l'élucidation de la structure de tous les composés comportant des bases de type pyrimidine. Il est important de mentionner que la stéréochimie relative des composés **89** (entrée 3) et **90** (entrée 4) avait déjà été déterminée par Marc Gagnon.¹⁵¹

Tableau 61. Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des thioaminals du modèle simple



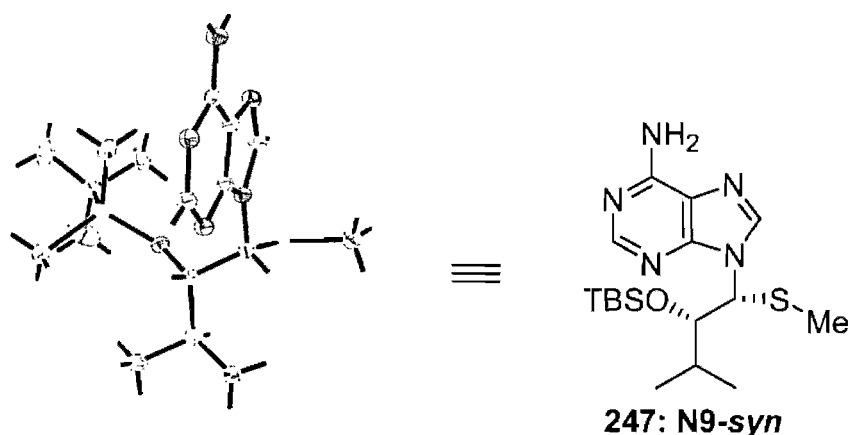
Entrée	Composé	R ¹	R ²	Base ^a	δ (ppm)	Stéréochimie relative C1'-C2'
1	269	<i>i</i> -Pr	Me	U	5.78	<i>syn</i> ^b
2	270	<i>i</i> -Pr	Me	U	5.87	<i>anti</i>
3	87	<i>i</i> -Pr	Bn	T	5.67	<i>syn</i>
4	88	<i>i</i> -Pr	Bn	T	5.96	<i>anti</i>
5	89	<i>i</i> -Pr	Me	T	5.68	<i>syn</i>
6	90	<i>i</i> -Pr	Me	T	5.89	<i>anti</i>
7	91	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	T	5.83	<i>syn</i>
8	92	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	T	6.00	<i>anti</i>
9	101	Ph	Me	T	5.70	<i>syn</i>
10	102	Ph	Me	T	5.86	<i>anti</i>
11	103	<i>p</i> -MeO-Ph	Me	T	5.68	<i>syn</i>
12	104	<i>p</i> -MeO-Ph	Me	T	5.80	<i>anti</i>
13	105	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Me	T	5.62	<i>syn</i>
14	106	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Me	T	5.87	<i>anti</i>
15	214	<i>i</i> -Pr	Me	C-NAc	5.84	<i>syn</i>
16	215	<i>i</i> -Pr	Me	C-NAc	6.21	<i>anti</i>
17	216	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	C	5.98	<i>syn</i>
18	217	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	C	6.28	<i>anti</i>

^a U = Uracile; T = Thymine; C = Cytosine; C-NAc = N⁶-Acétylcytosine.

^b Preuve par diffraction des rayons X.¹⁵¹

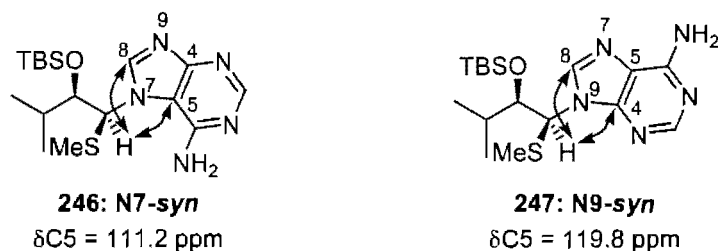
Le thioaminal **247**, comportant l'adénine, a pu être cristallisé dans le dichlorométhane. L'étude cristallographique par diffraction des rayons X a clairement révélé que la liaison *N*-glycosidique a lieu en N9 de l'adénine et que la stéréochimie relative est 1,2-*syn* (Figure 29).

Figure 29. Détermination de la structure de **247** par diffraction des rayons X



Par ailleurs, la régiochimie du composé **246** a été déterminée par des études spectroscopiques RMN de type HMBC.^{225,226} En effet, la corrélation à travers trois liens observée entre le proton anomérique H1' et C5 ne laissait aucun doute qu'il s'agissait d'un composé où la liaison *N*-glycosidique a lieu en N7 (Figure 30). À titre de comparaison, cette corrélation avec le proton anomérique n'est visible qu'avec C4 pour le composé **247** (Figure 30), ce qui est en accord avec la structure déterminée par diffraction des rayons X.

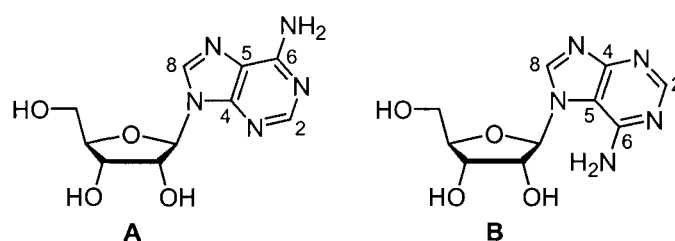
Figure 30. Détermination de la régiochimie de **246** par RMN HMBC



Il est aussi possible de distinguer clairement les régioisomères N7 des régioisomères N9 par une corrélation du déplacement chimique du carbone C5 de la purine. L'identification de ce carbone en RMN ^{13}C est triviale, son déplacement chimique affichant une valeur nettement inférieure à tous les autres carbones de la purine. À titre d'exemple, les déplacements chimiques des cinq carbones de l'adénine sont rapportés au Tableau 62 pour deux composés, soit l'adénosine (A) et

son régioisomère N7 non naturel (**B**).²²⁷ La corrélation repose sur le déplacement chimique en C5, qui est systématiquement plus élevé pour le régioisomère N9, et ce d'une valeur d'environ 10 ppm (Tableau 62). Cette distinction rapide et facile est un moyen très répandu afin d'identifier la régiochimie de liaison des purines.²²⁸ Cette tendance est aussi reflétée sur les composés **246** et **247**, où les déplacements chimiques en C5 de l'adénine sont respectivement de 111.2 ppm et 119.8 ppm (Figure 30).

Tableau 62. Corrélation des déplacements chimiques du carbone C5 des purines²²⁷



Entrée	Composé	$\delta C2$ (ppm)	$\delta C4$ (ppm)	$\delta C5$ (ppm)	$\delta C6$ (ppm)	$\delta C8$ (ppm)
1	9- β -D-(ribofuranosyl)adénine (A)	152.4	149.1	119.4	156.2	140.0
2	7- β -D-(ribofuranosyl)adénine (B)	152.6	160.7	110.1	151.5	144.4

Il est important de mentionner que des cristaux du composé **246** ont été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X, mais ces derniers étaient de mauvaise qualité, et ce même après plusieurs tentatives de recristallisation avec des systèmes de solvants variés. Une structure préliminaire a pu être déterminée et est conforme avec la structure proposée à la Figure 30 (N7, *syn*). Cependant, l'incertitude élevée associée à ce résultat ne nous permet pas de confirmer hors de tout doute la stéréochimie relative 1,2-*syn* de ce thioaminal.

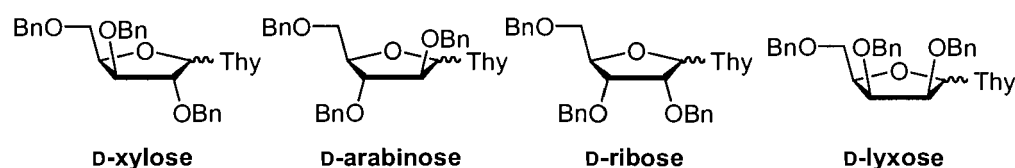
Enfin, le déplacement chimique du carbone C5 ($\delta=120.8$ ppm) du composé **251** (Tableau 58, page 176) indique clairement qu'il ne s'agit pas d'un régioisomère N7 mais plutôt d'un régioisomère N9. La stéréochimie 1,2-*anti* de ce composé a été assignée par élimination, une étude cristallographique par diffraction des rayons-X du composé **247** (N9, *syn*) ayant préalablement été obtenu (Figure 29).

14.2. Composés D-pentoses comportant la thymine

14.2.1. Analogues de nucléosides

La stéréochimie relative des composés cyclisés comportant la thymine a été déterminée, d'une part, par une corrélation des déplacements chimiques du proton anomérique. En effet, les signaux associés aux nucléosides 1,2-*trans* sont systématiquement plus blindés que les signaux de leur anomère 1,2-*cis* correspondant (Tableau 63), une tendance qui avait été préalablement établie dans notre groupe de recherche.^{5,151}

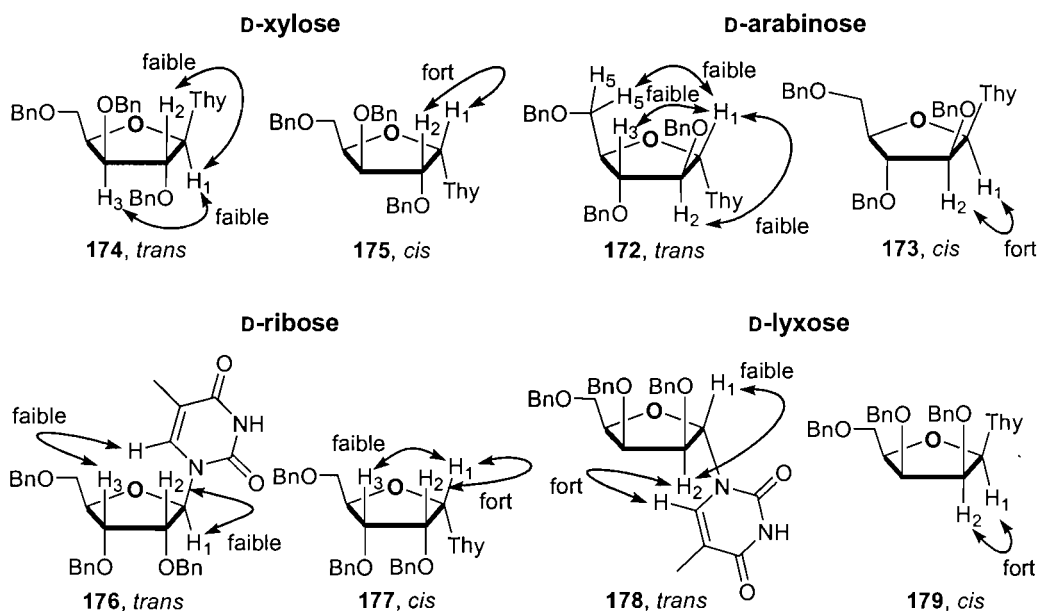
Tableau 63. Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des analogues de nucléosides comportant la thymine



Entrée	Série	Composé	δ (ppm)	Stéréochimie (α ou β , C1'-C2')
1	D-xylo	174	6.08	β , <i>trans</i>
2		175	6.29	α , <i>cis</i>
3	D-arabino	172	6.11	α , <i>trans</i>
4		173	6.31	β , <i>cis</i>
5	D-ribo	176	6.06	β , <i>trans</i>
6		177	6.32	α , <i>cis</i>
7	D-lyxo	178	5.79	α , <i>trans</i>
8		179	6.37	β , <i>cis</i>

D'autre part, la stéréochimie relative de ces composés a été prouvée indépendamment via des expériences nOe par RMN ^1H (Figure 31). Les produits cyclisés 1,2-*cis* ont systématiquement démontré une corrélation plus forte entre les protons H1' et H2' que pour les nucléosides 1,2-*trans*. D'autres effets nOe ont pu être observés pour certains produits et confirment leur stéréochimie relative.

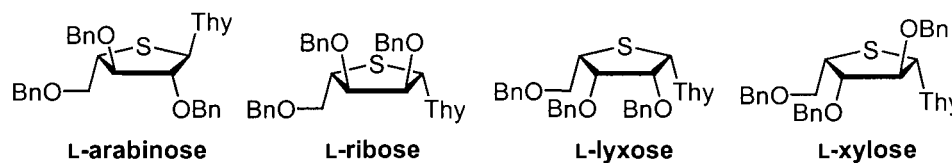
Figure 31. Détermination de la stéréochimie relative de nucléosides par des expériences nOe par RMN ^1H



14.2.2. 4'-Thionucléosides

La stéréochimie relative des 4'-thionucléosides comportant la thymine a été prouvée par comparaison de nos données spectrales en RMN ^1H et ^{13}C avec les données spectrales rapportées dans la littérature pour les produits correspondants. Notamment, les structures des thionucléosides en séries L-arabinose (**200** et **199**),¹⁷⁶ L-ribose (**204** et **203**)¹⁷⁵ et L-lyxose (**202** et **201**)²²⁹ ont été élucidées de cette façon (Tableau 64, entrées 1-6). Enfin, la corrélation des déplacements chimiques du proton anomérique a été employée afin de déterminer la stéréochimie relative des composés **197** et **196** appartenant à la série L-xylose. Des valeurs respectives de 6.10 ppm et 6.52 ppm (Tableau 64, entrées 7 et 8) confirment la stéréochimie 1,2-*trans* et 1,2-*cis* de **197** et **196**, conformément à la tendance observée pour les autres L-pentoses.

Tableau 64. Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des 4'-thionucléosides comportant la thymine

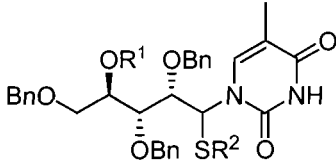


Entrée	Série	Composé	δ (ppm)	Référence	Stéréochimie (α ou β , C1'-C2')
1	L-arabino	200	6.24	170	α , <i>trans</i>
2		199	6.39	170	β , <i>cis</i>
3	L-ribo	204	6.07	169	β , <i>trans</i>
4		203	6.33	169	α , <i>cis</i>
5	L-lyxo	202	6.30	223	α , <i>trans</i>
6		201	6.45	223	β , <i>cis</i>
7	L-xylo	197	6.10	----	β , <i>trans</i>
8		196	6.52	----	α , <i>cis</i>

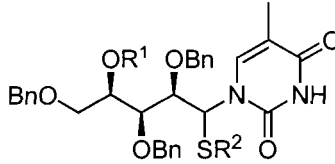
14.2.3. Thioaminals

Aucune preuve directe n'a été fournie pour les thioaminals C4'-silylés, C4'-hydroxylés et C4'-mésylés comportant la thymine. La corrélation des déplacements chimiques du proton anomérique a toutefois permis d'élucider la stéréochimie relative en positions C1' et C2' conformément à la tendance qui s'était dégagée avec les thioaminals du modèle simple (Schéma 61, page 179). Des exemples sont rapportés au Tableau 65 pour les thioaminals des séries D-arabinose et D-xylose où le déplacement chimique des composés 1,2-*syn* est systématiquement plus élevé que pour le signal du composé 1,2-*anti* correspondant.

Tableau 65. Corrélation des déplacements chimiques du proton H1' des 4'-thionucléosides comportant la thymine



D-arabinose



D-xylose

Entrée	Série	Composé	R ¹	R ²	δ (ppm)	Stéréochimie relative C1'-C2'
1	D-arabino	136	TBS	Et	5.77	<i>syn</i>
2		137	TBS	Et	6.08	<i>anti</i>
3	D-arabino	138	TBS	Bn	5.72	<i>syn</i>
4		139	TBS	Bn	6.10	<i>anti</i>
5	D-arabino	188	Ms	Bn	5.57	<i>syn</i>
6		189	Ms	Bn	5.96	<i>anti</i>
7	D-xylo	140	TBS	Et	5.94	<i>syn</i>
8		141	TBS	Et	6.04	<i>anti</i>
9	D-xylo	142	TBS	Bn	5.90	<i>syn</i>
10		143	TBS	Bn	6.01	<i>anti</i>
11	D-xylo	190	Ms	Bn	5.80	<i>syn</i>
12		191	Ms	Bn	6.09	<i>anti</i>

De plus, la nature du mécanisme de la cyclisation C4'-C1', de type S_N2, indiquait clairement que les nucléosides 1,2-*trans* originaient des thioaminals 1,2-*syn* et que les nucléosides 1,2-*cis* provenaient des thioaminals 1,2-*anti*, corroborant la structure des thioaminals C4'-silylés et C4'-hydroxylés en séries D-pentoses (Schéma 67).²³⁰

Schéma 67. Déduction de la stéréochimie relative des thioaminals C4'-silylés et C4'-hydroxylés par l'issue stéréochimique de leur cyclisation C4'-C1'

Nucléoside (D-arabino)	C4'-OH	C4'-OTBS	Nucléoside (D-xylo)	C4'-OH	C4'-OTBS
172, <i>trans</i>	⇒ 154, <i>syn</i>	⇒ 136, <i>syn</i>	174, <i>trans</i>	⇒ 168, <i>syn</i>	⇒ 140, <i>syn</i>
	⇒ 156, <i>syn</i>	⇒ 138, <i>syn</i>		⇒ 158, <i>syn</i>	⇒ 142, <i>syn</i>
173, <i>cis</i>	⇒ 155, <i>anti</i>	⇒ 137, <i>anti</i>	175, <i>cis</i>	⇒ 169, <i>anti</i>	⇒ 141, <i>anti</i>
	⇒ 157, <i>anti</i>	⇒ 139, <i>anti</i>		⇒ 159, <i>anti</i>	⇒ 143, <i>anti</i>

Nucléoside (D-ribo)	C4'-OH	C4'-OTBS	Nucléoside (D-lyxo)	C4'-OH	C4'-OTBS
176, <i>trans</i>	⇒ 170, <i>syn</i>	⇒ 144, <i>syn</i>	174, <i>trans</i>	⇒ 164, <i>syn</i>	⇒ 150, <i>syn</i>
	⇒ 160, <i>syn</i>	⇒ 146, <i>syn</i>		⇒ 166, <i>syn</i>	⇒ 152, <i>syn</i>
	⇒ 162, <i>syn</i>	⇒ 148, <i>syn</i>			
177, <i>cis</i>	⇒ 171, <i>anti</i>	⇒ 145, <i>anti</i>	175, <i>cis</i>	⇒ 165, <i>anti</i>	⇒ 151, <i>anti</i>
	⇒ 161, <i>anti</i>	⇒ 147, <i>anti</i>		⇒ 167, <i>anti</i>	⇒ 153, <i>anti</i>

Enfin, étant donné que la stéréochimie en C1' est maintenue lors du processus de cyclisation C1'-C4',²³¹ nous pouvons conclure que les 4'-thionucléosides 1,2-*trans* originent des thioaminals C4'-mésylés 1,2-*anti* et que les 4'-thionucléosides 1,2-*cis* proviennent des thioaminals C4'-mésylés 1,2-*syn* (Schéma 68). Bien que les thioaminals C4'-mésylés soient accessibles directement par le couplage de la base sur les dithioacétals C4'-mésylés, ils ont aussi été préparés par mésylation des thioaminals C4'-hydroxylés correspondants, dont la preuve avait préalablement été établie (Schéma 67).

Schéma 68. Dédution de la stéréochimie relative des thioaminals C4'-mésylés par l'issue stéréochimique de leur cyclisation C1'-C4'

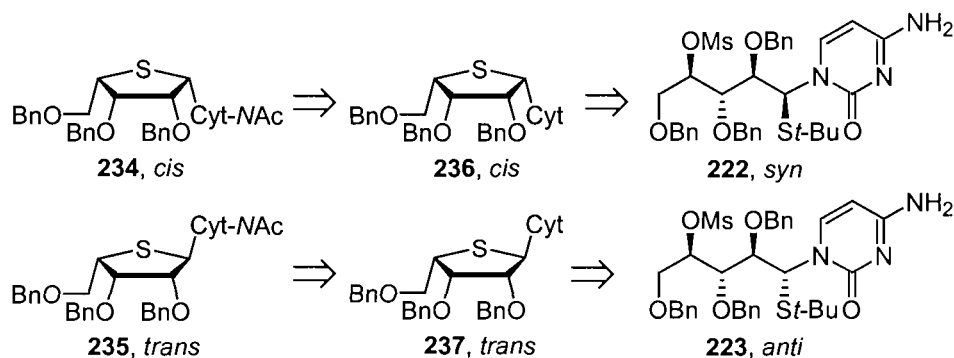
4'-Thionucléoside (L-arabino)	C4'-OMs (D-xylo)	C4'-OH	4'-Thionucléoside (L-xylo)	C4'-OMs (D-arabino)	C4'-OH
200, trans	\Rightarrow	191, anti	\Rightarrow	159, anti	
199, cis	\Rightarrow	190, syn	\Rightarrow	158, syn	
			197, trans	\Rightarrow	189, anti
			\Rightarrow	157, anti	
			196, cis	\Rightarrow	188, syn
			\Rightarrow	156, syn	

4'-Thionucléoside (L-ribo)	C4'-OMs (D-lyxo)	C4'-OH	4'-Thionucléoside (L-lyxo)	C4'-OMs (D-ribo)	C4'-OH
204, trans	\Rightarrow	195, anti	\Rightarrow	167, anti	
	\Rightarrow	211, anti			
203, cis	\Rightarrow	194, syn	\Rightarrow	166, syn	
	\Rightarrow	210, syn			
			202, trans	\Rightarrow	193, anti
			\Rightarrow	209, anti	\Rightarrow
				161, anti	
				163, anti	
			201, cis	\Rightarrow	192, syn
			\Rightarrow	208, syn	\Rightarrow
				160, syn	

14.3. Composés D- et L-pentoses comportant la cytosine

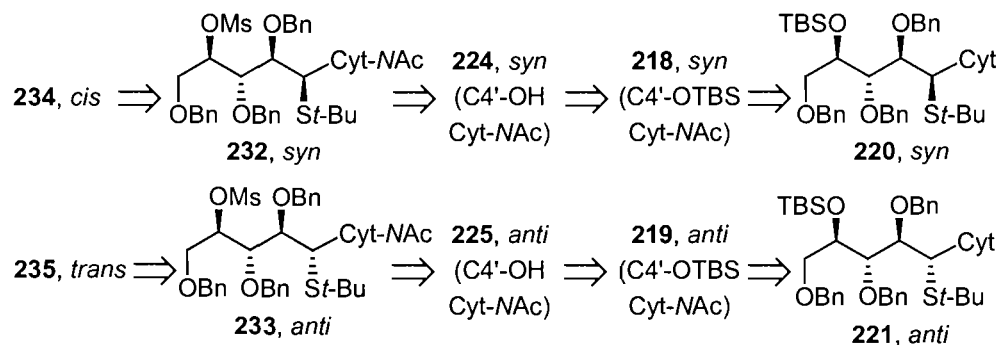
La preuve de la stéréochimie relative des thionucléosides **236** et **237** comportant la cytosine a été effectuée par comparaison directe de leurs données spectrales en RMN ^1H et ^{13}C avec celles qui sont rapportées dans la littérature pour ces composés.²¹¹ La correspondance des signaux ne laisse aucun doute qu'il s'agisse des mêmes produits, confirmant la stéréochimie 1,2-*cis* de **236** et 1,2-*trans* de **237**. L'acétylation de la cytosine de ces composés conduit respectivement aux composés **234** et **235** (Schéma 69). D'autre part, **236** et **237** originent respectivement des thioaminals **222** et **223**, indiquant leur stéréochimie relative 1,2-*syn* et 1,2-*anti*, assumant que la stéréochimie en C1' est maintenue lors du processus de cyclisation C1'-C4'.²³¹

Schéma 69. Détermination de la stéréochimie des thionucléosides et de thioaminals comportant la cytosine



Suivant le même raisonnement, les thioaminals **232**, **224**, **218** et **220**, précurseurs du thionucléoside 1,2-*cis* **234**, possèdent nécessairement la stéréochimie 1,2-*syn* (Schéma 70). À l'opposé, les thioaminals **233**, **225**, **219** et **221**, qui conduisent au thionucléoside 1,2-*trans* **235**, comportent la stéréochimie relative 1,2-*anti*.

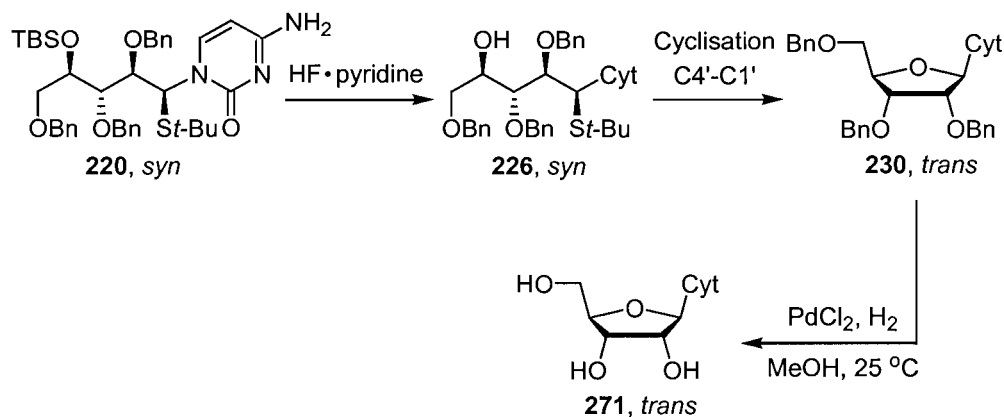
Schéma 70. Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant la cytosine



La stéréochimie relative de **226**, le produit de désilylation de **220**, dont la relation stéréochimique 1,2-*syn* avait déjà été établie, est nécessairement identique (Schéma 71). Ceci confirme aussi la stéréochimie 1,2-*anti* de **227**, soit l'épimère de **226**. Enfin, l'hydrogénolyse de **230** mène à la cytidine, un produit commercial connu. La comparaison des données spectrales de ces deux composés ont confirmé

qu'ils sont identiques, corroborant la stéréochimie relative 1,2-*trans* de **230** (Schéma 71).

Schéma 71. Détermination de la stéréochimie relative du thioaminal **226** et du nucléoside **271**



14.4. Composés D- et L-pentoses comportant l'adénine

L'élucidation de la structure des 4'-thionucléosides **259**, **258**, **260** et **261** avait déjà été réalisée et rapportée (Schéma 64, page 182 et Figure 28, page 184). Puisque la stéréochimie en C1' est maintenue lors du processus de cyclisation C1'-C4',²³¹ les thioaminals **254**, **256** et **252**, précurseurs du thionucléoside 1,2-*cis* **259**, possèdent nécessairement la stéréochimie 1,2-*syn* (Schéma 72). À l'opposé, les thioaminals **255**, **257** et **253**, qui conduisent au thionucléoside 1,2-*trans* **258**, comportent la stéréochimie relative 1,2-*anti*.

La stéréochimie relative des 4'-thionucléosides **244** et **245**, de régiochimie N7, a été élucidée via des expériences nOe par RMN ¹H (Figure 32). L'intensité relative des effets nOe observés entre H1' et H2' est plus élevée pour le composé **244**, indiquant clairement que ces deux protons occupent la même face du furanose au sein de ce produit. Enfin, la faible corrélation entre H1' et H2' pour **245** est certainement imputable à sa stéréochimie relative 1,2-*trans*.

Schéma 72. Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant l'adénine en N9

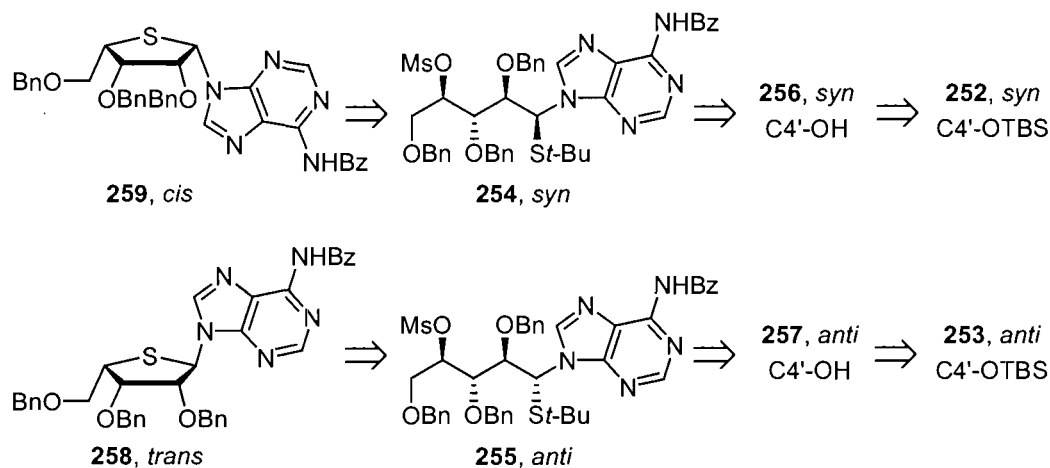
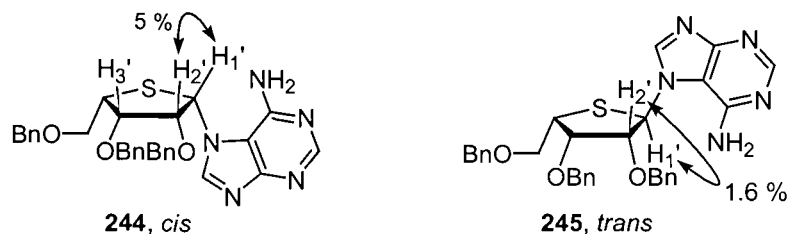
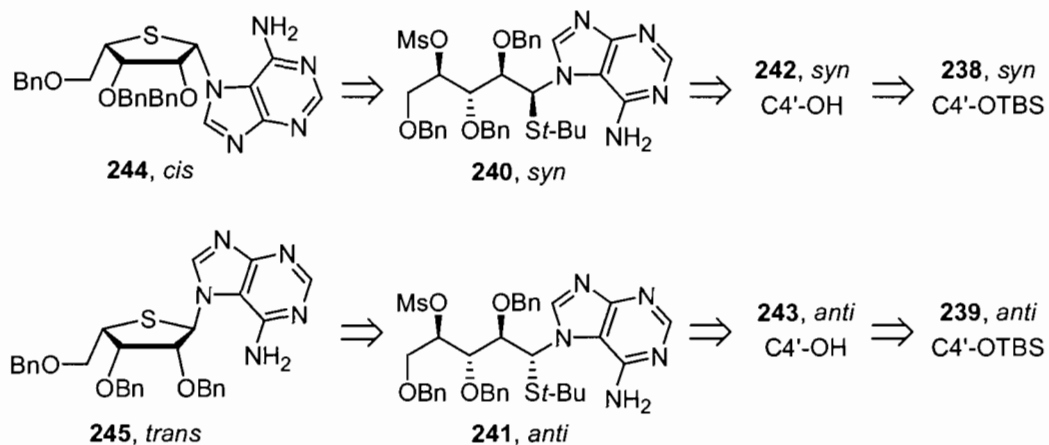


Figure 32. Détermination de la stéréochimie relative des 4'-thionucléosides **244** et **245** comportant l'adénine en N7



Les thioaminals **240**, **242** et **238**, à l'origine du thionucléoside 1,2-*cis* **244**, comportent la stéréochimie relative 1,2-*syn*, assumant que la stéréochimie en C1' est maintenue lors du processus de cyclisation C1'-C4' (Schéma 73).²³¹ Suivant le même raisonnement, les thioaminals **241**, **243** et **239**, précurseurs du thionucléoside 1,2-*trans* **245**, possèdent nécessairement la stéréochimie 1,2-*anti*.

Schéma 73. Détermination de la stéréochimie relative de thioaminals comportant l'adénine en N7



Enfin, nous avons tiré profit de la corrélation des déplacements chimiques du carbone C5 de l'adénine afin de confirmer la régiochimie des thioaminals et des thionucléosides comportant cette base nucléique. Comme il a été préalablement établi (Tableau 62, page 191), le déplacement chimique de cet atome de carbone est systématiquement plus élevé pour les régioisomères N9, les valeurs oscillant entre 118.9 ppm et 123.2 ppm (Tableau 66). Par ailleurs, les signaux des régioisomères N7 résonnent à plus haut champ, des valeurs variant entre 110.6 ppm et 114.6 ppm ayant été observées. Il est important de mentionner que des études spectroscopiques RMN de type HMBC effectuées sur certains de ces composés appuient l'assignation rapportée au Tableau 66.

Tableau 66. Détermination de la régiochimie par corrélation des déplacements chimiques du carbone C5

Entrée	Composé	δ C5 (ppm)	Régiochimie (N7 ou N9)	Entrée	Composé	δ C5 (ppm)	Régiochimie (N7 ou N9)
1	252	123.2	N9	11	238	110.6	N7
2	253	122.0	N9	12	239	-----	N7
3	256	123.2	N9	13	248	114.4	N7
4	257	122.3	N9	14	249	114.6	N7
5	254	123.4	N9	15	242	110.6	N7
6	255	122.3	N9	16	243	113.6	N7
7	259	122.6	N9	17	240	110.7	N7
8	258	124.0	N9	18	241	111.7	N7
9	260	120.4	N9	19	244	114.2	N7
10	261	118.9	N9	20	245	112.5	N7

Conclusion

Dans la deuxième partie de cet ouvrage, nous avons fait la démonstration qu'une voie de synthèse impliquant des substrats et des intermédiaires acycliques constitue une alternative de choix pour la préparation stéréosélective de nucléosides et de 4'-thionucléosides.

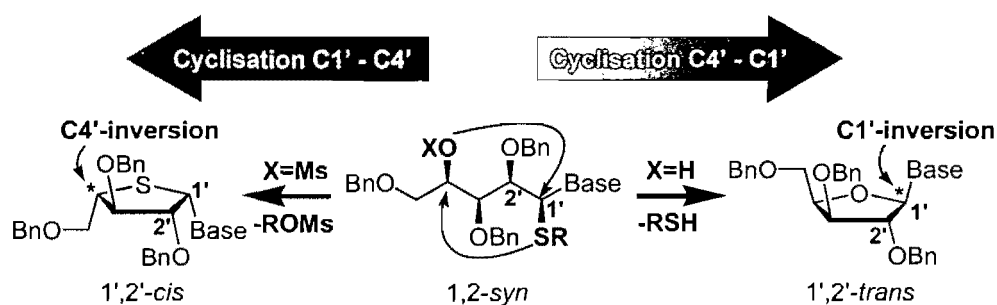
Les facteurs qui contrôlent la cinétique et l'issue stéréosélective de la réaction de couplage de bases nucléiques sur des dithioacétals ont d'abord fait l'objet d'une étude sur un modèle simple ne comportant qu'un seul centre chiral. Il a été déterminé que le diastéréoisomère majoritaire de cette réaction, le thioaminal *syn*, origine d'une voie réactionnelle S_N1 où l'attaque de la base s'effectue sur un intermédiaire de type thonium. L'investigation de chacun des substituants du substrat a conduit au développement d'un état de transition expliquant la formation du produit *syn*. Notamment, la conformation réactive du thonium est fortement influencée par des facteurs stéréoélectroniques tels que l'hyperconjugaison et une interaction électrostatique favorable.

D'un point de vue cinétique, la présence de groupements électrodonneurs, tant au niveau de la chaîne latérale que du groupe thiyle, provoque une accélération marquée de la réaction. Nous avons entre autres tiré profit des dithioacétals *S-tert*-butyles afin de maximiser la réactivité et permettre l'introduction de bases nucléiques moins réactives telles que la cytosine et l'adénine.

En général, l'iode constitue l'acide de Lewis thiophile par excellence pour promouvoir la réaction de couplage en raison de sa grande efficacité, de sa faible toxicité, de la simplicité de sa manipulation et de son faible coût. Sous l'action de ce réactif, la condensation de la thymine silylée sur des dithioacétals issus de D-pentoses conduit aux thioaminals *syn* avec de très bons rapports. Enfin, l'introduction de l'adénine a nécessité l'emploi de la base non-silylée afin d'éviter la formation des régioisomères N7.

Nous avons ensuite démontré que les thioaminals constituent des intermédiaires clés qui peuvent cycliser par deux modes complémentaires (Schéma 74). D'une part, le mode C4'-C1' conduit à des nucléosides avec inversion de configuration en position anomérique, et d'autre part, le mode C1'-C4' mène à des 4'-thionucléosides avec rétention de configuration en C1' et inversion en C4'. Bref, deux classes de composés deviennent accessibles avec l'emploi d'un substrat commun, un avantage évident du point de vue de la diversité moléculaire. Il est important de rappeler que le succès des deux modes de cyclisation repose sur le maintien de l'information stéréochimique du thioaminal de départ, une particularité qui confère un statut unique à notre méthode de synthèse.

Schéma 74. Deux processus de cyclisation complémentaires



L'efficacité et la généralité des deux modes de cyclisation a été démontrée lors d'une étude systématique des quatre D-pentoses, où les nucléosides et les 4'-thionucléosides possédant toutes les stéréochimies relatives possibles ont été synthétisés sélectivement à partir des thioaminals appropriés. Étant donné que la discrimination faciale lors du couplage favorise les thioaminals 1,2-syn, la synthèse de nucléosides 1,2-trans et de thionucléosides fortement encombrés 1,2-cis s'avère très efficace par le biais de notre voie acyclique (Schéma 74).

La cyclisation C4'-C1' conduisant aux nucléosides comportant l'adénine devra cependant faire l'objet d'une investigation plus approfondie afin de comprendre l'origine des difficultés rencontrées à cet égard. Par ailleurs, la synthèse de nucléosides 1,2-trans munies de pyrimidines fonctionnent très bien. Entre autres, l'accès rapide et sélectif aux nucléosides comportant la thymine fut possible grâce à

une séquence en un seul pot combinant quatre étapes, contribuant à rendre notre méthode très compétitive avec celles qui sont couramment employées.

L'étude du second processus de cyclisation (C1'-C4'), impliquant le déplacement intramoléculaire d'un mésylate secondaire, a conduit à des résultats inattendus. L'issue stéréochimique de cette réaction, lorsqu'elle implique des thioaminals *S*-benzylés, dépend du nombre d'équivalents de NaI, l'agent déalkylant, dans le milieu réactionnel. Nous avons réalisé que cette dépendance varie en fonction de la stéréochimie relative du substrat. Notamment, des différences marquées ont été notées entre les thioaminals épimériques d'une même série. En général, la cyclisation des substrats 1,2-*syn* cause une érosion de la stéréochimie en position anomérique beaucoup plus sévère et requiert l'ajout d'un large excès de NaI afin de prévenir la voie réactionnelle conduisant à l'iminium. Un second problème associé à la présence de NaI est survenu lors de la cyclisation C1'-C4' des thioaminals en série D-lyxose où un produit résultant d'une double inversion en C4' a été observé. Ces difficultés ont conduit l'emploi de groupes thiyles *S*-*tert*-butyles, dont la déalkylation est assurée par le solvant lui-même. Cette stratégie s'est avérée très efficace et a permis de solutionner la perte de l'information stéréochimique en C1' et en C4'.

Nous avons ensuite démontré que la voie de synthèse conduisant aux thionucléosides est très polyvalente et tolère les deux classes de bases nucléiques naturelles, soit les pyrimidines et les purines. La cyclisation de thioaminals comportant l'adénine a toutefois nécessité l'emploi d'un additif, Al(*O**t*-Bu)₃, dont la présence est potentiellement liée à l'activation du mésylate, une hypothèse qui devra être vérifiée.

Enfin, nos preuves de structure ont mené à la correction de l'assignation stéréochimique de L-4'-thiolyxonucléosides comportant l'adénine et connus de la littérature.

À l'avenir, nous souhaitons développer des conditions expérimentales permettant la synthèse stéréosélective de thioaminals 1,2-*anti*, précurseurs des nucléosides 1,2-*cis* et des thionucléosides 1,2-*trans*.

L'introduction de substituants variés, en particulier à la position C2', devra être évaluée afin de cerner l'étendue des possibilités que nous offre notre voie acyclique. Notamment, l'étude de composés C2'-fluorés serait très intéressante en raison de l'influence bénéfique que ce substituant exerce sur les propriétés biologiques de plusieurs analogues.

Partie expérimentale

1. Généralités

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous une atmosphère positive d'azote dans de la verrerie préalablement séchée à l'étuve ($>100\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou à la flamme en utilisant les techniques de seringue conventionnelles.²³² Tous les réactifs et les produits employés sont de «qualité réactif» et proviennent des compagnies suivantes: Sigma-Aldrich Chemical Company, Lancaster et Strem Chemicals. Ces produits ont été employés sans purification supplémentaire à moins d'indication contraire. Les solvants utilisés proviennent de chez ACP.

Le THF et le diéthyléther (Et_2O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote immédiatement avant leur utilisation. Les produits et solvants CH_2Cl_2 , CH_3CN , DMSO, *i*- Pr_2NEt , *i*- Pr_2NH , Et_3N et TMSCl ont été fraîchement distillés sous atmosphère d'azote sur CaH_2 avant leur utilisation. Le triflate de diéthylborane (Et_2BOTf) a été préparé d'après une méthode décrite dans la littérature.²³³ Le triflate de *tert*-butyldiméthylsilane (TBSOTf) a été préparé tel que décrit par Corey et collaborateurs.²³⁴

Les chromatographies éclaircies ont été effectuées avec de la silice Merck 60 (0,040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air d'après la procédure de Still.²³⁵ Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques F-254 (gel de silice Merck 0.25 mm) sur support d'aluminium. La visualisation des chromatogrammes a été effectuée avec les révélateurs suivants: lampe UV; solution aqueuse de molybdate d'ammonium; solution aqueuse de permanganate de potassium; iode. Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil électrothermique et n'ont pas été corrigés.

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre 400 MHz ou 500 MHz. Les déplacements chimiques rapportés sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les données spectrales pour les spectres RMN ^1H sont rapportées dans l'ordre suivant pour chaque signal: déplacement chimique (δ en ppm), multiplicité, constante de couplage (J en

Hz) et la valeur de l'intégration. Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à une fréquence de 100 MHz ou de 125 MHz. Les déplacements chimiques rapportés sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrophotomètre à transformée de Fourier (FT-IR) et les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de masse FAB ont été enregistrés avec ou sans ionisation. Une source d'ionisation «electrospray» (ESI) a aussi été employée pour l'analyse par spectrométrie de masse.

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre à une longueur d'onde de 589 nm correspondant à la raie D du sodium. Les mesures ont été effectuées dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été confiées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal et les composés ont été séchés sur une période d'au moins 24 heures avant l'analyse.

2. Protocoles Expérimentaux

PROTOCOLE GÉNÉRAL 1. Réaction de Mukaiyama en mode d'addition inverse. Tableau 5.

À une solution de l'aldéhyde **1** ou **2** (1 équiv.) dans le CH₂Cl₂ (0.05M avec MgBr₂·OEt₂ et 0.1M avec les autres acides de Lewis) est ajouté l'éther d'énol silylé approprié sous atmosphère d'azote à la température appropriée. Après 10 min, l'acide de Lewis approprié est ajouté lentement et le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (1h lorsque l'éther d'énol silylé sélénié trisubstitué **3** est employé en présence de MgBr₂·OEt₂; 4h lorsque les éthers d'énol silylés sélénié **4** ou bromé **5** tétrasubstitués sont employés en présence de MgBr₂·OEt₂ et tel que déterminé par CCM avec les autres acides de Lewis). Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée avec NaHCO_{3(aq.)} sat. (avec MgBr₂·OEt₂, BF₃·OEt₂ ou Et₂BOTf) ou avec NH₄Cl_(aq.) sat. (avec Me₂AlCl ou TiCl₄). Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 2. Préparation des esters δ -*tert*-butyldiphénylsilyloxy α -séléniés **14** et **15** par débenzylation/silylation de **22** et **57**. Schéma 25.

À une solution de l'éther benzylé approprié (**22** ou **57**) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidie à -78 °C est ajouté lentement BCl₃ (solution 1.0M dans l'hexane, 3 équiv.). L'agitation est maintenue à cette température jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par CCM. La réaction est alors parachevée avec NaHCO_{3(aq.)} sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne l'alcool primaire correspondant qui est instable. Le diol est ensuite dissout dans le DMF (0.2M) à température ambiante, après quoi l'imidazole (2.0 équiv.) et TBDPSCl (1.05 équiv.) sont successivement ajoutés. La solution est agitée à cette température jusqu'à ce que la réaction soit

jugée complète par CCM. La réaction est ensuite parachevée par l'addition d'eau au mélange réactionnel et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 3. Réaction d'allylation radicalaire sous conditions de chélation. Tableau 9.

À une solution de l'adduit de Mukaiyama approprié (1 équiv.) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) est ajouté Me₂AlCl (2.5 équiv. d'une solution 1.0M dans l'hexane) ou AlMe₃ (2.5 équiv. d'une solution 2.0M dans l'hexane) sous atmosphère d'azote à la température appropriée. Après 10 min d'agitation, l'allyle de tributylétain (2.0 équiv.) et Et₃B (0.2 équiv. d'une solution 1.0M dans l'hexane) sont successivement ajoutés. L'atmosphère d'azote est alors remplacée par une atmosphère d'air anhydre (O₂). 0.2 équiv. de Et₃B ainsi que de l'air anhydre (seringué par un tube rempli de DrieriteTM) sont ajoutés à intervalles de 30 min jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par ccm, le temps total de la réaction variant typiquement entre 4h et 6h. Après complétion, *m*- ou *p*-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est alors ajouté au mélange réactionnel qui est agité 15 min à la même température. La réaction est ensuite parachevée avec NH₄Cl_(aq.) sat. et la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ ou EtOAc (3x). S'il y a présence d'une émulsion, elle peut être contrôlée en ajoutant lentement HCl_(aq.) (1N). Après l'extraction de la phase aqueuse, les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est ensuite dissout dans Et₂O (0.1M) et agité à température ambiante en présence de KF·Célite²³⁶ (700 mg/mmol d'allyle de tributylétain utilisé) pendant 2h afin d'éliminer les sous-produits dérivés de l'étain. Le mélange est finalement filtré et concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 4. Réaction d'aldolisation avec l'énolate de lithium. Chapitre 5.

À une solution de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.1 équiv.) dans le THF anhydre (0.2M) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'azote est ajouté lentement BuLi (1.1 équiv. d'une solution 1.2-2.5M dans l'hexane). Après une agitation maintenue pendant 30 min à cette température, une solution de l'ester pent-4-ène approprié (1.1 équiv. d'une solution 0.2M dans le THF) est canulée lentement dans le mélange réactionnel. La formation de l'énolate de lithium est considérée complète après 30 min d'agitation à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Une solution contenant l'aldéhyde (1.0 équiv. d'une solution 0.1M dans le THF) est alors canulée lentement dans le mélange réactionnel. La température du mélange est ensuite ajustée à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et l'agitation est maintenue à cette température pendant 1.5h. La température réactionnelle est alors augmentée graduellement jusqu'à $0\text{ }^\circ\text{C}$ sur une période d'environ 30 min, après quoi la réaction est parachevée par l'addition d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x) et les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 5. Synthèse diastéréosélective des composés **28** et **30** par une séquence Mukaiyama/allylation radicalaire en tandem. Tableau 10.

À une solution de l'aldéhyde **2** (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est ajouté l'éther d'énol silylé approprié sous atmosphère d'azote à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La solution est agitée 10 min à cette température avant l'addition lente de Me_2AlCl (2.5 équiv. d'une solution 1.0M dans l'hexane). L'agitation du mélange réactionnel est maintenue jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde tel qu'indiqué par ccm (environ 10 min). La température de la solution est alors augmentée à la température appropriée, puis l'allyle de tributylétain (2.0 équiv.) et Et_3B (0.2 équiv. d'une solution 1.0M dans l'hexane) sont ajoutés successivement. L'atmosphère d'azote est ensuite remplacée par une atmosphère d'air anhydre (O_2). 0.2 équiv. de Et_3B ainsi que de l'air anhydre (seringué par un tube rempli de DrieriteTM) sont ajoutés à intervalles de 30 min jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par ccm, le temps de la réaction variant typiquement entre 4h et 6h. Après complétion, *m*-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est

alors ajouté au mélange réactionnel qui est agité 15 min à la même température. La réaction est ensuite parachevée avec $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat. et la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 ou EtOAc (3x). S'il y a présence d'une émulsion, elle peut être contrôlée en ajoutant lentement $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ (1N). Après l'extraction de la phase aqueuse, les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est ensuite dissout dans Et_2O (0.1M) et agité à température ambiante en présence de KF·Célite²³⁶ (700 mg/mmol d'allyle de tributylétain utilisé) pendant 2h afin d'éliminer les sous-produits dérivés de l'étain. Le mélange est finalement filtré et concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 6. Déprotection d'éthers silylés avec HF·pyridine.

À une solution de l'éther silylé (1.0 équiv.) approprié dans le THF (0.1M) sous atmosphère d'azote à température ambiante dans de la vaisselle en nalgène est ajouté lentement HF·pyridine (1.5 mL/mmol d'éther silylé). La solution est agitée jusqu'à disparition complète de l'éther silylé tel qu'indiqué par ccm. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec EtOAc et transféré dans une ampoule à extraction avant d'être parachevé par l'addition lente de $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$ sat. (attention au dégagement gazeux). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 7. Réaction d'hydrogénation au palladium.

À une solution de la lactone (1.0 équiv.) appropriée dans le MeOH de qualité HPLC (0.1M) sous atmosphère d'azote à température ambiante est ajouté du palladium (masse équivalente à la lactone de départ; 10 % en poids sur carbone activé). L'atmosphère du mélange réactionnel est ensuite purgée à l'hydrogène et l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm. Le mélange est alors filtré sur Célite en rinçant avec EtOAc et concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 8. Hydrogénolyse/hydrogénation/lactonisation d'éthers benzylés en lactones. Chapitre 5.

À une solution de l'éther benzylé (1.0 équiv.) approprié dans le MeOH de qualité HPLC (0.1M) sous atmosphère d'azote à température ambiante est ajouté du palladium (masse équivalente à la lactone de départ; 10 % en poids sur carbone activé). L'atmosphère du mélange réactionnel est ensuite purgée à l'hydrogène et l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm. Le mélange est alors filtré sur Célite en rinçant avec EtOAc et concentré sous pression réduite. Le résidu brut est redissout dans le benzène (0.1M) sous atmosphère d'azote et *p*-TsOH (0.3 équiv.) est ajouté. La solution est agitée à température ambiante jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm, puis la réaction est parachevée par l'ajout de NaHCO_{3(aq.)} saturé. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 9. Iodohydroxylation d'esters α,β -insaturés. Tableau 14.

À une solution de l'ester α,β -insaturé (1.0 équiv.) approprié dans un mélange H₂O:acétone (2:1) contenu dans un ballon enveloppé de papier d'aluminium à température ambiante sont successivement ajoutés NIS (2.0 équiv.) et H₂SO₄ conc. en quantité catalytique (0.05 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm. La solution aura normalement développée une coloration violette foncée au cours de la réaction. La réaction est alors parachevée par l'ajout de Na₂S₂O_{3(aq.)} sat., la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 10. Silylation d'esters β -hydroxylés. Tableau 15.

À une solution de l'ester β -hydroxylé (1.0 équiv.) approprié dans le DMF anhydre (0.2M) refroidi à 0 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés l'imidazole (2.0 équiv.) et l'allyldiméthylchlorosilane (1.2 équiv.). Le mélange réactionnel est ensuite réchauffé lentement à température ambiante à laquelle l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm. La réaction est alors parachevée par l'ajout d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite avec de l'hexane (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 11. Alkylation radicalaire intramoléculaire (ponts au silicium). Tableau 16.

À une solution de l' α -iodo- β -silyloxy ester (1.0 équiv.) approprié dans le toluène anhydre (0.1M) sous atmosphère d'argon à température ambiante est ajouté Et₃B (0.2 équiv. d'une solution 1.0M dans l'hexane). La solution est agitée à température ambiante jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par ccm (environ 30 min.). Note: Les intermédiaires cycliques résultant du transfert d'atome sont instables sur silice et seuls les produits allylés attendus sont observés. TBAF (2.5 équiv. d'une solution 1.0M dans le THF) est alors ajouté au mélange et l'agitation est poursuivie pendant 30 min., après quoi la réaction est parachevée par l'addition d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 12. Condensation umpolung de dithioacétals sur des aldéhydes. Schéma 22 et Tableau 28.

À une solution de bis-méthylsulfanylméthane (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.2M) refroidie à -78 °C sous atmosphère d'azote est ajouté lentement *n*-BuLi (1.1 équiv. d'une solution 1.2-2.5M dans l'hexane). La solution est agitée à -78 °C pendant 5 min, puis à 0 °C pendant 30 min. La solution est de nouveau

refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant l'ajout de l'aldéhyde approprié (1.2 équiv.). L'agitation est maintenue à cette température jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x) et les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 13. Silylation d'alcools avec TBSOTf.

À une solution du dithioacétal α -hydroxylé correspondant (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1-0.2M) refroidie à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère d'azote sont ajoutés successivement la 2,6-lutidine (1.2 équiv.) et le TBSOTf (1.2-1.5 équiv.). La solution est ensuite réchauffée lentement à température ambiante et l'agitation est maintenue à cette température jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3x) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 14. Méthylation de D-pentoses en position anomérique. Tableau 31.

Le chlorure d'acétyle en quantité catalytique (0.2-0.4 équiv.) est ajouté à du méthanol de qualité HPLC à température ambiante. Après 10 min d'agitation, le sucre approprié (1.0 équiv, 0.1-0.3M) est ajouté et l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (1-3 jours). De la résine basique Amberlite IRA-400 (OH) (5g de résine par gramme de substrat) est alors ajoutée au mélange. L'agitation est maintenue pendant 30 min, après quoi il est filtré et concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 15. Benzylation de furanosides. Tableau 31.

À une solution du furanose approprié (1.0 équiv.) dans le DMF anhydre (0.25M) refroidie à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère d'azote sont ajoutés successivement le

bromure de benzyle (5.0 équiv.) et le NaH (5.0 équiv. d'une dispersion 60 % dans l'huile minérale) par petites portions (attention au dégagement gazeux). La solution est ensuite réchauffée jusqu'à température ambiante et l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'addition lente d'eau distillée (attention au dégagement gazeux). La phase aqueuse est ensuite extraite avec EtOAc (3x) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 16. Ouverture de furanosides par la réaction de Fischer. Schéma 41.

À une solution du furanose approprié (1.0 équiv.) dans l'éthanthiol (0.5-1.0 mL/mmol furanose) à température ambiante est ajouté HCl_{conc.} (éthanthiol/HCl_{conc.} 1/1 V/V). L'agitation vigoureuse est maintenue à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. Le mélange hétérogène est ensuite dilué avec de l'eau distillée et extrait avec CH₂Cl₂ (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec NaHCO_{3(aq.)} sat. et de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 17. Silylation d'alcools avec TBSOTf.

À une solution du dithioacétal 4-hydroxylé approprié (1.0 équiv.) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la 2,6-lutidine (2.0 équiv.) et le TBSOTf (1.2-1.5 équiv.). La solution est ensuite réchauffée jusqu'à température ambiante et est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de NH₄Cl_(aq.) sat. et la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 18. Méthylation de dithioacétals 4'-hydroxylés.

À une solution du dithioacétal ou du thioaminal 4-hydroxylé approprié (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la triéthylamine (1.5 équiv.) et MsCl (1.5-2.5 équiv.). La solution est ensuite réchauffée jusqu'à température ambiante et est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de HCl 1.0M et la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 19. Préparation des bases silylées.¹²⁸

Le protocole employé est inspiré de la procédure décrite par Vorbrüggen.¹²⁸ À une suspension de la base appropriée (1.0 équiv.) dans HMDS (0.5M) sous atmosphère d'azote à température ambiante sont successivement ajoutés $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.1 équiv.) et TMSCl (2.5 équiv pour la silylation de la thymine, de la *N*4-acétylcytosine et de la *N*6-benzoyladénine; 3.5 équiv. pour la silylation de la cytosine et de l'adénine). Le mélange est porté à reflux pendant 16h (ou jusqu'à ce que la solution soit devenue limpide), puis il est refroidit jusqu'à température ambiante. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite. Pour ce faire, l'évaporateur rotatif est connecté à la pompe mécanique (et non à la pompe à eau, car la pression résiduelle de la vapeur d'eau est suffisante pour hydrolyser la base) en prenant soin d'éliminer toute fuite dans le système. Le résidu est coévaporé deux fois avec du toluène anhydre et le solvant est complètement éliminé sous pression réduite. Enfin, le produit est redissout dans le CH_2Cl_2 sous atmosphère d'azote à la concentration appropriée (0.5-2.0M).

PROTOCOLE GÉNÉRAL 20. Couplage de bases silylées sur des dithioacétals avec l'iode.

À une solution du dithioacétal approprié (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.1M) à la température appropriée sous atmosphère d'azote sont successivement

ajoutés la base silylée (2.0 équiv. d'une solution 0.5-2.0M dans le CH₂Cl₂ lorsque la thymine est employée; 3.5 équiv. d'une solution 0.5-2.0M dans le CH₂Cl₂ lorsque toute autre base est employée) et l'iode (2.0 équiv.). L'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de Na₂S₂O_{3(aq.)} (sat.) et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 21. Couplage de l'adénine silylée sur des dithioacétals.

À une solution du dithioacétal approprié (1.0 équiv.) dans l'acétonitrile anhydre (0.1M) à température ambiante sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés Hg(OAc)₂ (1.1 équiv.), l'adénine silylée (3.5 équiv. d'une solution 1.0M dans le CH₂Cl₂) et le TMSOTf (1.1 équiv.) goutte-à-goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (environ 24h). La réaction est alors parachevée par l'ajout de NaHCO_{3(aq.)} (sat.) et le mélange hétérogène est agité vigoureusement pendant 15 minutes. Le mélange est ensuite filtré sur Célite en rinçant avec EtOAc et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 22. Couplage de l'adénine ou de la N6-benzoyladénine sur des dithioacétals.

À une solution du dithioacétal approprié (1.0 équiv.) dans le solvant approprié (0.1M) à la température appropriée sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la base (3.5 équiv.) et l'iode (2.0 équiv.). L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de Na₂S₂O_{3(aq.)} (sat.) et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 23. Déprotection d'éthers silylés avec HF·pyridine.

À une solution de l'éther silylé (1.0 équiv.) approprié dans le THF (0.1M) sous atmosphère d'azote à 0 °C dans de la vaisselle en nalgène est ajouté lentement HF·pyridine (1.0-1.5 mL/mmol d'éther silylé). La solution est ensuite réchauffée lentement à température ambiante et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète de l'éther silylé tel qu'indiqué par CCM (normalement 1-2 jours). Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec EtOAc et transféré dans une ampoule à extraction avant d'être parachevé par l'addition lente de $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$ sat. (attention au dégagement gazeux). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 24. Déprotection d'éthers silylés avec TBAF.

À une solution de l'éther silylé (1.0 équiv.) approprié dans le THF (0.025M-0.1M) sous atmosphère d'azote à température ambiante est ajouté lentement TBAF (1.5-5.0 équiv. d'une solution 1.0M dans le THF). L'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète de l'éther silylé tel qu'indiqué par CCM (normalement 24h). Le milieu réactionnel est ensuite parachevé par l'addition d'eau distillée. La phase aqueuse est alors extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 25. Méthylation de thioaminals C4'-hydroxylés comportant l'adénine.

À une solution du thioaminal 4'-hydroxylé approprié (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la triéthylamine (3.5-4.0 équiv.) et MsCl (3.1 équiv. d'une solution 1.0M dans le CH_2Cl_2). La solution est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3x). Les phases organiques

combinées sont ensuite séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Remarque: L'emploi du protocole impliquant le parachèvement usuel avec HCl 1M mène à la dégradation des thioaminals attendus, probablement par dépurination.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 26. Cyclisation C4'-C1' de thioaminals 4'-hydroxylés.

À une solution du thioaminal 4'-hydroxylé approprié (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.05-0.1M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4$ (1.1-1.2 équiv.). La solution est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (30 min-3h). La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 27. Préparation de nucléosides par une séquence *one-pot*. Schéma 46.



À une solution du dithioacétal approprié (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.1M) refroidie à -40 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la 2,6-lutidine (2.0 équiv.) et TESOTf (1.25 équiv.). L'agitation est maintenue à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (30 min à 1h). Le mélange réactionnel est alors réchauffé à 0 °C après quoi la thymine persilylée (3.0 équiv. d'une solution 2.0M dans le CH_2Cl_2) et l'iode (2.0 équiv.) sont successivement ajoutés. L'agitation du mélange est maintenue à 0 °C jusqu'à ce que le couplage soit complet tel qu'indiqué par CCM (30 min à 1h). L'acide trifluoroacétique (5.0 équiv.) est ensuite ajouté et la température de la solution est réchauffée lentement jusqu'à température ambiante. L'agitation est maintenue à cette température jusqu'à ce que la désilylation soit complète tel qu'indiqué par CCM (45

min à 1h). Enfin, $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4$ (1.5 équiv.) est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 1h30. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ (sat.) et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 28. Cyclisation C1'-C4' de thioaminals 4'-mésylés dans la pinacolone.

À une solution du thioaminal 4'-mésylé approprié (1.0 équiv.) dans la pinacolone (0.01-0.1M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté NaI (2.0 équiv.) et la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (3.0 equiv). Le mélange est alors porté à reflux ($T_{\text{éb}} = 106\text{ }^\circ\text{C}$) et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (3-16h). Le mélange réactionnel est alors refroidi à température ambiante, dilué avec EtOAc, filtré sur silice (environ 1 cm d'épaisseur) en rinçant avec EtOAc et concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 29. Cyclisation C1'-C4' de thioaminals 4'-mésylés dans la 2,6-lutidine avec NaI.

À une solution du thioaminal 4'-mésylé approprié (1.0 équiv.) dans la 2,6-lutidine (0.01-0.1M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté NaI (1.1-5.0 équiv.). Le mélange est alors porté à reflux ($T_{\text{éb}} = 145\text{ }^\circ\text{C}$) et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (2-5h). Le mélange réactionnel est alors refroidi à température ambiante et dilué avec EtOAc. À ce point, deux méthodes peuvent être employées pour mener au résidu brut sans induire de différence au niveau de sa composition à moins d'indications contraires. Méthode 1: Le mélange est filtré sur silice (environ 1 cm d'épaisseur) en rinçant avec EtOAc et concentré sous pression réduite. Méthode 2: Le mélange est lavé avec HCl 1M et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 30. Cyclisation C1'-C4' de thioaminals 4'-mésylés dans la 2,6-lutidine sans NaI.

Une solution du thioaminal 4'-mésylé approprié (1.0 équiv.) dans la 2,6-lutidine (0.01M) sous atmosphère d'azote est portée à reflux ($T_{\text{éb}} = 145\text{ }^{\circ}\text{C}$) et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (2-5h). Le mélange réactionnel est alors refroidi à température ambiante. À ce point, deux méthodes peuvent être employées pour mener au résidu brut sans induire de différence au niveau de sa composition à moins d'indications contraires. Méthode 1: Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Méthode 2: Le mélange est lavé avec HCl 1M et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 31. Cyclisation C1'-C4' de thioaminals comportant l'adénine.

À une solution du thioaminal 4'-mésylé approprié (1.0 équiv.) dans le DMSO (0.01-0.025M) sous atmosphère d'azote à température ambiante est ajouté $\text{Al}(\text{O}i\text{-Bu})_3$ (3.0 équiv.). Le mélange réactionnel est alors chauffé à $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. Le mélange réactionnel est alors refroidi à température ambiante et la réaction est parachevée par l'ajout de NaHCO_3 (aq.) saturé. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (2x) et les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée. La phase aqueuse résultante est extraite avec EtOAc (2x) et les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 32. Débenzoylation avec NH_3 .

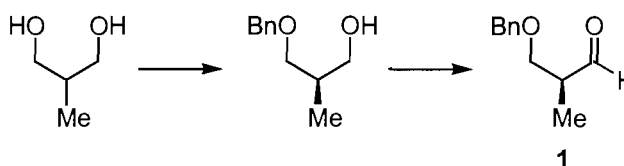
Le 4'-thionucléoside approprié (1.0 équiv.) est mis en solution (0.025M) dans NH_3 (7M dans MeOH) sous atmosphère d'azote à température ambiante. L'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (16h). Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite.

PROTOCOLE GÉNÉRAL 33. Couplage de la succinimide.

À une solution du dithioacétal approprié (1.0 équiv.) dans l'acétonitrile sec (0.15M) à 0 °C sous atmosphère d'azote est ajoutée la NIS (1.1 équiv.). L'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM, puis la réaction est parachevée par l'ajout de NaHCO_{3(aq.)} saturé. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

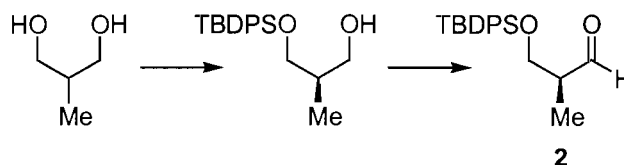
3. Chimie radicalaire (Partie 1) – Protocoles et caractérisation des produits

(±)-(2*S*)-3-Benzyloxy-2-méthylpropionaldéhyde²³⁷ (**1**).



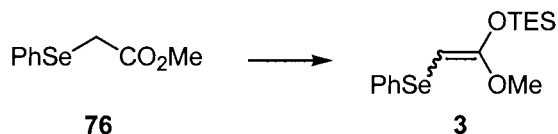
Le composé **1** a déjà été rapporté et a été préparé tel que décrit dans la littérature à partir du 2-méthyl-1,3-propanediol.²³⁷

(±)-(2*S*)-3-*tert*-Butyldiphénylsilyloxy-2-méthylpropionaldéhyde²³⁸ (**2**).



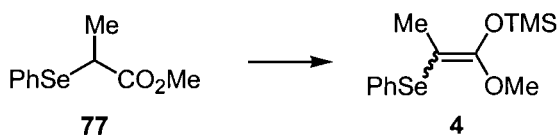
Le composé **2** a déjà été rapporté et a été préparé tel que décrit dans la littérature à partir du 2-méthyl-1,3-propanediol.²³⁸

Triéthyl-(1-méthoxy-2-phénylsélenovinyl)oxy)silane⁵⁰ (3).



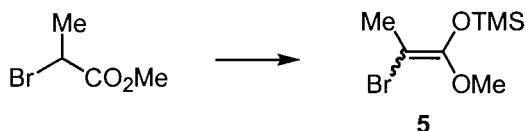
Le composé **3** a déjà été rapporté par notre groupe de recherche et a été préparé tel que décrit.⁵⁰

Triméthyl-(1-méthoxy-2-phénylséleno-2-méthylvinyl)oxy)silane⁵⁰ (4).



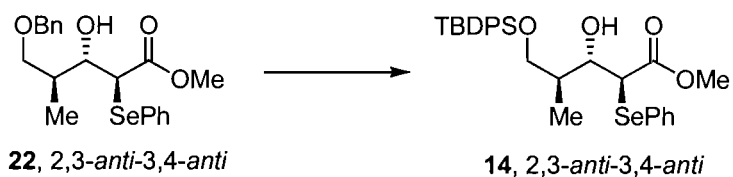
Le composé **4** a déjà été rapporté par notre groupe de recherche et a été préparé tel que décrit.⁵⁰

Triméthyl-(1-méthoxy-2-bromo-2-méthylvinyl)oxy)silane⁵⁰ (5).



Le composé **5** a déjà été rapporté par notre groupe de recherche et a été préparé tel que décrit.⁵⁰

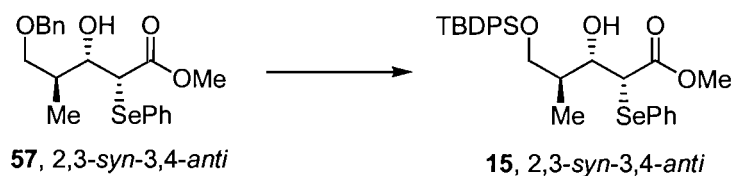
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(*tert*-butyldiphénylsilanyloxy)-3-hydroxy-4-méthyl-2-phénylsélenopentanoate de méthyle (14). Schéma 25.



Le composé **22** (216 mg, 0.530 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 2 (page 210). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) donne **14** (193 mg, 66 % sur deux étapes) en tant

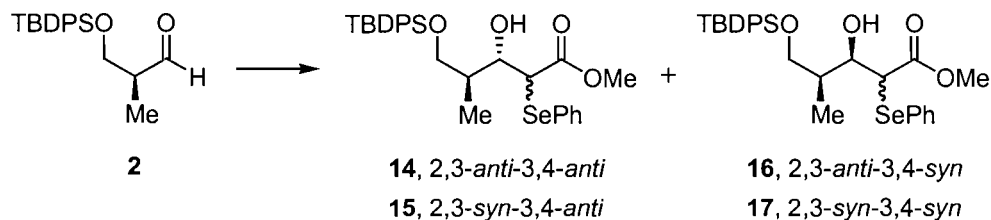
qu'huile jaunâtre. **Composé 14:** R_f 0.44 (15 % EtOAc/hexanes); RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.65 (m, 4H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.23-7.33 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 4.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 4.2, 10.3$ Hz, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; RMN^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 135.7, 135.6, 135.3, 132.9, 132.8, 129.8, 129.2, 128.5, 128.0, 127.8, 127.8, 75.6, 66.0, 52.2, 47.9, 37.1, 26.9, 19.2, 15.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3491 (large), 3071, 3051, 2959, 2931, 2857, 1735, 1473, 1428 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{SeSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 557.1626, trouvé: 557.1629 (+0.5 ppm). **AE** calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SeSi}$: C 62.69, H 6.53; trouvée: C 62.49, H 6.71.

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-(*tert*-butyldiphénylsilanyloxy)-3-hydroxy-4-méthyl-2-phenylsélénopentanoate de méthyle (**15**). Schéma 25.



Le composé **57** (214 mg, 0.525 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 2 (page 210). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice employant 92:3:5 (Hex:EtOAc:MeOH) donne **15** (99 mg, 34 % sur deux étapes) en tant qu'huile jaunâtre. **Composé 15:** R_f 0.59 (20 % EtOAc/hexanes); RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.70 (m, 6H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.28-7.35 (m, 3H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.85- 3.89 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 4.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; RMN^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 135.7, 135.6, 133.3, 129.7, 129.1, 128.5, 128.3, 127.7, 73.1, 65.9, 52.2, 50.2, 38.4, 26.9, 19.3, 14.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3515 (large), 3071, 3051, 2959, 2931, 2857, 1724, 1474, 1428 cm^{-1} .

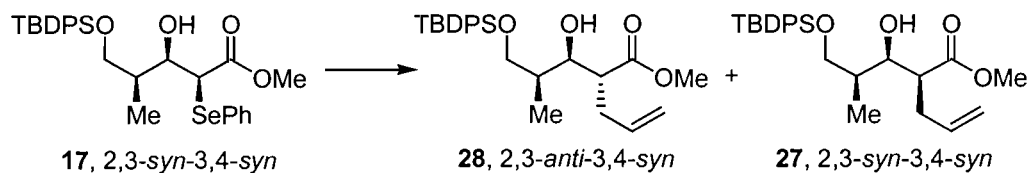
5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-4-méthyl-2-phénylsélénopentanoate de méthyle (16 et 17). Tableau 5.



Le composé **2** (150 mg, 0.459 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 1 (page 210) avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 12:1 (3,4-*syn*:3,4-*anti*). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (7.5 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **17** (209 mg, 82 %) en tant qu'huile jaunâtre, **14** (7 mg, 3 %) en tant qu'huile jaunâtre et **16** (24 mg, 9 %) en tant qu'huile jaunâtre dans un rendement combiné de 97 %. **Composé 17**: (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*); R_f 0.51 (15 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.60 (m, 6H), 7.46-7.25 (m, 9H), 4.20 (ddd, $J = 2.4, 3.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.7, 10.1$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 5.5, 10.1$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 135.9, 135.7, 135.6, 133.1, 129.8, 129.1, 128.7, 127.8, 71.3, 67.4, 52.1, 49.6, 37.8, 26.9, 19.2, 10.5 ppm. IR (film) ν_{max} 3513 (large), 3071, 3051, 2956, 2931, 2857, 1731, 1473, 1428 cm^{-1} ; SM (FAB) m/z 557 (MH^+ , 14), 301 (59), 265 (34), 199 (100), 154 (45), 135 (90); AE calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SeSi}$: C 62.69, H 6.53; trouvée: C 62.67, H 6.90. **Composé 16**: (\pm)-(2*R*,3*R*,4*S*); R_f 0.30 (15 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.63 (m, 4H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.33-7.24 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 4.2, 10.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 10.1$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 135.7, 135.6, 135.6, 133.2, 133.0, 129.8, 129.8, 129.2, 128.7, 127.8, 127.6, 73.3, 67.9, 52.2, 46.9, 37.0, 26.9, 19.2, 10.0 ppm. IR (film) ν_{max} 3494 (large), 3070, 3050, 2956, 2931, 2858, 1727, 1472, 1430 cm^{-1} ;

IR (film) ν_{\max} 3493 (large), 3071, 3051, 2958, 2932, 2858, 1735, 1428 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.2461, trouvé: 441.2443 (-4.1 ppm). **Composé 27:** (\pm)-(2*S*,3*R*,4*S*); R_f 0.42 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.67 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 6H), 5.72-5.83 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 1.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.10 (s broad, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 135.9, 135.9, 135.8, 132.9, 130.2, 130.1, 130.0, 128.0, 116.9, 74.5, 69.1, 51.7, 50.1, 37.6, 33.8, 27.1, 19.4, 10.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3497 (large), 3072, 3052, 2953, 2928, 2859, 1736, 1428 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.2461, trouvé: 441.2457 (-0.8 ppm).

(\pm)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(3-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-1-hydroxy-2-méthylpropyl)pent-4-énoate de méthyle (**28**). Tableau 9.

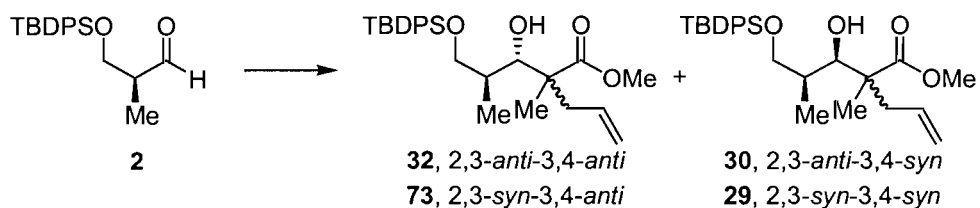


Le composé **17** (100 mg, 0.180 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 3 (page 211) avec Me_2AlCl à -40°C . L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**28**:**27**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) donne **28** (69 mg, 87 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 28:** R_f 0.33 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.68 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 5.68-5.78 (m, 1H), 5.08 (dd, $J = 1.3, 17.0$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 0.9, 10.1$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 4.2, 10.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 5.7, 10.1$ Hz, 1H), 2.93 (s broad, 1H), 2.69 (td, $J = 5.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.25-2.34 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 135.9, 135.8, 134.8, 133.4, 133.2, 130.0, 130.0, 128.0, 117.5, 73.8, 68.1, 51.9, 49.1, 37.3, 33.9, 27.1, 19.4, 10.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3503 (large), 3071,

3051, 2954, 2926, 2858, 1734, 1472, 1428 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.2461, trouvé: 441.2429 (-7.4 ppm).

Les composés **27** et **60** n'ont pu être isolés avec un degré de pureté satisfaisant par les réactions d'allylation radicalaires intermoléculaires avec l'allyle de tributylétain. Ils ont été préparés par une aldolisation classique d'après le protocole général 4 (*vide supra*) pour fins de caractérisation.

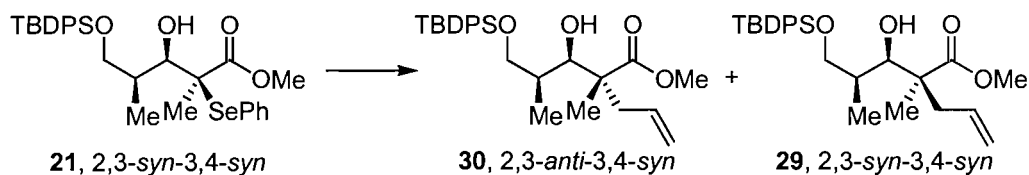
2-(3-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-1-hydroxy-2-méthylpropyl)-2-méthylpent-4-énoate de méthyle (29, 32 et 73). Chapitre 5.



L'aldéhyde **2** est soumis aux conditions du protocole général 4 (page 212) avec le 2-méthylpent-4-énoate de méthyle comme précurseur de l'énolate. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) mène, dans un premier temps, en ordre croissant de polarité, à l'isolation de **73** en tant qu'huile incolore et à une fraction composée d'un mélange **32:29** (1.0:1.0). Une deuxième purification par chromatographie du mélange **32:29** sur gel de silice (2.5 % EtOAc/ CH_2Cl_2) permet l'isolation d'une petite quantité de **29** (très légèrement moins polaire que **32**) en tant qu'huile incolore et de la même fraction mixte **32:29** (1.0:1.0) en tant qu'huile incolore. Le rapport diastéréosélectif ainsi que le rendement de cette réaction ne sont pas rapportés en raison de la complexité du spectre RMN ^1H du résidu brut et du nombre élevé de fractions recueillies après purification. Seule l'isolation et l'identification des produits visés nous importait. **Composé 73:** (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*); R_f 0.46 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.74 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 6H), 5.68-5.78 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 3.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 4.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 7.3, 10.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 135.6, 134.1, 132.5, 129.9, 127.9, 118.0, 79.8, 69.5, 51.4, 51.0, 42.5, 37.7, 26.8, 19.1, 14.3, 14.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3472 (large), 3073, 3053, 2951, 2933, 2859, 1730, 1429, 1111 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 455.2618, trouvé: 455.2624 (+1.5 ppm). **Composé 29:** (\pm)-(2*S*,3*R*,4*S*); R_f 0.42 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.71 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 6H), 5.70-5.81 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54-3.61 (m, 2H), 2.70 (s large, 1H), 2.54 (dd, $J = 7.0$, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 7.8$, 13.8 Hz, 1H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 135.7, 135.6, 134.1, 133.5, 133.3, 129.7, 129.7, 127.7, 118.3, 75.9, 68.9, 51.8, 50.3, 41.1, 36.9, 26.9, 19.2, 18.6, 10.5 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3501 (large), 3072, 3050, 2953, 2933, 2859, 1726, 1429, 1110 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 455.2618, trouvé: 455.2623 (+1.1 ppm). **Composé 32:** (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*); R_f 0.42 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.67 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 6H), 5.68-5.81 (m, 1H), 5.04-5.09 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.72 (s large, 1H), 3.67 (dd, $J = 5.5$, 8.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.21 (dd, $J = 7.8$, 13.6 Hz), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz) ppm.

(\pm)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(3-*tert*-butyldiphénylsilanyloxy-1-hydroxy-2-méthylpropyl)-2-méthylpent-4-énoate de méthyle (30). Tableau 9.

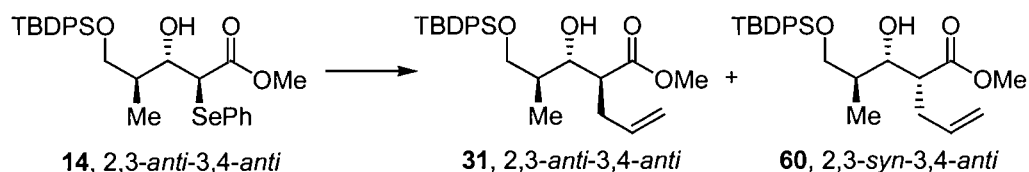


Le composé **21** (200 mg, 0.351 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 3 (page 211) avec Me_2AlCl à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**30:29**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % EtOAc/ CH_2Cl_2) donne **30** (112 mg, 70 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 30:** R_f 0.37 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.69 (m, 4H), 7.36-7.45 (m, 6H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.65 (t, $J = 8.7$

Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 5.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.07 (s broad, 1H), 2.66 (dd, $J = 7.1, 13.5$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 7.8, 13.5$ Hz, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 135.7, 135.6, 133.8, 133.6, 133.2, 129.7, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 118.8, 75.5, 67.9, 51.9, 49.5, 42.2, 36.4, 26.9, 19.2, 18.2, 9.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3490 (large), 3072, 3050, 2952, 2932, 2858, 1704, 1428, 1112 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 455.2618, trouvé: 455.2621 (+0.8 ppm); **AE** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$: C 71.32, H 8.42; trouvée: C 71.31, H 8.76.

Les composés **29**, **32** et **73** n'ont pu être isolés avec un degré de pureté satisfaisant par les réactions d'allylation radicalaires intermoléculaires avec l'allyle de tributylétain. Ils ont été préparés par une aldolisation classique d'après le protocole général 4 (*vide supra*) pour fins de caractérisation.

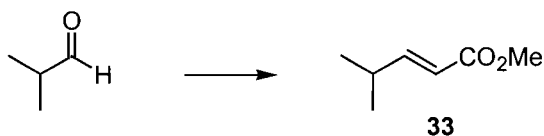
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(3-*tert*-butyldiphénylsilanyloxy-1-hydroxy-2-méthylpropyl)pent-4-énoate de méthyle (**31**). Équation 16.



Le composé **14** (30 mg, 0.054 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 3 (page 211) avec Me_2AlCl à -78 °C. L'analyse **RMN** ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**31**:**60**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (7.5 % EtOAc/hexanes) donne **31** (15 mg, 63 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 31**: R_f 0.40 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.69 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 5.69-5.79 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 1.5, 17.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 4.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.37 (s broad, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 135.9, 135.4, 133.3, 133.4, 130.0, 128.0, 119.9, 117.3, 75.5, 67.2, 51.8, 48.4, 38.9, 34.1, 27.0, 19.4, 14.5 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3505 (large), 3071, 3051,

2958, 2930, 2858, 1719, 1428 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.2461, trouvé: 441.2463 (+0.5 ppm).

(E)-4-Méthylpent-2-énoate de méthyle²³⁹ (33).



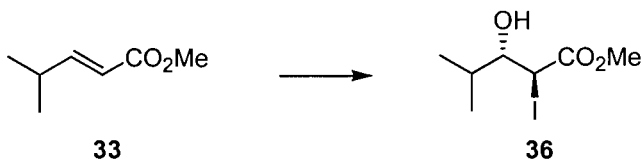
Le composé **33** a déjà été rapporté et a été préparé tel que décrit dans la littérature à partir de l'isobutyraldéhyde.²³⁹

(E)-2-Méthyl-3-phénylprop-2-énoate de méthyle²⁴⁰ (34).



À une solution de l'acide *trans*- α -méthylcinnamique (3.00 g, 18.5 mmol) dans le méthanol de qualité HPLC (0.25M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté AcCl en quantité catalytique (0.200 mL, 0.150 équiv.). La solution est portée à reflux pendant 3h, après quoi elle est concentrée sous pression réduite, puis le résidu brut est coévaporé avec du benzène (2x). Le composé **34** (3.26 g, 100 %) est obtenu sans purification en tant qu'huile incolore et son identité a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁰

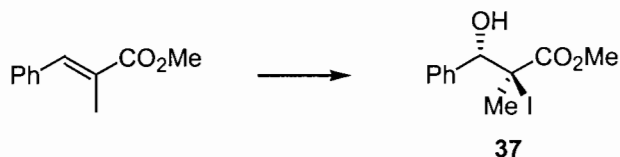
(±)-(3S)-3-Hydroxy-2-iodo-4-méthylpentanoate de méthyle (36). Tableau 14.



Le composé **33** (500 mg, 3.90 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 9 (page 214). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique la présence d'un seul diastéréoisomère **36** (>20:1). La purification par chromatographie du résidu brut

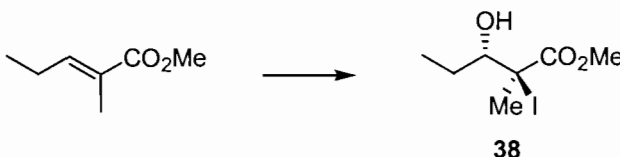
sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) fournit **36** (572 mg, 54 %) en tant que solide blanc. **Composé 36:** Pf: (60±1) °C; R_f 0.17 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 77.3, 53.2, 30.6, 22.6, 20.5, 15.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3497 (large), 2960, 2872, 1720, 1283, 1163 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{I}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 294.9807, trouvé: 294.9806 (-0.4 ppm).

(±)-(3S)-3-Hydroxy-2-iodo-2-méthyl-3-phénylpropionate de méthyle (37). Tableau 14.



Le composé **37** a déjà été rapporté par notre groupe et a été préparé tel que décrit.⁸⁸

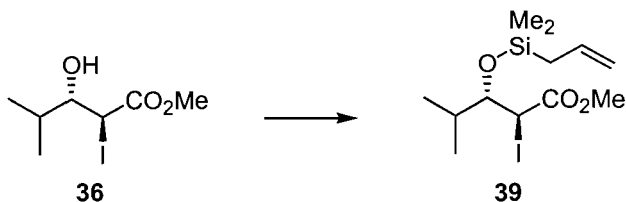
(±)-(3S)-3-Hydroxy-2-iodo-2-méthylpentanoate de méthyle (38). Tableau 14.



Le 2-méthylpent-2-énoate de méthyle (500 mg, 3.90 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 9 (page 214). L'analyse **RMN ^1H** du résidu brut indique la présence d'un mélange de deux diastéréoisomères (5.3:1.0) dont le composé **38** est le diastéréoisomère majoritaire. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) fournit **38** (588 mg, 55 %) en tant qu'huile incolore alors que le diastéréoisomère minoritaire n'a pas été isolé. **Composé 38:** R_f 0.17 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (s large, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 78.6, 53.2, 45.1, 24.6, 23.9, 11.5 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3496 (large), 2967,

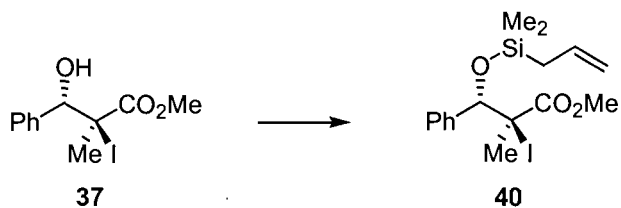
2934, 2877, 1723, 1254 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{INaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 294.9807, trouvé: 294.9795 (-4.1 ppm).

(±)-(3*S*)-3-(Allyldiméthylsilanyloxy)-2-iodo-4-méthylpentanoate de méthyle (**39**).
Tableau 15.



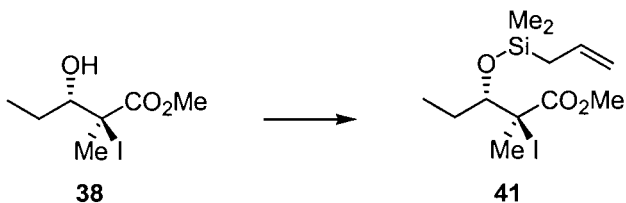
Le composé **36** (555 mg, 2.04 mmol), soumis aux conditions du protocole général 10 (page 215), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % Et_2O /hexanes), **39** (702 mg, 93 %) en tant qu'huile incolore.
Composé 39: R_f 0.56 (10 % Et_2O /hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.68 (m, 1H), 4.91-4.81 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 1.8, 10.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 134.2, 114.0, 77.8, 53.0, 30.3, 25.6, 24.0, 21.2, 13.7, -1.5, -1.7 ppm.
IR (film) ν_{max} 2963, 1741, 1048 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{INaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 393.0359, trouvé: 393.0366 (+1.8 ppm).

(±)-(3*S*)-3-(Allyldiméthylsilanyloxy)-2-iodo-2-méthyl-3-phénylpropionate de méthyle (**40**). Tableau 15.



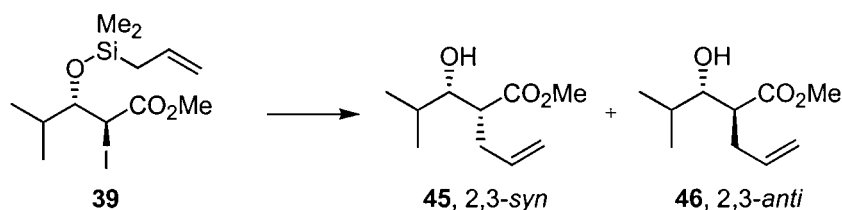
Le composé **40** a été obtenu d'après les conditions du protocole général 10 (page 215) et a déjà été rapporté par notre groupe de recherche.⁸⁸

(±)-(3*S*)-3-(Allyldiméthylsilanyloxy)-2-iodo-2-méthylpentanoate de méthyle (**41**).
Tableau 15.



Le composé **38** (440 mg, 1.62 mmol), soumis aux conditions du protocole général 10 (page 215), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % hexanes), **41** (491 mg, 82 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 41:** R_f 0.56 (10 % Et₂O/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.64 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 1.8, 9.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 134.2, 114.0, 79.7, 53.1, 45.6, 26.1, 25.6, 23.3, 12.2, -1.4, -1.5 ppm. IR (film) ν_{max} 2968, 1737, 1249, 1098, 1039 cm⁻¹; SMHR (ESI) calculé pour C₁₂H₂₃INaO₃ (M+Na⁺): 393.0359, trouvé: 393.0366 (+1.8 ppm).

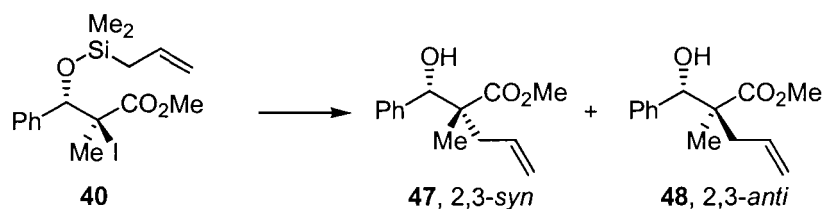
(±)-(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de méthyle (**45**). Tableau 16.



Le composé **39** (50.0 mg, 0.135 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 11 (page 215). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**45**:**46**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne **45** (18 mg, 72 %) en tant qu'huile incolore alors que le composé **46** n'a pu être isolé pour fins de caractérisation. **Composé 45:** R_f 0.25 (20 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.75 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H),

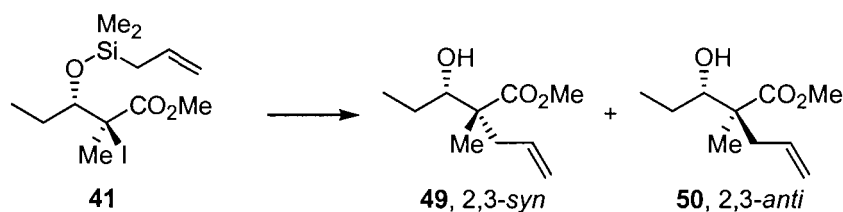
1.75-1.66 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 136.0, 129.2, 117.0, 51.9, 48.7, 31.7, 31.2, 19.7, 17.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3497 (large), 2961, 2878, 1734, 1721, 1470, 1440, 1365, 1260, 1197, 1168, 1001 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 209.1154, trouvé: 209.1157 (+1.6 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-hydroxy-2-méthyl-3-phénylpropionate de méthyle^{23c} (**47**). **Tableau 16.**



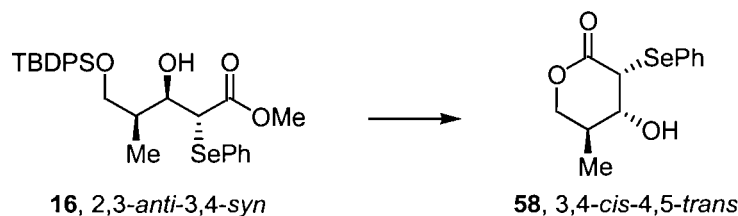
Le composé **40** (50.0 mg, 0.120 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 11 (page 215). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**47:48**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne **47** (20 mg, 80 %), déjà rapporté par notre groupe de recherche,^{23c} en tant qu'huile incolore alors que le composé **48** n'a pu être isolé pour fins de caractérisation.

(±)-(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle^{23c} (**49**). **Tableau 16.**



Le composé **41** (50.0 mg, 0.135 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 11 (page 215). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de >20:1 (**49:50**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne **49** (20 mg, 80 %), déjà rapporté par notre groupe de recherche,^{23c} en tant qu'huile incolore alors que le composé **50** n'a pu être isolé pour fins de caractérisation.

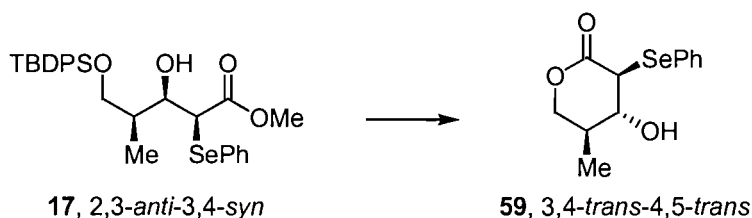
(±)-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyl-3-phénylsélanyl tétrahydropyran-2-one (**58**).
Schéma 26.



L'éther silylé **16** (179 mg, 0.320 mmol), soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes), **58** (70 mg, 76 %) en tant qu'huile jaunâtre.

Composé 58: R_f 0.19 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.69 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 4.40 (dd, $J = 5.5, 11.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 4.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.63 (s large, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 135.5, 129.8, 129.3, 127.5, 71.7, 70.8, 51.4, 34.7, 13.8 ppm. IR (film) ν_{max} 3428 (large), 3056, 2965, 2904, 1726 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$ (M^+): 286.0108, trouvé: 286.0101 (-2.4 ppm).

(±)-(3*S*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyl-3-phénylsélanyl tétrahydropyran-2-one (**59**).
Schéma 26.

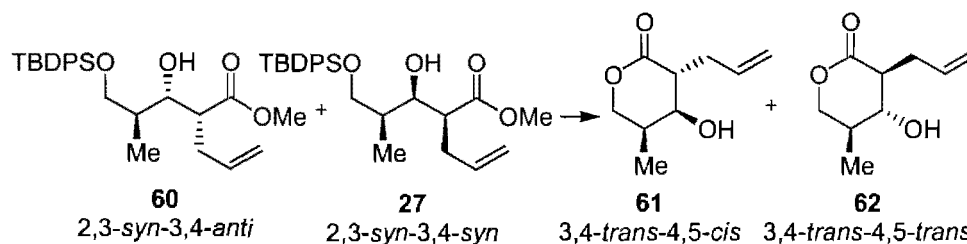


L'éther silylé **17** (50 mg, 0.090 mmol), soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes), **59** (22 mg, 86 %) en tant qu'huile jaunâtre.

Composé 59: R_f 0.34 (50 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.70 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 4.16 (dd, $J = 4.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 7.9, 9.5$ Hz, 1H), 2.10 (s broad, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 135.5, 129.8, 129.3, 127.5, 71.7, 70.8, 51.4, 34.7, 13.8 ppm.

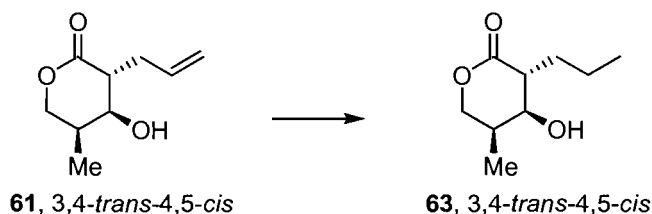
δ 169.8, 136.1, 129.8, 129.5, 126.8, 74.5, 70.8, 50.3, 36.3, 13.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3421, 3056, 2965, 2904, 1717 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$ (M^+): 286.0108, trouvé: 286.0116 (+2.8 ppm).

3-Allyl-4-hydroxy-5-méthyl tétrahydropyran-2-one (**61** et **62**). Schéma 27.



Un mélange **60:27** (1.0:1.5, 500 mg, 1.13 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 1.0:1.6 (**61:62**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (70 % Et_2O /hexanes) fournit, dans un ordre croissant de polarité, **61** (41 mg, 19 %) en tant qu'huile incolore, une fraction composée d'un mélange des deux diastéréoisomères (38 mg, 17 %) et **62** (68 mg, 31 %) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 69 %. **Composé 61:** (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*); R_f 0.20 (50 % EtOAc /hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.90 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 9.3, 11.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 4.4, 11.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.94 (s broad, 1H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 135.1, 118.3, 70.1, 69.7, 47.9, 34.7, 31.7, 11.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3436 (large), 3079, 2977, 2913, 1712 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+): 170.0943, trouvé: 170.0944 (+0.4 ppm). **Composé 62:** (\pm)-(2*S*,3*R*,4*S*); R_f 0.12 (50 % EtOAc /hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.91 (m, 1H), 5.12-5.22 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 4.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 11.5$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.55 (td, $J = 5.3, 9.1$ Hz, 1H), 2.18 (s large, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 135.0, 118.7, 72.6, 70.8, 49.3, 36.5, 32.8, 13.5 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3424 (large), 3079, 2980, 2907, 1717 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+): 170.0943, trouvé: 170.0935 (-4.8 ppm).

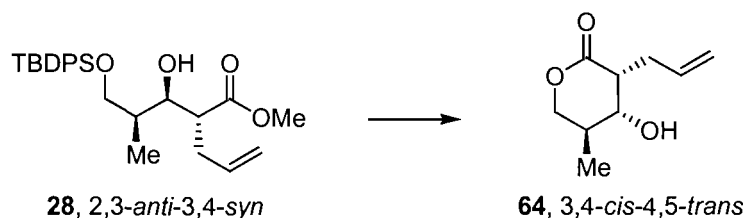
(±)-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyl-3-propyl tétrahydropyran-2-one (63).
Schéma 27.



Le composé **61** (10.5 mg, 0.0617 mmol), soumis aux conditions du protocole général 7 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes), **63** (6.5 mg, 61 %) en tant qu'huile incolore.

Composé 63: R_f 0.33 (60 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 4.9, 11.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 71.0, 69.9, 48.6, 33.0, 31.0, 20.9, 14.2, 11.8 ppm. IR (film) ν_{max} 3446 (large), 2962, 2935, 2875, 1712 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 173.1178, trouvé: 173.1181 (+1.7 ppm).

(±)-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-hydroxy-5-méthyl tétrahydropyran-2-one (64). Schéma 27.

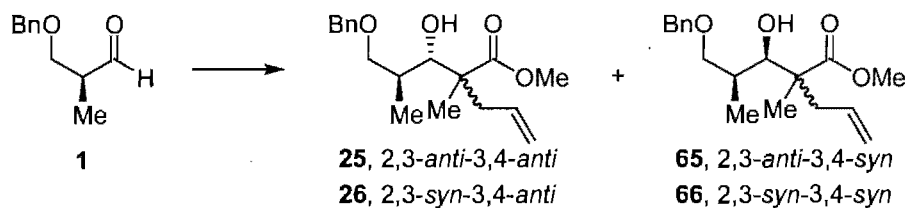


L'éther silylé **28** (180 mg, 0.410 mmol), soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes), **64** (65 mg, 94 %) en tant qu'huile incolore.

Composé 64: R_f 0.16 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.91 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 1.7, 17.1$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.7, 11.5$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.3$

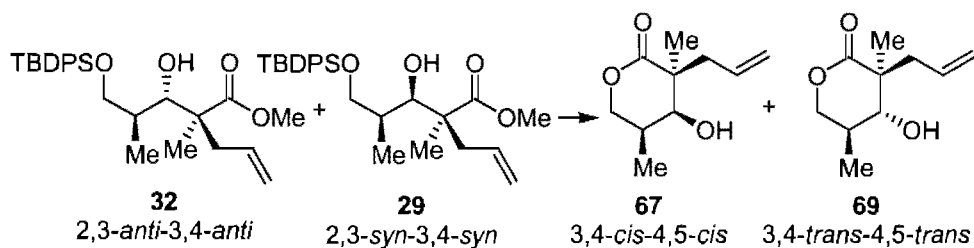
Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 135.7, 117.8, 72.1, 70.5, 43.5, 36.9, 30.4, 15.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3444 (large), 3078, 2968, 2913, 1732 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+): 170.0943, trouvé: 170.0939 -2.1 ppm.

(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3-benzyloxy-1-hydroxy-2-méthylpropyl)-2-méthylpent-4-énoate de méthyle (66). Chapitre 5.



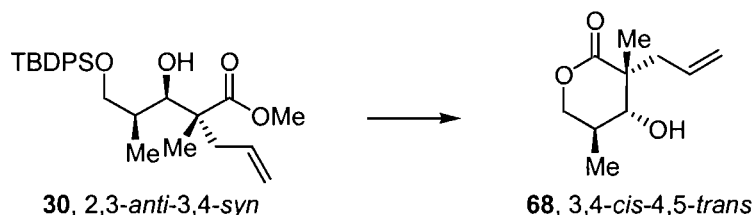
L'aldéhyde **1** est soumis aux conditions du protocole général 4 (page 212) avec le 2-méthylpent-4-énoate de méthyle comme précurseur de l'énolate. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) mène, dans un premier temps, en ordre croissant de polarité, à l'isolation d'une fraction composée d'un mélange inséparable **25:26** (1.0:1.0) en tant qu'huile incolore, à une fraction composée d'un mélange inséparable **65:66** (2.0:1.0) en tant qu'huile incolore et à d'autres fractions composées des quatre diastéréoisomères. **Composé 66**: R_f 0.28 (3 % EtOAc/ CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.38 (m, 5H), 5.66-5.74 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 2H), 4.48-4.55 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 1.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 5.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 5.2, 8.9$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **AE** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C 70.56, H 8.55; trouvée: C 70.31, H 8.85.

3-Allyl-4-hydroxy-3,5-diméthyl tétrahydropyran-2-one (67 et 69). Schéma 28.



Un mélange **32:29** (1.0:4.0, 100 mg, 0.219 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 1.0:3.7 (**67:69**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) fournit, dans un ordre croissant de polarité, **67** (7 mg, 18 %) en tant qu'huile incolore et **69** (29 mg, 73 %) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 91 %. **Composé 67:** (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*); R_f 0.38 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89-5.96 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.9, 11.0$ Hz, 1H), 3.61 (s large, 1H), 2.70 (dd, $J = 8.1, 14.2$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 6.8, 14.2$ Hz, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.15 (s large, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. **Composé 69:** (\pm)-(2*S*,3*R*,4*S*); R_f 0.19 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69-5.77 (m, 1H), 5.12-5.17 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 5.2, 11.5$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 5.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 8.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.08 (s large, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 134.3, 119.5, 73.1, 71.2, 49.1, 41.1, 31.7, 20.6, 13.2 ppm. SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 184.1099, trouvé: 184.1104 (+2.7 ppm).

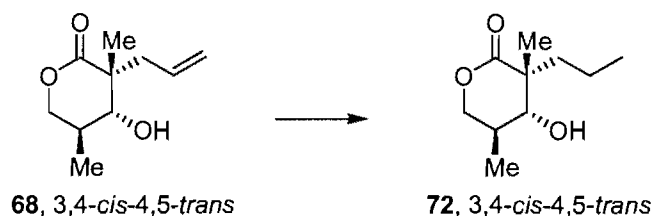
(\pm)-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-hydroxy-3,5-diméthyl tétrahydropyran-2-one (**68**).
Schéma 28.



L'éther silylé **30** (100 mg, 0.219 mmol), soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes), **68** (34 mg, 85 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 68:** R_f 0.32 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79-5.86 (m, 1H), 5.07-5.12 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 5.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.7, 10.6$ Hz, 1H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 134.4,

Composé 71: R_f 0.37 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (dd, $J = 5.2, 11.5$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.96 (s large, 1H), 1.75 (td, $J = 4.4, 13.0$ Hz, 1H), 1.62 (td, $J = 4.6, 12.5$ Hz, 1H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 73.3, 71.0, 49.3, 38.8, 31.9, 21.3, 18.3, 14.6, 13.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3428 (large), 2961, 2936, 2875, 1711 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 187.1334, trouvé: 187.1336 (+1.2 ppm).

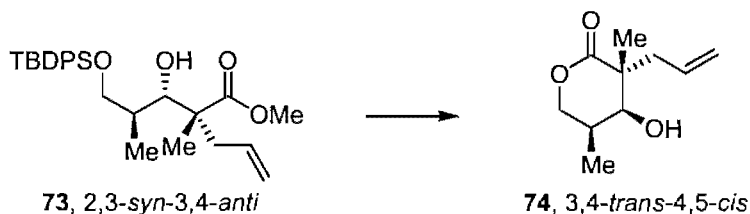
(±)-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-3-propyl tétrahydropyran-2-one (72).
Schéma 28.



Le composé **68** (29 mg, 0.16 mmol), soumis aux conditions du protocole général 7 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes), **72** (23 mg, 79 %) en tant qu'huile incolore.

Composé 72: R_f 0.58 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (dd, $J = 5.7, 11.5$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.3, 10.6$ Hz, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.26-1.43 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 78.6, 71.0, 48.2, 35.3, 31.6, 21.6, 18.0, 14.6, 13.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3437 (large), 2962, 2934, 2875, 1713 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 187.1334, trouvé: 187.1339 (+2.6 ppm).

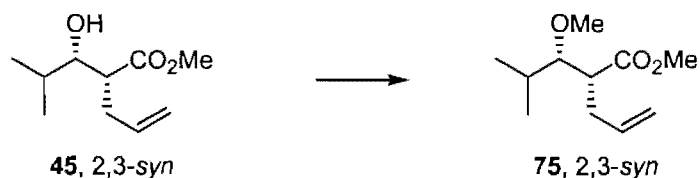
(±)-(3*R*,4*S*,5*S*)-3-Allyl-4-hydroxy-3,5-diméthyl tétrahydropyran-2-one (74).
Équation 17.



L'éther silylé **73** (52 mg, 0.11 mmol), soumis aux conditions du protocole général 6 (page 213), fournit, après purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes), **74** (15 mg, 71 %) en tant qu'huile incolore.

Composé 74: R_f 0.40 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72-5.79 (m, 1H), 5.07- 5.16 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 5.9, 11.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.43 (dd, $J = 6.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 8.1, 14.0$ Hz, 1H), 1.99 (s large, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 132.4, 119.4, 74.2, 70.5, 47.6, 43.1, 29.2, 19.9, 13.0 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3447 (large), 3078, 2979, 2936, 1708 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 184.1099, trouvé: 184.1098 (-0.9 ppm).

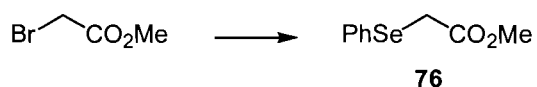
(±)-(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-méthoxy-4-méthylpentanoate de méthyle⁹⁷ (75).
Équation 18.



À une solution de l'alcool **45** (43.0 mg, 0.231 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidie à 0 °C sont ajoutés successivement la Proton spongeTM (247 mg, 1.15 mmol) et $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (171 mg, 1.15 mmol). Le mélange réactionnel est agité 48h à 0 °C (jusqu'à complétion tel qu'indiqué par ccm), puis la réaction est parachevée par l'ajout de $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ saturé. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % Et_2O /hexanes) donne **75** (28

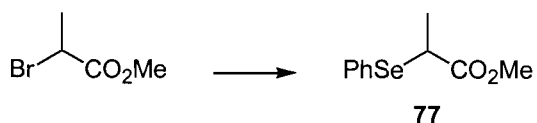
mg, 61 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 75:** R_f 0.45 (30 % Et₂O/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.70 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 4.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 4.0, 7.7, 10.6$ Hz, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 136.1, 116.7, 87.3, 61.6, 51.7, 49.5, 33.0, 31.9, 20.2, 16.9 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2961, 1738, 1094 cm⁻¹.

Phénylsélénocétate de méthyle²⁴¹ (76).



À une suspension de PhSeSePh (40.6 g, 130 mmol) dans MeOH (qualité HPLC) à 0 °C est ajouté NaBH₄ (18.9 g, 500 mmol) par petites portions (attention au dégagement gazeux). L'agitation est maintenue à 0 °C pendant 15 min, puis le bromoacétate de méthyle (20.0 mL, 250 mmol) est ajouté avant de laisser le mélange réactionnel réchauffer à température ambiante. La solution est agitée pendant 1h à cette température, puis la réaction est parachevée par l'ajout de 100 mL d'eau distillée (attention au dégagement gazeux). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite afin d'enlever le méthanol et est extrait avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % hexanes jusqu'à ce que le résidu jaune soit élué complètement, puis 40 % EtOAc/hexanes) donne **76** (56.2 g, 98 %) en tant qu'huile jaunâtre. L'identité du composé **76** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴¹

2-Phénylsélénopropionate de méthyle²⁴¹ (77).



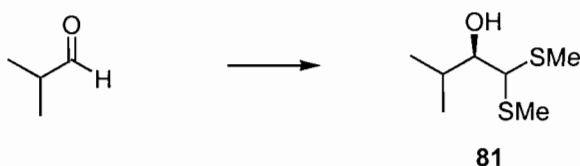
2-Méthylpent-4-énoate de méthyle (80).



Le composé **80** a déjà été obtenu par le même protocole expérimental que pour le composé **34** (*vide supra*).

4. Chimie des nucléosides (Partie 2) – Protocoles et caractérisation des produits

(±)-(2R)-3-Méthyl-1,1-bis-méthylsulfanylbutan-2-ol⁵ (81). Tableau 22.



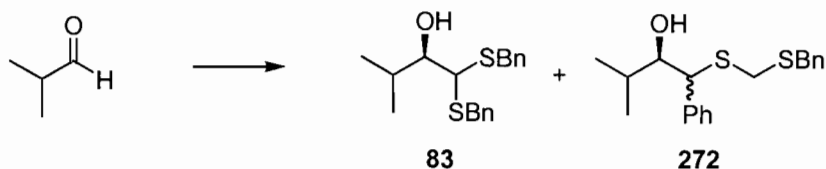
Le composé **81** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵ et a été préparé tel que décrit par le protocole général 12 (page 215).

(±)-(2R)-1,1-Bis-*tert*-buthylsulfanyl-3-méthylbutan-2-ol⁵⁴ (82). Tableau 22.



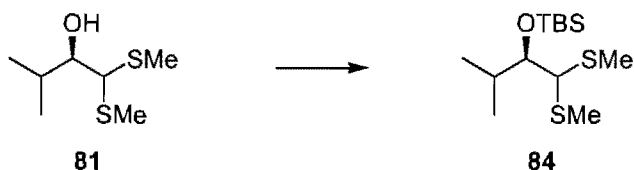
Le composé **82** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵⁴ et a été préparé tel que décrit par le protocole général 12 (page 215) en employant le bis-*tert*-butylsulfanylméthane en remplacement du bis-méthylsulfanylméthane.

(±)-(2R)-1,1-Bis-benzylsulfanyl-3-méthylbutan-2-ol (83). Tableau 22.



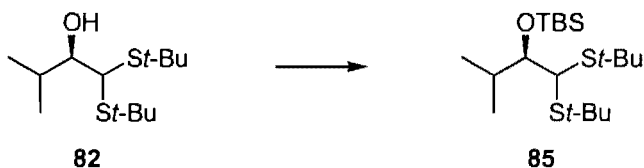
À une solution de bis-benzylsulfanylméthane (2.0 g, 7.7 mmol.) dans le THF anhydre (0.2M) refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère d'azote est ajouté lentement *n*-BuLi (3.2 mL d'une solution 2.5M dans l'hexane, 8.1 mmol). La solution est agitée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min, puis l'*isobutyraldéhyde* (0.84 mL, 9.2 mmol) est ajouté goutte-à-goutte. Le mélange est agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min ou jusqu'à complétion de la réaction tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x) et les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique un rapport de 7:1 (**83**:**272**) où le composé **272**, qui n'a pas été isolé pour fins de caractérisation, résulte présumément de la condensation de l'anion provenant d'une déprotonation non sélective à la position benzylique du bis-benzylsulfanylméthane. Note: Il a été remarqué que cette déprotonation non sélective est minimisée par une déprotonation à basse température, d'où l'importance d'ajouter BuLi lentement à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et de demeurer à cette température avant l'ajout de l'aldéhyde. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) donne un mélange **83**:**272** (7:1, 2.19 g) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 86 %. Ce mélange est repurifié par chromatographie sur gel de silice (2.5 % Et_2O /hexane) pour donner, dans un ordre croissant de polarité, **83** en tant qu'huile incolore ainsi qu'une autre fraction composée d'un mélange de **83** et **272** (séparation très difficile). **Composé 83**: R_f 0.40 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.19 (m, 8H), 7.10-7.06 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.75 (s large, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.80 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.49 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.6 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.1, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.5, 127.3, 76.9, 55.2, 36.0, 34.8, 30.7, 19.0, 17.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3486 (large), 3061, 3028, 2960, 2923, 2871, 1494, 1453, 1068, 1058 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaOS}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 355.1166, trouvé: 355.1159 (-0.5 ppm).

(±)-(2*R*)-2-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-3-Méthyl-1,1-bis-méthylsulfanylbutane⁵ (**84**). Tableau 22.



Le composé **84** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵ et a été préparé tel que décrit par le protocole général 13 (page 216).

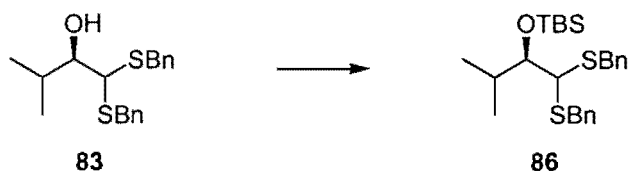
(±)-(2*R*)-2-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-1,1-bis-*tert*-buthylsulfanyl-3-méthylbutane (**85**). Tableau 22.



Le composé **82** (389 mg, 1.47 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 13 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % Et₂O/hexanes) donne **85** (474 mg, 85 %) en tant qu'huile incolore.

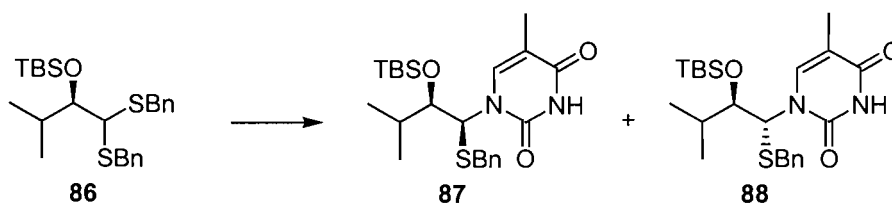
Composé 85:²⁰⁷ R_f 0.76 (10 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 84.2, 51.3, 45.1, 43.4, 32.3, 31.8, 31.7, 26.4, 20.8, 20.1, 18.7, -2.8, -3.8 ppm. IR (film) ν_{max} 2959, 2859, 1472, 1388, 1363, 1253, 1162, 1119, 1092 cm⁻¹; SMHR (EI⁺) calculé pour C₁₉H₄₂OS₂Si (M⁺): 378.2446, trouvé: 378.2430 (-4.3 ppm).

(±)-(2*R*)-1,1-Bis-benzylsulfanyl-2-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-3-méthylbutane (**86**). Tableau 22.



Le composé **83** (670 mg, 2.02 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 13 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % Et₂O/hexanes) donne **86** (851 mg, 94 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 86:** *R_f* 0.53 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.18 (m, 8H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 138.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 127.3, 127.1, 80.8, 54.8, 37.0, 35.8, 32.7, 26.5, 19.8, 19.3, 18.8 ppm. **IR** (film) *ν*_{max} 3029, 2957, 2929, 2856, 1252, 1094 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₂₅H₃₈ONa₂Si (M+Na⁺): 469.2031, trouvé: 469.2022 (-0.8 ppm).

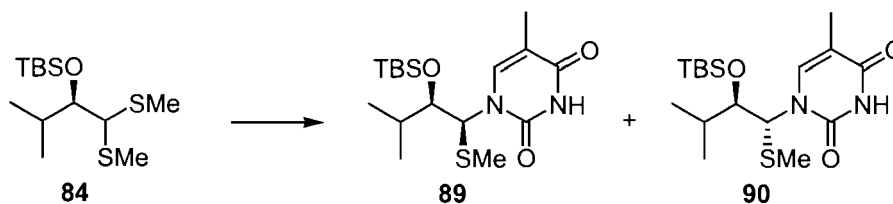
1-[1-Benzylsulfanyl-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthylbutyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (87 et 88). Tableau 23.



Le composé **86** (50.0 mg, 0.112 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 19:1 (**87:88**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % → 50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **88** (4 mg, 8 %) en tant que gomme incolore et **87** (45 mg, 90 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 98 %. **Composé 88:** (±)-(1*R*,2*R*); *R_f* 0.22 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 3.83 (s large, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 0.76 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 151.1, 140.0, 137.7, 128.9, 128.7, 127.4, 80.3, 61.8, 36.2, 33.5, 26.2, 18.6, 18.2, 17.6, 12.6, -3.8, -3.9 ppm.

IR (film) ν_{\max} 3185 (large), 2957, 2929, 2857, 1682, 1464, 1364, 1256, 1079 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 449.2294, trouvé: 449.2288 (-0.3 ppm). **Composé 87**: (\pm)-(1*S*,2*R*); P_f (148.7 \pm 0.5) °C; R_f 0.18 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 3.67 (dd, $J = 2.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.11 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 150.9, 139.0, 137.6, 129.0, 128.8, 127.5, 109.8, 80.3, 65.4, 36.0, 33.3, 26.2, 19.0, 18.5, 18.1, 12.6, -3.0, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3188 (large), 3062, 2957, 2930, 2857, 1695, 1462, 1257, 1082 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 449.2294, trouvé: 449.2288 (-0.2 ppm).

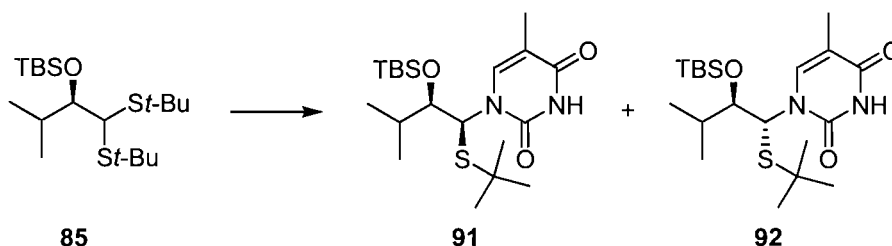
(\pm)-1-[(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**89**) et (\pm)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**90**). Tableau 23.



Les composés **89** et **90** ont déjà été rapportés et caractérisés par notre groupe de recherche mais ont été préparés en employant des conditions différentes.⁵

Le composé **84** (50 mg, 0.17 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**89**:**90**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **89** (63 mg, 100 %) en tant que solide blanc.

1-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanyl-3-méthylbutyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (91 et 92). Tableau 23.

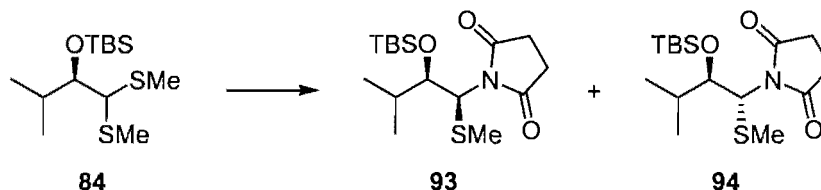


Le composé **85** (50.0 mg, 0.132 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 13:1 (**91**:**92**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % \rightarrow 50 % Et_2O /hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **92** (3.5 mg, 6 %) en tant que solide blanc et **91** (50 mg, 91 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 97 %.

Composé 92: (\pm)-(1*R*,2*R*); P_f (136.4 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; R_f 0.43 (100 % Et_2O /hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 150.8, 140.9, 109.6, 82.1, 58.8, 45.0, 33.7, 31.3, 26.3, 18.6, 18.2, 17.6, 12.7, -3.7, -3.9 ppm. IR (film) ν_{max} 3185 (large), 2958, 2930, 2859, 1702, 1679, 1464, 1364, 1256, 1078 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415.2451, trouvé: 415.2441 (-1.1 ppm).

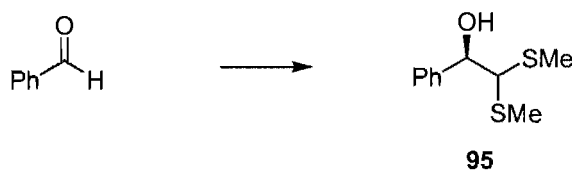
Composé 91: (\pm)-(1*S*,2*R*); P_f (165.5 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; R_f 0.43 (100 % Et_2O); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 2.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.12 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 150.9, 140.1, 109.4, 81.2, 62.9, 44.2, 33.1, 31.4, 26.2, 19.2, 18.9, 18.5, 12.7, -2.8, -4.3 ppm. IR (film) ν_{max} 3181 (large), 2960, 2932, 2859, 1680, 1464, 1367, 1260, 1082 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415.2451, trouvé: 415.2441 (-1.1 ppm).

(±)-(1*S*,2*R*)-1-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3-méthyl-1-(méthylthio)butyl)pyrrolidine-2,5-dione (**93**). Équation 26.

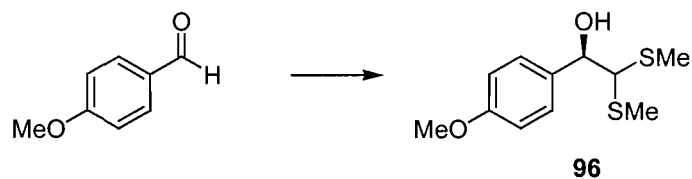


Le composé **84** (1.50 g, 5.09 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 33 (page 224). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**93**:**94**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **93** (1.67 g, 95 %) en tant que solide jaunâtre. **Composé 93**: P_f (109.1±0.5) °C; R_f 0.27 (30 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 1.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.72 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 75.2, 62.2, 31.0, 28.1, 26.3, 20.2, 18.6, 16.2, 14.6 et deux signaux < 0.00 ppm. IR (film) ν_{max} 2957, 2930, 2856, 1705, 1374, 1336, 1252, 1172, 1132, 1058 cm^{-1} ; SMHR (ES^+) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 368.1692, trouvé: 368.1690 (-0.4 ppm). **Remarque**: Étant donné le rapport élevé de la réaction de couplage, le composé minoritaire **94** n'a pu être isolé et caractérisé.

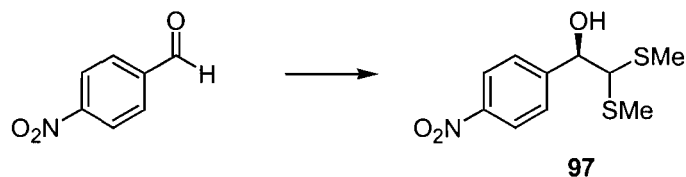
(±)-(1*R*)-2,2-Bis-méthylsulfanyl-1-phényléthanol 151 (**95**). Tableau 28.



Le composé **95** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche 151 et a été préparé tel que décrit par le protocole général 12 (page 215).

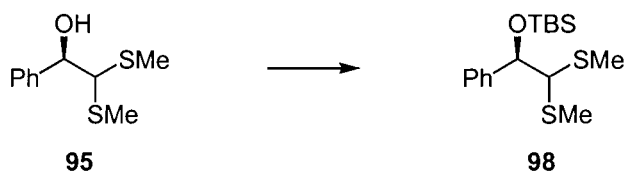
(±)-(1*R*)-1-(4-Méthoxyphényl)-2,2-bis-méthylsulfanyléthanol (96). Tableau 28.

L'anisaldéhyde (1.0 g, 7.3 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 12 (page 215). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % Et₂O/hexanes) donne **96** (1.3 g, 72 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 96:** *R_f* 0.15 (30 % Et₂O/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.34 (m, 2H), 6.92-6.91 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 132.6, 128.3, 113.9, 74.0, 63.5, 55.5, 15.3, 11.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3447 (large), 2996, 2916, 2835, 1612, 1514, 1033 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₁₁H₁₆O₂NaS₂ (M+Na⁺): 267.0489, trouvé: 267.0481 (-1.1 ppm).

(±)-(1*R*)-2,2-Bis-méthylsulfanyl-1-(4-Nitrophényl)-éthanol (97). Tableau 28.

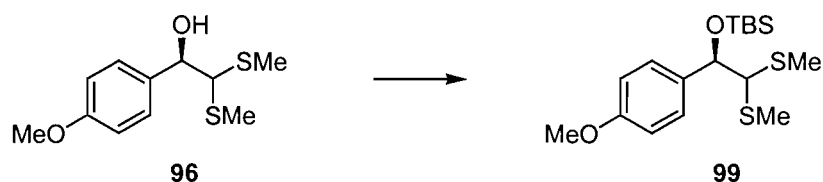
Le 4-nitrobenzaldéhyde (1.0 g, 6.6 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 12 (page 215). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % Et₂O/hexanes) donne **97** (113 mg, 7 %) en tant qu'huile jaunâtre. **Composé 97:** *R_f* 0.30 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.20 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 4.71 (dd, *J* = 2.2, 7.7 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 128.1, 123.6, 73.4, 63.2, 15.3, 12.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3449 (large), 2918, 1519, 1347 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₁₀H₁₃O₃NNaS₂ (M+Na⁺): 282.0235, trouvé: 282.0224 (-1.9 ppm).

(±)-(1*R*)-2,2-Bis-méthylsulfanyl-1-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyéthane (98).
Tableau 28.



Le composé **95** (250 mg, 1.17 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 13 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % Et₂O/CH₂Cl₂) donne **98** (345 mg, 90 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 98:** *R_f* 0.50 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.14 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 128.0, 128.0, 127.2, 78.7, 63.7, 26.0, 18.5, 15.1, 14.5, -4.4, -4.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2954, 2927, 2856, 1252, 1096, 1071 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₁₆H₂₈ONaS₂Si (M+Na⁺): 351.1248, trouvé: 351.1239 (-1.3 ppm).

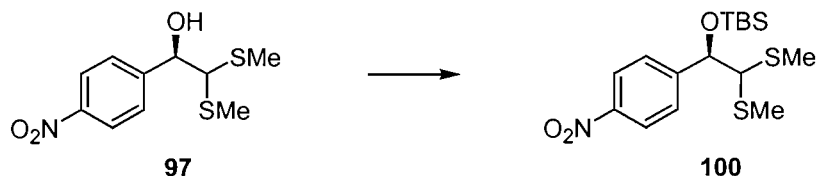
(±)-(1*R*)-1-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-1-(4-méthoxyphényl)-2,2-bis-méthylsulfanyléthane (99). Tableau 28.



Le composé **96** (393 mg, 1.61 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 13 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2 % Et₂O/hexanes) donne **99** (510 mg, 88 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 99:** *R_f* 0.23 (5 % Et₂O/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.14 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 134.7, 128.4, 113.4, 78.2, 63.9, 55.4, 26.0, 18.5, 15.2, 14.5, -4.3, -4.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2954, 2929, 2856, 1512, 1249, 1088

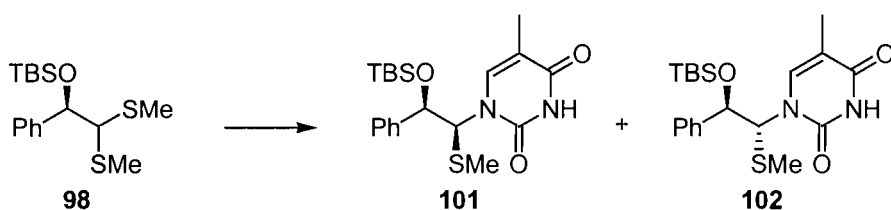
cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaS}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 381.1354, trouvé: 381.1346 (-0.6 ppm).

(±)-(1*R*)-1-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-1-(4-nitrophényl)-2,2-bis-méthylsulfanyléthane (100). Tableau 28.



Le composé **97** (120 mg, 0.463 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 13 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2 % Et_2O /hexanes) donne **100** (128 mg, 74 %) en tant qu'huile jaunâtre. **Composé 100**: R_f 0.39 (30 % Et_2O /hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.22 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.12 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 149.9, 147.7, 128.1, 123.3, 77.9, 63.0, 25.9, 18.4, 15.3, 14.4, -4.4, -4.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2954, 2929, 2857, 1523, 1347, 1256, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNaS}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 396.1099, trouvé: 396.1088 (-1.4 ppm).

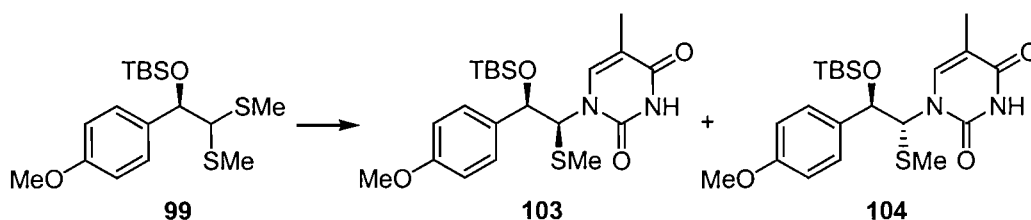
1-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-1-méthylsulfanyl-2-phényléthyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (101 et 102). Tableau 30.



Le composé **98** (50.0 mg, 0.152 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 2.4:1.0 (**101**:**102**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (70 % Et_2O /hexanes) donne, dans un mélange inséparable, **101** et **102** (57 mg, 92 %) en tant que solide blanc.

Composés 101 (a) (\pm)-(1*S*,2*R*) et **102 (b)** (\pm)-(1*R*,2*R*); P_f (186.0 \pm 0.5) °C; R_f 0.21 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.03-8.62 (m, 1H_a), 8.37-8.10 (m, 1H_b), 7.90 (s, 1H_b), 7.77 (s, 1H_a), 7.44-7.18 (m, 5H_a + 5H_b), 5.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H_b), 5.70 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H_a), 5.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H_b), 4.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H_a), 2.07 (s, 3H_b), 2.01 (s, 3H_b), 1.97 (s, 3H_a), 1.89 (s, 3H_a), 0.13 (s, 3H_b), 0.06 (s, 3H_b), -0.21 (s, 3H_a), -0.23 (s, 3H_a) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 164.1, 151.6, 151.3, 140.2, 140.0, 138.8, 138.5, 128.6, 128.4, 128.3, 126.8, 126.3, 110.2, 110.1, 77.5, 77.0, 70.4, 66.9, 25.9, 25.9, 18.4, 18.3, 14.3, 14.2, 12.8, 12.7, -4.5, -4.5, -5.1, -5.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3176 (large), 3061, 3037, 2955, 2930, 2889, 2857, 1687, 1464, 1374, 1258, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 407.1825, trouvé: 407.1812 (-1.8 ppm).

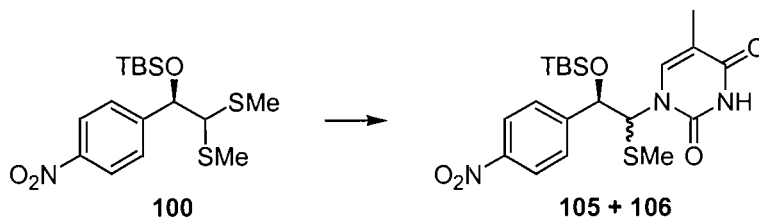
1-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylsulfanyléthyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (103 et 104). Tableau 30.



Le composé **99** (50.0 mg, 0.139 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 3.4:1.0 (**103**:**104**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne, dans un mélange inséparable, **103** et **104** (58 mg, 96 %) en tant que mousse blanche. Les deux composés ont pu être séparés pour fins de caractérisation par une purification supplémentaire par chromatographie sur gel de silice (5 % \rightarrow 15 % EtOAc/ CH_2Cl_2). Les composés **103**, en tant que solide blanc, et **104**, en tant que gomme incolore sont ainsi isolés dans cet ordre respectif croissant de polarité. **Composé 103**: (\pm)-(1*S*,2*R*); P_f (132.4 \pm 0.5) °C; R_f 0.32 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.39-8.81 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), -0.06

(s, 3H), -0.23 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 159.6, 151.5, 138.5, 132.5, 128.0, 113.6, 110.1, 76.7, 70.4, 55.4, 25.9, 18.3, 14.2, 12.7, -4.5, -5.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3158 (large), 3034, 2954, 2930, 2857, 1691, 1511, 1468, 1249, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 459.1750, trouvé: 459.1737 (-1.6 ppm). **Composé 104**: isolé avec 12 % de **103**; (\pm)-(1*R*,2*R*); **R_f** 0.32 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 5.80 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.22 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 159.7, 151.0, 138.8, 132.1, 128.0, 127.5, 113.9, 110.0, 77.1, 67.1, 55.3, 25.9, 18.3, 14.3, 12.8, -4.4, -5.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3170 (large), 3046 (large), 2953, 2925, 2855, 1690, 1512, 1464, 1251, 1087 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 459.1750, trouvé: 459.1739 (-1.3 ppm).

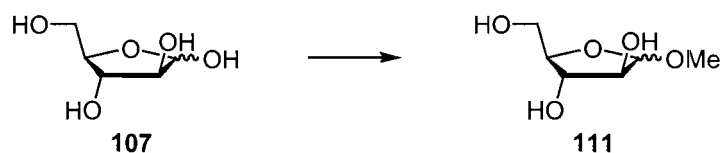
(\pm)-1-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-1-méthylsulfanyl-2-(4-nitrophényl)-éthyl]-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**105** et **106**). Tableau 30.



Le composé **100** (37.0 mg, 0.100 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à 0 °C. L'analyse **RMN** ^1H du résidu brut indique une conversion de 85 % et un rapport de 1.0:1.0 (**105**:**106**). Notons que la stéréochimie relative de ces deux composés n'a pas été déterminée. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **105** (9.0 mg, 20 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **105** et **106** (20 mg, 44 %) et **106** (6.0 mg, 13 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 77 %. **Composé 105**: **R_f** 0.19 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.08 (s,

3H), 2.01 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 151.2, 148.1, 147.3, 138.2, 127.2, 124.0, 110.7, 76.7, 66.3, 25.8, 18.3, 14.4, 12.8, -4.4, -5.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3184 (large), 3049 (large), 2954, 2930, 2858, 1681, 1523, 1463, 1348, 1260, 1089 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 452.1675, trouvé: 452.1663 (-1.5 ppm). **Composé 106:** P_f (202.1 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; R_f 0.16 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.23 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 151.3, 148.0, 147.6, 138.0, 127.6, 123.8, 110.5, 76.2, 70.6, 25.8, 18.2, 14.3, 12.7, -4.5, -5.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3176 (large), 3063 (large), 2954, 2930, 2857, 1688, 1524, 1464, 1347, 1261, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 452.1675, trouvé: 452.1662 (-1.7 ppm).

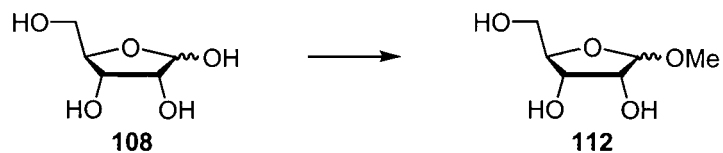
Méthyl- α/β -D-arabinofuranoside (111).²⁴³ **Tableau 31.**



Le composé **111** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.²⁴³

L' α/β -D-arabinose **107** (16.0 g, 107 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 14 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % MeOH/EtOAc) donne **111** (12.4 g, 71 %) en tant que gomme incolore. Ce composé n'a pas été caractérisé.

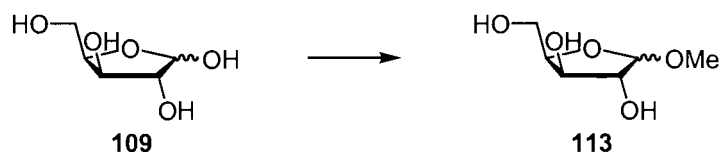
Méthyl- α/β -D-ribofuranoside (112).²⁴⁴ **Tableau 31.**



Le composé **112** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.²⁴⁴

L' α/β -D-ribose **108** (15.0 g, 99.9 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 14 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % \rightarrow 15 % MeOH/EtOAc) donne **112** (15.7 g, 95 %) en tant que gomme incolore. Ce composé n'a pas été caractérisé.

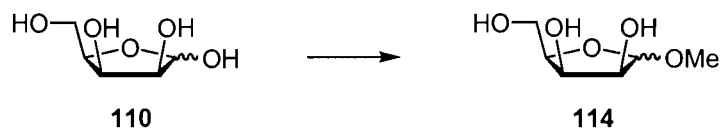
Méthyl- α/β -D-xylofuranoside (113).¹⁷⁶ Tableau 31.



Le composé **113** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.¹⁷⁶

L' α/β -D-xylose **109** (15.0 g, 99.9 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 14 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % MeOH/EtOAc) donne **113** (12.0 g, 73 %) en tant que gomme incolore. Ce composé n'a pas été caractérisé.

Méthyl- α/β -D-lyxofuranoside (114).¹⁷⁵ Tableau 31.

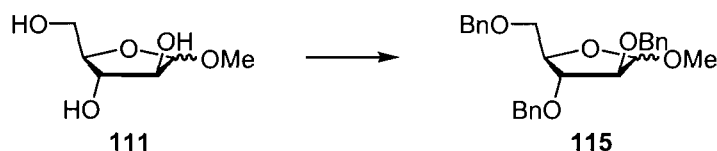


Le composé **114** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.¹⁷⁵

L' α/β -D-lyxose **110** (5.0 g, 33 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 14 (page 216). Il est important de noter que dans ce cas particulier, la quantité de chlorure d'acétyle (0.2 équiv.) et la concentration de la réaction (0.05M) ont dues être respectées dans ces valeurs précises. En effet, nous avons observé qu'une quantité plus élevée de chlorure d'acétyle et/ou une concentration plus élevée

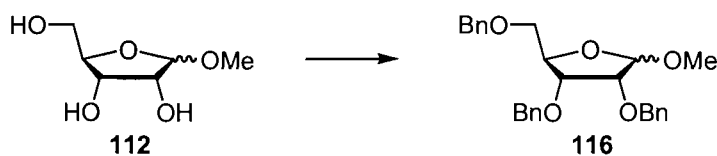
du milieu réactionnel peut mener à l'isolation d'un mélange anomérique de pyranosides indésirables. Après 3 jours, la réaction est neutralisée (voir protocole général 14, page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % → 20 % MeOH/EtOAc) donne **114** (4.2 g, 76 %) en tant que gomme incolore. Ce composé n'a pas été caractérisé.

Méthyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α/β -D-arabinofuranoside (115**).**^{243,245} **Tableau 31.**



Le composé **111** (12.4 g, 75.7 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 15 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) donne **115** (28.0 g, 85 %) en tant que gomme incolore. Ce composé a déjà été caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{243,245} L'identité du composé **115** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁵

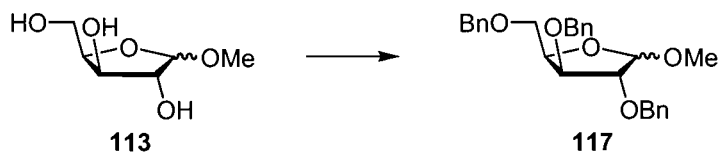
Méthyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α/β -D-ribofuranoside (116**).**^{244,245} **Tableau 31.**



Le composé **116** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{244,245}

Le composé **112** (12.5 g, 76.1 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 15 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % hexanes → 60 % EtOAc/hexanes) donne **116** (30.4 g, 92 %) en tant que gomme incolore. L'identité du composé a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁵

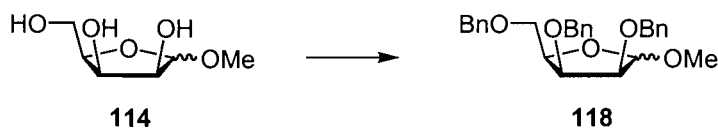
Méthyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α/β -D-xylofuranoside (**117**).^{176,245,177} Tableau 31.



Le composé **117** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{176,245,177}

Le composé **113** (12.0 g, 73.1 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 15 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes → 30 % EtOAc/hexanes) donne **117** (31.8 g, 93 %) en tant que gomme incolore. L'identité du composé a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.¹⁷⁶

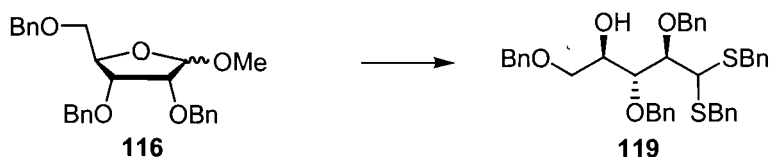
Méthyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α/β -D-lyxofuranoside (**118**).^{175,245} Tableau 31.



Le composé **118** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{175,245}

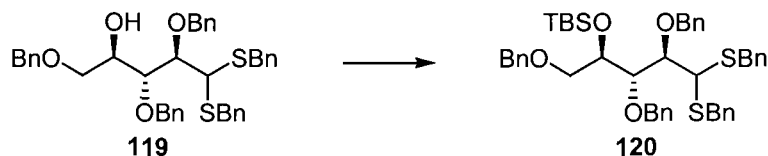
Le composé **114** (3.84 g, 23.4 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 15 (page 216). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % → 15 % EtOAc/hexanes) donne **118** (9.02 g, 87 %) en tant que gomme incolore. L'identité du composé **118** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁵

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribose dibenzyl dithioacétal (**119**).¹⁷⁴ Schéma 41.



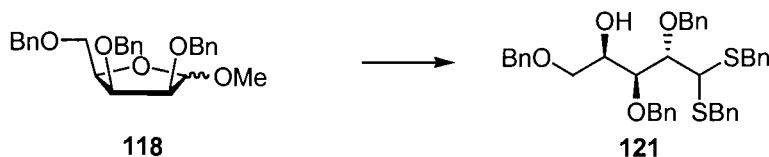
Le composé **119** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature et a été préparé tel que décrit.¹⁷⁴ L'identité du composé **119** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.¹⁷⁴

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-ribose dibenzyl dithioacétal (120). Schéma 41.



Le composé **119** (202 mg, 0.310 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (7.5 % EtOAc/hexanes) donne **120** (215 mg, 91 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 120:** $[\alpha]_D^{25}$ -55.9 (c 2.94, CH_2Cl_2); R_f 0.54 (20 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.12 (m, 23H), 7.11-7.00 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 5.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.60 (dd, $J = 5.0, 9.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 6.7, 9.8$ Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 138.9, 138.8, 138.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 82.0, 81.5, 75.0, 73.4, 73.3, 73.0, 72.7, 52.8, 36.8, 34.9, 26.2, 18.4, -4.4, -4.5 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3062, 3030, 2952, 2928, 2856, 1495, 1454, 1252, 1098, 1027 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{S}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 787.3287, trouvé: 787.3269 (-1.6 ppm).

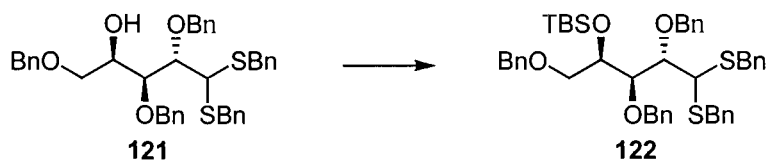
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-lyxose dibenzyl dithioacétal (121).^{175, 174a, 246} Schéma 41.



Le composé **121** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{175,174a,246}

À une solution de **118** (1.0 g, 2.3 mmol) dans le benzylthiol (1.4 mL, 12 mmol) est ajouté HCl_{conc.} (0.96 mL, 12 mmol) à température ambiante. L'agitation vigoureuse est maintenue à cette température pendant 3 jours (conversion incomplète), après quoi le mélange hétérogène est dilué avec de l'eau distillée et extrait avec CH₂Cl₂ (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec NaHCO_{3(aq.)} sat. et de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, une fraction composée d'un mélange **121:118** (1:3); (376 mg total, 6 % + 28 %) et une fraction contenant **121** (512 mg, 34 %) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 40 % et un rendement corrigé de 68 %. L'identité du composé **121** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.^{175,174a,246}

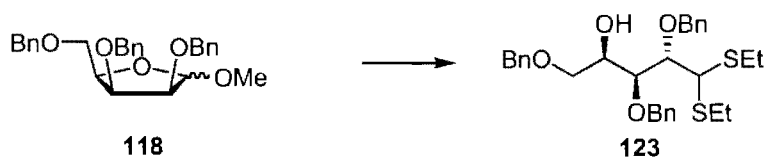
2,3,5-Tri-O-benzyl-4-O-tert-butyl-diméthylsilyl-D-lyxose dibenzyl dithioacétal (122). Schéma 41.



Le composé **121** (604 mg, 0.928 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) donne **122** (623 mg, 88 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 122:** $[\alpha]_D^{25} +77.5$ (*c* 1.10, CH₂Cl₂); *R_f* 0.60 (30 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 2H), 7.35-7.21 (m, 13H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 7H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 1.8, 6.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.65

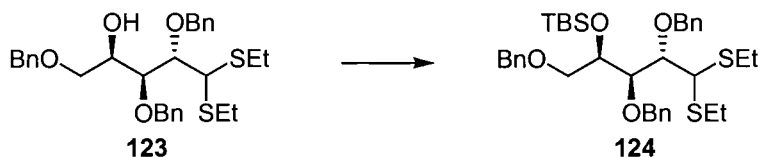
(dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 6.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 6.2, 9.2$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 139.0, 138.9, 138.6, 138.4, 129.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 127.0, 81.5, 79.5, 75.0, 73.3, 72.3, 71.6, 51.5, 36.8, 35.1, 26.5, 18.8, -3.2, -4.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3061, 3030, 2927, 2856, 1454, 1100 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{S}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 787.3287, trouvé: 787.3271 (-1.3 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-lyxose diéthyl dithioacétal (123). Schéma 41.



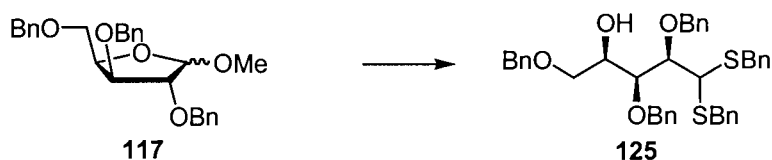
Le composé **118** (2.1 g, 4.8 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 16 (page 217). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 70 %. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % Et_2O /hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, une fraction contenant **118** (128 mg, 6 %), une fraction composée d'un mélange **123:118** (1.9:1.0); (915 mg total, 26 % + 13 %) et une fraction contenant **123** (1.10 g, 44 %) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 70 % et un rendement corrigé de 89 %. **Composé 123**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.3$ (c 0.94, CH_2Cl_2); R_f 0.45 (50 % Et_2O /hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.39 (m, 15H), 4.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 2.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 6.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.0, 9.4$ Hz, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 6H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 82.7, 78.7, 75.5, 74.4, 73.6, 71.7, 69.5, 53.7, 26.6, 25.3, 14.7, 14.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3472 (large), 3063, 3030, 2964, 2925, 2867, 1453, 1099 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 549.2109, trouvé: 549.2109 (0.0 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-lyxose diéthyl dithioacétal (124). Schéma 41.



Le composé **123** (1.70 g, 3.23 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % Et₂O/hexanes) donne **124** (1.92 g, 93 %) en tant que solide blanc. **Composé 124:** *P_f* (49.3±0.5) °C; [α]_D²⁵ -12.7 (*c* 0.48, CH₂Cl₂); *R_f* 0.61 (10 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (m, 15H), 5.05 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 2.6, 8.0 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 138.8, 138.4, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 82.6, 79.9, 74.8, 74.0, 73.4, 72.5, 72.0, 53.8, 26.8, 26.3, 25.3, 18.6, 14.8, 14.6, -3.4, -4.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3064, 3031, 2956, 2928, 2857, 1453, 1252, 1096, 1027 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₆H₅₂O₄S₂SiNa (M+Na)⁺: 663.2974, trouvé: 663.2976 (+0.3 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-xylose dibenzyl dithioacétal (125).^{176,177} Schéma 41.

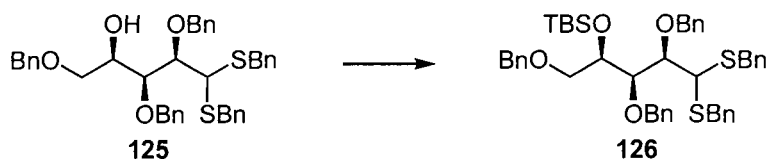


Le composé **125** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{176,177}

À une solution de **117** (27.8 g, 64.0 mmol) dans le CH₂Cl₂ (18.5 mL) refroidie à 0 °C est ajouté le benzylthiol (37.6 mL, 320 mmol). Puis, HCl_{conc.} (21.3 mL, 256

mmol) est ajouté à la solution et $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$. (4.60 mL, 83.2 mmol) est ajouté lentement avant de laisser le mélange remonter à température ambiante. L'agitation vigoureuse est maintenue à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM. Le mélange hétérogène est ensuite dilué avec de l'eau distillée et extrait avec CH_2Cl_2 (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ sat. et de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % \rightarrow 20 % Et_2O /hexanes) donne **125** (26.5 g, 64 %) en tant qu'huile incolore. L'identité du composé **125** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.¹⁷⁶

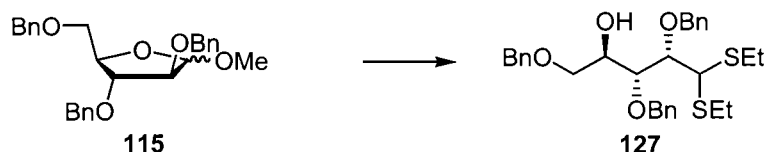
2,3,5-Tri-O-benzyl-4-O-tert-butyl-diméthylsilyl-D-xylose dibenzyl dithioacétal (126). Schéma 41.



Le composé **125** (8.28 g, 12.7 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % \rightarrow 20 % Et_2O /hexanes) donne **126** (9.19 g, 94 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 126:** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +66.4$ (c 0.64, CH_2Cl_2); R_f 0.51 (15 % EtOAc /hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.18 (m, 23H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 2.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 6.8, 10.1$ Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 138.8, 138.6, 138.5, 138.4, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 127.2, 80.7, 80.1, 74.3, 73.9, 73.2, 72.6, 72.2, 51.5, 36.2, 35.4, 26.2, 18.4, -4.2, -4.6 ppm. IR (film) ν_{max} 3062, 3030, 2952, 2927, 2856, 1495, 1454, 1361, 1252, 1096,

1028 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{S}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 787.3287, trouvé: 787.3274 (-1.0 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinose diéthyl dithioacétal (127).^{179,180} **Schéma 42.**

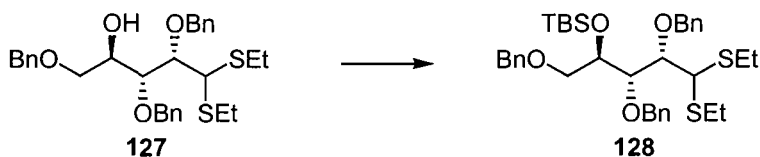


Le composé **127** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé par une voie différente.^{179,180} Puisque les données expérimentales n'ont pas été décrites, elles sont rapportées ci-dessous.

À une solution du composé **115** (2.0 g, 4.6 mmol) dans l'éthanthiol (20 mL) est ajouté MgSO_4 (10 g) à température ambiante. Du $\text{HCl}_{(g)}$ généré par l'addition lente de $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$ sur du NaCl(s) est bullé lentement en continu dans le mélange jusqu'à disparition complète du substrat par CCM (élué 2x avec 30 % Et_2O /hexanes). Lorsque la réaction est terminée (normalement entre 1 à 3 jours), la solution est diluée avec de l'eau distillée, puis la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ sat. et de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 90 %. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % Et_2O /hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, une fraction composée d'un mélange **127:115** (5.6:1.0); (880 mg total, 32 % + 6 %) et une fraction contenant **127** (531 mg, 22 %) en tant qu'huile incolore dans un rendement combiné de 54 % et un rendement corrigé de 60 %. **Composé 127**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.5$ (c 1.07, CH_2Cl_2); R_f 0.38 (50 % Et_2O /hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.40 (m, 15H), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.50-4.54 (m, 2H), 4.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 3.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.1, 9.5$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.9, 9.5$ Hz, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 1.20-1.25 (m, 6H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3)

δ 138.6, 138.5, 138.1, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 119.9, 82.6, 79.6, 75.2, 74.5, 73.7, 71.3, 70.8, 53.3, 26.0, 25.2, 14.6 ppm. IR (film) ν_{\max} 3389 (large), 3030, 2924, 2867, 1452, 1094, 1069 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 549.2109, trouvé: 549.2103 (-1.1 ppm).

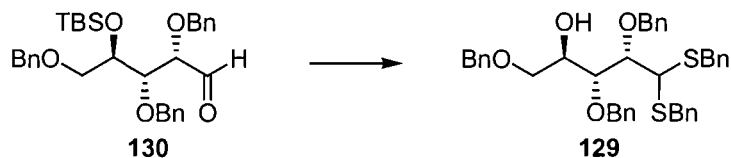
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-arabinose diéthyl dithioacétal (128).²⁴⁷ Schéma 42.



Le composé **128** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.²⁴⁷

Le composé **127** (1.28 g, 2.43 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % Et_2O /hexanes) donne **128** (1.32 g, 85 %) en tant qu'huile incolore. Son identité a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁷

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinose dibenzyl dithioacétal (129).¹⁷⁸ Schéma 42.

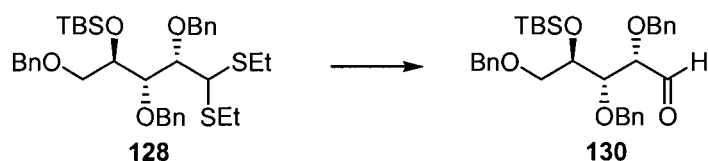


Le composé **129** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant une voie différente.¹⁷⁸ Puisque les données expérimentales n'ont pas été décrites, elles sont rapportées ci-dessous.

À une solution du composé **130** (428 mg, 0.800 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés le benzylthiol (0.207 mL, 1.76 mmol) et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.20 mL d'une solution 1.0M dans le CH_2Cl_2 ,

1.20 mmol) lentement. La solution est agitée à cette température pendant 30 min, puis la réaction est parachevée par l'ajout de triéthylamine (0.56 mL, 4.0 mmol) et l'agitation est poursuivie pendant 5 minutes. À cette solution est ensuite ajouté $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) donne **129** (315 mg, 61 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 129:** $[\alpha]_D^{25} = -13.5$ (c 1.60, CH_2Cl_2); R_f 0.47 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.11 (m, 25H), 4.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.73 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 3.5, 9.7$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 4.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 138.5, 138.1, 129.6, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.2, 82.0, 79.1, 77.6, 74.3, 73.5, 71.1, 70.5, 51.6, 36.6, 35.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3557 (broad), 3062, 3030, 2916, 2865, 1495, 1453, 1094, 1070, 1028 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 673.2422, trouvé: 673.2429 (+1.0 ppm).

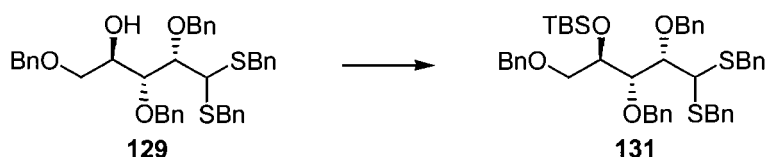
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-aldehydo-D-arabinose (130)
Schéma 42.



À une solution du composé **128** (350 mg, 0.546 mmol) dans un mélange acétone/ H_2O (3/1, 0.1M) refroidi à 0 °C sont successivement ajoutés la 2,6-lutidine (1.02 mL, 8.74 mmol) et la *N*-bromosuccinimide (340 mg, 1.91 mmol) par petites portions. La solution est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (environ 15 min). La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ sat. et la phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et

concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (7.5 % EtOAc/hexanes) donne l'aldéhyde **130** (223 mg, 76 %) en tant qu'huile incolore. Ce composé est plutôt instable et a été rapidement soumis aux conditions de thioacétalisation pour conduire au dithioacétal **129** (*vide supra*).

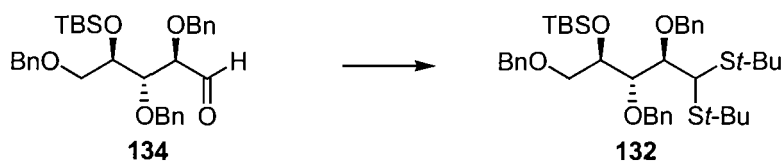
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-arabinose dibenzyl dithioacétal (131). Schéma 42.



Le composé **129** (5.33 g, 8.19 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 17 (page 217). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % Et₂O/hexanes) donne **131** (5.80 g, 93 %) en tant qu'huile incolore.

Composé 131: $[\alpha]_D^{25}$ -27.1 (*c* 1.16, CH₂Cl₂); R_f 0.45 (15 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.18 (m, 25H), 4.73-4.70 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.1, 9.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 5.4, 9.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 139.1, 138.5, 138.5, 138.4, 129.6, 129.4, 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 84.4, 83.4, 75.5, 75.4, 73.4, 72.9, 71.7, 53.4, 35.7, 35.5, 26.2, 18.4, -4.2, -4.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3029, 2927, 2856, 1495, 1453, 1252, 1096, 1028 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₆H₅₆O₄S₂SiNa (M+Na)⁺: 787.3287, trouvé: 787.3271 (-2.0 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-ribose di-*tert*-butyl dithioacétal (132). Schéma 43.



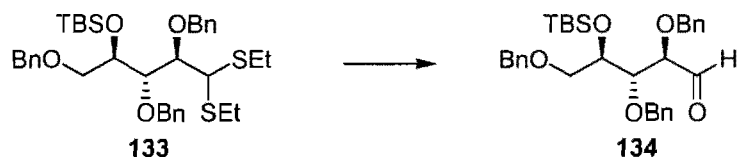
À une solution du composé **134** (5.16 g, 9.65 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidie à -60 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés le *tert*-butylthiol (2.40 mL, 21.2 mmol) et le BF₃·OEt₂ (1.45 mL, 11.6 mmol) lentement. La solution est agitée à cette température pendant 3h et à -40 °C pendant 3h (ou jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM). **NOTE:** Lorsque la température s'approche de 0 °C, la déprotection du *tert*-butyldiméthylsilyl est observée partiellement. La réaction est alors parachevée par l'ajout de triéthylamine (27 mL, 193 mmol) et l'agitation à -40 °C est poursuivie pendant 5 minutes. À cette solution est ensuite ajouté NaHCO_{3(aq.)} sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % Et₂O/hexanes) donne **132** (6.40 g, 95 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 132:** $[\alpha]_D^{25} +3.9$ (*c* 1.06, CH₂Cl₂); R_f 0.41 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 13H), 5.27 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.6, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 139.0, 139.0, 138.8, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 84.1, 82.8, 75.3, 73.4, 72.5, 49.1, 46.1, 43.4, 32.0, 31.8, 26.2, 18.4, -4.4, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3031, 2956, 2929, 2858, 1456, 1363, 1252, 1099 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₀H₆₀NaO₄S₂Si (M+Na)⁺: 719.3600, trouvé: 719.3584 (-1.5 ppm).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-ribose diéthyl dithioacétal (133).⁵⁴



Le composé **133** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche et a été préparé tel que décrit par le protocole général 17 (page 217).⁵⁴

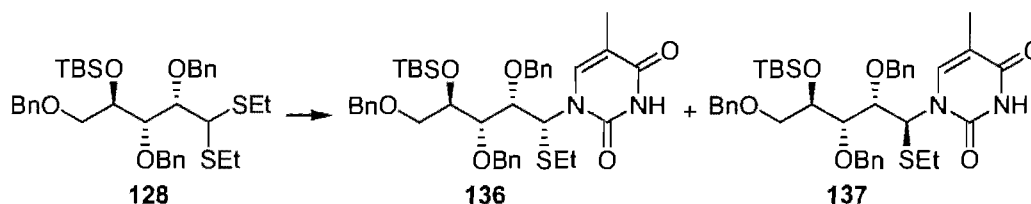
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl-aldehydo-D-ribose (134).²⁴⁸
Schéma 43.



Le composé **134** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature mais a été préparé en employant une voie différente.²⁴⁸

À une solution du composé **133** (7.00 g, 10.9 mmol) dans un mélange acétone/H₂O (3/1, 0.1M) refroidie à 0 °C sont successivement ajoutés la 2,6-lutidine (20.4 mL, 175 mmol) et la *N*-bromosuccinimide (6.80 g, 38.2 mmol) par petites portions. La solution est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM (environ 15 min). La réaction est alors parachevée par l'ajout de Na₂S₂O_{3(aq.)} sat. et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % → 15 % EtOAc/hexanes) donne **134** (15.0 g, 86 %) en tant qu'huile incolore. Son identité a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.²⁴⁸

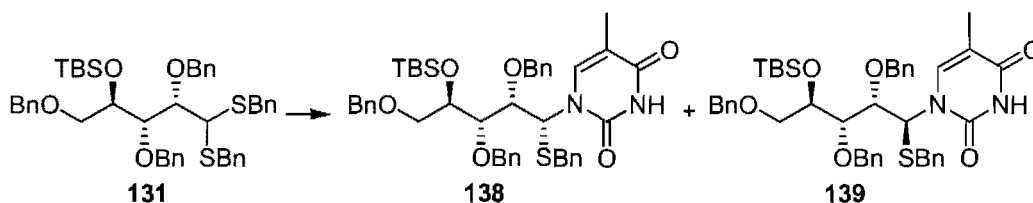
5-Méthyl-1-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)-1-éthylsulfanylpentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (136 et 137). Tableau 32.



Le composé **128** (100 mg, 0.156 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à 0 °C. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 15:1 (**136:137**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes) donne un mélange **136:137** (15:1; 110 mg) dans un rendement de 100 %. Les composés ont pu être séparés par une purification supplémentaire sur gel de silice (50 % Et₂O/hexanes) pour donner, dans un ordre croissant de polarité, **137** en tant que gomme incolore et **136** en tant que gomme jaunâtre. **Composé 137:** (1*S*); [α]_D²⁵ -106.9 (*c* 1.05, CH₂Cl₂); *R_f* 0.32 (50 % Et₂O/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.94 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 15H), 6.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.17-4.22 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 5.7, 9.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 3.8, 5.3 Hz, 1H), 2.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 151.5, 139.7, 139.0, 138.7, 138.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 111.4, 84.3, 82.3, 76.4, 76.0, 73.6, 71.5, 70.9, 60.8, 26.0, 25.3, 18.2, 14.8, 13.0, -4.6, -4.7 ppm. IR (film) ν_{\max} 3177 (large), 3033, 2929, 2857, 1678, 1456, 1366, 1256, 1211, 1073 cm⁻¹; SMHR (ESI) calculé pour C₃₉H₅₃N₂O₆SSi (M+H)⁺: 705.3394, trouvé: 705.3383 (-1.5 ppm). **Composé 136:** (1*R*); [α]_D²⁵ +111.4 (*c* 1.05, CH₂Cl₂); *R_f* 0.21 (50 % Et₂O/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.26 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 13H), 7.14-7.16 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.1, 9.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 6.1, 9.5 Hz, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 151.1, 139.4, 139.2, 138.6, 137.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.6, 109.9, 83.7, 81.0, 75.6, 75.3, 73.3, 72.5, 70.6, 62.7, 26.1, 25.5, 18.4, 14.5, 12.7, -4.2, -4.4 ppm. IR (film) ν_{\max} 3178 (large), 3032, 2953, 2929, 2857,

1682, 1455, 1252, 1206, 1097 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{NaN}_2\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 727.3213, trouvé: 727.3227 (+1.9 ppm).

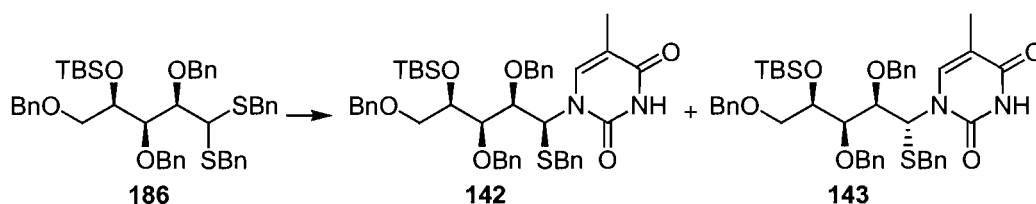
5-Méthyl-1-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (138 et 139). Tableau 32.



Le composé **131** (5.50 g, 7.18 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à reflux (66 °C). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 6:1 (**138**:**139**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % → 50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **139** (530 mg, 10 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **138** et **139** (3.89 g, 71 %) et **138** (275 mg, 5 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 86 %. **Composé 139**: (1*S*); [α]_D²⁵ -72.8 (*c* 1.93, CH₂Cl₂); *R_f* 0.25 (50 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39-7.13 (m, 20H), 6.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.86 (dd, *J* = 7.2, 9.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 4.0, 9.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 151.1, 139.5, 138.9, 138.5, 138.4, 137.5, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.4, 110.9, 83.8, 82.0, 76.3, 75.9, 73.4, 71.5, 62.2, 36.2, 26.0, 18.2, 12.9, -4.6, -4.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3172 (large), 3031, 2953, 2929, 2857, 1700, 1678, 1455, 1366, 1256, 1211, 1072 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 789.3370, trouvé: 789.3396 (+3.3 ppm). **Composé 138**: (1*R*); [α]_D²⁵ +77.4 (*c* 1.08, CH₂Cl₂); *R_f* 0.14 (50 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.74 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 13H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 4.88 (d, *J* =

11.4 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 2.3, 7.9$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 7.0, 9.7$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 150.8, 139.2, 138.7, 137.8, 137.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 109.3, 83.4, 81.1, 75.7, 75.2, 73.2, 72.6, 70.7, 63.9, 36.7, 26.2, 18.4, 12.6, -4.2, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3172 (large), 3031, 2928, 2856, 1683, 1455, 1253, 1206, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 789.3370, trouvé: 789.3407 (+4.7 ppm).

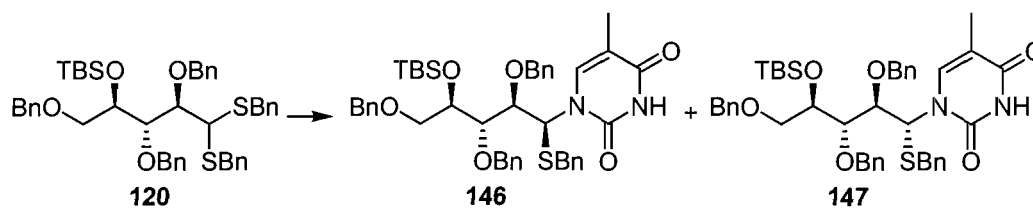
5-Méthyl-1-[(2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (142 et 143). Tableau 32.



Le composé **186** (100 mg, 0.131 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 9:1 (**142**:**143**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes) donne un mélange **142**:**143** (9:1, 97 mg, 97 %) en tant que gomme jaunâtre. Les composés ont pu être séparés par une purification supplémentaire sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) pour donner, dans un ordre croissant de polarité, **143** en tant que gomme incolore et **142** en tant que gomme incolore. Bien que leur séparation soit difficile, elle n'a été effectuée que pour fins de caractérisation. Pratiquement, la désilylation en C4' du mélange de ces deux épimères mène aux produits **158** et **159** qui sont beaucoup plus faciles à séparer (*vide infra*). **Composé 143**: (1*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +59.6$ (c 3.11, CH_2Cl_2); R_f 0.34 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s large, 1H), 7.34-7.18 (m, 20H), 6.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 11.8$

Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 4.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 3.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 151.3, 138.8, 138.6, 138.4, 138.2, 137.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 110.7, 81.1, 79.8, 75.8, 74.7, 73.0, 71.3, 70.8, 61.5, 36.2, 26.2, 18.4, 12.9, -3.8, -4.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3178 (large), 3062, 3031, 2952, 2929, 2856, 1698, 1680, 1455, 1367, 1256, 1208 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 789.3370, trouvé: 789.3361 (-0.4 ppm). **Composé 142**: (1*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -66.5 (c 0.66, CH_2Cl_2); R_f 0.30 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.45 (s large, 1H), 7.38-7.22 (m, 13H), 7.21-7.15 (m, 7H), 5.90 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 6.3, 9.5$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 4.6, 9.5$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 150.5, 138.9, 138.6, 138.6, 137.7, 137.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 109.6, 80.7, 75.7, 74.4, 73.4, 72.0, 72.0, 36.6, 26.3, 18.6, 12.5, -4.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3184 (large), 3062, 3031, 2952, 2928, 2856, 1685, 1455, 1251, 1097 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 789.3370, trouvé: 789.3352 (-1.5 ppm).

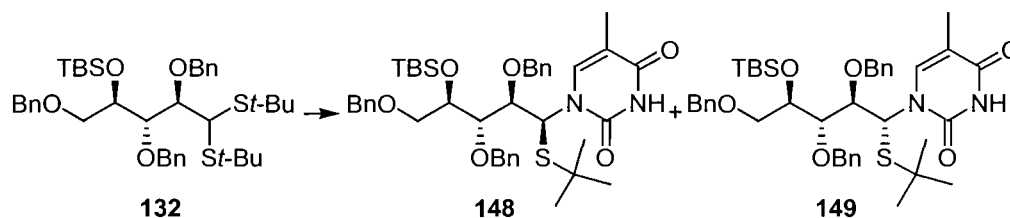
5-Méthyl-1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (146 et 147). Tableau 32.



Le composé **120** (1.50 g, 1.96 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 3:1 (**146**:**147**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % → 50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **147** (271 mg, 17 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **146** et **147** (560 mg, 36 %) et **146** (718 mg, 46 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 99 %. **Composé 147**: (1R); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +59.6$ (c 4.14, CH₂Cl₂); R_f 0.34 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.08 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 20H), 6.18 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 4.4, 9.2$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 4.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 4.8, 10.3$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 151.6, 139.8, 138.3, 138.2, 137.9, 137.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.5, 109.7, 81.7, 80.0, 74.3, 73.5, 71.9, 71.8, 61.2, 36.5, 26.1, 18.4, 12.6, -4.1, -4.7 ppm. IR (film) ν_{max} 3176 (large), 3062, 3032, 2952, 2928, 2856, 1696, 1680, 1455, 1255, 1093 cm⁻¹; SMHR (ESI) calculé pour C₄₄H₅₄N₂O₆SSiNa (M+Na)⁺: 789.3370, trouvé: 789.3344 (-2.5 ppm). **Composé 146**: (1S); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -67.3$ (c 0.83, CH₂Cl₂); R_f 0.30 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 10H), 7.13-7.04 (m, 6H), 6.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J = 1.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 2.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 1.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 6.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 150.8, 138.9, 138.9, 138.5, 137.6, 137.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.4, 109.7, 82.4, 82.2, 74.7, 73.7, 73.6, 72.3, 72.0, 64.3, 36.4, 26.2, 18.4, 12.5, -4.4, -4.6 ppm. IR (film) ν_{max} 3180 (large), 3062, 3031, 2952,

2928, 2857, 1684, 1454, 1253, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 789.3370, trouvé: 789.3354 (-1.2 ppm).

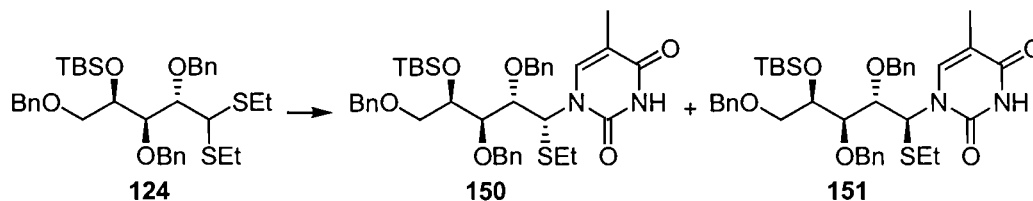
5-Méthyl-1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylpentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (148 et 149). Tableau 32.



Le composé **132** (100 mg, 0.143 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à température ambiante. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 3:1 (**148**:**149**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % → 50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **149** (17 mg, 16 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **149** et **148** (21 mg, 20 %) et **148** (67 mg, 64 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 100 %. **Composé 149**: (1*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +65.0 (*c* 1.47, CH₂Cl₂); *R_f* 0.48 (70 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.08 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 15H), 6.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 1.7, 7.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.6, 10.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.4, 7.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.4, 10.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 150.9, 140.8, 138.4, 137.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 119.9, 109.2, 82.8, 80.9, 74.1, 73.9, 73.5, 72.1, 71.9, 58.6, 45.3, 31.2, 26.1, 18.4, 12.4, -4.2, -4.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3172 (large), 3033, 2955, 2929, 2858, 1698, 1677, 1459, 1367, 1253, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 755.3526, trouvé: 755.3513 (-1.0 ppm). **Composé 148**: (1*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -50.7 (*c* 0.27, CH₂Cl₂); *R_f* 0.61 (70 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46-8.28 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 11H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.36 (d,

$J = 2.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 6.1, 9.5$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 6.1, 9.5$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 150.4, 139.8, 138.7, 138.4, 137.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 127.3, 126.6, 109.7, 83.2, 82.5, 74.7, 73.7, 73.0, 72.2, 72.1, 61.0, 44.5, 31.2, 26.1, 18.4, 12.4, -4.5, -4.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3172 (large), 3033, 2956, 2929, 2858, 1680, 1459, 1367, 1252, 1097 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 755.3526, trouvé: 755.3514 (-0.9 ppm).

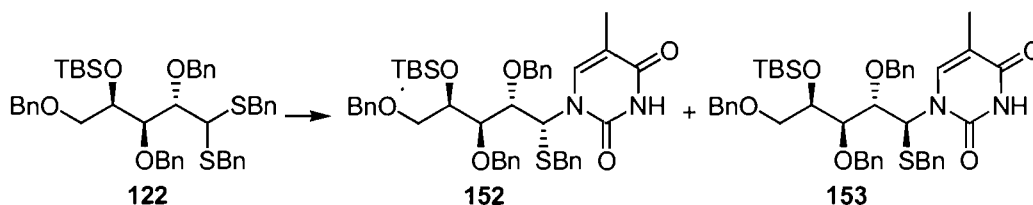
5-Méthyl-1-[(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxy)-1-éthylsulfanylpentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (150 et 151). Tableau 32.



Le composé **124** (100 mg, 0.156 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à 0 °C. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 8:1 (**150:151**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes) donne un mélange **150:151** (8:1; 110 mg) dans un rendement de 100 %. Les composés ont pu être séparés par une purification supplémentaire sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) pour donner, dans un ordre croissant de polarité, **151** en tant que gomme incolore et **150** en tant que gomme incolore. **Composé 151**: (1*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -84.7 (c 1.29, CH_2Cl_2); R_f 0.25 (50 % Et $_2$ O/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.79 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 15H), 6.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 4H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.95 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 3.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 3.3, 10.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.5, 10.3$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.14 (t, J

= 7.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 151.5, 139.7, 138.6, 138.0, 137.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 127.8, 127.6, 110.0, 82.0, 81.0, 75.6, 73.8, 73.5, 72.5, 72.2, 60.0, 26.2, 25.3, 18.3, 14.7, 12.6, -4.3, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3170 (large), 3033, 2953, 2929, 2856, 1680, 1456, 1253, 1090 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 705.3394, trouvé: 705.3421 (+3.9 ppm). **Composé 150**: (1*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +57.8 (*c* 0.99, CH_2Cl_2); **R_f** 0.21 (50 % Et_2O /hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 15H), 6.10 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 2.4, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 3.3, 7.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 5.6, 9.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 150.7, 139.0, 138.8, 138.1, 137.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 110.3, 81.6, 80.2, 74.3, 73.6, 72.1, 71.8, 62.8, 26.3, 25.3, 18.6, 14.5, 12.5, -3.4, -3.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3410 (large), 3176, 3062, 3032, 2952, 2929, 2857, 1687, 1455, 1252, 1096 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 705.3394, trouvé: 705.3415 (+3.0 ppm).

5-Méthyl-1-[(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (152 et 153). Tableau 32.

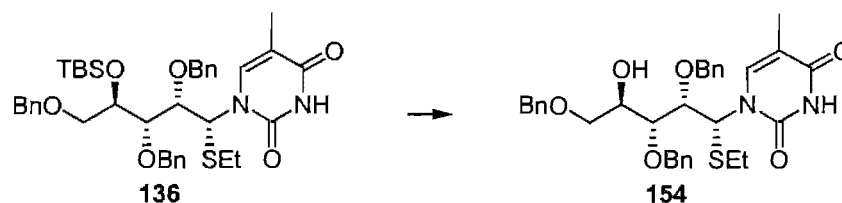


Le composé **122** (563 mg, 0.735 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 217) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 8:1 (**152:153**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % → 30 %

EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, une fraction composée d'un mélange **152:153** (1.0:1.4, 264 mg, 47 %) en tant que gomme incolore et **152** (237 mg, 42 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 89 %. Le composé minoritaire **153** est isolé par une purification supplémentaire de la première fraction sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) pour donner **153** en tant que gomme incolore. Bien que leur séparation soit difficile, elle n'a été effectuée que pour fins de caractérisation. Pratiquement, la désilylation en C4' du mélange de ces deux épimères mène aux produits **166** et **167** qui sont beaucoup plus faciles à séparer (*vide infra*). **Composé 153:** (1*S*); $[\alpha]_D^{25}$ -76.4 (*c* 0.61, CH₂Cl₂); *R_f* 0.28 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 19H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 2.9, 7.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 5.1, 10.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 3.3, 10.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 151.1, 139.8, 138.5, 138.0, 137.7, 137.6, 129.0, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4, 109.5, 81.8, 81.1, 75.7, 73.7, 73.3, 72.4, 72.1, 61.0, 36.1, 26.1, 18.3, 12.5, -4.4, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3176 (large), 3176, 3060, 3032, 2952, 2928, 2856, 1682, 1456, 1363, 1253, 1092 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₄H₅₅N₂O₆SSi (M+H)⁺: 767.3550, trouvé: 767.3536 (-1.1 ppm). **Composé 152:** (1*R*); $[\alpha]_D^{25}$ +55.4 (*c* 1.87, CH₂Cl₂); *R_f* 0.23 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.70 (m, 1H), 7.46-7.24 (m, 14H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 5H), 5.97 (s large, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.12 (s large, 1H), 3.99 (dd, *J* = 1.8, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 3.3, 7.7 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 150.8, 139.0, 138.2, 137.6, 137.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 109.8, 82.0, 80.2, 74.4, 73.6, 72.2, 71.8, 63.8, 36.3, 26.3, 18.6, 12.6, -3.3, -3.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3182 (large), 3062, 3031,

2952, 2928, 2857, 1688, 1456, 1384, 1252, 1207, 1096 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 767.3550, trouvé: 767.3535 (-1.3 ppm).

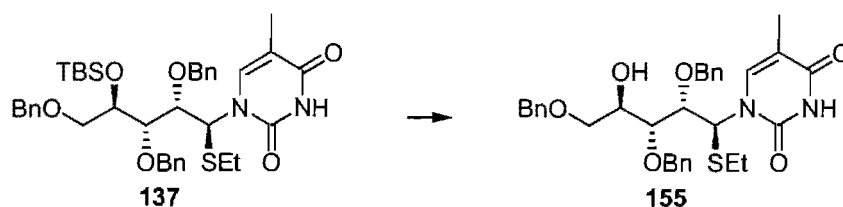
5-Méthyl-1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-éthylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (154). Tableau 33.



Le composé **136** (90 mg, 0.128 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **154** (69 mg, 91 %) en tant que gomme incolore.

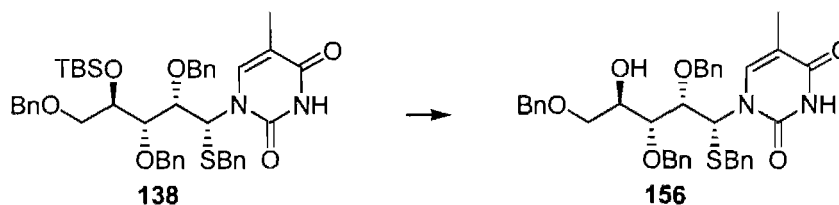
Composé 154: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +117.9$ (c 0.90, CH_2Cl_2); R_f 0.30 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.74 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.17-7.35 (m, 15H), 6.03 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.10 (s broad, 1H), 2.47 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 151.4, 139.0, 138.3, 138.1, 137.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 110.2, 83.5, 80.0, 75.7, 75.1, 73.5, 72.0, 71.3, 63.5, 25.7, 14.7, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3418 (large), 3186 (large), 3063, 3031, 2926, 2871, 1687, 1454, 1207, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 613.2348, trouvé: 613.2360 (+1.9 ppm).

5-Méthyl-1-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-éthylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (155). Tableau 33.



Le composé **137** (58 mg, 0.082 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **155** (45 mg, 92 %) en tant que gomme incolore. **Composé 155:** $[\alpha]_D^{25}$ -33.2 (*c* 0.53, CH₂Cl₂); R_f 0.38 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.78 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 15H), 6.19 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48-4.55 (m, 3H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.95-4.05 (s large, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 4.2, 9.5 Hz, 1H), 2.91-3.04 (s large, 1H), 2.42 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 152.0, 138.5, 138.2, 138.1, 138.0, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 111.2, 82.0, 79.8, 77.5, 75.9, 75.0, 73.6, 70.8, 61.1, 29.9, 25.4, 14.7, 13.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3403 (large), 3182 (large), 3062, 3032, 2926, 2868, 1683, 1454, 1371, 1211, 1093 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₃H₃₈NaN₂O₆S (M+Na)⁺: 613.2348, trouvé: 613.2360 (+1.9 ppm).

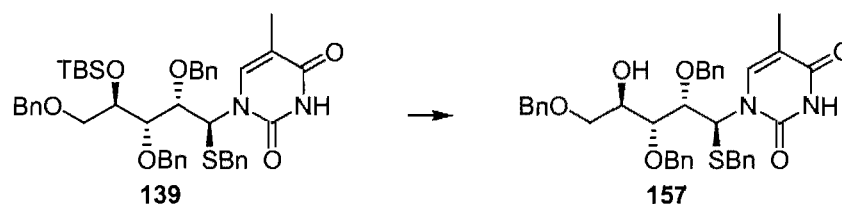
5-Méthyl-1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (156**). Tableau 33.**



Le composé **138** (3.89 g, 5.07 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **156** (3.15 g, 95 %) en tant que gomme incolore. **Composé 156:** $[\alpha]_D^{25}$ +123.8 (*c* 0.78, CH₂Cl₂); R_f 0.07 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s large, 1H), 7.12-7.42 (m, 21H), 5.88 (s large, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.78-3.87 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 3.3, 9.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 6.3, 9.7 Hz, 1H), 2.83 (s large, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.0,

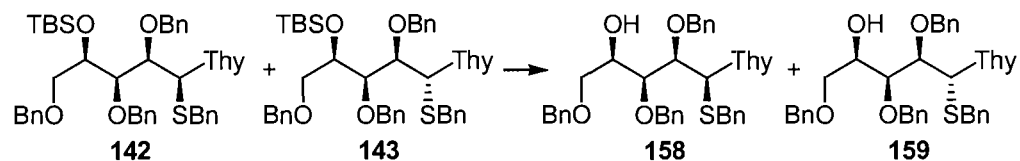
151.2, 138.9, 138.3, 138.2, 137.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 128.0, 127.5, 109.6, 83.6, 80.3, 75.8, 75.1, 73.4, 71.7, 71.2, 64.4, 36.7, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3406 (large), 3184 (large), 3062, 3030, 2920, 2869, 1682, 1454, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 675.2505, trouvé: 675.2498 (-1.0 ppm).

5-Méthyl-1-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (157). Tableau 33.



Le composé **139** (510 mg, 0.664 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **157** (419 mg, 97 %) en tant que gomme incolore. **Composé 157**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -28.1 (*c* 0.64, CH_2Cl_2); R_f 0.17 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s large, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 20H), 6.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 4H), 4.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s large, 1H), 3.66 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 3H), 3.57 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.91 (s large, 1H), 1.71 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 151.4, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 127.5, 110.7, 81.8, 79.0, 75.8, 74.8, 73.6, 71.0, 70.7, 62.4, 36.4, 12.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3412 (large), 3184 (large), 3061, 3030, 2920, 2869, 1680, 1453, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 675.2505, trouvé: 675.2521 (+2.4 ppm).

5-Méthyl-1-((2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (158 et 159). Tableau 33.

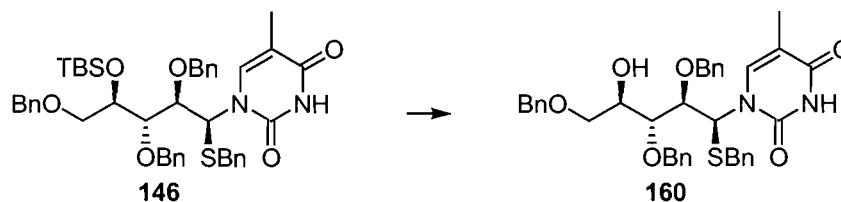


Un mélange de 150 mg (0.195 mmol) des composés **142:143** (1:1) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 → 80 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **159** (55 mg, 43 %) en tant que solide blanc et **158** (49 mg, 39 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 82 %.

Composé 159: (1*R*), P_f (51.0±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25} +70.8$ (c 0.52, CH₂Cl₂); R_f 0.45 (70 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44-7.13 (m, 20H), 6.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 3H), 4.27 (dd, J = 3.3, 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 6.2, 9.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 6.2, 9.2 Hz, 1H), 2.90 (s large, 1H), 1.86 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 151.9, 139.1, 138.2, 138.2, 137.9, 137.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.6, 111.0, 82.2, 78.9, 76.4, 75.4, 73.2, 71.2, 69.0, 61.6, 36.5, 13.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3396 (large), 3177 (large), 3061, 3030, 2864, 1679, 1454, 1090 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₄₀N₂O₆SNa (M+Na)⁺: 675.2505, trouvé: 675.2494 (-0.8 ppm). **Composé 158:** (1*S*), $[\alpha]_D^{25} -133.9$ (c 1.32, CH₂Cl₂); R_f 0.21 (70 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 13H), 7.21-7.10 (m, 7H), 5.67 (s, 1H), 4.83 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (dd, J = 7.0, 9.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H), 2.79 (s large, 1H), 1.61 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 150.8, 138.5, 138.2, 138.0, 137.4, 137.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 109.7, 82.2, 79.6, 75.7, 75.1, 73.5, 71.2, 69.7, 63.2, 36.5, 12.6

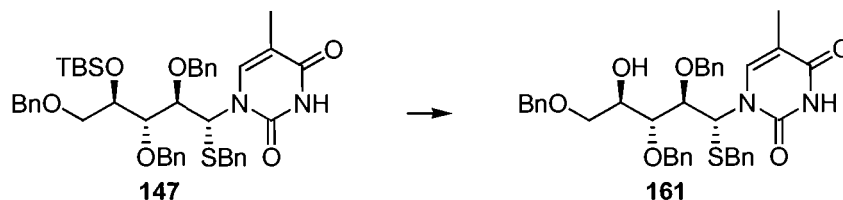
ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3431 (large), 3184 (large), 3062, 3030, 2922, 2864, 1684, 1454, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 675.2505, trouvé: 675.2483 (-3.2 ppm).

5-Méthyl-1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (160). Tableau 33.



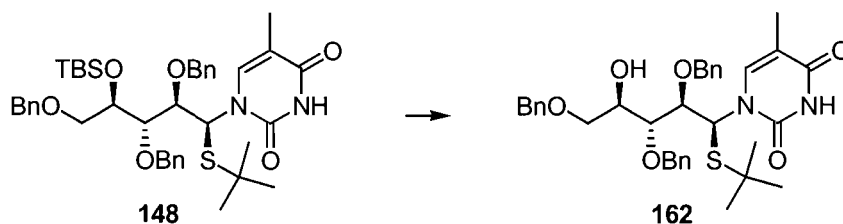
Le composé **146** (150 mg, 0.195 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 → 50 % EtOAc/hexanes) donne **160** (108 mg, 85 %) en tant que gomme incolore. **Composé 160**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -54.9 (*c* 0.57, CH_2Cl_2); R_f 0.21 (60 % Et_2O /hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.88 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 14H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 5H), 6.03 (s large, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.33 (s large, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.95 (s large, 1H), 3.81 (s large, 1H), 3.66 (dd, *J* = 3.2, 9.8 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.73 (s large, 1H), 1.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 151.1, 138.4, 138.2, 137.5, 137.3, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.4, 110.3, 82.6, 79.4, 74.1, 73.9, 73.6, 71.4, 70.8, 36.6, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3417 (large), 3185 (large), 3062, 3031, 2922, 2868, 1683, 1454, 1097 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 675.2505, trouvé: 675.2486 (-2.0 ppm).

5-Méthyl-1-((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (161). Tableau 33.



Le composé **147** (150 mg, 0.195 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 → 50 % EtOAc/hexanes) donne **161** (109 mg, 86 %) en tant que gomme incolore. **Composé 161:** $[\alpha]_D^{25} +101.9$ (c 1.37, CH_2Cl_2); R_f 0.29 (60 % Et_2O /hexanes); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.88 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 18H), 7.14 (s, 2H), 6.27 (s large, 1H), 4.71 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.03 (s large, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.66 (s large, 1H), 1.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 151.7, 139.0, 138.0, 137.9, 137.5, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 109.9, 81.2, 79.0, 74.3, 74.0, 73.5, 71.3, 70.2, 61.0, 36.6, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3406 (large), 3187 (large), 3062, 3031, 2923, 2866, 1680, 1455, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 675.2505, trouvé: 675.2496 (-0.5 ppm).

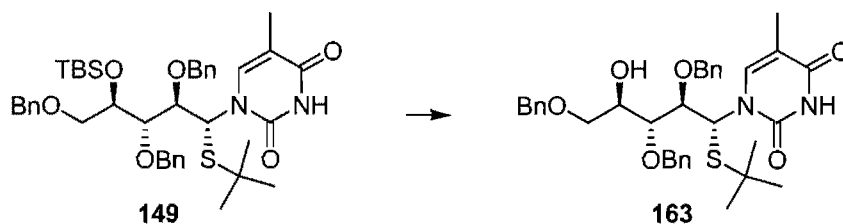
5-Méthyl-1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (162). Tableau 33.



Le composé **148** (62 mg, 0.085 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de

silice (50 % Et₂O/hexanes) donne **162** (36 mg, 70 %) en tant que gomme incolore. **Composé 162:** $[\alpha]_D^{25}$ -58.8 (*c* 2.90, CH₂Cl₂); *R_f* 0.45 (100 % Et₂O); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.13-8.93 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 15H), 6.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 1.2, 10.3 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (s large, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.21 (s, 9H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 150.8, 139.0, 138.5, 138.2, 137.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 110.4, 83.6, 79.6, 74.1, 73.6, 73.5, 71.5, 71.0, 60.5, 44.7, 31.1, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3437 (large), 3184 (large), 3062, 3032, 2960, 2926, 2866, 1682, 1456, 1368, 1252, 1205, 1098 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₅H₄₂N₂O₆SNa (M+Na)⁺: 641.2661, trouvé: 641.2659 (+0.5 ppm).

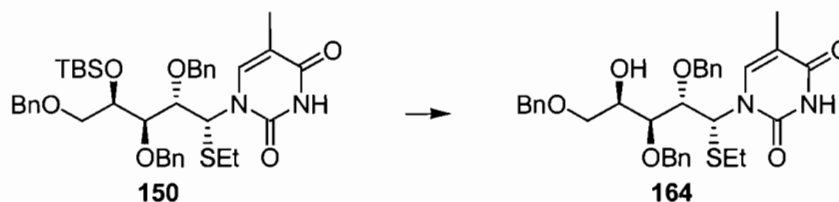
5-Méthyl-1-((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (163). Tableau 33.



Le composé **149** (24.4 mg, 0.0332 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/CH₂Cl₂) donne **163** (20.2 mg, 98 %) en tant que gomme incolore. **Composé 163:** $[\alpha]_D^{25}$ +112.5 (*c* 1.18, CH₂Cl₂); *R_f* 0.32 (40 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08-7.96 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 13H), 7.19-7.18 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 2.9, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.9, 7.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 3.9, 9.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 2.92-2.91 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm; **RMN ¹³C** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 151.2, 139.5, 138.2, 138.0,

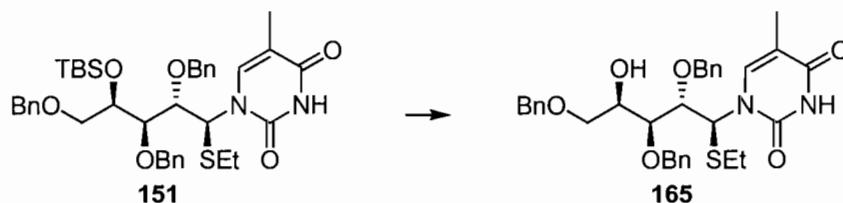
137.6, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 109.8, 82.2, 79.0, 74.1, 74.0, 73.6, 71.4, 70.5, 58.3, 45.7, 45.0, 31.2, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3416 (large), 3189 (large), 3062, 3032, 2960, 2926, 2864, 1679, 1456, 1364, 1209, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 619.2842, trouvé: 619.2834 (-0.3 ppm).

5-Méthyl-1-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-éthylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (164). Tableau 33.



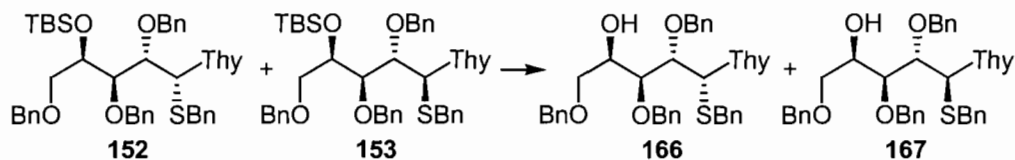
Le composé **150** (107 mg, 0.152 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **164** (76 mg, 84 %) en tant que gomme incolore. **Composé 164**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +76.3 (*c* 1.13, CH_2Cl_2); R_f 0.37 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s large, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 15H), 6.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.4, 9.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 7.0, 9.3 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.29-2.40 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 151.0, 138.6, 138.0, 137.9, 137.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 110.4, 81.4, 79.0, 75.1, 74.8, 73.7, 71.3, 69.0, 62.7, 25.2, 14.5, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3404 (large), 3184 (broad), 3063, 3032, 2927, 2868, 1687, 1454, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 613.2348, trouvé: 613.2365 (+2.7 ppm).

5-Méthyl-1-((1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-éthylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (165). Tableau 33.



Le composé **151** (54.0 mg, 0.0765 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **165** (44 mg, 98 %) en tant que gomme incolore. **Composé 165:** $[\alpha]_D^{25}$ -100.0 (*c* 0.70, CH₂Cl₂); R_f 0.51 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88-8.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, 15H), 6.22 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 5.4, 9.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 6.8, 9.5 Hz, 1H), 2.91-3.10 (s large, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 152.0, 139.5, 137.9, 137.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 110.5, 81.9, 79.1, 74.9, 73.7, 71.3, 70.0, 59.7, 25.6, 14.7, 12.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3452 (broad), 3177 (broad), 3062, 3033, 2927, 2870, 1680, 1455, 1090 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₃H₃₈NaN₂O₆S (M+Na)⁺: 613.2348, trouvé: 613.2364 (+2.6 ppm).

5-Méthyl-1-((2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-benzylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (166 et 167). Tableau 33.



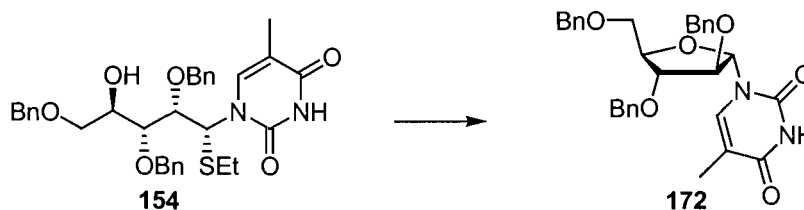
Un mélange de 121 mg (0.158 mmol) des composés **152:153** (4:1) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par

chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 → 50 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **167** (20 mg, 19 %) en tant que gomme incolore et **166** (80 mg, 78 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 97 %.

Composé 167: (1*S*), $[\alpha]_D^{25}$ -93.0 (*c* 0.64, CH₂Cl₂); *R_f* 0.43 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s large, 1H), 7.56 (s large, 1H), 7.40-7.18 (m, 20H), 6.20 (s large, 1H), 4.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.93 (s large, 1H), 3.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 4.9, 9.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 151.5, 139.3, 137.9, 137.8, 137.4, 137.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 127.6, 110.0, 81.9, 78.6, 74.9, 74.7, 73.7, 71.1, 69.9, 61.1, 36.6, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3401 (large), 3176 (large), 3061, 3031, 2923, 2855, 1679, 1455, 1256, 1090 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₄₁N₂O₆S (M+H)⁺: 653.2685, trouvé: 653.2679 (-0.2 ppm).

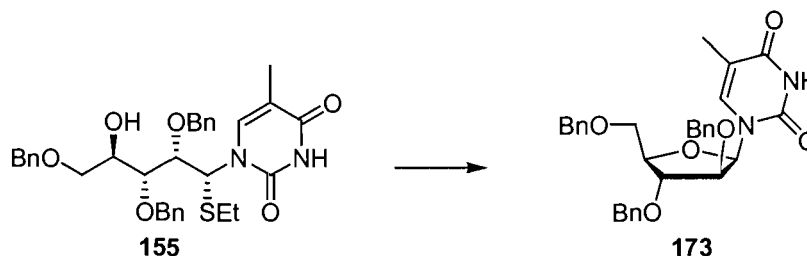
Composé 166: (1*R*), *P_f* (46.2±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25}$ -85.6 (*c* 2.32, CH₂Cl₂); *R_f* 0.28 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78-8.48 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 13H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.8, 15.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 150.7, 138.5, 138.0, 137.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 109.9, 81.8, 79.0, 75.1, 74.8, 73.6, 71.2, 68.8, 63.7, 36.0, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3408 (large), 3187 (large), 3062, 3031, 2923, 2865, 1686, 1454, 1255, 1097 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₄₁N₂O₆S (M+H)⁺: 653.2685, trouvé: 653.2676 (-0.6 ppm).

1-(α -D-2',3',5'-tri-O-benzyl-arabinosyl)thymine (172). Tableau 34.



Le composé **154** (28.0 mg, 0.0472 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport $>20:1$ (**172:173**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **172** (24 mg, 96 %) en tant que solide blanc. **Composé 172:** P_f (111.2 ± 0.5) $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -16.2$ (c 0.69, CH_2Cl_2); R_f 0.36 (50 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92-8.79 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 14H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 4H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 6.7, 9.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 6.8, 9.8$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 150.4, 138.0, 137.4, 137.0, 136.6, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 110.1, 90.8, 86.1, 85.9, 83.2, 73.7, 72.5, 72.1, 69.9, 12.7 ppm. IR (film) ν_{max} 3177 (large), 3032, 1691, 1455, 1264, 1099 cm^{-1} ; SMHR (ES^+) calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 529.2339, trouvé: 529.2350 (+2.1 ppm).

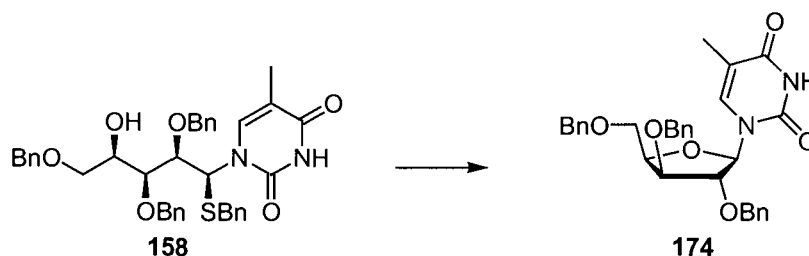
1-(β -D-2',3',5'-tri-O-benzyl-arabinosyl)thymine (173). Tableau 34.



Le composé **155** (25.0 mg, 0.0422 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une

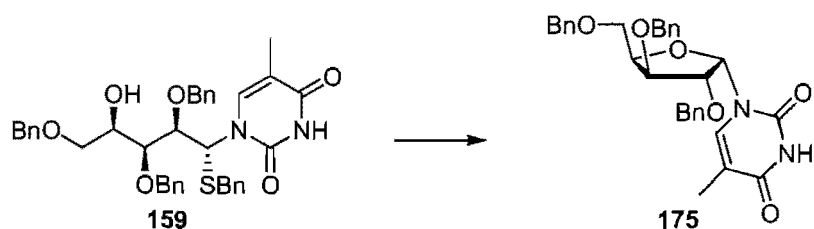
conversion complète et un rapport >20:1 (**173:172**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **173** (19 mg, 86 %) en tant que gomme incolore. **Composé 173:** $[\alpha]_D^{25} +54.8$ (c 0.73, CH₂Cl₂); R_f 0.40 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.62 (s large, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 13H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 4H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 4.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 3.9, 10.5$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 150.6, 138.0, 137.8, 137.6, 136.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 109.8, 84.1, 82.4, 81.2, 80.4, 73.7, 73.4, 72.5, 68.8, 12.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3188 (large), 3032, 2865, 1688, 1454, 1276, 1074 cm⁻¹; **SMHR** (ES⁺) calculé pour C₃₁H₃₃N₂O₆ (M+H)⁺: 529.2339, trouvé: 529.2339 (0.0 ppm).

1-(β -D-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-xylosyl)thymine (174). Tableau 34.



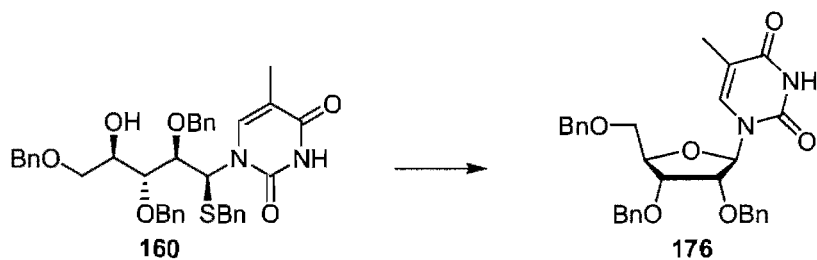
Le composé **174** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵⁴ mais sa préparation employait un substrat différent. Le composé **158** (30.0 mg, 0.0460 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**174:175**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **174** (23 mg, 95 %) en tant que gomme incolore.

1-(α -D-2',3',5'-tri-O-benzyl-xylosyl)thymine (175). Tableau 34.



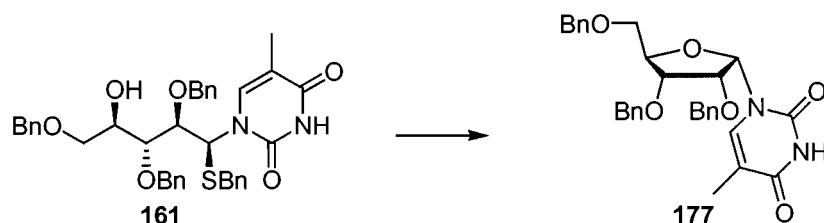
Le composé **175** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵⁴ mais sa préparation employait un substrat différent. Le composé **159** (15.0 mg, 0.0230 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**175:174**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **174** (8.5 mg, 71 %) en tant que gomme incolore.

1-(β -D-2',3',5'-tri-O-benzyl-riboseyl)thymine (176). Tableau 34.



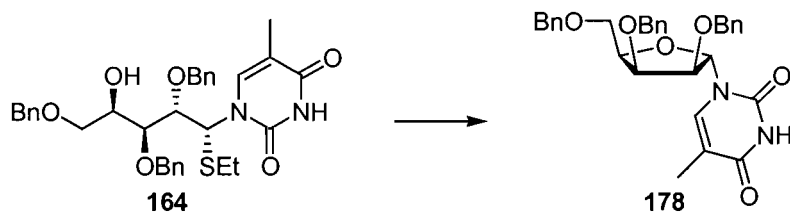
Le composé **176** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵⁴ mais sa préparation employait un substrat différent. Le composé **160** (15.0 mg, 0.0229 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**176:177**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **176** (12 mg, 99 %) en tant que gomme incolore.

1-(α -D-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-ribose)thymine (177). Tableau 34.



Le composé **177** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche⁵⁴ mais sa préparation employait un substrat différent. Le composé **161** (15.0 mg, 0.0229 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**177:176**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **176** (11.7 mg, 97 %) en tant que gomme incolore.

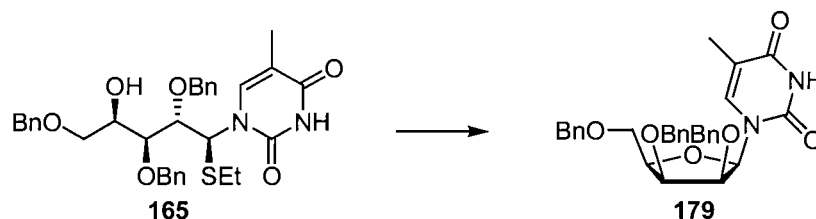
1-(α -D-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-lyxose)thymine (178). Tableau 34.



Le composé **164** (34.0 mg, 0.0575 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**178:179**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **172** (30 mg, 100 %) en tant que gomme incolore. **Composé 178:** $[\alpha]_D^{25} +40.4$ (*c* 0.23, CH₂Cl₂); *R_f* 0.27 (50 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80-8.70 (s large, 1H), 7.36-7.24 (m, 15H), 6.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 3H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 4.3, 5.9 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6

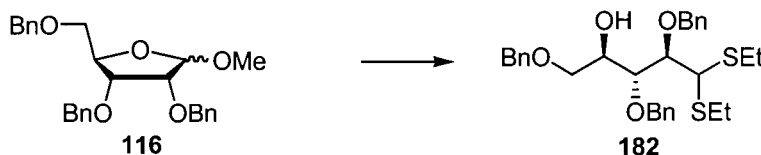
MHz, CDCl₃) δ 163.9, 150.2, 138.1, 138.0, 137.4, 137.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 110.9, 91.2, 81.1, 80.5, 76.6, 73.8, 72.9, 69.0, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3188 (large), 3032, 2926, 2869, 1691, 1455, 1064 cm⁻¹; **SMHR** (ES⁺) calculé pour C₃₁H₃₂N₂O₆Na (M+Na)⁺: 551.2158, trouvé: 551.2182 (+4.3 ppm).

1-(β-D-2',3',5'-tri-O-benzyl-lyxosyl)thymine (179). Tableau 34.



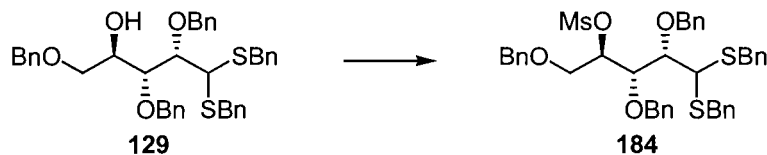
Le composé **165** (22.0 mg, 0.0372 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**179:178**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) donne **179** (17 mg, 86 %) en tant que gomme incolore. **Composé 179**: [α]_D²⁵ +11.2 (c 0.49, CH₂Cl₂); R_f 0.23 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 15H), 6.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 4H), 4.30 (dd, *J* = 4.6, 7.0 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 5.7, 9.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 6.3, 9.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 151.1, 139.3, 137.9, 137.7, 137.1, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 109.5, 82.6, 79.1, 78.4, 76.9, 76.4, 74.5, 73.9, 73.6, 68.0, 12.4 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3176 (large), 3032, 2869, 1688, 1271, 1074 cm⁻¹; **SMHR** (ES⁺) calculé pour C₃₁H₃₂N₂O₆Na (M+Na)⁺: 551.2158, trouvé: 551.2181 (+4.2 ppm).

2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribose diéthyl dithioacétal (182).⁵⁴



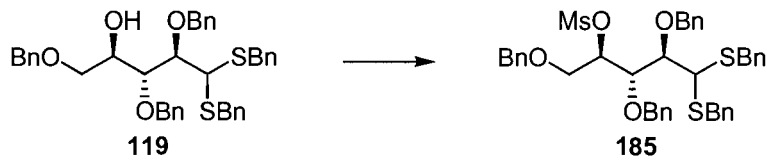
Le composé **182** a déjà été rapporté et caractérisé par notre groupe de recherche et a été préparé tel que décrit par le protocole général 16 (page 217).⁵⁴

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-arabinose dibenzyl dithioacétal (184**).**
Équation 31.



Le composé **129** (200 mg, 0.307 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne **184** (146 mg, 65 %) en tant qu'huile jaunâtre. **Composé 184:**²⁰⁷ $[\alpha]_D^{25}$ -22.2 (*c* 1.80, CHCl₃); R_f 0.19 (30 % acétone/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.10 (m, 25H), 4.81 (qi, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.78 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 7.2, 11.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.8, 137.7, 137.4, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.1, 127.0, 82.5, 81.0, 79.7, 74.6, 74.0, 73.2, 68.7, 50.8, 38.4, 36.0, 35.2 ppm. IR (film) ν_{\max} 3085, 3062, 3030, 2918, 2869, 1495, 1453, 1356, 1175, 1097, 1074 cm⁻¹.

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-ribose dibenzyl dithioacétal (185**).**^{174b,229} Équation 31.



Le composé **185** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature et a été préparé tel que décrit.^{174b,229}

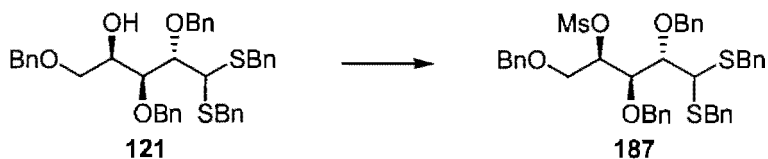
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-xylose dibenzyl dithioacétal (186).¹⁷⁶
Équation 31.



Le composé **186** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.¹⁷⁶ Puisque les données expérimentales n'ont pas été décrites, elles sont rapportées ci-dessous.

Le composé **125** (500 mg, 0.768 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % → 30 % EtOAc/hexanes) donne **186** (565 mg, 94 %) en tant que gomme incolore. **Composé 186:**²⁰⁷ $[\alpha]_D^{25} +23.1$ (*c* 1.80, CHCl₃); **R_f** 0.29 (30 % acétone/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.15 (m, 25H), 4.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.53 (dd, *J* = 6.6, 11.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 2.9, 11.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.8, 137.6, 137.2, 129.0, 129.0, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9, 126.8, 81.3, 79.7, 77.4, 74.7, 73.3, 73.0, 69.2, 50.6, 38.1, 35.5, 35.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3090, 3062, 3030, 2917, 2864, 1495, 1454, 1358, 1174, 1115, 1071 cm⁻¹.

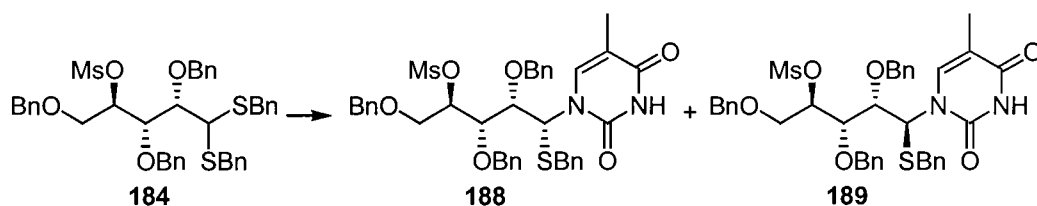
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-lyxose dibenzyl dithioacétal (187).^{175,174a,246}
Équation 31.



Le composé **187** a déjà été rapporté dans la littérature mais a été préparé en employant des conditions différentes.^{175,174a,246} Puisque les données expérimentales n'ont pas été décrites, elles sont rapportées ci-dessous.

Le composé **121** (54 mg, 0.083 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % → 30 % acétone/hexanes) donne **187** (62 mg, 100 %) en tant qu'huile incolore. **Composé 187:**²⁰⁷ $[\alpha]_D^{25} +66.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); *R_f* 0.31 (30 % acétone/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-6.95 (m, 25H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 8.1, 11.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 3.8, 11.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 138.0, 137.9, 137.5, 137.2, 129.3, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.0, 126.9, 80.9, 80.4, 77.5, 74.6, 73.9, 73.1, 69.8, 50.7, 38.9, 36.7, 34.9 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3062, 3030, 2916, 2871, 1602, 1495, 1453, 1356, 1174, 1095 cm⁻¹.

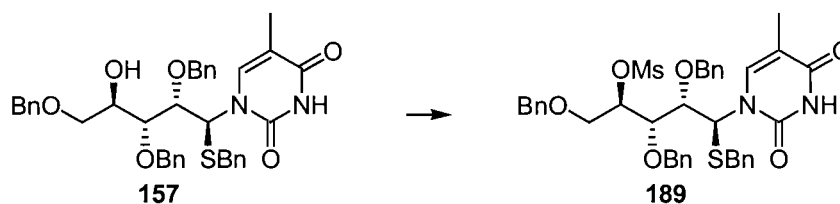
(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-benzylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (**188**).²⁰⁷ Tableau 37.



Le composé **122** (140 mg, 0.192 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 14:1 ((**188**+**196**):**189**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % → 40 % EtOAc/CHCl₃) donne, dans un ordre croissant de polarité, **188** (59 mg, 42 %) en tant que solide blanc et le produit cyclisé **196** (11 mg, 10 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 52 %. Le composé minoritaire **189** a été isolé par une méthode alternative (*vide infra*) dû au rapport élevé de cette réaction de couplage. **Composé 188:**²⁰⁷ (4*R*); $[\alpha]_D^{25} +72.0$ (*c* 1.10, CH₂Cl₂); *R_f* 0.27 (30 % EtOAc/CHCl₃);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99-8.83 (m, 1H), 7.44 (s large, 1H), 7.40-7.10 (m, 20H), 5.57 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.0, 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.64 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 150.5, 138.1, 137.7, 137.6, 136.7, 136.6, 128.7, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 109.3, 81.5, 81.1, 80.7, 75.5, 75.3, 73.2, 67.8, 63.5, 38.3, 36.3, 29.6, 12.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3182 (large), 3062, 3031, 2952, 2928, 2857, 1688, 1456, 1384, 1252, 1207, 1096 cm⁻¹; **SMHR** (FAB⁺) calculé pour C₃₉H₄₃N₂O₈S₂ (M+H)⁺: 731.2461, trouvé: 731.2492 (+4.3 ppm).

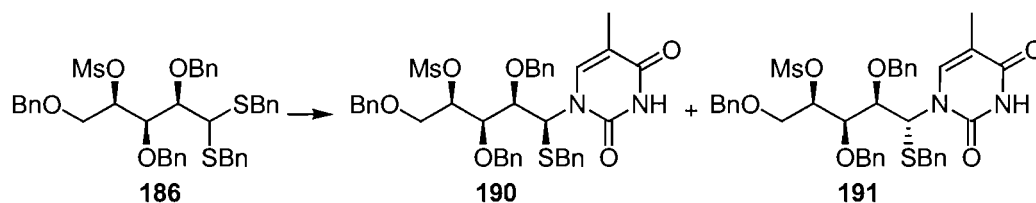
(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-benzylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (189). Schéma 52.



Le composé **157** (160 mg, 0.245 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **189** (164 mg, 92 %) en tant que solide amorphe blanc. **Composé 189**: [α]_D²⁵ -47.3 (*c* 0.71, CH₂Cl₂); *R_f* 0.36 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.15 (m, 20H), 5.96 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.95-3.89 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 4.9, 11.0 Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 152.0, 138.1, 137.5, 137.3, 137.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 111.6, 82.0, 81.1, 79.7, 76.5, 75.6, 73.2, 67.3, 61.1, 37.3, 35.7, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3181 (large), 3031,

2928, 2872, 1691, 1455, 1360, 1177, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 731.2461, trouvé: 731.2468 (+1.0 ppm).

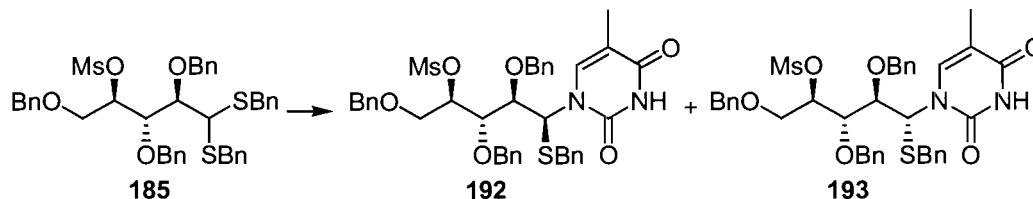
(1*R*,2*R*,3*R*)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-benzylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (190²⁰⁷ et 191). Tableau 37.



Le composé **186** (325 mg, 0.446 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 12:1 (**190**:**191**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % → 50 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **191** (8 mg, 3 %) en tant que solide blanc et **190** (235 mg, 72 %) en tant que gomme jaunâtre dans un rendement combiné de 75 %. **Composé 191**: (4*R*); *P_f* (60.3±0.5) °C; [α]_D²⁵ +52.5 (*c* 0.99, CH_2Cl_2); *R_f* 0.45 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s large, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.12 (m, 20H), 6.09 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (dd, *J* = 7.8, 10.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 3.9, 10.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.76 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 151.4, 139.2, 137.8, 137.5, 137.3, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 110.3, 82.0, 80.5, 76.2, 75.7, 73.4, 69.6, 61.9, 38.8, 37.3, 12.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3177 (large), 3031, 2926, 2871, 1693, 1455, 1355, 1174, 1117, 1090 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 731.2461, trouvé: 731.2467 (+0.9 ppm). **Composé 190**:²⁰⁷ (4*S*); [α]_D²⁵ -53.0 (*c* 1.10, CH_2Cl_2); *R_f* 0.38 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47-8.38 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 21H), 5.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (qi, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.3

Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 3.5, 8.7$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 7.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 150.7, 138.6, 137.4, 137.3, 137.0, 136.7, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 109.0, 81.2, 79.3, 79.1, 75.7, 74.8, 73.3, 67.8, 63.3, 38.2, 36.7, 12.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3168 (large), 3062, 3030, 2926, 2871, 2861, 1688, 1682, 1454, 1358, 1174, 1098 cm^{-1} .

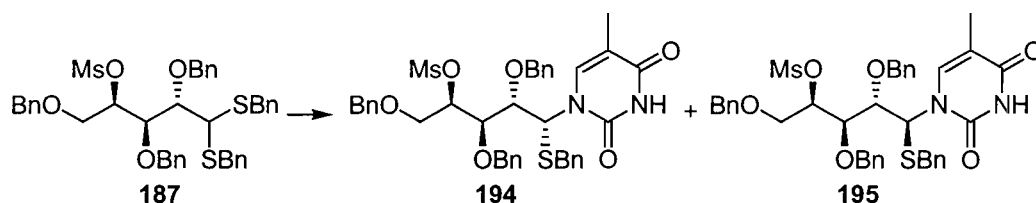
(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-benzylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (192 et 193).
Tableau 37.



Le composé **185** (75.0 mg, 0.103 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 4:1 (**192**:**193**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % \rightarrow 70 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **193** (7.3 mg, 10 %) en tant que gomme jaunâtre et **192** (40.2 mg, 54 %) en tant que gomme jaunâtre dans un rendement combiné de 64 %. **Composé 193**: (4*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +62.5$ (c 0.83, CH_2Cl_2); R_f 0.31 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.97 (m, 1H), 7.42-7.13 (m, 21H), 6.16 (s large, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 151.6, 138.7, 137.6, 137.3, 137.2, 137.0, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 110.1, 81.1, 80.9, 78.5, 74.6, 74.2, 73.7, 73.5, 69.1, 61.1, 38.8, 37.1, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3177 (large), 3031, 2926, 2873, 1684, 1455, 1357,

1175, 1094 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 753.2280, trouvé: 753.2264 (-2.2 ppm). **Composé 192:** (4*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -69.3 (*c* 1.00, CH_2Cl_2); R_f 0.26 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 13H), 7.17-7.06 (m, 7H), 5.93 (s large, 1H), 5.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 150.9, 138.3, 137.6, 137.5, 137.2, 136.7, 128.8, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 110.2, 82.1, 81.9, 80.3, 75.2, 73.9, 73.7, 68.7, 64.1, 38.8, 36.4, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3179 (large), 3062, 3031, 2923, 2872, 1687, 1455, 1356, 1176, 1099 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB^+) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 753.2280, trouvé: 753.2260 (-2.7 ppm).

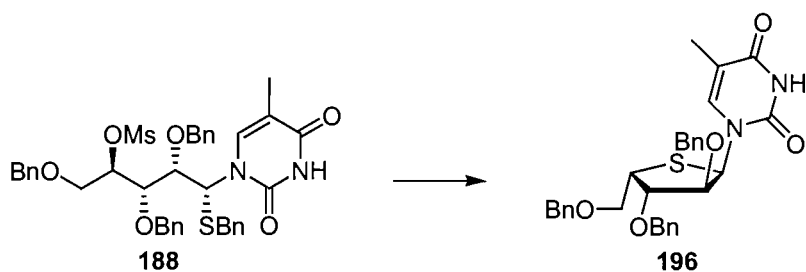
(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-benzylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (194 et 195).²⁰⁷ Tableau 37.



Le composé **187** (325 mg, 0.446 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 13:1 (**194**:**195**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **195** (2 mg, 3 %) en tant que gomme jaunâtre et **194** (56 mg, 92 %) en tant que gomme jaunâtre dans un rendement combiné de 95 %. **Composé 195:**²⁰⁷ (4*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -80.0 (*c* 1.80, CHCl_3); R_f 0.42 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.65 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 21H), 5.93 (s large, 1H), 4.97 (s large, 1H), 4.70-4.40 (m, 6H), 4.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.79 (s large, 1H), 3.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H); 2.80 (s,

3H); 1.68 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 137.2, 137.0, 136.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3, 109.7, 80.9, 80.2, 79.0, 75.9, 73.7, 73.6, 69.3, 60.1, 37.5, 36.2, 12.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3183 (large), 3061, 3031, 2922, 2854, 1681, 1455, 1356, 1175, 1109 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 731.2461, trouvé: 731.2472 (+1.5 ppm). **Composé 194**:²⁰⁷ (4*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +56.7 (*c* 1.40, CHCl_3); R_f 0.35 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s large, 1H), 7.40-7.05 (m, 21H), 5.94 (s large, 1H), 4.98 (s large, 1H), 4.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 4.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.96 (s large, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 4.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 150.3, 138.0, 137.6, 137.1, 136.9, 136.8, 128.5, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 119.7, 109.9, 81.2, 79.4, 77.8, 74.7, 74.4, 73.4, 69.0, 38.8, 36.1, 12.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3176 (large), 3062, 3031, 2925, 2872, 1687, 1454, 1354, 1174, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 731.2461, trouvé: 731.2457 (-0.6 ppm).

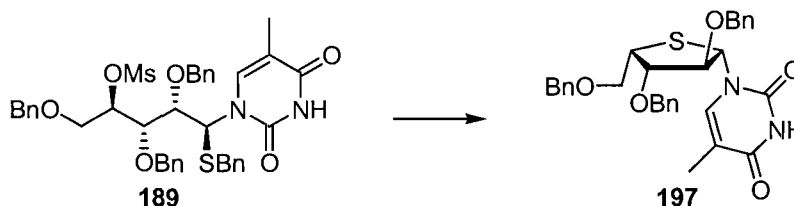
1-(α -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thioxylosyl)thymine (196).²⁰⁷ **Équation 32.**



Le composé **188** (20.0 mg, 0.0273 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 28 (page 222). Le mélange réactionnel est refroidi après 2-3h tel qu'indiqué par CCM (20 % acétone/ CHCl_3). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**196:197**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % \rightarrow 50 % EtOAc/hexanes)

donne **196** (14.6 mg, 98 %) en tant que gomme incolore. **Composé 196:**²⁰⁷ $[\alpha]_D^{25} +19.4$ (*c* 1.40, CHCl₃); R_f 0.27 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 13H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 4H), 4.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H), 3.80 (dd, *J* = 6.2, 9.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 6.6, 9.0 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 150.7, 140.0, 137.7, 137.2, 136.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 108.9, 82.4, 82.0, 77.2, 73.5, 73.3, 72.7, 68.9, 61.5, 49.9, 12.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3202 (large), 3061, 3031, 2926, 2865, 1688, 1454, 1362, 1099 cm⁻¹; **SMHR** (ES⁺) calculé pour C₃₁H₃₃N₂O₅S (M+H)⁺: 545.2110, trouvé: 545.2103 (-1.2 ppm).

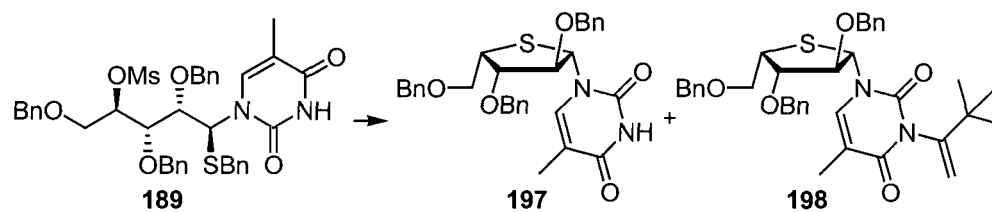
1-(β -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thioxylosyl)thymine (197). Tableau 38.



Le composé **189** (25.0 mg, 0.0342 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 29 (page 222) avec 2.0 équiv. de NaI (10.3 mg, 0.0684 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi après 3h tel qu'indiqué par CCM (100 % Et₂O). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**197:196**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % Et₂O/hexanes → 100 % Et₂O) donne **197** (19 mg, 100 %) en tant que gomme incolore. **Composé 197:** $[\alpha]_D^{25} -9.4$ (*c* 1.28, CH₂Cl₂); R_f 0.43 (100 % Et₂O); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 13H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 1.45 (s, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 151.0, 138.2, 137.9, 137.7, 137.3, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 110.2, 86.0, 83.2, 73.7, 73.1,

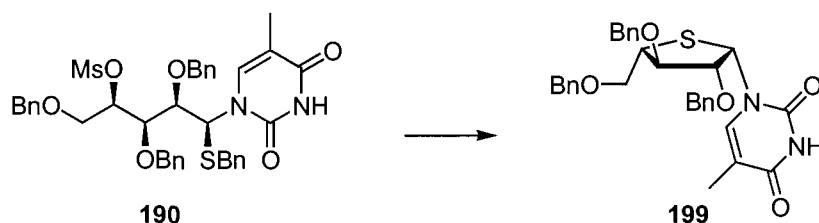
72.5, 68.8, 63.1, 49.1, 12.4 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3183 (large), 3032, 2866, 1689, 1454, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 567.1930, trouvé: 567.1918 (-1.2 ppm).

1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxyméthyltétrahydrothiophèn-2-yl)-3-(2,2-diméthyl-1-méthylènepropyl)-5-méthyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (198).
Équation 32.



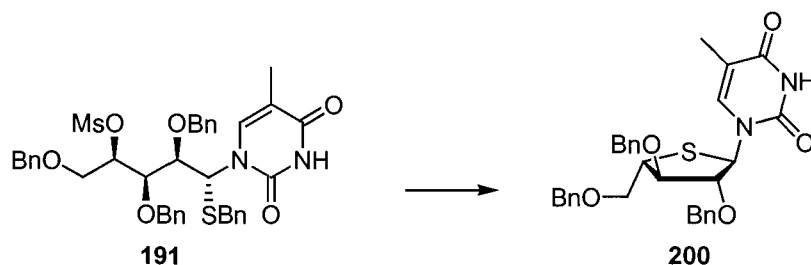
Le composé **189** (135 mg, 0.185 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 28 (page 222). Le mélange réactionnel est refroidi après 24h et l'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 1.5:1.0 (**197**:**198**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % Et_2O /hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **198** (41 mg, 34 %) en tant qu'huile incolore et **197** (50 mg, 67 %). **Composé 198**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -32.2 (c 1.15, CH_2Cl_2); R_f 0.60 (100 % Et_2O); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 13H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 1.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.7, 163.1, 151.6, 137.9, 137.7, 137.3, 136.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 109.1, 85.9, 83.0, 73.7, 72.7, 72.2, 68.8, 64.8, 49.7, 46.0, 43.6, 26.6, 13.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2954, 1724, 1699, 1664, 1460, 1078 cm^{-1} .

1-(β -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thioarabinosyl)thymine (**199**).²⁰⁷ Tableau 40.



Le composé **190** (335 mg, 0.458 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 28 (page 222). Le mélange réactionnel est refroidi après 4h tel qu'indiqué par CCM (50 % EtOAc/hexanes). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**199:200**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **199** (244 mg, 98 %) qui a déjà été rapporté²⁴⁹ et caractérisé¹⁷⁶ dans la littérature. L'identité du composé **202** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

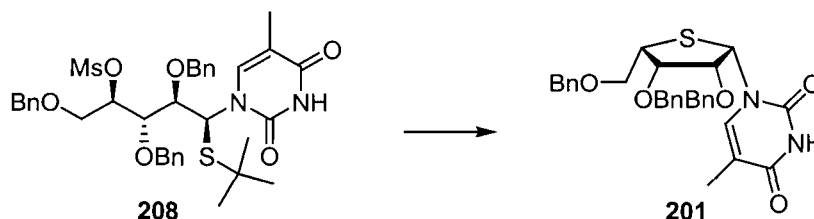
1-(α -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thioarabinosyl)thymine (**200**). Équation 33.



Le composé **191** (25.0 mg, 0.0342 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 29 (page 222) avec 1.1 équiv. de NaI (5.6 mg, 0.0376 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi après 16h tel qu'indiqué par CCM (30 % acétone/hexanes). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**200:199**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % Et₂O/hexanes → 100 % Et₂O) donne **200** (15 mg, 80 %) qui a déjà été rapporté²⁴⁹ et caractérisé¹⁷⁶ dans la littérature. L'identité du

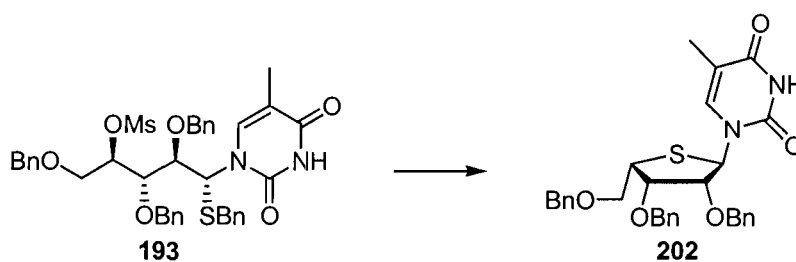
composé **202** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

1-(β -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thiolyxosyl)thymine (201). Tableau 46.



Le composé **208** (12.0 mg, 0.0172 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 223). Le mélange réactionnel est refroidi après 3h tel qu'indiqué par CCM (50 % EtOAc/hexanes). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**201:202**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **201** (9.0 mg, 96 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.²²⁹ L'identité du composé **201** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

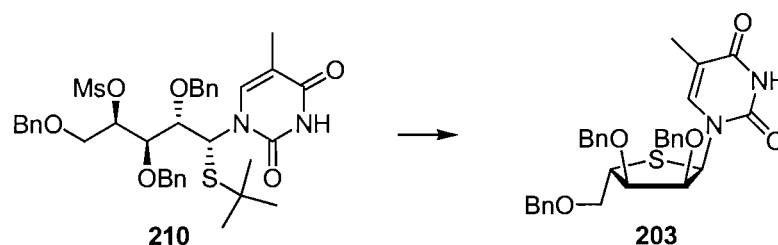
1-(α -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thiolyxosyl)thymine (202). Tableau 41.



Le composé **193** (20.0 mg, 0.0273 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 29 (page 222) avec 5.0 équiv. de NaI (20.5 mg, 0.137 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi après 5h tel qu'indiqué par CCM (50 % EtOAc/hexanes). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**202:201**). La purification par chromatographie du résidu brut sur

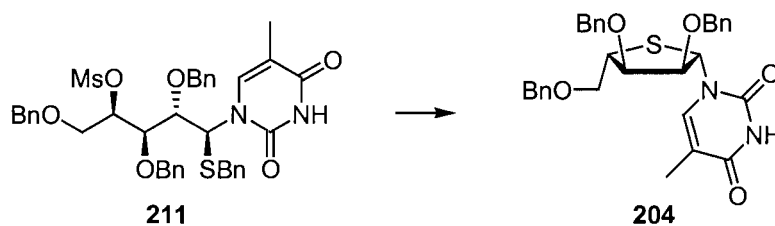
gel de silice (60 % Et₂O/hexanes) donne **202** (15 mg, 100 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.²²⁹ L'identité du composé **202** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

1-(α -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thioribosyl)thymine (203). Tableau 46.



Le composé **210** (34.5 mg, 0.0495 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 223). La réaction est terminée après 12h tel qu'indiqué par CCM (30 % EtOAc/CH₂Cl₂) et le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite (méthode 1). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**203:204**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/CH₂Cl₂) donne **203** (25.1 mg, 93 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.¹⁷⁵ L'identité de ce composé a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

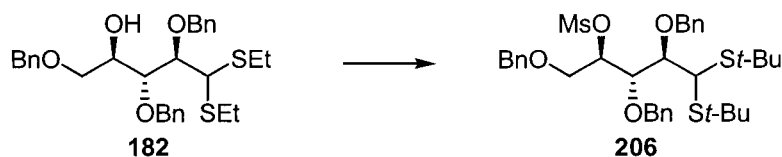
1-(β -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thioribosyl)thymine (204).²⁰⁷ Tableau 43.



Le composé **211** (18.0 mg, 0.0246 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 28 (page 222). Le mélange réactionnel est refroidi après 3h (le suivi de la progression de la réaction par CCM est impossible, le substrat ayant un R_f identique au produit). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion

complète et un rapport >20:1 (**204:203**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne **204** (13.1 mg, 98 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.¹⁷⁵ L'identité du composé **202** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

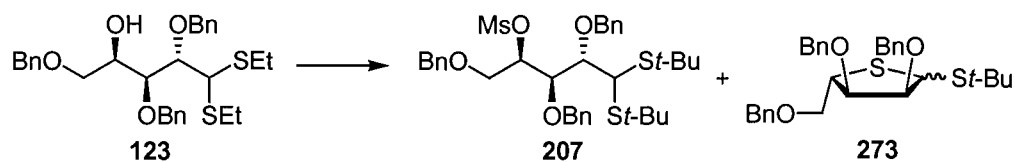
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-ribose di-*tert*-butyl dithioacétal (206**).
Schéma 55.**



À une solution du composé **182** (1.00 g, 1.90 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidie à -40 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la triéthylamine (0.662 mL, 4.75 mmol) et MsCl (0.221 mL, 2.85 mmol). L'agitation est poursuivie à cette température pendant 1h, puis la solution est lentement réchauffée jusqu'à 0 °C. La réaction est alors parachevée par l'ajout de HCl 1.0M et la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-ribose diéthyl dithioacétal. Le résidu brut n'est pas purifié et est redissout directement dans un mélange acétonitrile:eau (9:1; 0.1M). À cette solution sont successivement ajoutés CaCO₃ (505 mg, 5.05 mmol) et HgCl₂ (1.37 g, 5.05 mmol) à température ambiante. L'agitation est maintenue à cette température pendant 1.5h, puis une autre portion de CaCO₃ (250 mg, 2.50 mmol) et de HgCl₂ (700 mg, 2.50 mmol) sont successivement ajoutés. L'agitation est poursuivie pendant 1h, après quoi la réaction est jugée complète tel qu'indiqué par CCM. Le mélange hétérogène est alors filtré sur Célite en rinçant avec Et₂O et la solution est concentrée sous pression réduite. La phase aqueuse résiduelle est reprise avec du CH₂Cl₂ et le mélange est lavé successivement avec une solution 30 % KI_(aq.) et Na₂S₂O_{3(aq.)} saturé. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et

concentrées sous pression réduite pour donner le 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-aldéhydo-*D*-ribose. Le résidu brut n'est pas purifié et est redissout directement dans le CH₂Cl₂ (0.1M) sous atmosphère d'azote. La solution est refroidie à -40 °C, puis le *tert*-butylthiol (0.535 mL, 4.75 mmol) et le BF₃·OEt₂ (0.360 mL, 2.85 mmol) sont successivement ajoutés. L'agitation à cette température est maintenue pendant 1.5h, après quoi la réaction est jugée complète tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de triéthylamine (5.21 mL, 38.0 mmol) et l'agitation à -40 °C est poursuivie pendant 5 minutes. À cette solution est ensuite ajouté NaHCO_{3(aq.)} sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % → 40 % Et₂O/hexanes) donne **206** (0.945 g, 76 % sur 3 étapes) en tant que gomme incolore. **Composé 206:** $[\alpha]_D^{25} +12.5$ (*c* 0.24, CH₂Cl₂); R_f 0.20 (10 % Et₂O/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 11H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.32 (ddd, *J* = 0.7, 2.9, 8.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.3, 11.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.33 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 138.1, 137.9, 137.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 83.7, 82.8, 80.6, 74.9, 73.5, 73.4, 69.6, 48.3, 46.4, 43.8, 30.8, 31.9 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3435 (large), 3031, 2961, 1360, 1176, 1101 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₅H₄₈NaO₆S₃ (M+Na)⁺: 683.2511, trouvé: 683.2500 (-0.8 ppm).

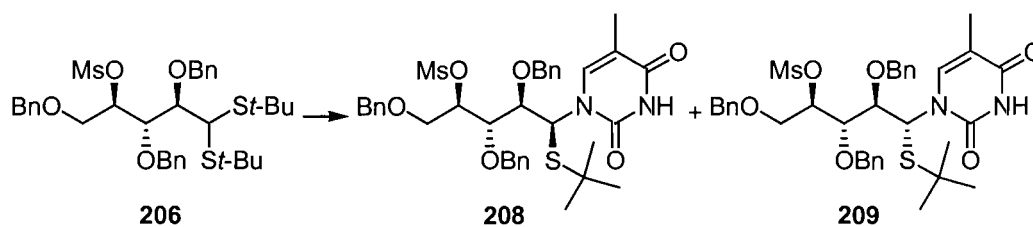
2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-*D*-lyxose di-*tert*-butyl dithioacétal (207). Schéma 55.



À une solution du composé **123** (1.27 g, 2.42 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidie à -40 °C sous atmosphère d'azote sont successivement ajoutés la triéthylamine (0.850 mL, 6.06 mmol) et MsCl (0.280 mL, 3.63 mmol). L'agitation est poursuivie à cette température pendant 2h, puis la réaction est alors parachevée par l'ajout de HCl 1.0M et la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-D-lyxose diéthyl dithioacétal. Le résidu brut n'est pas purifié et est redissout directement dans un mélange acétonitrile:eau (9:1; 0.1M). À cette solution sont successivement ajoutés CaCO₃ (1.06 g, 10.6 mmol) et HgCl₂ (2.90 g, 10.6 mmol) à température ambiante. L'agitation est poursuivie pendant 45 min, après quoi la réaction est jugée complète tel qu'indiqué par CCM. Le mélange hétérogène est alors filtré sur Célite en rinçant avec Et₂O et la solution est concentrée sous pression réduite. La phase aqueuse résiduelle est reprise avec du CH₂Cl₂ et le mélange est lavé successivement avec une solution 30 % KI_(aq.) et Na₂S₂O_{3(aq.)} saturé. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-méthanesulfonyl-aldéhydo-D-lyxose. Le résidu brut n'est pas purifié et est redissout directement dans le CH₂Cl₂ (0.1M) sous atmosphère d'azote. La solution est refroidie à -40 °C, puis le *tert*-butylthiol (0.681 mL, 6.05 mmol) et le BF₃·OEt₂ (0.460 mL, 3.63 mmol) sont successivement ajoutés. L'agitation à cette température est maintenue pendant 45 min, après quoi la réaction est jugée complète tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de triéthylamine (6.75 mL, 48.4 mmol) et l'agitation à -40 °C est poursuivie pendant 5 minutes. À cette solution est ensuite ajouté NaHCO_{3(aq.)} sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % → 50 % Et₂O/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **273** (30 mg, 2.4 %), une fraction constituée d'un mélange de **273:207** (rapport 1:6, 630 mg, 41 %) et **207** (660 mg, 41 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 76 % (vs **207**) sur 3 étapes. **Composé 207:**

$[\alpha]_D^{25} +11.8$ (c 0.67, CH_2Cl_2); R_f 0.35 (50 % Et_2O /hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50-7.34 (m, 13H), 5.51 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 2.9, 10.7$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 137.9, 137.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 84.6, 80.7, 78.3, 75.0, 74.9, 73.4, 70.7, 47.9, 46.5, 44.0, 39.2, 32.2, 32.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3063, 3032, 2961, 2898, 2865, 1455, 1360, 1174, 1095 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 683.2511, trouvé: 683.2510 (-0.7 ppm).

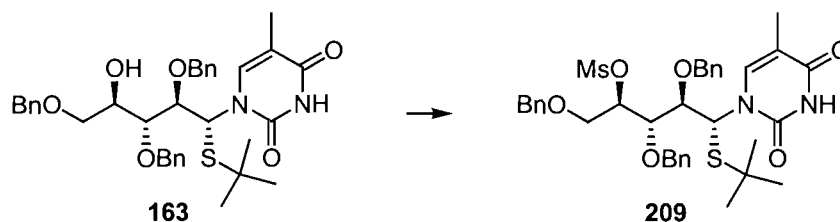
(1R,2S,3R,4S)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-tert-butylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (208).
Tableau 45.



Le composé **206** (75.0 mg, 0.114 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport $>20:1$ (**208:209**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % \rightarrow 70 % EtOAc /hexanes) donne **208** (69 mg, 87 %) en tant que solide blanc. Le composé minoritaire **209** a été isolé par une méthode alternative (*vide infra*) dû au rapport élevé de cette réaction de couplage. **Composé 208**: $P_f(70.9\pm 0.5)$ $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -57.0$ (c 1.12, CH_2Cl_2); R_f 0.34 (50 % EtOAc /hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.30 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 13H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.27 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.04 (s, 3H),

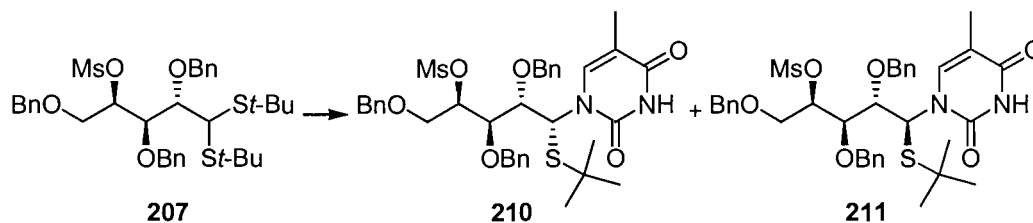
1.72 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 150.6, 139.2, 137.6, 137.5, 136.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.2, 110.3, 83.0, 82.2, 81.0, 75.4, 73.7, 73.5, 68.9, 60.8, 44.9, 38.9, 31.2, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3176, 3063, 3033, 2961, 2868, 1687, 1456, 1356, 1175, 1099 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697.2617, trouvé: 697.2602 (-1.5 ppm).

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (209).



Le composé **163** (11.8 mg, 0.0190 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218) à -40 °C pendant toute la durée de la réaction. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % \rightarrow 15 % EtOAc/hexanes) donne **209** (12.5 mg, 95 %) en tant que gomme incolore. **Composé 209**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +78.3$ (c 1.25, CH_2Cl_2); R_f 0.44 (30 % EtOAc/ CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.13 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 15H), 6.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 6.8, 10.7$ Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 151.0, 139.6, 137.6, 137.3, 137.0, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 109.8, 82.0, 81.0, 78.6, 74.4, 74.3, 73.5, 69.1, 58.4, 45.9, 38.9, 31.2, 12.6 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3172 (large), 3032, 2961, 2927, 2869, 1680, 1357, 1175, 1093 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697.2617, trouvé: 697.2608 (-0.5 ppm).

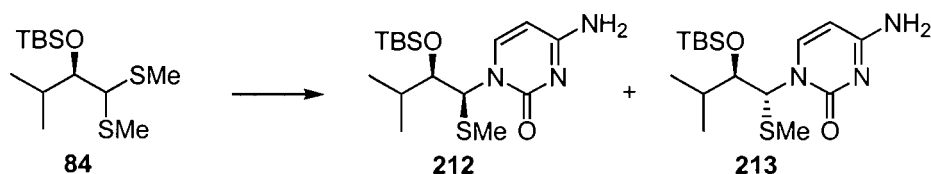
(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-bis-Benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (**210** et **211**). Tableau 45.



Le composé **207** (580 mg, 0.878 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 18:1 (**210**:**211**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **211** (18 mg, 3 %) en tant que gomme incolore, une fraction constituée d'un mélange de **210**:**211** (20 mg, 3 %) et **210** (84 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 90 %. **Composé 211**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -80.7 (*c* 0.75, CH_2Cl_2); R_f 0.21 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.02 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.21 (m, 15H), 6.11 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 2.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 151.1, 139.4, 137.5, 137.2, 137.0, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 110.0, 81.4, 81.3, 79.4, 76.3, 74.0, 73.9, 69.6, 57.7, 45.8, 37.8, 31.1, 12.8 ppm. IR (film) ν_{max} 3176 (large), 3033, 2957, 2929, 2868, 1681, 1456, 1357, 1175, 1109, 1093 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697.2617, trouvé: 697.2607 (-0.7 ppm). **Composé 210**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +73.8 (*c* 1.05, CH_2Cl_2); R_f 0.13 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.32-9.14 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 13H), 7.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 2.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 6.8, 10.7$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 3.9, 11.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.21 (s, 9H) ppm;

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 150.7, 139.2, 137.8, 137.4, 137.1, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 110.3, 82.4, 79.9, 77.6, 74.7, 73.9, 73.6, 69.6, 60.5, 44.9, 39.2, 31.2, 12.6 ppm. IR (film) ν_{max} 3177 (large), 3063, 3033, 2962, 2929, 2869, 1689, 1457, 1356, 1174, 1097 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697.2617, trouvé: 697.2607 (-0.7 ppm).

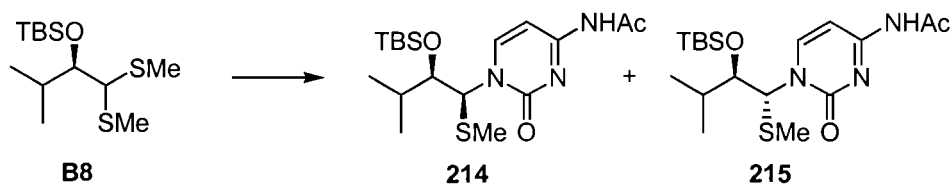
(\pm)-4-Amino-1-[(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-1*H*-pyrimidin-2-one (**212**) et (\pm)-4-Amino-1-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-1*H*-pyrimidin-2-one (**213**). Tableau 49.



Les composés **212** et **213** ont déjà été rapportés et caractérisés par notre groupe de recherche mais ont été préparés en employant des conditions différentes.⁵

Le composé **84** (50 mg, 0.17 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 70 % et un rapport de 12:1 (**212**:**213**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % MeOH/EtOAc) donne un mélange de **212** et **213** (42 mg, 69 %) en tant que solide blanc.

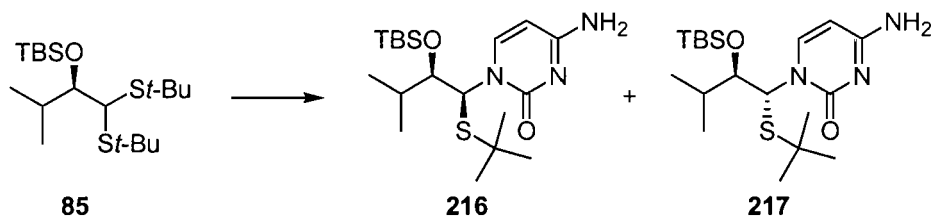
N-{1-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl}-acétamide (**214** et **215**). Tableau 49.



Le composé **84** (100.0 mg, 0.339 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 8:1 (**214**:**215**). La

purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % EtOAc/hexanes) donne, dans un mélange inséparable, **214** et **215** (108 mg, 80 %) en tant que gomme jaunâtre. **Composés 214 (a)** (\pm)-(1*S*,2*R*) et **215 (b)** (\pm)-(1*R*,2*R*); R_f 0.30 (100 % EtOAc); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s large, 1H $\underline{\text{b}}$), 10.14 (s large, 1H $\underline{\text{a}}$), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H $\underline{\text{b}}$), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H $\underline{\text{a}}$), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H $\underline{\text{a}}$), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H $\underline{\text{b}}$), 6.21 (s, 1H $\underline{\text{b}}$), 5.84 (s, 1H $\underline{\text{a}}$), 3.99 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H $\underline{\text{b}}$), 3.79 (dd, $J = 2.2, 5.6$ Hz, 1H $\underline{\text{a}}$), 2.29 (s, 3H $\underline{\text{a}}$), 2.29 (s, 3H $\underline{\text{b}}$), 2.05 (s, 3H $\underline{\text{b}}$), 1.99-1.91 (m, 1H $\underline{\text{a}}$), 1.93 (s, 3H $\underline{\text{a}}$), 1.84-1.76 (m, 1H $\underline{\text{b}}$), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H $\underline{\text{a}}$), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H $\underline{\text{a}}$), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H $\underline{\text{b}}$), 0.96 (s, 9H $\underline{\text{b}}$), 0.93 (s, 9H $\underline{\text{a}}$), 0.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H $\underline{\text{b}}$), 0.21 (s, 3H $\underline{\text{b}}$), 0.11 (s, 3H $\underline{\text{b}}$), 0.02 (s, 3H $\underline{\text{a}}$), -0.17 (s, 3H $\underline{\text{a}}$) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.4, 162.9, 162.7, 156.7, 156.2, 149.2, 147.8, 97.1, 79.9, 79.0, 69.2, 63.1, 33.8, 34.5, 26.3, 26.2, 25.0, 19.1, 18.6, 18.5, 17.3, 14.0, -3.0, -3.8, -4.0, -4.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3230 (large), 2959, 2931, 2858, 1719, 1664, 1622, 1560, 1494, 1383, 1309, 1252, 1216, 1089 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400.2090, trouvé: 400.2078 (-1.6 ppm).

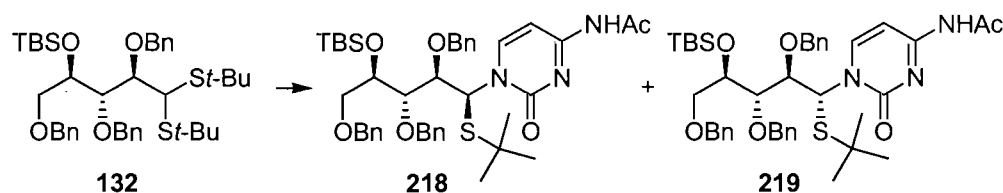
4-Amino-1-[2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanyl-3-méthylbutyl]-1*H*-pyrimidin-2-one (216** et **217**). Tableau 49.**



Le composé **85** (50.0 mg, 0.132 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 15:1 (**216**:**217**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc \rightarrow 5 % MeOH/EtOAc) donne, dans un mélange inséparable, **216** et **217** (15:1, 45 mg, 85 %) en tant que solide blanc. **Composés 216 (a)** (\pm)-(1*S*,2*R*) et **217 (b)** (\pm)-(1*R*,2*R*); P_f (110.4 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; R_f 0.30 (5 % MeOH/EtOAc); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H $\underline{\text{a}}$), 8.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H $\underline{\text{b}}$), 6.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H $\underline{\text{b}}$), 5.98 (d, $J =$

2.0 Hz, 1H_a), 5.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_a), 3.93 (dd, $J = 2.2, 5.4$ Hz, 1H_b), 3.76 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1H_a), 2.07-1.97 (m, 1H_a), 1.88-1.80 (m, 1H_b), 1.32 (s, 9H_b), 1.26 (s, 9H_a), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H_a), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_a), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_b), 0.96 (s, 9H_b), 0.93 (s, 9H_a), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H_b), 0.23 (s, 3H_b), 0.11 (s, 3H_b), 0.02 (s, 3H_a), -0.18 (s, 3H_a) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 156.4, 146.3, 145.4, 93.8, 93.7, 82.3, 80.7, 63.9, 59.2, 44.8, 43.9, 33.7, 33.2, 31.5, 26.4, 26.3, 19.5, 19.0, 18.7, 18.6, 18.2, 17.9, -2.8, -3.7, -3.9, -4.3 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3337 (large), 3178 (large), 2960, 2932, 2897, 2859, 1642, 1487, 1392, 1367, 1256, 1163, 1084 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 400.2454, trouvé: 400.2441 (-1.7 ppm).

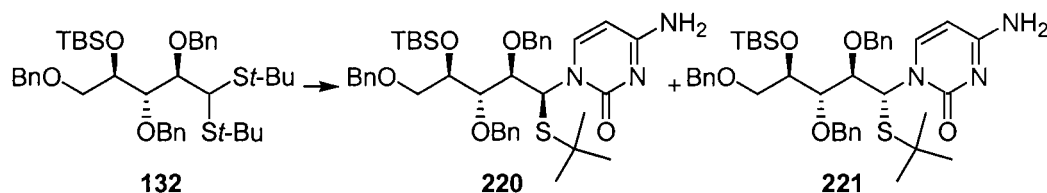
N-{2-Oxo-1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylpentyl]-1,2-dihydropyrimidin-4-yl}-acétamide (**218** et **219**).
Tableau 50.



Le composé **132** (1.00 g, 1.43 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 75 % et un rapport de 3.5:1.0 (**218**:**219**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (80 % Et_2O /hexanes \rightarrow 100 % Et_2O) donne, dans un ordre croissant de polarité, **219** (51 mg, 5 %) en tant que gomme jaunâtre, une fraction composée d'un mélange de **218** et **219** (587 mg, 54 %) et **218** (122 mg, 11 %) en tant que gomme jaunâtre dans un rendement combiné de 70 %. **Composé 219**: (1*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +73.2$ (c 0.60, CH_2Cl_2); R_f 0.32 (60 % EtOAc /hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10.57 (s large, 1H), 8.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.22 (m, 15H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 4.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 1.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 5.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 4.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 5.1, 10.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (s, 9H),

0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 163.0, 156.1, 149.7, 138.4, 138.3, 137.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8, 96.4, 82.4, 81.0, 74.4, 74.3, 73.6, 72.0, 71.9, 59.7, 45.4, 31.4, 30.6, 26.2, 24.9, 18.4, -4.0, -4.5 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3031, 2956, 2929, 2858, 1722, 1660, 1498, 1371, 1101 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 760.3816, trouvé: 760.3809 (-0.5 ppm). **Composé 218**: (1*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -87.3 (*c* 0.62, CH_2Cl_2); **R_f** 0.27 (60 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s large, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 12H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 5.9, 9.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.3, 9.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 163.3, 155.6, 148.4, 138.8, 138.5, 137.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.3, 126.7, 96.8, 82.6, 82.1, 74.8, 73.6, 72.8, 72.4, 62.9, 44.7, 31.3, 30.6, 26.2, 25.0, 18.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3031, 2956, 2929, 2858, 1720, 1665, 1495, 1368, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 760.3816, trouvé: 760.3806 (-0.6 ppm).

4-Amino-1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanyl]pentyl]-1*H*-pyrimidine-2-one (220 et 221). Tableau 50.

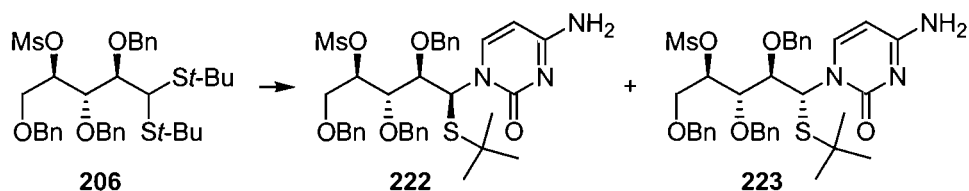


Le composé **132** (1.00 g, 1.43 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 75 % et un rapport de 3:1 (**220**:**221**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes \rightarrow 100 % EtOAc) donne, dans un ordre croissant de polarité, **221** (87 mg, 8.4 %) en tant que

gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **220** et **221** (232 mg, 22.5 %) et **220** (430 mg, 42 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 73 %. **Composé 221:** (1R); $[\alpha]_D^{25} +62.9$ (*c* 0.41, CH₂Cl₂); *R_f* 0.28 (100 % EtOAc); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 16H), 6.47 (s, 1H), 5.32 (s large, 2H), 4.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 4.4, 10.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 5.9, 10.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 146.7, 138.7, 138.6, 138.2, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 92.9, 82.4, 81.4, 74.1, 73.8, 73.4, 72.3, 72.3, 59.7, 45.2, 31.3, 26.2, 18.4, -4.3, -4.5 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3327 (large), 3160 (large), 3032, 2955, 2929, 2857, 1643, 1493, 1387, 1099 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₀H₅₆N₃O₅SSi (M+H)⁺: 718.3710, trouvé: 718.3725 (+2.8 ppm).

Composé 220: (1S); *P_f* (147.7±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25} -61.2$ (*c* 1.88, CH₂Cl₂); *R_f* 0.19 (100 % EtOAc); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 11H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 2.0, 9.3 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 156.0, 145.0, 139.0, 138.6, 138.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.0, 127.7, 127.7, 127.4, 127.2, 127.0, 93.8, 83.0, 82.5, 74.6, 73.6, 73.2, 72.7, 72.4, 61.9, 44.4, 31.4, 26.2, 18.4, 0.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3311 (large), 3115 (large), 3032, 2956, 2929, 2858, 1623, 1479, 1390, 1101 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₀H₅₆N₃O₅SSi (M+H)⁺: 718.3710, trouvé: 718.3719 (+2.0 ppm).

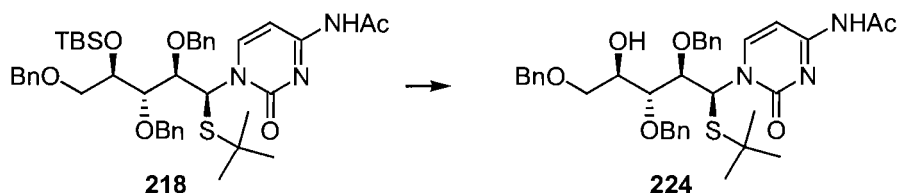
**(1*R*,2*S*,3*R*)-4-(4-Amino-2-oxo-2*H*-pyrimidin-1-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanyl-butyl ester méthanesulfonate (222 et 223).
Tableau 50.**



Le composé **206** (715 mg, 1.08 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218) à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 85 % et un rapport de 6.5:1.0 (**222:223**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc \rightarrow 2 % MeOH/EtOAc \rightarrow 5 % MeOH/EtOAc) donne, dans un ordre croissant de polarité, **223** (47 mg, 6 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **222** et **223** (255 mg, 35 %) et **222** (320 mg, 43 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 85 %. **Composé 223:** (4*R*); R_f 0.16 (75 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 15H), 6.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 7.8, 10.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 2.9, 10.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm. Étant donné l'instabilité de ce composé, seul le spectre RMN ^1H est rapporté. **Composé 222:** (4*S*); P_f (108.0 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ -49.2 (c 0.37, CH_2Cl_2); R_f 0.12 (75 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 11H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.19 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 156.1, 144.4, 137.8, 137.7, 137.1, 128.7, 128.7, 128.7, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 94.3, 82.7, 82.2, 81.2, 75.3, 73.6, 73.4, 69.1, 61.9, 44.8, 38.9, 31.4 ppm. IR (film) ν_{max} 3323 (large), 3033, 2961, 2927, 2867, 1644, 1492,

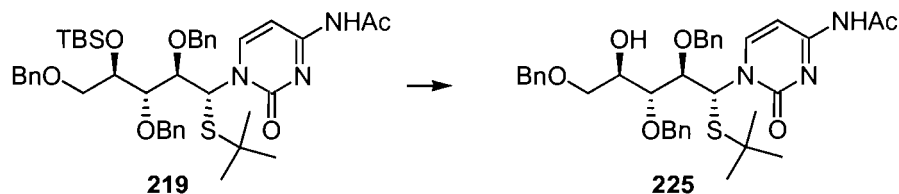
1357, 1175, 1103 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 682.2621, trouvé: 682.2614 (-0.2 ppm).

***N*-[2-Oxo-1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-acétamide (224). Tableau 51.**



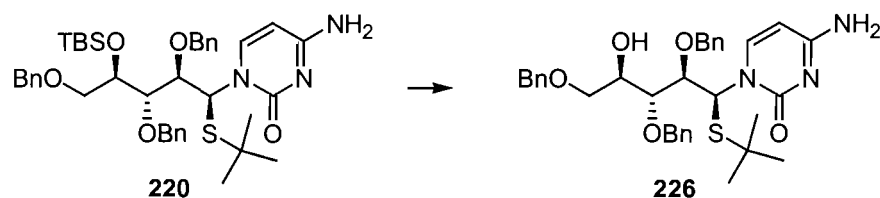
Le composé **218** (456 mg, 0.600 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % EtOAc/hexanes \rightarrow 80 % EtOAc/hexanes) donne **224** (358 mg, 93 %) en tant que gomme incolore. **Composé 224**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -77.7 (c 0.71, CH_2Cl_2); R_f 0.24 (100 % EtOAc); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s large, 1H), 8.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 16H), 6.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 1.5$, 4.4 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 2.9$, 10.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 6.1$, 10.0 Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 162.9, 155.9, 147.8, 138.7, 138.4, 137.3, 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 96.9, 83.0, 79.3, 73.9, 73.6, 71.5, 71.2, 62.4, 44.9, 31.1, 25.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3399 (large), 3031, 2961, 2865, 1720, 1659, 1494, 1370, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 646.2951, trouvé: 646.2943 (-0.4 ppm).

***N*-[2-Oxo-1-((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-acétamide (225). Tableau 51.**



Le composé **219** (100 mg, 0.132 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (80 % EtOAc/hexanes) donne **225** (62 mg, 73 %) en tant que gomme incolore. **Composé 225:** $[\alpha]_D^{25} +100.8$ (*c* 1.26, CH₂Cl₂); *R_f* 0.25 (100 % EtOAc); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 10.65-10.47 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.21 (m, 14H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 2.7, 7.1 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 162.9, 156.3, 148.8, 138.1, 137.9, 137.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 96.8, 83.0, 79.2, 74.4, 74.3, 73.7, 71.3, 70.3, 59.4, 45.7, 31.2, 24.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3231 (large), 3031, 2962, 2864, 1719, 1651, 1495, 1370, 1097 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₆H₄₄N₃O₆S (M+H)⁺: 646.2951, trouvé: 646.2943 (-0.4 ppm).

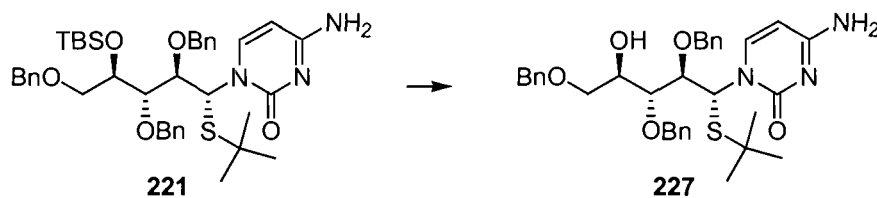
4-Amino-1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidin-2-one (226). Tableau 51.



Le composé **220** (56.0 mg, 0.0779 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220) avec 300 μ L de HF·pyridine (4.00 mL/mmol d'éther silylé). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (1 %

MeOH/EtOAc \rightarrow 2 % MeOH/EtOAc) donne **226** (46 mg, 98 %) en tant que solide blanc. **Composé 226**: P_f (84.9 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ -65.4 (c 1.17, CH_2Cl_2); R_f 0.37 (3 % MeOH/EtOAc); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 15H), 6.26 (s, 1H), 5.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 4.6, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s large, 1H), 3.72 (dd, J = 2.7, 10.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 6.1, 10.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 156.5, 144.2, 138.8, 138.5, 137.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 94.3, 83.7, 79.3, 73.9, 73.7, 73.6, 73.5, 71.7, 71.3, 61.5, 44.6, 31.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3338 (large), 3203 (large), 3031, 2960, 2864, 1642, 1491, 1390, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 604.2845, trouvé: 604.2840 (-0.1 ppm).

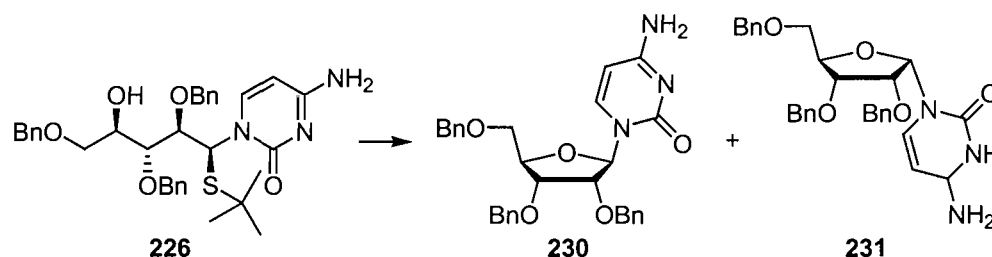
4-Amino-1-((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidin-2-one (227). Tableau 51.



Le composé **221** (97.0 mg, 0.135 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc \rightarrow 2 % MeOH/EtOAc) donne **227** (63 mg, 78 %) en tant que solide blanc. **Composé 227**: P_f (161.9 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ +96.0 (c 0.47, CH_2Cl_2); R_f 0.18 (100 % EtOAc); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 15H), 6.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.53 (s large, 2H), 5.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 3.9, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 5.6, 9.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 3.4, 9.9 Hz, 1H), 3.38 (s large, 1H), 1.32

(s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 157.0, 144.8, 138.5, 138.4, 137.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 94.5, 82.8, 79.0, 74.3, 73.5, 71.7, 70.7, 59.2, 45.5, 31.4 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3400 (large), 2864, 1665, 1616, 1495, 1386, 1097, 1071 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 604.2845, trouvé: 604.2839 (-0.2 ppm).

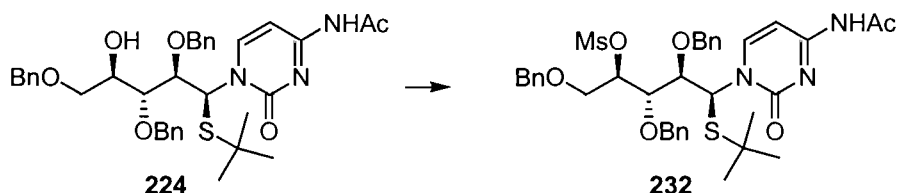
1-(β -D-2',3',5'-tri-O-benzyl-ribose)cytosine (230). Tableau 52.



À une solution du composé **226** (30.0 mg, 0.0496 mmol) dans le CH_3CN anhydre (0.025M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4$ (21.4 mg, 0.109 équiv.). La solution est agitée à cette température jusqu'à disparition complète du substrat (environ 48h). Notons que la progression de la réaction est difficilement visualisable par CCM, le substrat et le produit ayant des R_f identiques. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ sat. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN^1H du résidu brut indique une conversion de 95 % et un rapport >20:1 (**230:231**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) donne **230** (24.1 mg, 95 %) en tant que gomme incolore. **Composé 230**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +140.6$ (c 0.68, CH_2Cl_2); R_f 0.37 (3 % MeOH/EtOAc); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 9H), 7.25-7.20 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.74 (dd, $J = 2.0, 10.7$ Hz, 1H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 155.7, 142.4, 138.0, 137.9, 137.6, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1,

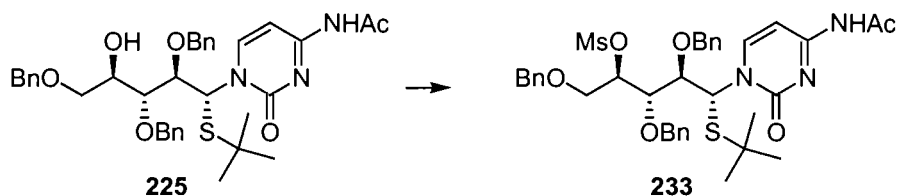
128.0, 128.0, 93.1, 89.8, 81.0, 78.4, 73.6, 72.1, 71.5, 67.6 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3332 (large), 2918, 1644, 1490, 1283, 1123, 1051 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 514.2342, trouvé: 514.2341 (-0.9 ppm).

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-(4-Acétylamino-2-oxo-2*H*-pyrimidin-1-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (232).



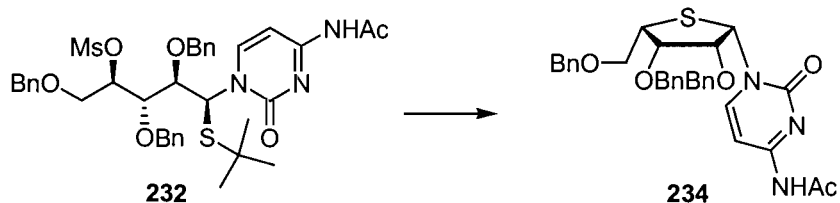
Le composé **224** (92.0 mg, 0.142 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % EtOAc/hexanes → 80 % EtOAc/hexanes) donne **232** (84 mg, 82 %) en tant que gomme incolore. **Composé 232**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -74.2 (*c* 0.48, CH_2Cl_2); R_f 0.29 (80 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s large, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 12H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.6, 6.1 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.3, 9.8 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 163.1, 155.5, 148.1, 137.6, 137.5, 136.6, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.2, 96.7, 82.4, 81.9, 81.3, 75.5, 73.6, 73.4, 68.8, 62.8, 45.0, 38.8, 31.2, 25.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3031, 2964, 1719, 1663, 1494, 1360, 1175, 1101 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 724.2726, trouvé: 724.2714 (-1.0 ppm).

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-(4-Acétylamino-2-oxo-2*H*-pyrimidin-1-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (233).



Le composé **225** (26.0 mg, 0.0402 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % EtOAc/hexanes → 80 % EtOAc/hexanes) donne **233** (26.0 mg, 89 %) en tant que gomme incolore. **Composé 233:** $[\alpha]_D^{25} +91.7$ (*c* 0.18, CH₂Cl₂); R_f 0.19 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s large, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.24 (m, 15H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 2.0, 6.1 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 6.8, 11.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 162.3, 156.0, 149.2, 137.6, 137.3, 137.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 96.1, 81.6, 81.0, 79.0, 74.5, 74.4, 73.5, 69.0, 59.9, 46.0, 38.9, 31.2, 25.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3031, 2244, 1719, 1659, 1496, 1364, 1213, 1175, 1099 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₇H₄₆N₃O₈S₂ (M+H)⁺: 724.2726, trouvé: 724.2718 (-0.3 ppm).

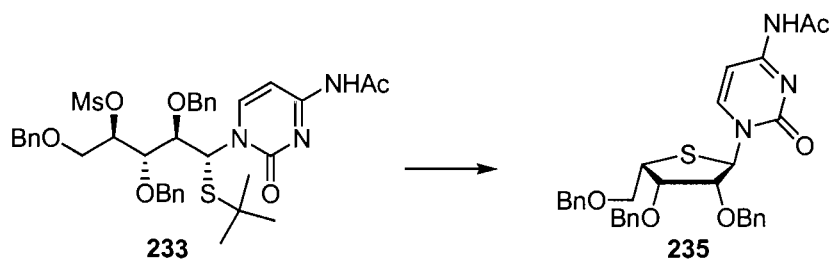
1-(β-L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thiolyxosyl)N4-acétylcytosine (234). Tableau 53.



Le composé **232** (48.0 mg, 0.0663 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 218). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h15 tel

qu'indiqué par CCM (80 % EtOAc/hexanes). Remarque: Dans ce cas en particulier, l'arrêt de la réaction après 1h15 était nécessaire afin d'éviter la formation de produits inconnus résultant de la dégradation du produit final qui commencent à apparaître au-delà de ce temps réactionnel. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**234:235**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % EtOAc/hexanes) donne **234** (39 mg, 100 %) en tant que gomme incolore. **Composé 234**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -49.2 (*c* 0.36, CH_2Cl_2); R_f 0.34 (80 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s large, 1H), 8.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 13H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 3H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 6.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 162.4, 156.6, 150.1, 137.9, 137.5, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 96.0, 82.2, 80.6, 74.1, 73.9, 73.6, 69.5, 60.2, 47.3, 25.1 ppm. IR (film) ν_{max} 3140 (large), 3030, 2923, 2861, 1719, 1661, 1621, 1560, 1495, 1392, 1313, 1232, 1121, 1086 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M+H) $^+$: 572.2219, trouvé: 572.2217 (-0.6 ppm).

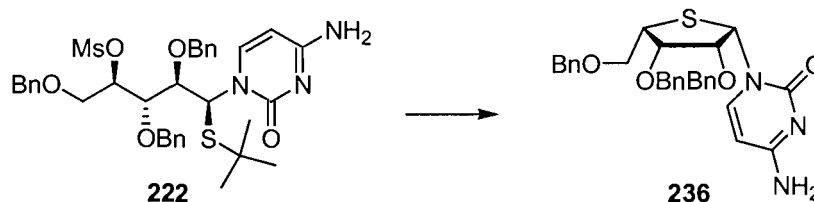
1-(α -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thiolyxosyl)N4-acétylcytosine (235). Tableau 53.



Le composé **233** (26.0 mg, 0.0359 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 218). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h30 tel qu'indiqué par CCM (80 % EtOAc/hexanes). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**235:234**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (60 % \rightarrow 80 % EtOAc/hexanes) donne **235** (16 mg, 78 %) en tant que gomme incolore. **Composé 235**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -70.9

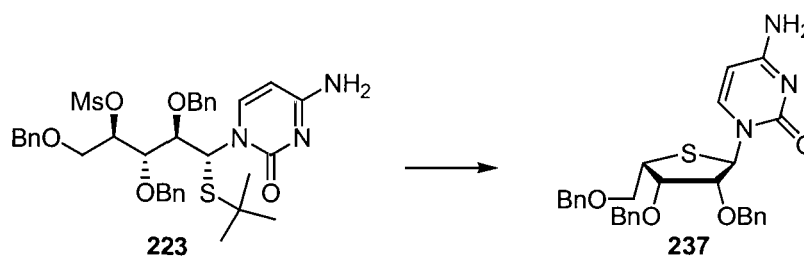
(*c* 0.90, CH₂Cl₂); *R_f* 0.19 (80 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.22 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 16H), 6.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 165.0, 162.5, 155.7, 145.9, 138.2, 137.9, 137.5, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 97.3, 85.0, 73.7, 73.7, 72.5, 70.5, 65.2, 47.6, 25.2 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3140 (large), 3031, 2923, 2865, 1718, 1664, 1624, 1557, 1494, 1373, 1314, 1229, 1076 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₂H₃₄N₃O₅S (M+H)⁺: 572.2219, trouvé: 572.2209 (-0.9 ppm).

1-(β-L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thioloxosyl)cytosine (236). Tableau 53.



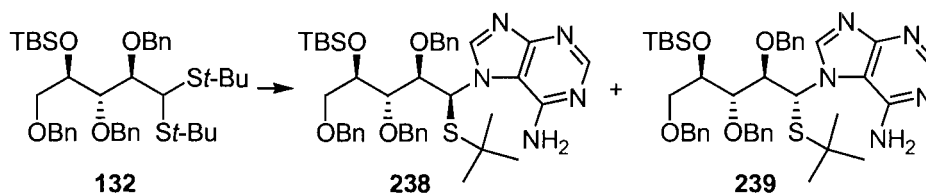
Le composé **222** (53.0 mg, 0.0777 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 218). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h15 tel qu'indiqué par CCM (5 % MeOH/EtOAc) et est concentré sous pression réduite (méthode 1). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**236**:**237**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2 % MeOH/EtOAc) donne **236** (41 mg, 100 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.²¹¹ L'identité du composé **236** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

1-(α -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thioloxosyl)cytosine (**237**). Tableau 53.



Le composé **223** (21.5 mg, 0.0315 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 30 (page 218). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h15 tel qu'indiqué par CCM (5 % MeOH/EtOAc) et est concentré sous pression réduite (méthode 1). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**237:236**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2 % MeOH/EtOAc) donne **237** (14.4 mg, 86 %) qui a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.²¹¹ L'identité du composé **237** a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui qui est rapporté dans la littérature.

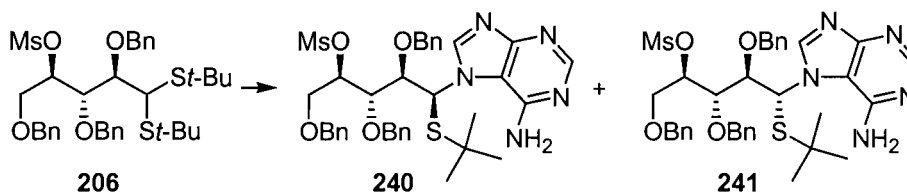
7-[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylpentyl]-7*H*-purin-6-ylamine (**238**). Tableau 54.



Le composé **132** (100 mg, 0.143 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 21 (page 219) dans le CH_2Cl_2 . L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète (normalement après 16h) et un rapport de 6.0:1.0 (**238:239**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (80 % EtOAc/hexanes \rightarrow 100 % EtOAc) donne un mélange inséparable de **238** et **239** (85 mg, 80 %). Quelques milligrammes du composé majoritaire **238** ont pu être isolés en tant que gomme incolore pour fins de caractérisation par une purification supplémentaire par chromatographie sur gel de silice (1 % MeOH/ CH_2Cl_2). Dans ces

conditions, **238** est légèrement moins polaire que **239** (R_f **238** > R_f **239**), mais cette différence est indétectable par CCM. Notons que le composé minoritaire **239** n'a pas été isolé. Le déplacement chimique du signal associé au proton anomérique est toutefois rapporté. **Composé 238**: R_f 0.27 (5 % MeOH/EtOAc); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.34-7.18 (m, 10H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.34 (s large, 2H), 5.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 4.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 5.9, 9.3$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 153.5, 150.7, 144.8, 137.8, 137.2, 136.7, 129.2, 128.8, 128.6, 128.6, 128.1, 128.1, 127.6, 110.6, 83.5, 82.5, 75.2, 74.2, 73.9, 71.6, 71.1, 63.7, 44.2, 31.4, 26.0, 18.3, -4.4, -4.6 ppm. IR (film) ν_{max} 3426, 3319, 3111 (large), 2955, 2929, 2859, 1649, 1597, 1552, 1467, 1391, 1371, 1340, 1252, 1193, 1098, 1025 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 742.3822, trouvé: 742.3827 (+1.4 ppm).

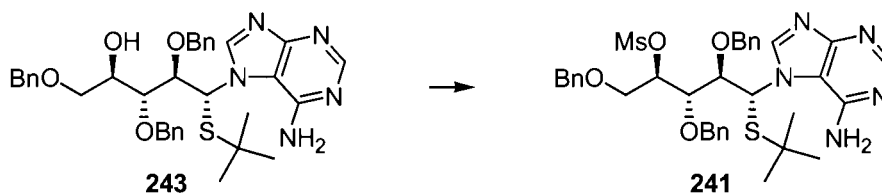
(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-(6-Aminopurin-7-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (**240**). Tableau 54.



Le composé **206** (100 mg, 0.151 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 21 (page 219) dans le CH_2Cl_2 . L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 9.0:1.0 (**240**:**241**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc \rightarrow 2 % MeOH/EtOAc) donne un mélange inséparable de **240** et **241** (75 mg, 70 %). Quelques milligrammes du composé majoritaire **240** ont pu être isolés en tant que solide blanc pour fins de caractérisation par une purification supplémentaire par chromatographie sur gel de silice (3 % *i*PrOH/ CH_2Cl_2). Dans ces conditions, **240** est

légèrement moins polaire que **241** (R_f **240** > R_f **241**). Enfin, notons que le composé minoritaire **241** a été isolé par une méthode alternative (*vide infra*) dû à la difficulté de le séparer du composé **240**. **Composé 240**: P_f (96.7±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25}$ -86.5 (c 0.69, CH₂Cl₂); R_f 0.28 (7 % *i*PrOH/CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 11H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 5.4, 7.3 Hz, 1H), 5.20 (s large, 1H), 5.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 3.9, 10.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 153.6, 150.9, 144.7, 137.1, 136.2, 135.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 110.7, 82.8, 80.1, 79.7, 75.6, 73.8, 73.6, 69.1, 63.3, 44.7, 39.0, 31.3 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3439 (large), 3033, 2961, 1646, 1597, 1464, 1356, 1175, 1101 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₆H₄₄N₅O₆S₂ (M+H)⁺: 706.2733, trouvé: 706.2737 (+1.4 ppm).

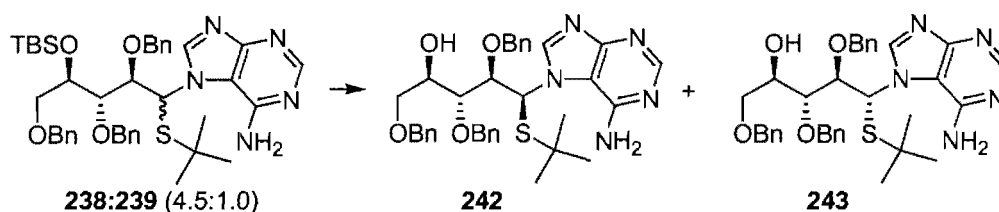
(1R,2S,3R,4R)-4-(6-Aminopurin-7-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-tert-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (241). Schéma 56.



Le composé **243** (16.0 mg, 0.0254 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 25 (page 220). **Note**: Après un temps réactionnel d'environ 15 min., la réaction est terminée et devrait être parachevée immédiatement, car au-delà de ce temps réactionnel, la dépurination progressive des produits a été observée. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc) donne **241** (10.1 mg, 56 %) en tant que gomme incolore. **Composé 241**: $[\alpha]_D^{25}$ +56.8 (c 1.00, CH₂Cl₂); R_f 0.47 (10 % MeOH/CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s large, 1H), 7.45-7.25 (m, 10 H), 7.25-7.12 (m, 3H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.88 (s large, 2H), 5.21 (s large, 1H), 5.13 (s large, 1H), 4.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 4H), 4.23 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.13-4.04

(m, 1H), 3.86 (dd, $J = 2.9, 11.7$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 6.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 153.2, 151.2, 147.7, 137.4, 136.8, 135.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 111.7, 80.5, 80.1, 78.4, 75.3, 73.8, 73.6, 69.2, 62.3, 47.2, 39.4, 31.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3371 (large), 3311 (large), 3064, 3032, 2962, 2929, 2870, 1626, 1594, 1550, 1471, 1459, 1380, 1356, 1211, 1173, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 706.2733, trouvé: 706.2732 (-0.6 ppm).

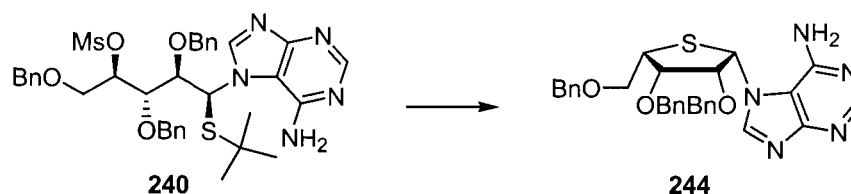
(2R,3R,4R)-5-(6-Aminopurin-7-yl)-1,3,4-tris-benzyloxy-5-tert-butylsulfanylpentan-2-ol (242 et 243). Équation 36.



Un mélange de 400 mg (0.539 mmol) des composés **238:239** (4.5:1.0) est soumis aux conditions du protocole général 24 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (1 % MeOH/EtOAc) donne, dans un ordre croissant de polarité, **242** (224 mg, 66 %) en tant que solide blanc, une fraction composée d'un mélange de **242** et **243** (45 mg, 13 %) et **243** (42 mg, 12 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 91 %. **Composé 242:** (5*S*), P_f (80.3±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25}$ -82.3 (c 0.83, CH_2Cl_2); R_f 0.16 (5 % MeOH/EtOAc); **RMN** ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.41-7.00 (m, 15H), 6.02 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 1.18 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 152.7, 152.0, 145.2, 138.1, 137.6, 137.4, 128.6, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 110.6, 82.6, 80.8, 74.5, 73.8, 73.4, 71.0, 70.0, 63.5, 44.0, 30.2 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3315 (large), 3211 (large), 3031, 2958, 2864, 2342, 1603, 1461, 1371, 1096 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 628.2958, trouvé: 628.2960 (+1.2 ppm). **Composé 243:** (5*R*), P_f (72.0±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25}$ +114.1 (c 0.39, CH_2Cl_2); R_f 0.11 (5 % MeOH/EtOAc);

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 3H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.6, 10.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 153.0, 152.1, 145.2, 138.5, 137.8, 137.2, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 113.6, 82.1, 77.8, 74.9, 73.2, 72.0, 71.7, 70.8, 61.6, 45.8, 30.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3331 (large), 3199 (large), 3031, 2960, 2864, 1606, 1468, 1382, 1201, 1099, 1026 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₅H₄₂N₅O₄S (M+H)⁺: 628.2958, trouvé: 628.2959 (+1.1 ppm).

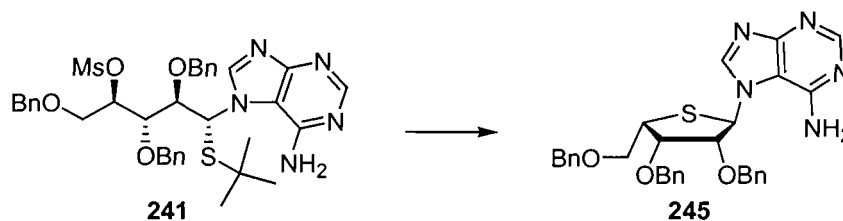
7-(β-L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thiolyxosyl)adénine (244). Tableau 55.



Le composé **240** (8.0 mg, 0.013 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 31 (page 223). Le mélange réactionnel est refroidi après 3h tel qu'indiqué par CCM (7 % MeOH/EtOAc). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**244:245**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % MeOH/CH₂Cl₂) donne **244** (4.7 mg, 78 %) en tant que gomme incolore. **Composé 244:** $[\alpha]_D^{25}$ -111.9 (*c* 0.21, CH₂Cl₂); **R_f** 0.20 (7 % MeOH/EtOAc); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.11 (s large, 2H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H) ppm; **RMN ¹³C** (125.7 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 152.7, 148.0, 137.8, 137.4, 137.4, 136.1, 136.1, 129.0, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 114.2, 83.1, 77.7, 74.1, 73.9, 73.4,

69.2, 62.2, 48.2 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3324 (large), 3149 (large), 3064, 3030, 2924, 2861, 1648, 1602, 1551, 1468, 1387, 1358, 1208, 1123, 1094, 1050, 1025 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 554.2226, trouvé: 554.2223 (-0.4 ppm).

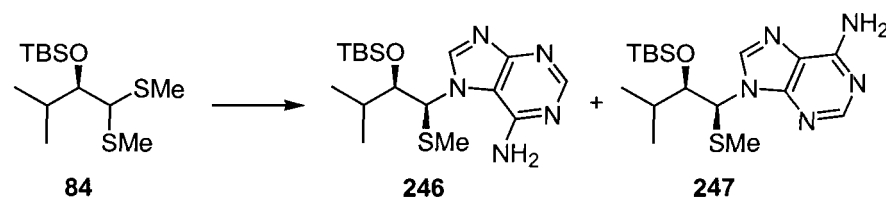
7-(α -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thioloxosyl)adénine (245). Tableau 55.



Le composé **241** (20.3 mg, 0.0287 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 31 (page 223). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h20 tel qu'indiqué par CCM (10 % MeOH/ CH_2Cl_2). Remarque: Dans ce cas en particulier, l'arrêt de la réaction après 1h15 était nécessaire afin d'éviter la formation de produits inconnus résultant de la dégradation du produit final qui commencent à apparaître au-delà de ce temps réactionnel. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**245:244**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (3 % \rightarrow 5 % MeOH/EtOAc) donne **245** (12.2 mg, 77 %) en tant que gomme incolore. **Composé 245:** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -55.2 (c 0.93, CH_2Cl_2); R_f 0.46 (10 % MeOH/ CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 10H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.89 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J = 2.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 7.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.8, 8.8$ Hz, 1H), ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 153.4, 151.5, 146.6, 137.8, 137.6, 135.6, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 112.5, 86.9, 75.7, 74.7, 74.0, 73.3, 69.1, 64.1, 47.5 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3031, 3159, 3063, 3030, 2923, 2865, 1622,

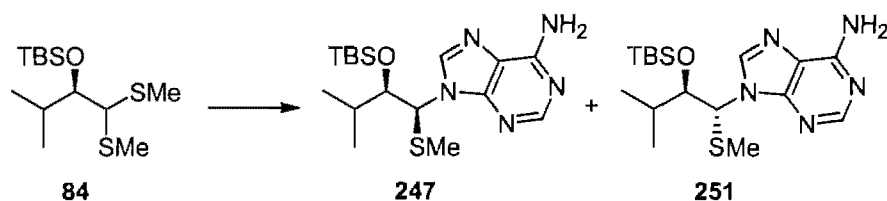
1596, 1552, 1471, 1455, 1387, 1364, 1208, 1126, 1083, 1025 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 554.2226, trouvé: 554.2223 (-0.5 ppm).

(±)-7-[(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-adénine (**246**). (Équation 39)



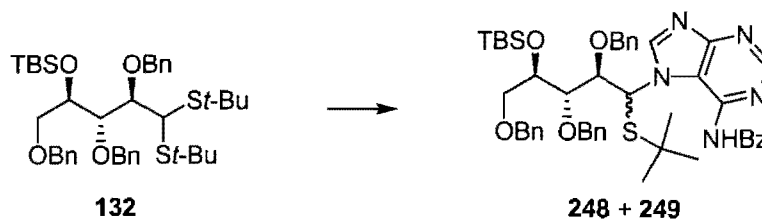
Le composé **84** (50.0 mg, 0.679 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 21 (page 219). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète (normalement après 16h) et un rapport de 10:1 (**246:247**). Notons que les composés 1,2-*anti* n'ont pas été observés. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % MeOH/ CH_2Cl_2) donne, dans un ordre croissant de polarité, une fraction composée d'un mélange **246:247** (1.0 :1.9, 7 mg, 11 %) en tant que gomme incolore et **246** (42 mg, 65 %) en tant que solide blanc dans un rendement combiné de 76 %. **Composé 246:** P_f : décompose; R_f 0.33 (15 % MeOH/EtOAc); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.20 (s large, 2H), 5.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 153.8, 151.7, 146.5, 111.2, 78.9, 67.4, 31.5, 26.4, 19.5, 18.7, 15.5, 13.4, -3.1, -3.4 ppm. IR (KBr) ν_{max} 3354, 3301, 3072, 2959, 2930, 2895, 2857, 1642, 1594, 1473, 1390, 1253, 1066 cm^{-1} ; **SMHR** (FAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{OSSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 382.2097, trouvé: 382.2090 (-1.8 ppm). Le composé **247** a été isolé en employant d'autres conditions réactionnelles (*vide infra*).

(±)-9-[(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-adénine (247). Tableau 58.



Le composé **84** (50.0 mg, 0.679 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 22 (page 219) à température ambiante (solvant:acétonitrile; base:adénine). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 8:1 (**247**:**251**). Notons que le composé **246** n'a pas été observé. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % MeOH/CH₂Cl₂) donne **247** (48 mg, 74 %) en tant que solide blanc. **Composé 247**: P_f (191.6±0.5) °C; R_f 0.55 (15 % MeOH/EtOAc); RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.88 (s large, 2H), 5.65 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 3.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.29 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 153.2, 150.4, 140.8, 119.8, 79.5, 65.6, 32.8, 26.2, 19.2, 18.6, 18.5, 14.3, -3.2, -4.7 ppm. IR (film) ν_{max} 3311 (large), 3154 (large), 2957, 2930, 2858, 1669, 1605, 1467, 1410, 1363, 1328, 1307, 1255, 1183, 1096 cm⁻¹; SMHR (ESI) calculé pour C₁₇H₃₂N₅OSSi (M+H)⁺: 382.2097, trouvé: 382.2087 (-1.4 ppm). Le composé **251** a été isolé en employant d'autres conditions réactionnelles (*vide infra*).

N-{7-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylpentyl]-7*H*-purin-6-yl]-benzamide (248 et 249). Schéma 58.

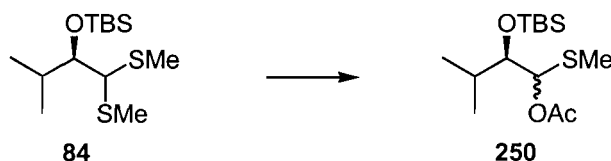


Le composé **132** (100 mg, 0.143 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 20 (page 218). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète (normalement après 5h) et un rapport de 5.5:1.0 (**248:249**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes \rightarrow 50 % EtOAc/hexanes) donne un mélange de **248** et **249** (105 mg, 87 %). Une purification supplémentaire par chromatographie sur gel de silice (100 % Et₂O) permet la séparation des deux composés et donne, dans un ordre croissant de polarité, **249** en tant que gomme incolore et **248** en tant que gomme incolore.

Composé 249: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.3 (*c* 0.30, CH₂Cl₂); R_f 0.39 (60 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ 12.31 (s large, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 7H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 2.7, 4.4 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.71 (dd, *J* = 4.9, 5.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 4.4, 9.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 3.4, 9.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 157.2, 150.5, 148.1, 141.8, 138.2, 137.9, 137.7, 137.6, 132.0, 129.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.2, 114.6, 82.7, 80.6, 74.2, 74.1, 73.4, 72.0, 71.6, 59.4, 45.9, 31.4, 26.1, 18.3, -3.9, -4.5 ppm. IR (film) ν_{max} 3187 (large), 2927, 2856, 1634, 1498, 1369, 1287, 1098 cm⁻¹; SMHR (ESI) calculé pour C₄₈H₅₉N₅O₅SSi (M+H)⁺: 846.4084, trouvé: 846.4091 (+1.4 ppm). **Composé 248:** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -17.4 (*c* 1.23, CH₂Cl₂); R_f 0.31 (60 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ 12.74 (s large, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 6H), 7.20-7.08 (m, 9H), 5.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 6.6, 9.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.6, 9.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 157.7, 149.2, 148.0, 141.9, 138.7, 138.2, 137.6, 136.8, 132.1, 130.4, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 114.4, 83.5, 80.4, 75.2, 74.3, 73.6, 72.8, 72.1, 63.7, 45.4, 31.5, 26.1, 18.3 ppm et 2 signaux avec $\delta < -4.4$ ppm. IR

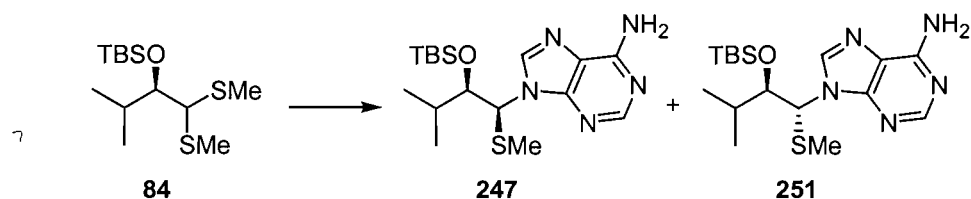
(film) ν_{\max} 3222 (large), 2955, 2929, 2858, 1634, 1496, 1483, 1369, 1286, 1093 cm^{-1} ;
SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 846.4084, trouvé: 846.4082 (-0.4 ppm).

(±)-(2*R*)-1-Acétate-2-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-1-méthanesulfanyl-3-méthylbutane (250). Schéma 60.



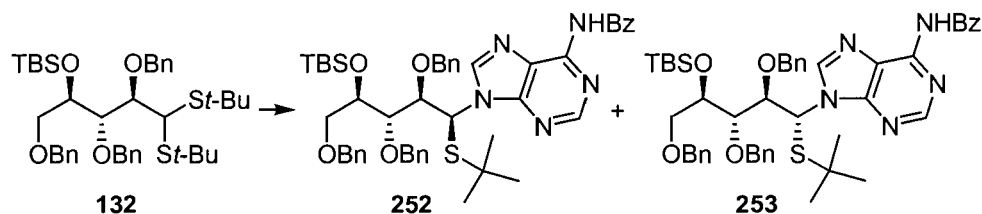
À une solution du composé **84** (280 mg, 0.680 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à température ambiante sous atmosphère d'azote est ajouté $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (228 mg, 0.714 mmol). Le mélange est agité jusqu'à disparition complète du substrat tel qu'indiqué par CCM, puis la réaction est parachevée par l'ajout de $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ saturé. Le mélange hétérogène est agité vigoureusement pendant 10 min avant d'être filtré sur Célite. La phase aqueuse est ensuite extraite avec CH_2Cl_2 (3x) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 95 % et un rapport de >20:1. La stéréochimie relative du composé majoritaire n'a pas été déterminée. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (1.5 % Et_2O /hexanes) donne **250** (197 mg, 95 %) en tant qu'huile incolore.
Composé 250: R_f 0.26 (5 % Et_2O /hexanes); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 85.4, 80.0, 32.2, 26.2, 21.5, 20.1, 19.0, 18.6, 15.2, -3.8, -4.2 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2960, 2930, 2858, 1746, 1252, 1225 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 329.1583, trouvé: 329.1573 (-1.1 ppm).

(±)-9-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-1-méthylsulfanylbutyl]-adénine (**251**). Tableau 58.



Le composé **84** (500 mg, 1.70 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 22 (page 219) à température ambiante (solvant:DMF; base:adénine). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 1.0:1.5 (**247:251**). Notons que le composé **246** n'a pas été observé. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % acétone) donne, dans un ordre croissant de polarité, **247** (131 mg, 20 %) en tant que solide blanc et **251** (200 mg, 31 %) en tant que solide jaune dans un rendement combiné de 52 %. Le composé **251** est repurifié par redissolution dans le CH_2Cl_2 en chauffant et par précipitation lente en laissant la solution refroidir lentement. Après filtration, le composé **251** est obtenu en tant que solide blanc. **Composé 251**: P_f (171.3±0.5) °C; R_f 0.11 (100 % acétone); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.50 (s large, 2H), 6.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 2.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.52 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 154.4, 151.1, 142.6, 120.8, 79.0, 71.7, 33.6, 26.1, 19.5, 18.9, 18.5, 14.4, -3.1, -5.0 ppm. IR (film) ν_{max} 3319 (large), 3077 (large), 2957, 2926, 2855, 1665, 1619, 1463, 1408, 1257, 1166, 1091 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{OSSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 382.2097, trouvé: 382.2086 (-1.5 ppm).

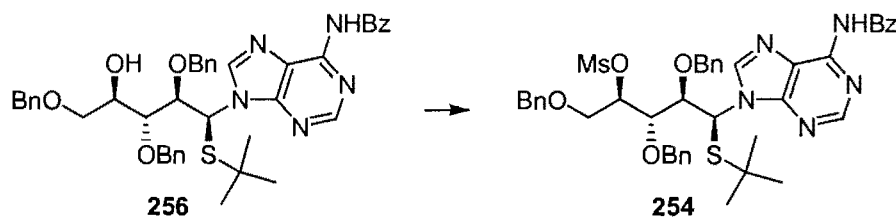
N-{9-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylpentyl]-9*H*-purin-6-yl}-benzamide (**252** et **253**). Tableau 59.



Le composé **132** (650 mg, 0.932 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 22 (page 219) dans le toluène anhydre à température ambiante. L'addition de l'adénine benzoylée et de I₂ est aussi précédée de l'agitation du substrat **132** en présence de tamis moléculaire activé 4Å pendant 30 min. L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 7.0:1.0 (**252**:**253**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) donne un mélange de **252** et **253** (482 mg, 61 %). Une purification supplémentaire par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/CH₂Cl₂ → 3 % → 5 % EtOAc/CH₂Cl₂) permet la séparation difficile et l'isolation, dans un ordre croissant de polarité, de quelques milligrammes de **252** en tant que gomme jaunâtre et quelques milligrammes de **253** en tant que gomme incolore. Bien que leur séparation soit difficile, elle n'a été effectuée que pour fins de caractérisation. Pratiquement, la désilylation en C4' du mélange de ces deux épimères mène aux produits **256** et **257** qui sont beaucoup plus faciles à séparer. **Composé 252**: (1*S*), [α]_D²⁵ -68.4 (*c* 2.15, CH₂Cl₂); R_f 0.18 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.30 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 9H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 153.0, 151.4, 149.5, 144.0, 138.7, 138.4, 137.4, 134.1, 132.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.0, 123.2, 82.3, 82.1, 74.6,

73.6, 73.1, 72.2, 72.2, 59.9, 44.5, 31.2, 26.1, 18.4, -4.5, -4.6 ppm. IR (film) ν_{\max} 3064, 3031, 2955, 2929, 2858, 1703, 1607, 1583, 1453, 1252, 1097 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 846.4084, trouvé: 846.4067 (-1.4 ppm). **Composé 253:** (1*R*), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +36.1 (*c* 0.54, CH_2Cl_2); R_f 0.18 (40 % EtOAc/hexanes); RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43-7.21 (m, 13H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 4.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 2.0, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 4.9, 9.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 152.6, 151.9, 149.3, 145.0, 138.5, 138.3, 137.8, 134.1, 132.9, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 122.0, 82.5, 80.7, 75.3, 73.4, 73.3, 72.0, 71.9, 57.2, 45.6, 31.1, 26.1, 18.3, -4.4, -4.6 ppm. IR (film) ν_{\max} 3064, 3031, 2954, 2929, 2857, 1705, 1606, 1583, 1452, 1249, 1096 cm^{-1} ; SMHR (ESI) calculé pour $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 846.4084, trouvé: 846.4092 (+1.5 ppm).

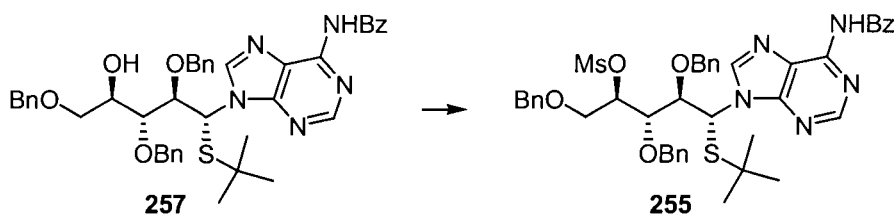
(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-(6-Benzoylamino-purin-9-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-*tert*-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (254).
Schéma 62.



Le composé **256** (35.0 mg, 0.0478 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 25 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 → 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2) donne **254** (35.8 mg, 93 %) en tant que solide blanc. **Composé 254:** P_f (66.1±0.5) °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -50.3 (*c* 1.34, CH_2Cl_2); R_f 0.25 (20 % EtOAc/ CH_2Cl_2); RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s large, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 7H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 5.27 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.77 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.15 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 153.1, 151.5, 149.8, 143.7, 137.5, 136.6, 134.0, 133.0, 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.6, 123.4, 81.9, 81.8, 80.4, 75.3, 73.6, 73.5, 68.9, 59.5, 45.0, 38.9, 31.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3064, 3031, 2962, 2868, 1701, 1607, 1583, 1498, 1453, 1356, 1248, 1175, 1098 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 810.2995, trouvé: 810.3005 (+1.9 ppm).

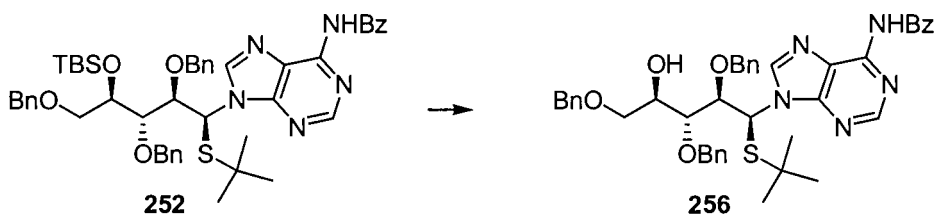
(1R,2S,3R,4R)-4-(6-Benzoylamino-purin-9-yl)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-tert-butylsulfanylbutyl ester méthanesulfonate (255). Schéma 62.



Le composé **257** (32.0 mg, 0.0437 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 25 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 \rightarrow 15 % EtOAc/ CH_2Cl_2) donne **255** (35.8 mg, 93 %) en tant que solide blanc. **Composé 255**: P_f (109.1 \pm 0.5) $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ +46.4 (c 1.10, CH_2Cl_2); R_f 0.25 (20 % EtOAc/ CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s large, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40-7.27 (m, 13H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 6.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 152.7, 152.0, 149.5, 144.5, 137.5, 137.3, 136.9, 134.0, 133.0, 129.1, 128.9, 128.7,

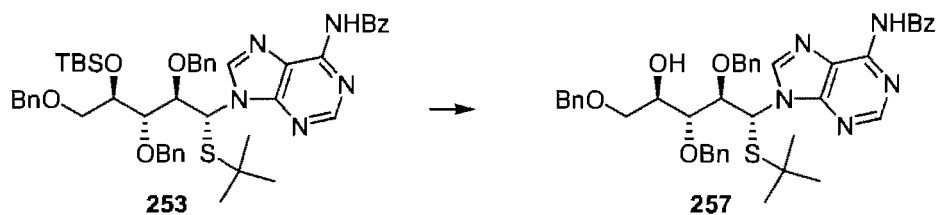
128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 122.3, 81.9, 81.0, 78.3, 75.4, 73.7, 73.5, 69.1, 57.0, 46.0, 39.0, 31.0 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3068, 3030, 2961, 2931, 2867, 1681, 1610, 1583, 1455, 1357, 1265, 1176, 1105, 1073 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 810.2995, trouvé: 810.2990 (-0.0 ppm).

N-{9-[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl]-9*H*-purin-6-yl}-benzamide (**256**). Schéma 61.



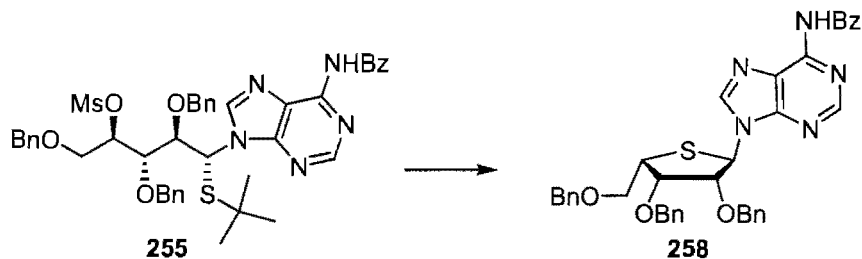
Le composé **252** (65.0 mg, 0.0768 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 24 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2.5 % MeOH/ CH_2Cl_2) donne **256** (52 mg, 93 %) en tant que solide blanc. **Composé 256**: P_f (63.7±0.5) °C; $[\alpha]_D^{25}$ -45.8 (c 1.36, CH_2Cl_2); R_f 0.48 (40 % $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (s large, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37-7.21 (m, 15H), 6.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.78 (s large, 1H), 3.65 (dd, J = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 152.9, 151.2, 149.7, 143.6, 138.2, 138.1, 137.3, 133.9, 133.0, 129.1, 128.6, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 123.2, 81.9, 79.3, 74.7, 73.6, 73.3, 71.4, 71.0, 59.5, 45.0, 31.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3287 (large), 3063, 3031, 2959, 2925, 2864, 1703, 1610, 1583, 1453, 1252, 1097 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 628.2958, trouvé: 628.2960 (+1.2 ppm).

N-{9-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-Tris-benzyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxypentyl]-9*H*-purin-6-yl}-benzamide (**257**). Schéma 61.



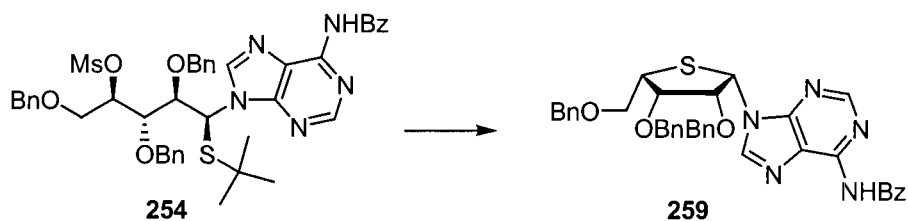
Le composé **253** (7.3 mg, 0.0086 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 24 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/CH₂Cl₂) donne **257** (5.8 mg, 92 %) en tant que gomme incolore. **Composé 257**: $[\alpha]_D^{25} +78.9$ (*c* 0.54, CH₂Cl₂); *R_f* 0.36 (40 % Et₂O/CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s large, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 8H), 7.27-7.19 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.61 (s large, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 1.23 (s, 9H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 152.4, 152.1, 149.3, 144.2, 138.0, 137.7, 137.5, 134.1, 132.9, 129.1, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 122.3, 82.2, 78.6, 74.6, 73.6, 73.4, 71.2, 70.7, 57.2, 45.6, 31.1 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3281 (large), 3062, 3031, 2961, 2865, 1705, 1610, 1583, 1453, 1251, 1097 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₂H₄₆N₅O₅S (M+H)⁺: 732.3220, trouvé: 732.3222 (+1.1 ppm).

9-(α -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thiolyxosyl)N6-benzoyladénine (**258**). Tableau 60.



Le composé **255** (23.5 mg, 0.0280 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 31 (page 223). Le mélange réactionnel est refroidi après 1h15 tel qu'indiqué par CCM (40 % EtOAc/CH₂Cl₂). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**258:259**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % → 20 % EtOAc/CH₂Cl₂) donne **258** (16.0 mg, 84 %) en tant que gomme incolore. **Composé 258**: [α]_D²⁵ -81.6 (*c* 0.96, CH₂Cl₂); *R_f* 0.37 (40 % EtOAc/CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 10H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 152.7, 151.9, 149.6, 142.9, 138.1, 138.0, 136.8, 133.9, 133.1, 129.2, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 127.9, 124.0, 84.7, 76.8, 74.3, 73.7, 72.9, 69.3, 62.2, 47.5 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3062, 3030, 2922, 2861, 1699, 1609, 1581, 1511, 1494, 1453, 1323, 1282, 1250, 1215, 1094, 1027 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₃₆N₅O₄S (M+H)⁺: 658.2488, trouvé: 658.2491 (+1.3 ppm).

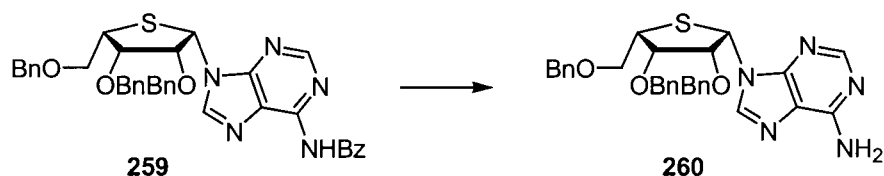
9-(β -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thiolyxosyl)N6-benzoyladénine (259**). Tableau 60.**



Le composé **254** (58.0 mg, 0.0716 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 31 (page 223). Le mélange réactionnel est refroidi après 2h tel qu'indiqué par CCM (30 % EtOAc/CH₂Cl₂). L'analyse RMN ¹H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20:1 (**259:258**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % → 20 % MeOH/CH₂Cl₂)

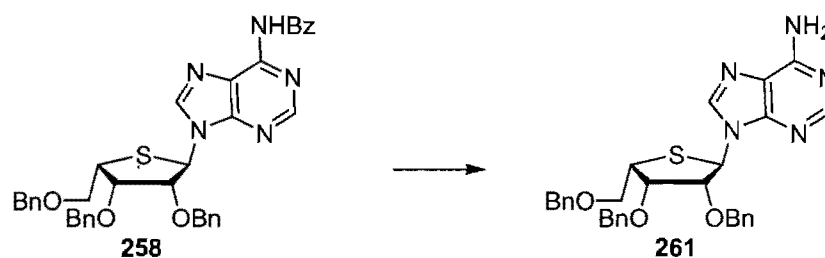
donne **259** (23.9 mg, 98 %) en tant que gomme incolore. **Composé 259**: $[\alpha]_D^{25} +9.5$ (c 1.05, CH_2Cl_2); R_f 0.20 (30 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.18-9.12 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 8H), 7.29-7.23 (m, 5H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 7.8, 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 7.8, 11.7$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 152.8, 152.5, 149.3, 145.8, 137.9, 137.7, 137.0, 134.2, 132.9, 129.1, 128.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 122.6, 83.2, 79.7, 74.4, 73.7, 73.3, 69.5, 56.8, 47.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3062, 3030, 2923, 2864, 1700, 1609, 1583, 1509, 1493, 1452, 1286, 1250, 1210, 1093, 1047, 1025 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 658.2488, trouvé: 658.2492 (+1.4 ppm).

9-(β -L-2',3',5'-tri-*O*-benzyl-4'-thiolyxosyl)adénine (260). Schéma 64.



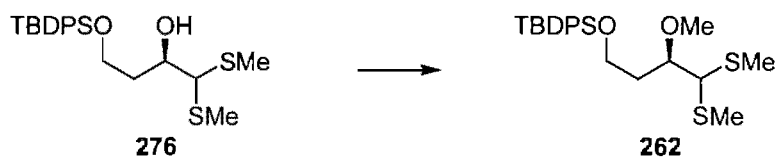
Le composé **259** est soumis aux conditions du protocole général 32 (page 223). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et mène proprement au composé **260** qui est le seul produit visible. La comparaison de ce spectre RMN avec les données spectrales du composé #**28**(α) rapporté par De Clercq et collaborateurs²¹¹ ne laisse aucun doute qu'il s'agisse du même produit. Cependant, étant donné les résultats d'analyses NOESY 1D effectuées sur son précurseur **259**, il apparaît évident que la stéréochimie relative du composé **260** est 1,2-*cis* et non 1,2-*trans* comme le proposent les auteurs (voir à ce sujet la discussion à la section 12.5.7).

9-(α -L-2',3',5'-tri-O-benzyl-4'-thiolyxosyl)adénine (261). Schéma 64.



Le composé **258** est soumis aux conditions du protocole général 32 (page 223). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et mène proprement au composé **261** qui est le seul produit visible. La comparaison de ce spectre RMN avec les données spectrales du composé #**28**(β) rapporté par De Clercq et collaborateurs²¹¹ ne laisse aucun doute qu'il s'agisse du même produit. Cependant, étant donné les résultats d'analyses NOESY 1D effectuées sur son précurseur **258**, il apparaît évident que la stéréochimie relative du composé **261** est 1,2-*trans* et non 1,2-*cis* comme le proposent les auteurs (voir à ce sujet la discussion à la section 12.5.7).

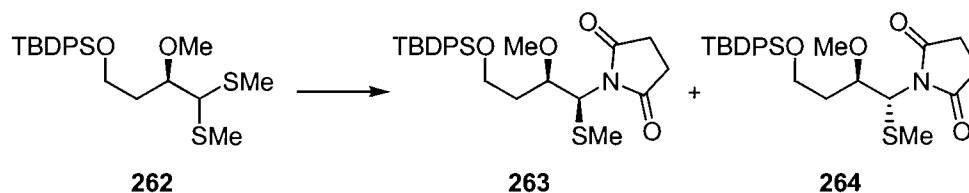
(\pm)-(3*R*)-*tert*-Butyl-(3-méthoxy-4,4-bis-méthylsulfanylbutoxy)-diphénylsilane (262).



À une solution du composé **276** (1.0 g, 2.4 mmol) dans le DMF anhydre (0.2M) à 0 °C sous atmosphère d'azote est ajouté NaH (60 mg, 2.5 mmol) par petites portions. L'agitation est maintenue à cette température pendant 30 min ou jusqu'à ce que l'effervescence soit terminée. L'iodure de tétrabutylammonium (88 mg, 0.24 mmol) et l'iodure de méthyle (156 μL , 2.5 mmol) sont alors successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite lentement réchauffé à température ambiante et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète tel qu'indiqué par CCM. Le mélange est alors dilué avec CH_2Cl_2 et la phase

organique est lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion de 85 % et la purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) donne **262** (757 mg, 74 %) en tant qu'huile incolore et le substrat **276** (122 mg, 11 %) récupéré. **Composé 262:** R_f 0.46 (20 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 3.88-3.79 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.06 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 134.0, 133.9, 129.8, 127.9, 119.9, 81.4, 60.5, 58.8, 58.8, 35.0, 27.1, 19.4, 15.0, 14.8 ppm. IR (film) ν_{max} 3070, 2957, 2929, 2857, 2825, 1471, 1427, 1388, 1187, 1110 cm^{-1} ; SMHR (ES^+) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 457.1667, trouvé: 457.1649 (-4.9 ppm).

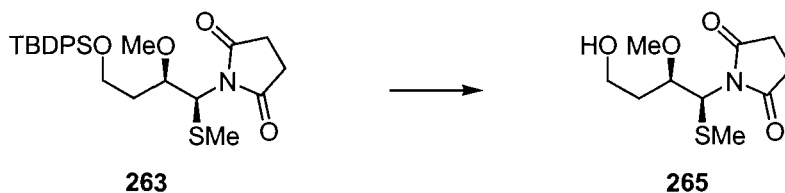
1-[4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-méthoxy-1-méthylsulfanylbutyl]-pyrrolidine-2,5-dione (263 et 264). Schéma 66.



Le composé **262** (650 mg, 1.50 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 33 (page 224). L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport de 7:1 (**263:264**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % \rightarrow 40 % EtOAc/hexanes) donne, dans un ordre croissant de polarité, **263** (401 mg, 55 %) en tant que gomme incolore, une fraction composée d'un mélange de **263** et **264** (186 mg, 26 %) et **264** (29 mg, 4 %) en tant que gomme incolore dans un rendement combiné de 85 %. **Composé 263:** (\pm)-(1*S*,2*R*); R_f 0.48 (50 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 4.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.09 (td, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.05 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 135.8, 134.0, 129.8, 127.9, 78.0, 61.1, 60.0, 59.7, 35.4, 28.2, 27.1,

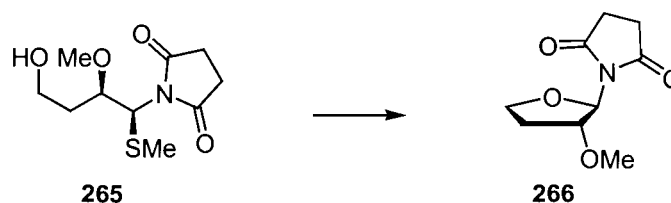
19.4, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3071, 2933, 2858, 1778, 1711, 1471, 1428, 1375, 1337, 1252, 1168, 1111 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 486.2134, trouvé: 486.2127 (-1.4 ppm). **Composé 264**: (\pm)-(1*R*,2*R*); R_f 0.41 (50 % EtOAc/hexanes); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.67 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.72 (s, 4H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.07 (s, 9H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 135.9, 135.8, 134.0, 129.8, 127.9, 75.4, 60.7, 60.2, 58.1, 34.6, 28.2, 27.1, 19.4, 15.9 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2933, 2857, 1776, 1707, 1471, 1428, 1383, 1252, 1174, 1109 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 486.2134, trouvé: 486.2144 (+2.1 ppm).

(\pm)-(1*S*,2*R*)-1-(4-Hydroxy-2-méthoxy-1-méthylsulfanylbutyl)-pyrrolidine-2,5-dione (**265**). Schéma 66.



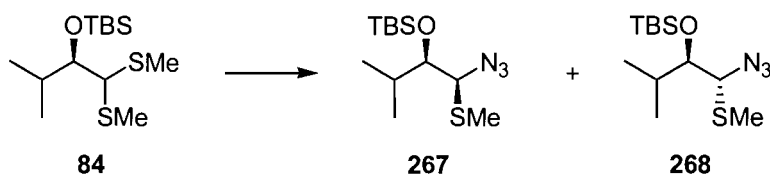
Le composé **263** (100 mg, 0.206 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc) donne **265** (44 mg, 86 %) en tant que gomme incolore. **Composé 265**: R_f 0.17 (100 % EtOAc); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.03 (td, $J = 3.3, 8.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s large, 1H), 1.81 (tdd, $J = 3.3, 6.6, 14.6$ Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 80.1, 60.7, 59.7, 59.6, 34.1, 28.2, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3452 (large), 2937, 2833, 1775, 1705, 1430, 1379, 1340, 1254, 1170, 1116, 1051, 1009 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.0957, trouvé: 248.0948 (-3.4 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*)-1-(3-Méthoxytétrahydro-furan-2-yl)-pyrrolidine-2,5-dione (266).
Schéma 66.



Le composé **265** (4.6 mg, 0.019 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 26 (page 221). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc) donne **266** (2.9 mg, 78 %) en tant que gomme incolore. **Composé 266:** R_f 0.38 (100 % EtOAc); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.21 (td, $J = 5.9, 8.1$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.71 (s, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 86.2, 83.7, 69.9, 57.5, 32.7, 28.4 ppm. IR (film) ν_{max} 2941, 1780, 1709, 1433, 1379, 1297, 1254, 1218, 1179, 1109, 1078 cm^{-1} ; SMHR (ES^+) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 222.0742, trouvé: 222.0738 (-1.9 ppm).

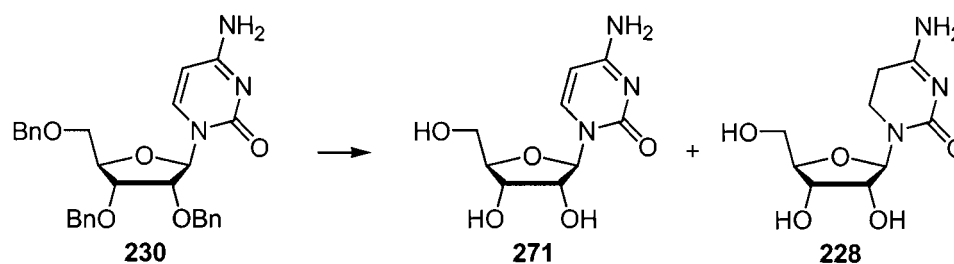
(±)-(1*S*,2*R*)-1-Azido-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3-méthyl-1-(méthythio)butane (267). Schéma 66.



À une suspension d'azidure de sodium (33 mg, 0.51 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (250 μL) refroidie à -10 °C sous atmosphère d'azote est ajouté ICl (510 μL d'une solution 1M dans l'acétonitrile, 0.51 mmol) lentement. L'agitation est maintenue à cette température pendant 30 min, après quoi le mélange réactionnel prend une teinte orangée normalement attribuable à la formation de IN_3 . La solution est alors refroidie à -40 °C et le dithioacétal **84** (100 mg, 0.339 mmol) dissout dans 1 mL d'acétonitrile est canulé lentement dans le mélange (attention au dégagement gazeux qui peut être violent, surtout si la réaction est effectuée sur une grosse quantité). L'agitation est maintenue à -40 °C jusqu'à ce que la réaction soit jugée

complète tel qu'indiqué par CCM (éluer plusieurs fois avec 100 % hexanes pour différencier le produit du substrat). La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ saturé, la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x), puis les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut indique une conversion complète et un rapport >20 :1 (**267:268**). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % hexanes) donne **267** (82 mg, 84 %) en tant qu'huile incolore. Note: L'identification rapide du produit peut être réalisée par l'enregistrement d'un spectre infrarouge où la présence de l'azidure est normalement confirmée par une bande intense vers 2100 cm^{-1} . **Composé 267:** R_f 0.82 (10 % EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 4.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 15H), 0.16 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 79.7, 73.6, 32.2, 26.2, 19.9, 18.6, 18.3, 15.1, -3.8, -4.0 ppm. IR (film) ν_{max} 2959, 2930, 2858, 2105, 1471, 1253, 1134, 1097, 1065 cm^{-1} . Remarque: Étant donné le rapport élevé de la réaction de couplage, le composé minoritaire **268** n'a pu être isolé et caractérisé.

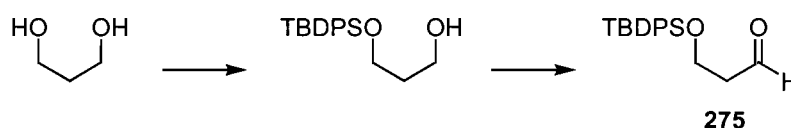
Cytidine (271). Schéma 71.



La débenzylation de **230** a été effectuée d'après une procédure décrite par Shen, T. Y. et collaborateurs.²⁵⁰ Une suspension de PdCl_2 dans le MeOH de qualité HPLC (1.0 mL) à température ambiante sous atmosphère d'azote est purgée avec H_2 (la suspension vire alors du rouge au noir). L'agitation est maintenue pendant 30 min, après quoi une solution de **230** (6.0 mg, 0.012 mmol) dans 1.0 mL de MeOH de qualité HPLC est canulée dans le mélange réactionnel. L'agitation est poursuivie

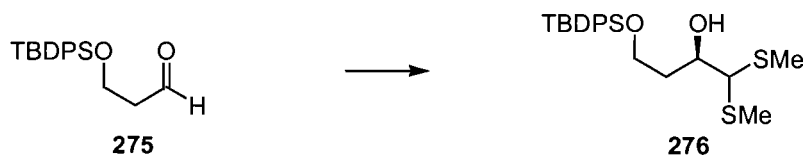
pendant 30 min, puis le mélange est alors filtré sur Célite en rinçant avec EtOAc. Le filtrat est ensuite neutralisé avec de la résine basique IRA-400 (OH) jusqu'à ce que le pH soit de 7. Le mélange est de nouveau filtré sur Célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. L'analyse RMN ^1H du résidu brut (dans CD_3OD) indique une conversion complète et un rapport de 19:1 (**271**:**228**). La comparaison de ce spectre RMN ^1H avec celui de la cytidine commerciale confirme l'identité du composé **271**. Il est important de noter qu'un temps de réaction dépassant 30 min mène graduellement à la réduction de la liaison double de la cytosine.

3-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)propanal (**275**).



Le composé **275** a déjà été rapporté et a été préparé tel que décrit dans la littérature à partir du 1,3-propanediol.

(±)-(2*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylesilyloxy)-1,1-bis-méthylsulfanylbutan-2-ol (**276**).

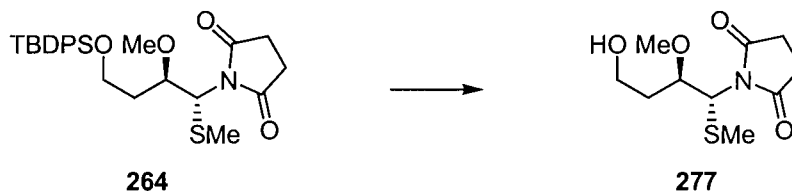


À une solution de bis-méthylsulfanylméthane (1.88 mL, 1.15 équiv.) dans le THF anhydre (65 mL) refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'azote est ajouté lentement *n*-BuLi (7.3 mL d'une solution 2.4M dans l'hexane, 1.1 équiv.). La solution est agitée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 min, puis à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 min. La solution est de nouveau refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ avant l'ajout de **275** (5.0 g, 0.16 mmol, 1.0 équiv. dissout dans 8 mL de THF anhydre) qui est canulé lentement dans le mélange réactionnel. La température de la solution est de nouveau ajustée à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète tel qu'indiqué par CCM. La réaction est alors parachevée par l'ajout de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x) et les phases organiques combinées sont successivement

lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (7.5 % EtOAc/hexanes) donne **276** (5.4 g, 76 %) en tant qu'huile incolore.

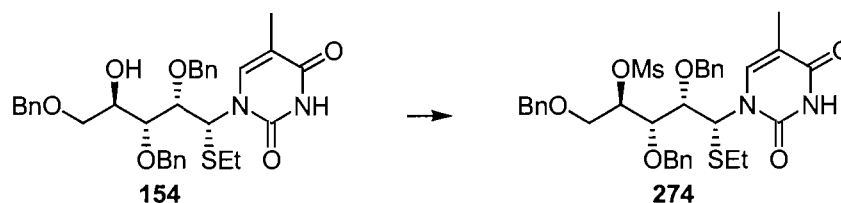
Composé 276: R_f 0.16 (10 % EtOAc/hexanes); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.28 (s large, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.06 (s, 9H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 135.0, 133.5, 133.5, 130.0, 128.0, 71.5, 62.3, 61.9, 36.4, 27.0, 19.3, 14.7, 13.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3478 (large), 3070, 2957, 2929, 2857, 1471, 1427, 1390, 1110 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 421.1691, trouvé: 421.1694 (+0.6 ppm); **AE** calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}$: C 62.81, H 7.67, S 15.24; trouvé: C 62.55, H 7.89, S 13.32.

(±)-(1*R*,2*R*)-1-(4-Hydroxy-2-méthoxy-1-méthylsulfanylbutyl)-pyrrolidine-2,5-dione (**277**).



Le composé **264** (115 mg, 0.237 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 23 (page 220). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100 % EtOAc) donne **277** (47 mg, 80 %) en tant que gomme incolore. **Composé 277:** R_f 0.17 (100 % EtOAc); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.73 (s, 4H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s large, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 77.0, 60.3, 59.3, 58.1, 33.1, 28.2, 16.1 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3454 (large), 2941, 2836, 1773, 1700, 1430, 1386, 1352, 1297, 1255, 1175, 1117, 1073, 1051 cm^{-1} ; **SMHR** (ES^+) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 270.0776, trouvé: 270.0764 (-4.4 ppm).

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxyméthyl-4-éthylsulfanyl-4-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl)-butyl méthanesulfonate (274).



Le composé **154** (250 mg, 0.0423 mmol) est soumis aux conditions du protocole général 18 (page 218). La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (30 % EtOAc/hexanes) donne **274** (26.5 mg, 94 %) en tant que gomme incolore. **Composé 274:** $[\alpha]_D^{25} +86.1$ (c 1.20, CH₂Cl₂); R_f 0.67 (70 % EtOAc/hexanes); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s large, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 13H), 7.06-7.02 (m, 2H), 5.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (td, J = 2.6, 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 3H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (qd, J = 2.2, 7.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 150.9, 138.6, 138.0, 137.7, 137.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 110.1, 81.7, 81.2, 80.8, 75.7, 75.6, 73.6, 68.2, 63.1, 38.7, 25.9, 14.5, 12.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3420 (large), 3181 (large), 3031, 2929, 1688, 1454, 1356, 1200, 1176, 1097 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₄H₄₀NaN₂O₈S₂ (M+Na)⁺: 691.2124, trouvé: 691.2139 (+2.2 ppm).

Notes et Références

- 1) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, édité par E. N. Jacobsen, A. Pfaltz et H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2000.
- 2) (a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370. (b) Cha, J. K.; Kim, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795.
- 3) Cardinal-David, B.; Brazeau, J. F.; Katsoulis, I. A.; Guindon, Y. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1939-1961.
- 4) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852-867.
- 5) Guindon, Y.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Chapdelaine, D.; Jung, G.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 241-244.
- 6) (a) Denissova, I.; Barriault, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105-10146. (b) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597. (c) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402-415. (d) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066. (e) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, édité par J. Christoffers et A. Baro, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- 7) Exemples récents: (a) Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131. (b) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584-4585. (c) Rajanbabu, T. V.; Zhang, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5620-5621.
- 8) Exemples choisis où au moins deux substituants ne sont pas des groupements aryles ou des groupements alkyles saturés et sont de degrés d'oxydation différents: (a) Fleming, F. F.; Liu, W.; Ghosh, S.; Stewart, O. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2803-2810. (b) Fleming, F. F.; Liu, W.; Ghosh, S.; Stewart, O. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7098-7100. (c) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947-950. (d) Mermerian, A. H.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604-5607. (e) Calad, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2046-2047. (f) Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T. M.; Boisvert, L. J.

-
- Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13312-13319. (g) Wang, K.; Bungard, C. J.; Nelson, S. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2325-2328. (h) Kita, Y.; Matsuda, S.; Inoguchi, R.; Ganesh, J. K.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5191-5197. (i) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3701-3705. (j) Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2434-2435. (k) Fujimoto, T.; Endo, K.; Tsuji, H.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4492-4496.
- 9) (a) Fräter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828. (b) Fräter, G.; Mueller, U.; Guenther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269-1277.
- 10) Pour une discussion sur la synthèse de centres quaternaires par la réaction d'aldolisation, voir le Chapitre 3 de la référence 6e.
- 11) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
- 12) *Asymmetric Synthesis*, édité par G. Procter, Oxford University Press, 1996.
- 13) (a) Burke, E. D.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 405-407 (b) Manthorpe, J. M.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2091-2092.
- 14) Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911-2912.
- 15) Denmark, S. E.; Wilson, T. W.; Burke, M. T.; Heemstra, J. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864-14865.
- 16) Pour une discussion et une revue plus complète sur la synthèse de centres quaternaires par des réactions d'allylation sur des carbonyles, voir Marek, I.; Sklute, G. *Chem. Commun.* **2007**, 1683-1691.
- 17) (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488-9489. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951-1953. (c) Denmark, S. R.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523-1536.
- 18) (a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412-4428. (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586-11587. (c) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898-899.
- 19) (a) Sklute, G.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4642-4649. (b) Sklute, G.; Amsallem, D.; Shabli, A.; Varghese, J. P.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776-11777.

-
- 20) (a) Crich, D.; Grant, D.; Krishnamurthy, V.; Patel, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 453-463. (b) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377-10441. (c) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, Elsevier: London, 2004. (d) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press: New York, 2003. Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251-263. (e) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1-2, VCH: New York, 2001. (f) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163-171. (g) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2562-2579. (h) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions-Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH : New York, 1996. (i) Smadja, W. *Synlett* **1994**, 1-26. (j) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296-303. (k) Curran, D. P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, édité par M. F. Semmelhack, Pergamon Press: Oxford, 1991, pp. 715-831. (l) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280-7286.
- 21) (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27-30. (b) Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, 213-220.
- 22) (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845-2848. (b) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912-4914. (c) Giese, B.; Bulliard, M.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885-5888. (d) Guindon, Y.; Slassi, J. A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghire, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288-289.
- 23) (a) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1995**, *5*, 449-451. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89-96. (c)

-
- Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528-12535. (d) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852-867.
- 24) Pour des revues sur la création de liaisons carbone-carbone par voies radicalaires, voir : (a) Référence 20e. (b) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: Oxford, UK, 1986.
- 25) (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509. (c) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989-990. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203-332. (e) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1-104.
- 26) Pour des articles de revue, voir: (a) *Modern Aldol Reactions*, édité par R. Mahrwald, Wiley-VCH: Weinheim, 2004, Vol. 1 & 2. (b) Heathcock, C. H. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, édité par B. M. Trost, Pergamon: Oxford, 1993, chapitre 2.4. (c) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120. (d) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223. (e) Qin, H.; Arya, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917-947. (f) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1352-1374. (g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36-44.
- 27) Cardinal-David, B., mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 2002.
- 28) Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817-826.
- 29) (a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2597-2605. (b) Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2943-2946. (c) Murthy, A. S. N.; Bhardwaj, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 727-729. (d) Shambayati, S.; Schreiber, S. L. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1, édité par B. M. Trost, Pergamon: Oxford, **1993**; Chapitre 1.10, p. 283.
- 30) Carreira, E. M.; Krüger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837-838.
- 31) Exemples: (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248-3249. (b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem.*

-
- Lett.* **1985**, 447-450. (c) Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 463-466. (d) Bach, T.; Fox, D. N. A.; Reetz, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1634-1636. (e) Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1835-1839. (f) Ishihara, K.; Hananki, N.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 577-579.
- 32) Études mécanistiques: (a) Carreira, E. M.; Singer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4323-4326. b) Denmark, S. E.; Chen, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4327-4330.
- 33) (a) Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 874-875. (b) Oppolzer, W.; Marco-Contelles, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1699-1703. (c) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969-2004. (d) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767-2772. (e) Oppolzer, W.; Starkemann, C.; Rodriguez, I.; Bernadinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 61-64. f) Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2439-2442.
- 34) (a) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1735-1738. (b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5812-5813. (c) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2754-2760. (d) Zelle, R. E.; DeNinno, M. P.; Selnick, H. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5032-5036.
- 35) Pour des revues de la littérature à ce sujet, voir: (a) Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-i. dans *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1, édité par R. Mahrwald, Wiley-VCH: Weinheim, 2004, pp 127-160. (b) Carreira, E. M. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Vol. 3, édité par E. N. Jacobsen, A. Pfaltz et H. Yamamoto, Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1999, pp 997-1065.
- 36) (a) Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763-784. (b) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: asymmetry* **1992**, 3, 1475-1504. (c) Kiyooka, S.-i. *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 245-270. (d) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907-6910. (e) Furuta, K.;

-
- Maruyama, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 439-440. (f) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041-1042. (g) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4351-4354.
- 37) (a) Kobayashi, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1098-1099. (b) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247-4252. (c) Kobayashi, S.; Horibe, M.; Matsumura, M. *Synlett* **1995**, 675-676. (d) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Tetrahedron: asymmetry* **1995**, *6*, 2565-2569. (e) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1001-1004. (f) Kobayashi, S.; Sano, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1319-1322. (g) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 217-220. (h) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1472-1481. (i) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Sakata, K.; Emura, T.; Deto, K.; Saitoh, M. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 179-180. (j) Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859-10860.
- 38) (a) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363-2364. (b) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999. (c) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837-8838. (d) Singer, R. A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360-12361. (e) Singer, R. A.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 927-930. (f) Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570-4581. (g) Mikami, K.; Matsukawa, S.; Nagashima, M.; Funabashi, H.; Morishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 579-582. (h) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077-4078. (i) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039-7040. (j) Mikami, K.; Matsukawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3133-3136.
- 39) (a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowsky, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814-5815. (b) Evans, D. A.; Kozlowsky, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893-7894. (c)

-
- Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.* **1999**, 28, 71-72. (d)
Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8739-8746.
- 40) (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K.-T.; Su, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982-4991. (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3774-3789. (c) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432-440. (d) Miura, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 536-537. (e) Matsuo, J.-i.; Kawana, A.; Yamanaka, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 31, 182-183. (f) Mukaiyama, T.; Fujisawa, H.; Nakagawa, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4518-4531.
- 41) (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199-2204. (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145-162. (c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61-70. (d) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 155-158.
- 42) (a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828-5835. (b) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem.* **1987**, 99, 478-480. (c) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 477-479. (d) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8561-8568.
- 43) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.
- 44) (a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3847-3849. (b) Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 281-284.
- 45) (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065-5067. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153-161. (c) Bürgi, H. B.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956-1957. (d) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563-1572.
- 46) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840-10852.
- 47) Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 265-268.

-
- 48) (a) West, R.; Wilson, L. S.; Powell, D. L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5-9. (b) Overman, L. E.; McCready, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2355-2358. (c) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478-5480. (d) Reetz, M. T.; Hüllmann, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1600-1602. (e) Frye, S. V.; Eliel, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3223-3226. (f) Kahn, S. D.; Keck, G. E.; Hehre, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 279-280. (g) Frye, S. V.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 484-489. (h) Keck, G. E.; Andrus, M. B.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8136-8141. (i) Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. J.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697-703. (j) Ukaji, Y.; Kanda, H.; Yamamoto, K.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1990**, 597-600. (k) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113-3122. (l) Crimmins, M. T.; Rafferty, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5649-5652.
- 49) (a) Chen, X.; Hortelano, R. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778-1784.
- 50) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496-9601.
- 51) Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776-784.
- 52) Mochirian, P., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2007.
- 53) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1019-1022.
- 54) Prévost, M., Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2007.
- 55) Première publication: Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771.
- 56) Pour une étude des paramètres cinétiques des étapes élémentaires, voir: (a) Carlsson, D. J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7047-7055. (b) Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Lindstrom, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2579-2580. (c) Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem.*

-
- Soc.* **1981**, *103*, 7739-7742. (d) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753-764. (e) Ingold, K. U.; Lusztyk, J.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 343-348. (f) Johnson, L. J.; Lusztyk, J.; Wayner, D. D.; Abeywickreyma, A. N.; Beckwith, A. L. J.; Scaiano, J. C.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4594-4596. (g) Curran, D. P.; Van Elburg, P. A.; Giese, B.; Gilges, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2861-2864. (g) Curran, D. P.; Qi, H.; Porter, N. A.; Su, Q.; Wu, W.-X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4489-4492.
- 57) (a) Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515. (b) Sibi, M. P.; He, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1749-1752. (c) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579-5580. (d) Yang, D.; Xu, M.; Bian, M.-Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 111-114. (e) Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-x. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738-1745. (f) Keum, G.; Hwang, C. H.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10396-10399. (g) Kang, E. J.; Cho, E. J.; Lee, Y. E.; Ji, M. K.; Shin, D. M.; Chung, Y. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2680-2681.
- 58) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263-3296.
- 59) Exemples de transformations catalytiques énantiosélectives sur des substrats cycliques: (a) Murakata, M.; Jono, T.; Mizuno, Y.; Hoshino, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713-11714. (b) Porter, N. A.; Feng, H.; Kavrakova, I. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6713-6716.
- 60) (a) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 722-724. (b) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4183-4194. (c) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 513-515. (d) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W.-X.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664-7676. (e) Stack, J. G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Rebek, J.; Ballester, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007-7018. (f) Sibi, M. P.; Ji, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190-192. (g) Curran,

-
- D. P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738-6740. (h) Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090-6091.
- 61) (a) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029-11030. (b) Wu, J. H.; Zhang, G.; Porter, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2067-2070. (c) Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702-6703.
- 62) (a) Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2390-2391. (b) Lee, S.; Lim, C. J.; Kim, S.; Subramaniam, R.; Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4311-4314. (c) Sibi, M. P.; Patil, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1453-1456. (d) Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124-4125. (e) Sibi, M. P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472-9473.
- 63) (a) Hart, D. J.; Huang, H.-C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507-7519. (b) Hart, D. J.; Krishnamurthy, T. *Synlett* **1991**, 412-414. (c) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425-427. (d) Hart, D. J.; Huang, H.-C.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749-3752. (e) Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994-4000. (f) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457-4470.
- 64) Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- 65) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863-1866.
- 66) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276-9283.
- 67) Pour un exemple d'allylation radicalaire d'un β -hydroxy- α -séléno ester avec AlMe_3 , voir: Gerster, M.; Audergon, L.; Moufid, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6335.
- 68) Marx, A.; Yamamoto, H. *Synlett* **1999**, 584-586.
- 69) (a) Fensterbank, L.; Malacria, M.; Sieburth, S. McN. *Synthesis* **1997**, 813-854. (b) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192. (c)

-
- Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277. (d) Gauthier, D. R., Jr.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289-2338.
- 70) Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *49*, 2298-2300.
- 71) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500-501.
- 72) (a) Ogamino, J.; Mizunuma, H.; Kumamoto, H.; Takeda, S.; Haraguchi, K.; Nakamura, K. T.; Sugiyama, H.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1684-1690. (b) Blaszykowski, C.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1341-1344.
- 73) Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Kwak, H. S.; Park, J. H.; Lee, E.; Hong, C. Y.; Jeong, S. W.; Jeon, K.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080-8087.
- 74) (a) Hutchinson, J. H.; Daynard, T. S.; Gillard, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 573-576. (b) Xi, Z.; Agback, P.; Plavec, J.; Sandström, A.; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 349-370. (c) Shuto, S.; Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4151-4155. (d) Kanazaki, M.; Ueno, Y.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2422-2432. (e) Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Tovey, S. C.; Dedos, S. G.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3697-3707.
- 75) (a) Ueno, Y.; Nagasawa, Y.; Sugimoto, I.; Kojima, N.; Kanazaki, M.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1660-1667. (b) Shuto, S.; Kanazaki, M.; Ichikawa, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 746-754. (c) Sakaguchi, N.; Hirano, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3291-3294. (d) Koot, W.-J.; van Ginkel, R.; Kranenburg, M.; Hiemstra, H.; Louwrier, S.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 401-404.
- 76) Pour des études mécanistiques, voir: (a) Shuto, S.; Kanazaki, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5676-5677. (b) Shuto, S.; Yahiro, Y.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5547-5557. (c)

-
- Shuto, S.; Sugimoto, I.; Abe, H.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1343-1351.
- 77) (a) Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054-7056. (b) Xi, Z.; Rong, J.; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5255-5272.
- 78) (a) Friestad, G. K.; Massari, S. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 863-875. (b) Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1499-1501.
- 79) (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696. (b) Tamao, K.; Maeda, K.; Yamaguchi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4984-4985. (c) Fleming, I. *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 1-64.
- 80) Amrein, S.; Bossart, M.; Vasella, T.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4281-4288.
- 81) Curran, D. P.; Ramamoorthy, P. S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841-4858.
- 82) Cette réaction porte aussi le nom de *Kharasch-Curran*: (a) Kharasch, M. S.; McNab, M. C.; Mayo F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2521-2530. (b) Kharasch, M. S.; Mayo F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468-2496. (c) Kharasch, M. S.; Hinckley, J. A., Jr.; Gladstone, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1642-1644. (d) Kharasch, M. S.; Gladstone, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 15-17. (e) Kharasch, M.S.; Skell, P.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055-1059. (f) Curran, D. P.; M. H. Cheng, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489-2490. (g) Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140-3157. (h) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6558-6560.
- 83) Exemples de transferts d'atome/élimination avec des vinylsilanes: Sugimoto, I.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7153-7157. (b) Kodama, T.; Shuto, S.; Nomura, M.; Matsuda, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2332-2340.
- 84) Exemples de transferts d'atome/élimination avec des éthylnsilanes: (a) Sakeda, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4748-4750. (b) Sakeda, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3465-3475.

-
- 85) Autres exemples d'élimination de β -halosilanes: (a) Voir références 23b,c, 61c, 51. (b) Friestad, G. K.; Jiang, T.; Mathies, A. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 777-780. (c) Masterson, D. S.; Porter, N. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4253-4256. (d) Porter, N. A.; Zhang, G.; Reed, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5773-5777.
- 86) (a) Nagano, H.; Hara, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4329-4332. (b) Tang, K.-H.; Liao, F.-Y.; Tsai, Y. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2037-2045. (c) Shinokubo, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2255-2263.
- 87) Koreeda, M.; Hamann, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8175-8177.
- 88) Duplessis, M., mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2005.
- 89) (a) 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*, 9500-9512. (b) Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91-95.
- 90) (a) Porter, N. A.; Mero, C. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5155-5160. (b) Curran, D. P.; Bosch, E.; Kaplan, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1826-1831.
- 91) (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736-738. (c) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3852. (d) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476-482. (e) Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 215-222. (f) Beak, P. *Pure Applied Chem.* **1993**, *65*, 611-615.
- 92) Pour des exemples, voir: (a) Curran, D. P.; Yang, F.; Cheong, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14993-15000. (b) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125-3127. (c) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2217-2219.
- 93) Pour un articles de revue, voir: (a) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199 et références incluses. Pour des études plus spécifiques, voir: (b) Kawamura, T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*,

-
- 648-650. (c) Griller, D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6715-6720. (d) Jackson, R. A.; Ingold, K. U.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 208-211. (e) Auner, N.; Walsh, R.; Westrup, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 207-208.
- 94) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.
- 95) Marie-Ève Waltz, résultats non-publiés.
- 96) Pour des études sur l'influence de la position de l'atome de silicium dans le cycle en formation sur la régiosélectivité, voir: (a) Référence 71. (b) Wilt, J. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3979-4000. (c) Wilt, J. W.; Luszyk, J.; Peeran, M.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 281-287.
- 97) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528-12535 et l'information supplémentaire.
- 98) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Principles of Biochemistry*, 4th edition, W. H. Freeman, 2004.
- 99) *Nucleoside Triphosphates and their Analogs*, édité par M. Vaghefi, Taylor & Francis, 2005.
- 100) Futreal P. A.; Coin, L.; Marshall, M.; Down, T.; Hubbard, T.; Wooster, R.; Rahman, N.; Stratton M. R. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 177-183.
- 101) Cheson, B. D.; Keating, M. J.; Plunkett, W. *Nucleoside Analogs in Cancer Therapy*, Marcel Dekker Inc.: New York, 1997.
- 102) Thomas, D. M.; Zalcborg, J. R. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* **1998**, *25*, 885-895.
- 103) Elion, G. B. *Science* **1989**, *244*, 41-47.
- 104) Parker, W. B.; Cheng, Y.-C. *Pharmacol. Ther.* **1990**, *48*, 381-385.
- 105) (a) Sampath, D.; Rao, V. A.; Plunkett, W. *Oncogene* **2003**, *22*, 9063-9074. (b) Ingraham, H. A.; Tseng, B. Y.; Goulian, M. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 211-216.
- 106) Massey, A.; Xu, Y.-Z.; Karran, P. *Curr. Biol.* **2001**, *11*, 1142-1146.

-
- 107) Issa, J.-P. J.; Kantarjian, H. P.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 275-276.
- 108) Gore, S. D.; Jones, C.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 891-892.
- 109) Sabini, E.; Ort, S.; Monnerjahn, C.; Konrad, M.; Lavie, A. *Nat. struct. biol.* **2003**, *10*, 513-519.
- 110) Hertel, L. W.; Boder, G. B.; Kroin, J. S.; Rinzel, S. M.; Poore, G. A.; Todd, G. C.; Grindey, G. B. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 4417-4422.
- 111) Bonate, P. L.; Arthaud, L.; Cantrell, W. R., Jr.; Stephenson, K.; Secrist III, J. A.; Weitman, S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 855-863.
- 112) Avramis, V. I.; Plunkett, W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *113*, 35-43.
- 113) Xie, C.; Plunkett, W. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2847-2852.
- 114) Xie, C.; Plunkett, W. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 3030-3037.
- 115) Spasokoukotskaja, T. *et coll.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, *431*, 641-645.
- 116) Genini, D.; Adachi, S.; Chao, Q.; Rose, D. W.; Carrera, C. J.; Cottam, H. B.; Carson, D. A.; Leoni, L. M. *Blood* **2000**, *96*, 3537-3543.
- 117) (a) *Principles and Practice of Clinical Virology, 5th edition*, édité par A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, J. R. Pattison, P. D. Griffiths et B. D. Schoub, John Wiley & Sons: England, 2005. (b) De Clercq, E.; Holy, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 928-940. (c) De Clercq, E. *J. Clin. Virol.* **2004**, *30*, 115-133. (d) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517.
- 118) *Cellular Aspects of HIV Infection*, édité par A. Cossarizza et D. Kaplan, John Wiley & Sons: New York, 2002.
- 119) (a) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1297-1313. (b) Tan, X.; Chu, C. K.; Boudinot, D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *39*, 117-151. (c) Mitsuya, H. *Anti-HIV Nucleosides: Past, Present and Future*, R. G. Langes Company: Austin, Texas, 1997.
- 120) (a) Agrofoglio, L. A.; Challand, S. R. *Acyclic, Carbocyclic and L-Nucleosides*, Kluwer Academic Publishers: London, 1998, pp 174-284. (b)

-
- Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229-9272. (c) Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earl, R. A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611-10670.
- 121) Voir la référence #120(a), pp 285-335.
- 122) Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Choi, W. B.; Yeola, S.; Liotta, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672-676.
- 123) (a) Voir la référence #120(a), pp 18-173. (b) De Clercq, E.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Bolle, L.; Naesens, L.; Degève, B.; Balzarini, J.; Zhang, Y.; Schols, D.; Leyssen, P.; Ying, C.; Neyts, J. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 271-285.
- 124) (a) Phillips, M. I. *Antisense Therapeutics*, 2nd edition, Humana Press, 2004. (b) Venkatesan, N.; Kim, B. H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3712-3761. (c) Croke, S. T. *Annu. Rev. Med.* **2004**, *55*, 61-95. (d) De Mesmaeker, A.; Häner, R.; Martin, P.; Moser, H. E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366-374.
- 125) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- 126) (a) Kaur, H.; Arora, A.; Wengel, J.; Maiti, S. *Biochemistry* **2006**, *45*, 7347-7355. (b) Wahlestedt, C.; Salmi, P.; Good, L.; Kela, J.; Johnsson, T.; Hökfelt, T.; Broberger, C.; Porreca, F.; Lai, J.; Ren, K.; Ossipov, M.; Koshkin, A.; Jakobsen, N.; Skouv, J.; Oerum, H.; Jacobsen, M. H.; Wengel, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 5633-5638.
- 127) Pour les *O*-glycosylations, voir: (a) Hanessian, S.; Lou, B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443-4463. (b) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.
- 128) Pour une revue des *N*-glycosylations, voir: Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlentz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 2001.
- 129) Pour des exemples récents de *N*-glycosylations avec assistance anchimérique, voir: (a) Li, N.-S.; Lu, J.; Piccirilli, J. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3009-3012. (b) Couturier, S.; Aljarah, M.; Gosselin, G.; Mathé, C.; Périgaud, C. *Tetrahedron*

-
- 2007, 63, 11260-11266. (c) Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6721-6734.
- 130) Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1256-1268.
- 131) Vorbrüggen, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 509-520.
- 132) (a) Seela, F.; Winkeler, H.-D. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 226-230. (b) Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1964**, 28, 3004-3006.
- 133) (a) Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4056-4062. (b) Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3598-3603. (c) Ugarkar, B. G.; DaRe, J.; Kopcho, J.; Browne, C. E.; Schanzer, J.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2883-2893.
- 134) Sugimura, H.; Muramoto, I.; Nakamura, T.; Osumi, K. *Chem. Lett.* **1993**, 169-172.
- 135) Hanessian, S.; Condé, J. J.; Lou, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5865-5868.
- 136) (a) Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9085-9107. (b) Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745-1768.
- 137) Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4059-4065.
- 138) Kim, C. U.; Misco, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5733-5736.
- 139) Chow, K.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4211-4214.
- 140) (a) Wilson, L. J.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1815-1818. (b) Kawakami, H.; Ebata, T.; Koseki, K.; Matsushita, H.; Naoi, Y.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1459-1462.
- 141) (a) Díaz, Y.; El-Laghdach, A.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501-1505. (b) Díaz, Y.; El-Laghdach, A.; Castellón, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10921-10938.
- 142) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 16, 1574-1585.
- 143) Okauchi, T.; Kubota, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, 801-804.

-
- 144) Mukaiyama, T.; Hirano, N.; Nishida, M.; Uchiro, H. *Chem. Lett.* **1996**, 99-100.
- 145) Bauta, W. E.; Schulmeier, B. E.; Burke, B.; Puente, J. F.; Cantrell, W. R., Jr.; Lovett, D.; Goebel, J.; Anderson, B.; Ionescu, D.; Guo, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 889-896.
- 146) Sujino, K.; Sugimura, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1883-1886.
- 147) Hager, M. W.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5117-5119.
- 148) Pour de rares exemples où des thioaminals sont rapportés dans la synthèse de nucléosides, voir: (a) Hanessian, S.; Dixit, D. M.; Liak, T. J. *Pure Applied Chem.* **1981**, 53, 129-148. (b) Horton, D. *Pure Applied Chem.* **1975**, 42, 301-325.
- 149) Thumin, I., rapport de stage postdoctoral, IRCM, 1998.
- 150) Trost, B. M.; Murayama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6529-6530 et références incluses.
- 151) Gagnon, M. mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2001.
- 152) Brånalt, J.; Kvarnström, I.; Niklasson, G.; Svensson, S. C. T.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1783-1788.
- 153) (a) Pour une revue sur l'addition de nucléophiles sur des acétals cycliques à 5 chaînons, voir: Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1711-1754. Pour des exemples récents, voir: (b) Baghdasarian, G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6851-6858 et les références incluses.
- 154) Exemples de réactions de substitution sur des acétals α -chiraux simples: Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P.A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6107-6115.
- 155) Exemples de réactions de substitution sur des acétals α -chiraux portant un hétéroatome: (a) Saigo, K.; Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Kimoto, H.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1990**, 941-944. (b) Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6429-6431. (c) Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Sukegawa, M.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 579-587.

-
- 156) Exemples de réactions de substitution sur des dithioacétals α -chiraux simples:
(a) Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966-5977. (b) Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7199-7200.
- 157) Exemples de réactions de substitution sur des dithioacétals α -chiraux portant un hétéroatome: Shibata, N.; Fujita, S.; Gyoten, M.; Matsumoto, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 109-112.
- 158) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112-127.
- 159) (a) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761-1765. (b) Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920-2930. (c) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.
- 160) (a) Saigo, K.; Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Kimoto, H.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1990**, 941-944. (b) Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6429-6431. (c) Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Sukegawa, M.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 579-587.
- 161) Lors de la rédaction de cet ouvrage, une analyse de l'issue stéréochimique des réactions correspondant aux entrées 1-3 du Tableau 20 a été discutée par Woerpel et collaborateurs. Les auteurs rationalisent la stéréosélectivité de ces réactions par un état de transition de type Felkin-Anh où le lien C-X est perpendiculaire au lien C=O⁺. De plus, l'implication d'ions bromonium, iodonium ou épisulfonium ne permet pas d'expliquer les rapports obtenus. Voir: Beaver, M. G.; Billings, S. B.; Woerpel, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 771-781.
- 162) Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772.
- 163) Huang, Y.; Dey, S.; Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1441-1444.
- 164) Kreevoy, M. M.; Harper, E. T.; Duvall, R. E.; Wilgus III, H. S.; Ditsch, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4899-4902.
- 165) Danehy, J. P.; Noel, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2511-2515.

-
- 166) Hirsh, J. A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199-200.
- 167) Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 859-864.
- 168) Les mêmes conclusions sont tirées lors d'additions sur des oxocarbeniums cycliques à 5 chaînons: Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884.
- 169) Ce type de stabilisation a déjà été documenté sur des carbocations acycliques: (a) Cossrow, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 147-150. (b) Apeloig, Y.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5901-5909.
- 170) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521-15528.
- 171) Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- 172) (a) Labelle, M.; Morton, H. E.; Guindon, Y.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4533-4540. (b) Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2099-2102
- 173) (a) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 673-679. (b) Wolfrom, M. L.; Thompson, A. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 427-430.
- 174) a) Leydier, C.; Bellon, L.; Barascut, J.-L.; Deydier, J.; Maury, G.; Pelicano, H.; El Alaoui, M. A.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, *13*, 2035-2050. b) Bellon, L.; Leydier, C.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1993**, *12*, 847-852.
- 175) Bellon, L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 1467-1479.
- 176) Wirsching, J.; Voss, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 691-696.
- 177) Secrist III, J. A.; Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Messini, L.; Riordan, J. N.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3865-3871.
- 178) Tiwari, K. N.; Messini, L.; Montgomery, J. A.; Secrist III, J. A. *Nucleosides Nucleotides* **2001**, *20*, 743-746.
- 179) a) Wiley, P. F.; Caron, E. L. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 791-792. b) Fletcher, H. G., Jr.; Diehl, H. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2321-2323.

-
- 180) MacCoss, M.; Chen, A.; Tolman, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4287-4290.
- 181) Reist, E. J.; Benitez, A.; Goodman, L.; Baker, B. R.; Lee, W. W. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3274-3279.
- 182) Walker, R. T. *Royal Soc. Chem., Spec. Pub.* **1997**, *198*, 203-237.
- 183) Yokoyama, M. *Synthesis* **2000**, 1637-1655.
- 184) (a) Haraguchi, K.; Shimada, H.; Tanaka, H.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y.-C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1885-1893. (b) Kumamoto, H.; Nakai, T.; Haraguchi, K.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H.; Baba, M.; Cheng, Y.-C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7861-7867. (c) Zhu, W.; Chong, Y.; Choo, H.; Mathews, J.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1631-1640. (d) Maslen, H. L.; Hughes, D.; Hursthouse, M.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Simons, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5482-5491. (e) Rahim, S. G.; Trivedi, N.; Bogunovic-Batchelor, M. V.; Hardy, G. W.; Mills, G.; Selway, J. W. T.; Snowden, W.; Littler, E.; Coe, P. L.; Basnak, I.; Whale, R. F.; Walker, R. T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 789-795. (f) Young, R. J.; Shaw-Ponter, S.; Thomson, J. B.; Miller, J. A.; Cumming, J. G.; Pugh, A. W.; Rider, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2599-2604. (g) Dyson, M. R.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2782-2786.
- 185) (a) Yoshimura, Y.; Kitano, K.; Yamada, K.; Sakata, S.; Miura, S.; Ashida, N.; Machida, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1545-1558. (b) Yoshimura, Y.; Kitano, K.; Satoh, H.; Watanabe, M.; Miura, S.; Sakata, S.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 822-823. (c) Secrist III, J. A.; Tiwari, K. N.; Riordan, J. M.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2361-2366.
- 186) Yoshimura, Y.; Watanabe, M.; Satoh, H.; Ashida, N.; Ijichi, K.; Sakata, S.; Machida, H.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2177-2183.
- 187) Whistler, R. L.; Doner, L. W.; Nayak, U. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 108-110.
- 188) Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Cappellacci, L.; Parker, W. B.; Waud, W. R.; Montgomery, J. A.; Secrist III, J. A. *Nucleosides Nucleotides* **2000**, *19*, 329-340.

-
- 189) Someya, H.; Shaddix, S. C.; Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A.; Parker, W. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *304*, 1314-1322.
- 190) Richardson, K. A.; Vega, T. P.; Richardson, F. C.; Moore, C. L.; Rohloff, J. C.; Tomkinson, B.; Bendele, R. A.; Kuchta, R. D. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2337-2346.
- 191) (b) Parker, W. B.; Shaddix, S. C.; Rose, L. M.; Waud W. R.; Shewach, D. S.; Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1925-1932.
- 192) Waud, W. R.; Gilbert, K. S.; Shepherd, R. V.; Montgomery, J. A.; Secrist III, J. A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2003**, *51*, 422-426.
- 193) Roy, A. M.; Tiwari, K. N.; Parker, W. B.; Secrist III, J. A.; Li, R.; Qu, Z. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2218-2224.
- 194) (a) Crnugelj, M.; Dukhan, D.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L.; Plavec, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 255-262. (b) Crnugelj, M.; Plavec, J. *Croat. Chem. Acta* **2001**, 381-398. (c) Fernandez-Bolanos, J. G.; Al-Masoudi, N. A. L.; Maya, I. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *57*, 21-98.
- 195) Elzagheid, M. I.; Oivanen, M.; Walker, R. T.; Secrist III, J. A. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 181-186.
- 196) Dande, P.; Prakash, T. P.; Sioufi, N.; Gaus, H.; Jarres, R.; Berdeja, A.; Swayze, E. E.; Griffey, R. H.; Bhat, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1624-1634.
- 197) (a) Bellon, L.; Barascut, J. L.; Maury, G.; Divita, G.; Goody, R.; Imbach, J. L. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 1587-1593. (b) Leydier, C.; Bellon, L.; Barascut, J. L.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 1027-1030. (c) Leydier, C.; Bellon, L.; Barascut, J. L.; Morvan, F.; Rayner, B.; Imbach, J.-L. *Antisense Res. Dev.* **1995**, *5*, 167-174.
- 198) (a) Hoshika, S.; Inoue, N.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Nucleic Acids Res. Suppl.* **2003**, *3*, 209-210. (b) Hoshika, S.; Minakawa, N.; Kamiya, H.; Harashima, H.; Matsuda, A. *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 3115-3118. (c) Hoshika, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 3815-3825.

-
- 199) (a) Pejanović, V.; Stokić, Z.; Stojanović, B.; Piperski, V.; Popsavinb, M.; Popsavinb, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1849-1852. (b) Ototani, N.; Whistler, R. L. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 535-537. (c)
- 200) Pour des articles de revue sur le réarrangement de Pummerer, voir: (a) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, *66*, 5003-5034. (b) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.
- 201) (a) Naka, T.; Minakawa, N.; Abe, H.; Kaga, D.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7233-7243. (b) Kaga, D.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1789-1800.
- 202) (a) Inoue, N.; Kaga, D.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8597-8600. (b) Nishizono, N.; Baba, R.; Nakamura, C.; Oda, K.; Machida, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3692-3697. (c) Minakawa, N.; Kaga, D.; Kato, Y.; Endo, K.; Tanaka, M.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2182-2189. (d) Yoshimura, Y.; Kuze, T.; Ueno, M.; Komiya, F.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Kano, F.; Yamada, K.; Asami, K.; Kanekoa, N.; Takahataa, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 591-594.
- 203) (a) Tiwari, K. N.; Messini, L.; Montgomery, J. A.; Secrist III, J. A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1895-1906. (b) Wirsching, J.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Balzarinic, J.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1049-1051. (c) Wirsching, J.; Voss, J.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1339-1341. (d) Secrist III, J. A.; Parker, W. B.; Tiwari, K. N.; Messini, L.; Shaddix, S. C.; Rose, L. M.; Bennett, L., Jr.; Montgomery, J. A. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 675-686. (e) Leydier, C.; Bellon, L.; Barascut, J.-L.; Deydier, J.; Maury, G.; Pelicano, H.; El Alaoui, M. A.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, *13*, 2035-2050.
- 204) (a) Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Cappellacci, L.; Waud, W. R.; Parker, W. B.; Montgomery, J. A.; Secrist III, J. A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, *19*, 2005-2017. (b) Secrist III, J. A.; Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Messini, L.; Riordan, J. M.; Montgomery, J. A. *J.*

-
- Med. Chem.* **1998**, *41*, 3865-3871. (c) Yoshimura, Y.; Kitano, K.; Watanabe, M.; Satoh, H.; Sakata, S.; Miura, S.; Ashida, N.; Machida, H.; Matsuda, A. *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1103-1106.
- 205) Miller, J. A.; Pugh, A. W.; Ullah, G. M.; Gutteridge, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10099-10105.
- 206) (a) Wirsching, J.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Giesler, A.; Kopf, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1077-1087. (b) Birk, C.; Voss, J.; Wirsching, J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 239-247.
- 207) Chapdelaine, D., stage postdoctoral, travaux non publiés.
- 208) Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987-4006.
- 209) Brennan, N. K.; Guo, X.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 732-734.
- 210) Une stratégie semblable avait été employée par Michel Prévost pour la synthèse de nucléosides en série L. Voir la référence #54.
- 211) Wirsching, J.; Voss, J.; Giesler, A.; Kopf, J.; Adiwidjaja, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1867-1897.
- 212) Framsky, G.; Gdaniec, Z.; Gdaniec, M.; Boryski, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10123-10129 et références incluses.
- 213) Pour des exemples récents, voir: (a) Koszytkowska-Stawińska, M.; Kołaczowska, E.; Adamkiewicz, E.; De Clercq, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10587-10595. (b) Ji, Q.; Li, J.; Huang, F.; Han, J.; Meng, J. *Synlett* **2006**, 1301-1305.
- 214) Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1294-1298.
- 215) Li, N.-S.; Piccirilli, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4018-4020.
- 216) (a) Wang, Z.; Prudhomme, D. R.; Buck, J. R.; Park, M.; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5969-5985. (b) Dong, S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1580-1596. (c) Takahashi, M.; Daidouji, S.; Shiro, M.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4313-4324.
- 217) Paquette, L. A.; Kahane, A. L.; Seekamp, C. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5555-5562.

-
- 218) (a) Timar, Z.; Kovacs, L.; Kovacs, G.; Schmel, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 19-26. (b) Robins, M. J.; Zou, R.; Guo, Z.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9207-9212. (c) Jenny, T. F.; Benner, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6619-6620. (d) Jenny, T. F.; Previsani, N.; Benner, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7029-7032. (e) Geen, G. R.; Grinter, T. J.; Kincey, P. M.; Jarvest, R. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6903-6914. (f) Zou, R.; Robins, M. J. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1436-1437.
- 219) Zhong, M.; Nowak, I.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4601-4603.
- 220) Une stratégie exploitant des conditions réactionnelles similaires avait déjà été employée afin de maximiser les produits de couplage N9: Voir la référence 186.
- 221) Exemple de couplage avec l'adénine benzoylée (non-silylée) sur un thioglycoside: Hanessian, S.; Sato, K.; Liak, T. J.; Danh, N.; Dixit, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6114-6115.
- 222) (a) Kessabi, J.; Beaudegnies, R.; Jung, P. M. J.; Martin, B.; Montel, F.; Wendeborn, S. *Synthesis* **2008**, 655-659. (b) Kessabi, J.; Beaudegnies, R.; Jung, P. M. J.; Martin, B.; Montel, F.; Wendeborn, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5629-5632.
- 223) Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3643-3645.
- 224) Arsequell, G.; Valencia, G. *Tet. Asym.* **1999**, *10*, 3045-3094 et références incluses.
- 225) Pour une revue sur des études spectroscopiques RMN de purines, voir: Marek, R.; Sklenář, V. *Ann. Rep. NMR Spectr.* **2005**, *54*, 201-242.
- 226) L'emploi de cette technique RMN est très courante pour la détermination de la régiochimie de purines substituées. Pour des exemples, voir: (a) référence #216. (b) Mochizuki, T.; Kondo, Y.; Abe, H.; Tovey, S. C.; Dedos, S. G.; Taylor, C. W.; Paul, M.; Potter, B. V. L.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5750-5758.
- 227) (a) Voir la référence #212. (b) Chenon, M.-T.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M.; Panzica, R. P.; Townsend, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4627-4636.

-
- 228) (a) Voir les références #214 et 216. (b) Lee, J. A.; Kim, H. O.; Tosh, D. K.; Moon, H. R.; Kim, S.; Jeong, L. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5081-5083. (c) Paquette, L. A.; Dong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5655-5664.
- 229) Wirsching, J.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1625-1645.
- 230) Une voie réactionnelle de type S_N1 conduirait à un rapport identique d'un mélange de nucléosides α et β à partir de l'un ou l'autre des thioaminals *syn* et *anti*, ce qui n'est pas observé.
- 231) Si la stéréochimie en C1' n'était pas maintenue complètement, la cyclisation de l'un ou l'autre des thioaminals *syn* et *anti* d'une même série conduirait à un mélange anomérique des 4'-thionucléosides correspondants, ce qui n'est pas observé.
- 232) Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2^e Ed.; Wiley: New York, 1986.
- 233) Köster, R.; Grassberger, M. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *719*, 169-186.
- 234) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- 235) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 236) a) Pour un exemple de son utilisation, voir: Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3057-3060. b) Pour sa préparation, voir: Harwood, I. M.; Loftus, G. C.; Oxford, A.; Thomson, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 649-657.
- 237) Pour la benzylation, voir: a) Grisenti, P.; Ferraboschi, P.; Manzocchi, A.; Santaniello, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3827-3834. Pour l'oxydation, voir: b) Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. L.; Comins, D. L.; Fleming, M. P.; Henning, R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; Roland, D. M.; Shimizu, K.; Tomioka, K.; Walkup, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5015-5024. c) Akeboshi, T.; Ohtsuka, Y.; Ishihara, T.; Sugai, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 624-637.

-
- 238) Pour la silylation, voir: a) réf. 237a. Pour l'oxydation, voir: b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359 et références incluses.
- 239) Soucy, F.; Grenier, L.; Behnke, B. N.; Destree, A. T.; McCormack, T. A.; Adams, J.; Plamondon, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9967-9976.
- 240) Shadakshari, U.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4599-4602.
- 241) a) Ryu, I.; Muraoka, H.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6396-6403. b) Torii, S.; Inokuchi, T.; Asanuma, G.; Sayo, N. *Chem. Lett.* **1980**, 867-868.
- 242) Lotz, B. T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 618-625.
- 243) van der Klein, P. A. M.; de Nooy, A. E. J.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Synthesis* **1991**, 347-349.
- 244) Barker, R.; Fletcher, H. G., Jr. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4605-4609.
- 245) Kawana, M.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1492-1504.
- 246) Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A.; Montgomery, J. A. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, *13*, 1819-1828.
- 247) Payette, D. R.; Just, G. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 269-282.
- 248) Matteson, D. S.; Peterson, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116-5121.
- 249) Satoh, H.; Yoshimura, Y.; Miura, S.; Machida, H.; Matsuda, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 989-992.
- 250) Shen, T. Y.; Lewis, H. M.; Ruyle, W. V. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 835-838.