

Université de Montréal

**Synthèse stéréosélective de centres tertiaires et
quaternaires par voie radicalaire et leur application à la synthèse
d'analogues de nucléosides et de polypropionate**

par

Guillaume Tambutet

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor* (Ph.D.) en chimie

Université de Montréal, Avril 2017

© Guillaume Tambutet, 2017

Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**Synthèse stéréosélective de centres tertiaires et
quaternaires par voie radicalaire et leur application à la synthèse
d'analogues de nucléosides et de polypropionate**

Présenté par :

Guillaume Tambutet

Résumé

Cet ouvrage explore la synthèse par voie radicalaire de centres stéréogéniques tertiaires et quaternaires par contrôle par le substrat, mais également leur incorporation dans des molécules à intérêt thérapeutique.

La première partie de ce manuscrit vise à rapporter la découverte d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides (ANs) ciblant la réplication cellulaire de tumeurs solides. L'objectif était de prendre en compte les différentes limitations et résistances associées aux traitements actuellement utilisés en clinique (e.g., Gemcitabine) afin de développer une nouvelle génération d'ANs capable de les outrepasser. Nous avons développé une nouvelle famille d'ANs qui possèdent un centre quaternaire carboné leur conférant des propriétés intrinsèques dont nous souhaitons tirer avantage.

Une voie de synthèse efficace sur échelle multigramme (e.g., 15 étapes, 29% rendement global) utilisant la chimie radicalaire développée dans le laboratoire a permis de synthétiser les différents ANs. Le centre quaternaire a quant à lui été synthétisé dans un rendement de 89% avec un excellent ratio (>20 : 1). Une étude SAR a permis la synthèse d'une librairie de plus de 60 ANs en incorporant différentes bases azotées, des phosphoramidates en position C3' et/ou C5', mais également des lipoates sur l'amine de la base azotée. Les ANs synthétisés ont été testés biologiquement contre différentes lignées cellulaires issues de tumeurs solides. Grâce à une collaboration avec le laboratoire de la Pr. Mona Nemer à l'Université d'Ottawa, l'efficacité de ces nouveaux ANs a d'abord été validée *in vitro* puis *in vivo*. Parmi eux, plusieurs composés ont montré des activités biologiques très intéressantes en inhibant plus de 90% de la prolifération cellulaire sur ces lignées résistantes aux traitements actuels. Dans le but

de découvrir le mécanisme d'action de cette nouvelle famille d'ANs, des sondes de photoaffinité ont été synthétisées afin d'identifier la cible biologique.

La deuxième partie de cette thèse porte sur la synthèse d'unités polypropionate par voie radicalaire. Précédemment dans notre laboratoire, une méthode radicalaire très efficace a été développée afin d'obtenir tous les motifs polypropionate avec de grandes sélectivités grâce à un choix judicieux d'acide de Lewis lors des étapes clés que sont l'aldolisation de Mukaiyama et le transfert d'hydrure effectué par Bu_3SnH . Cependant, malgré les avancées récentes dans le domaine des réactions diastéréosélectives et énantiosélectives impliquant la chimie des radicaux libres, la nécessité d'utiliser des réactifs toxiques d'étain reste une limitation majeure. L'objectif de cette seconde partie de thèse est de trouver un substitut à l'étain pour la synthèse de polypropionate tout en gardant des rendements et sélectivités similaires. Curran et Malacria ont grandement participé à l'émergence des carbènes N-hétérocycliques (NHC) boranes comme agents de transfert d'hydrogène dans des réactions de radicaux libres. Dans la littérature, il n'y a aucun précédent pour la création de centres stéréogéniques en utilisant une approche radicale faisant usage des NHC-boranes. La méthodologie développée au cours de cette seconde partie de thèse est la première application des NHC-boranes pour effectuer un transfert d'hydrogène radicalaire diastéréosélectif. Nous avons appliqué celle-ci pour la synthèse de polypropionate où nous avons démontré que l'utilisation d'acide de Lewis doux peut étendre la portée des NHC-boranes dans des réactions de transfert radicalaire d'hydrogène, fournissant d'excellentes sélectivités pour le motif 2,3-*syn*. La réduction radicalaire diastéréosélective conduisant à l'isomère 2,3-*anti* peut être obtenue en combinant l'efficacité des NHC-boranes comme propagateur de chaîne avec celle des dérivés de thiol pour effectuer un transfert d'hydrogène efficace (catalyse d'inversion de polarité).

Mots clés : Aldolisation de Mukaiyama, Centre quaternaire, Cancer, NHC-borane, Nucléoside, Photoaffinité, Pancréas, Radicaux, Réduction radicalaire, Stratégie prodrogue

Abstract

One of the interests of our laboratory is the synthesis of tertiary and quaternary stereogenic centers using diastereoselective radical transfers on acyclic substrates. Another interest is the biological applications of molecules possessing tertiary and quaternary centers.

The first part of this thesis aims to discover new antiproliferative agents within the family of nucleoside analogues. Currently used chemotherapy drugs, for example Gemcitabine, AraC or 5-FU, suffer from many limitations, such as poor bioavailability and toxicity. The objective of this thesis is to develop new drugs that address the limitations that plague the standard treatments for pancreatic cancer. The molecules we conceptualized bear an all-carbon quaternary center that may give them specific biological properties. An efficient synthetic route on a multi gram scale (e.g., 15 steps, 29% overall yield) using the radical chemistry developed in our laboratory made it possible to synthesize different nucleoside analogues. In a SAR study, a library of more than 60 nucleoside analogues was synthesized by incorporating different nucleobases, phosphoramidates in the C3' and / or C5' position and lipoates. The *in vitro* and *in vivo* efficacy of these new nucleoside analogues was examined in Pr. Mona Nemer's laboratory at the University of Ottawa. The novel analogues were tested against different cell lines derived from solid tumors. Among them, several compounds showed μM IC_{50} values, as well as over 90% inhibition of cell proliferation. In order to discover the mechanism of action of this new family of nucleoside analogues, photoaffinity probes were synthesized.

The second part of this thesis focuses on the synthesis of polypropionate using a radical based approach. A very effective method was previously developed by our laboratory to obtain all polypropionate configurations in high selectivity by varying the choice of Lewis acid at the key Mukaiyama aldolisation and hydride transfer steps. Despite recent advances in diastereoselective and enantioselective free radical-based processes, their usefulness and practicability continue to be plagued by the necessity of tin reagents, such as Bu_3SnH , to achieve an effective hydrogen transfer. The aim of the second part of this thesis was to remove tin from the synthesis of polypropionates while maintaining high yields and selectivities. No precedent exists for the creation of stereogenic centers using a radical based approach with NHC-boranes. Due to our interest in the synthesis of polypropionate and the desire to form these motifs in the absence of tin, we investigated if NHC-boranes could be used as effective hydrogen transfer reagents at low reaction temperatures in the presence of a Lewis acid. It was demonstrated that the use of mild Lewis acids can expand the scope of NHC-boranes in hydrogen transfer radical reductions providing excellent 2,3-*syn* selectivity. A diastereoselective radical-based reduction, leading to the 2,3-*anti* isomer, can be achieved by combining the efficacy of NHC-boranes as a chain propagator with that of thiol derivatives. A new synthetic method for stereoselective radical reductions without the use of tin hydride has thus been developed.

Key words : Cancer, Mukaiyama aldol, NHC-borane, Nucleoside, Pancreas, Photoaffinity labeling, Prodrug strategy, Quaternary center, Radical reduction

Table des Matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des Matières	v
Liste des Figures	xi
Liste des Schémas	xiv
Liste des Tableaux	xviii
Liste des Abréviations.....	xx
Remerciements	xxiv

Partie I Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires: Application pour la synthèse d'analogues de nucléosides ciblant les tumeurs solides 1

Chapitre 1. Introduction 1

1.1	Mise en contexte	1
1.2	Généralités sur les nucléotides et nucléosides	6
1.2.1	Généralités structurales	6
1.2.2	Généralités stéréochimiques	7
1.3	Analogues de nucléosides	8
1.3.1	Les analogues de nucléosides et le cancer	9
1.3.1.1	Généralités sur le cancer	9
1.3.1.2	Développement de la cellule cancéreuse	10
1.3.1.3	Analogues de nucléosides possédant une activité antitumorale.....	11
1.3.1.4	La Gemcitabine : un nucléoside critique dans le traitement du cancer.....	14
1.3.1.5	Mécanisme d'action	15
1.3.1.6	Mécanismes de résistance	18
1.3.1.7	Stratégies visant l'amélioration du temps de demi-vie de la Gemcitabine .	20
1.3.2	Les analogues de nucléosides et les virus	23

1.3.2.1	Le cas du <i>L</i> -3TC.....	24
1.3.2.2	Les analogues de nucléosides en tant qu'antiviraux	26
1.3.3	Importance de la substitution du fluor	27
1.4	Synthèse d'analogues de nucléosides	31
1.4.1	Méthodes de <i>N</i> -glycosylation	31
1.4.1.1	<i>N</i> -glycosylation : Voie cyclique.....	31
1.4.1.2	<i>N</i> -glycosylation : Voie acyclique.....	34
Chapitre 2. Aldolisation de Mukaiyama et synthèse de centres quaternaires hautement fonctionnalisés sur des substrats acycliques37		
2.1	Introduction.....	37
2.2	Aldolisation de Mukaiyama	38
2.2.1	Introduction.....	38
2.2.2	Mécanisme, états de transition et sélectivité.....	39
2.2.2.1	Mécanismes proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama	39
2.2.2.2	États de transition et sélectivités	41
2.2.3	Additions d'énolates silylés sur des aldéhydes chiraux	43
2.2.4	Addition nucléophile sur des α -alkoxyaldéhydes	44
2.3	Synthèse de centres quaternaires sur des substrats acycliques pour la formation d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués	47
2.3.1	Alkylations	48
2.3.2	Aldolisation.....	48
2.3.3	Réarrangements.....	51
2.4	Synthèse de centres quaternaires par allylation radicalaire	52
2.4.1	Introduction.....	52
2.4.2	Les premiers exemples.....	53
2.4.3	Stratégie générale impliquant une aldolisation de Mukaiyama suivi d'une allylation radicalaire.....	54
2.4.3.1	Allylation intermoléculaire	54
2.4.3.2	Allylation intramoléculaire	56

Chapitre 3. Synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides difluorés, portant un centre quaternaire en C3' 61

3.1	Mise en contexte et objectifs de recherche	61
3.2	Nouvelle famille d'analogues de nucléosides.....	64
3.2.1	Biais conformationnel et hypothèse.....	64
3.2.2	Avantage du centre quaternaire par rapport à la RNR.....	69
3.2.3	Nucléoside double face	70
3.3	Première voie de synthèse donnant accès à la nouvelle famille d'ANs.....	72
3.3.1	Description de la première voie	72
3.3.2	Synthèse des premiers ANs	73
3.3.2.1	Introduction de bases nucléiques de type pyrimidine	73
3.3.3	Variation des bases azotées, introduction de purines.....	76
3.4	Voie de synthèse radicalaire non différenciée pour l'accès à la 2 ^e génération d'ANs.....	80
3.4.1	Rétrosynthèse	80
3.4.2	Synthèse de l'énolate silylé 3.27	81
3.4.3	Aldolisation de Mukaiyama	84
3.4.4	Transfert radicalaire intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire	90
3.4.5	Complétion de la voie de synthèse radicalaire.....	94
3.4.6	Cristallisation sélective de l'anomère bêta.....	98
3.5	Stratégie acyclique pour obtenir sélectivement l'anomère bêta.....	101
3.6	Stratégie cyclique pour obtenir sélectivement l'anomère bêta	105
3.6.1	Étude ayant abouti au développement d'une voie de synthèse différenciée	105
3.6.2	Synthèse de la voie différenciée C5'-OTr-C3'-OBz	107
3.6.3	Étude de la réaction de <i>N</i> -glycosylation sur le composé 3.78a,b	109
3.6.4	Synthèse de la voie différenciée C5'-OTr-C3'-OCbz	111
3.6.5	Étude de la réaction de <i>N</i> -glycosylation sur le composé 3.86a,b	112
3.6.5.1	Couplage de la base silylée sur un iodure anomérique	112

3.6.5.2	Couplage de la base silylée sur le mélange d'iodure <i>alpha</i> enrichi	117
3.7	Conclusion et perspectives.....	123
Chapitre 4.	Synthèse de la 3^e génération d'analogues de nucléosides et étude de leurs propriétés anticancéreuses.....	124
4.1	Introduction.....	124
4.2	Relation structure-activité (3 ^e génération d'ANs).....	128
4.2.1	Synthèse des prodrogues de type phosphoramidates	128
4.2.2	Synthèse d'ANs incorporant des lipoates	136
4.2.2.1	Synthèse d'ANs incorporant des lipoates de 1 ^{re} génération.....	136
4.2.2.2	Synthèse d'ANs incorporant des lipoates de 2 ^e génération	143
4.2.3	Synthèse d'ANs en incorporant un lipoate et un phosphoramidate	152
4.2.4	Conclusion et perspectives.....	153
4.3	Résultats biologiques préliminaires	155
4.4	Synthèse de sonde photoaffinité (étude pharmacodynamique)	158
4.4.1	Principe du marquage par photoaffinité.....	158
4.4.2	Approche benzophénone.....	160
4.4.3	Approche azoture	164
4.4.3.1	Fonctionnalisation de la partie lipoate en intégrant un azoture et un alcyne	164
4.4.3.2	Fonctionnalisation de la partie lipoate en intégrant un diazoture	168
4.4.4	Conclusion et perspective	172
Partie II	Transfert radicalaire diastéréosélectif utilisant des NHC-boranes :	
	Application pour la synthèse de polypropionate.....	174
Chapitre 5.	Introduction : Polypropionate et NHC-boranes.....	175
5.1	Mise en contexte	175

5.2	Réduction radicalaire stéréosélective.....	176
5.2.1	<i>Stéréosélection acyclique</i>	177
5.2.2	<i>Effet exocyclique</i>	178
5.2.3	<i>Effet endocyclique</i>	180
5.2.4	Conclusion et perspectives.....	181
5.3	Structure et propriétés électroniques des NHC-boranes.....	183
5.4	Synthèse et réactivité des NHC-boranes en chimie radicalaire.....	186
5.4.1	Synthèse des NHC-boranes.....	186
5.4.2	Réactions ioniques utilisant des NHC-boranes.....	187
5.4.3	Réactions organométalliques utilisant des NHC-boranes.....	190
5.4.4	Réactions radicalaires utilisant des NHC-boranes.....	191
5.4.4.1	Catalyse d'inversion de polarité.....	194
5.5	Conclusion et perspectives.....	196
Chapitre 6. Réaction radicalaire diastéréosélective de transfert d'hydrogène en utilisant des NHC-boranes.....		198
6.1	Études préliminaires.....	198
6.2	Transfert radicalaire diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour l'accès au motif 2,3- <i>syn</i>	202
6.2.1	Mise au point de la méthode de réduction radicalaire grâce aux NHC-boranes.....	202
6.2.2	Diversification de la méthode de réduction radicalaire utilisant les NHC-boranes.....	205
6.2.2.1	Synthèse des précurseurs radicalaires 6.6 et 6.7	206
6.2.2.2	Réduction radicalaire des précurseurs 6.2 , 6.6 , 6.7 et 6.9 pour l'accès aux motifs 2,3- <i>syn</i>	207
6.3	Transfert radicalaire diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour l'accès au motif 2,3- <i>anti</i>	211
6.4	Séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire.....	224
6.5	Conclusion et perspectives.....	226

Références	230
Partie expérimentale	i
Annexe A : Contribution à l'avancement des connaissances.....	iv
Annexe B : Partie expérimentale et caractérisation	viii
Procédures générales	ix
Section expérimentale du chapitre 3	xiii
Section expérimentale du chapitre 4	lvii
Section expérimentale des chapitres 5 et 6.....	cxii
Références : Partie expérimentale	cxviii

Liste des Figures

Figure 1.1	Nouvelle famille d'ANs et ses avantages par rapport à un nucléoside naturel	2
Figure 1.2	Notre stratégie afin d'outrepasser les résistances associées à la Gemcitabine	3
Figure 1.3	Appariement des bases de l'ADN	6
Figure 1.4	Appariement des bases de l'ARN.....	7
Figure 1.5	Stéréochimie des nucléosides naturels et non-naturels.....	8
Figure 1.6	Probabilité d'être atteint d'un cancer au cours de sa vie, Canada, 2010.....	9
Figure 1.7	Pourcentage de décès dus au cancer et à d'autres causes au Canada, 2011	10
Figure 1.8	Analogues de nucléosides possédant des propriétés antitumorales	12
Figure 1.9	Mécanisme d'action de la Gemcitabine	15
Figure 1.10	Mécanisme de la RNR	16
Figure 1.11	La Gemcitabine et ses mécanismes de résistance	18
Figure 1.12	Structure et fonctions de la H-Gemcitabine.....	21
Figure 1.13	Prodrogues lipophiliques de la Gemcitabine	22
Figure 1.14	Analogue ProTide de la Gemcitabine.....	22
Figure 1.15	Structure du Zidovudine	24
Figure 1.16	Structure du L-3TC.....	25
Figure 1.17	Analogues de nucléosides possédant des propriétés antivirales	26
Figure 1.18	Représentation des interactions entre la dCK et la Gemcitabine.....	28
Figure 1.19	Le fluor améliore la lipophilicité ainsi que la biodisponibilité.....	30
Figure 2.1	État de transition lors du transfert intramoléculaire : Stéréosélection acyclique	59
Figure 3.1	Impact du centre quaternaire sur un AN.....	61
Figure 3.2	Les différentes générations d'analogues de nucléosides développées dans le laboratoire	63
Figure 3.3	Conformations Nord et Sud du cycle furanoside naturel.....	65
Figure 3.4	Biais conformationnel et flexibilité des nucléosides	67
Figure 3.5	Comparaison des conformères Nord et Sud pour le nucléoside 3.4	68
Figure 3.6	Diffraction des rayons X du composé 3.4	69
Figure 3.7	Nucléoside double face.....	71

Figure 3.8	Exemples d'analogues carba ou d'hétéroatome dans le cycle furanoside ..	71
Figure 3.9	Premiers ANs de type pyrimidine synthétisés (2 ^e génération).....	76
Figure 3.10	Analogues de nucléosides de type purine	79
Figure 3.11	α -Alkoxy aldéhydes pris en compte pour l'accès aux ANs.....	85
Figure 3.12	Énergies de Gibbs relatives (kcal/mol) des états fondamentaux des iodures alpha et bêta (3.86a,b)	117
Figure 3.13	États de transition possibles pour l'addition d'une base silylée en présence de TMSOTf sur un halogène anomérique.....	121
Figure 3.14	États de transition possibles pour l'addition d'une base silylée en présence d'AgBF ₄ sur un halogène anomérique	122
Figure 4.1	3 ^e génération d'ANs, stratégie prodrogue afin d'éviter certaines résistances associées aux ANs.....	125
Figure 4.2	Analogue de l'acide lipoïque	126
Figure 4.3	La 3 ^e génération d'ANs et la stratégie double inhibition menant à l'apoptose	126
Figure 4.4	1 ^{re} et 2 ^e génération de lipoates	128
Figure 4.5	Stratégie prodrogue pour la relation structure activité (3 ^e génération)	129
Figure 4.6	ANs sous forme de prodrogue monophosphate dans la série pyrimidine.	134
Figure 4.7	ANs sous forme de prodrogue monophosphate dans la série purine	135
Figure 4.8	Mécanisme général de l'acide lipoïque et le rôle probable de la CPI-613	137
Figure 4.9	Étude SAR et activités biologiques des différents ANs portant un lipoate (GI mesurées à 20 μ M et 50 μ M dans différentes lignées cellulaires).....	142
Figure 4.10	Deuxième génération de lipoates.....	144
Figure 4.11	Courbes dose réponse (Pancréas, Foie)	150
Figure 4.12	Étude de la relation structure activité ayant mené à la découverte de 4.56	154
Figure 4.13	Étude de l'impact de l'inhibition des transporteurs hENT1 dans les cellules du pancréas (Capan2).....	157
Figure 4.14	Fonctionnalités de la sonde de photoaffinité.....	159
Figure 4.15	Fonctionnement de la sonde de photoaffinité	159
Figure 4.16	Stratégie visant à modifier la partie lipoate en intégrant un azoture et un alcynes	165
Figure 5.1	État de transition proposé pour la stéréosélection acyclique	178
Figure 5.2	Structure de l'ester méthylique de la Zincophorine	182

Figure 5.3	Le premier NHC stable isolé (5.13) et sa structure électronique à l'état fondamental (5.14).....	183
Figure 5.4	Structure d'un NHC-borane.....	183
Figure 5.5	BDE calculées de différents donneurs d'hydrogène.....	185
Figure 5.6	Interaction entre l'orbitale p vacante du ligand NHC et du radical boryle	185
Figure 5.7	Constantes de vitesse des NHC-boranes parmi les autres donneurs d'hydrogène.....	186
Figure 6.1	Constantes de vitesse des principaux réactifs donneurs d'hydrogène.....	199
Figure 6.2	Produits secondaires analysés par LC/MS lors de l'utilisation de Me ₃ Al .	202
Figure 6.3	Effet endocyclique et stéréosélection acyclique lors du transfert d'hydrogène.....	204
Figure 6.4	Précurseurs radicalaires étudiés.....	206
Figure 6.5	États de transition compétitionnant probablement lors de l'utilisation d'un borinate avec un acide de Lewis bidentate.....	214
Figure 6.6	Structure des NHC-boranes et des thiols utilisés lors de la catalyse d'inversion de polarité.....	223
Figure 6.7	Structure de la Salinomycine.....	229

Liste des Schémas

Schéma 1.1	Synthèse diastéréosélective de motifs propionate sans hydrure d'étain.....	5
Schéma 1.2	Mécanisme d'action général du 5-FU	13
Schéma 1.3	Réaction de biotransformation bloquée par un atome de fluor	29
Schéma 1.4	Méthode de N-Glycosylation par assistance anchimérique	32
Schéma 1.5	Méthode de N-Glycosylation par déplacement d'une paire d'ions	33
Schéma 1.6	N-Glycosylation intramoléculaire.....	33
Schéma 1.7	Cyclisation intramoléculaire d'aminals	34
Schéma 1.8	Approche acyclique stéréosélective pour l'accès à des nucléosides et thionucléosides.....	35
Schéma 2.1	Stratégie de synthèse pour l'accès à notre nouvelle famille d'ANs.....	37
Schéma 2.2	Première réaction d'aldolisation de Mukaiyama	38
Schéma 2.3	Mécanismes proposés pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama	40
Schéma 2.4	États de transition proposés par Heathcock et al.....	42
Schéma 2.5	États de transition suggérés pour l'induction asymétrique-1,2.....	44
Schéma 2.6	États de transition proposés pour l'addition nucléophile sur un α -alkoxyaldéhyde	45
Schéma 2.7	États de transition proposés par Evans.....	46
Schéma 2.8	Synthèse d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués hautement fonctionnalisables	47
Schéma 2.9	Alkylation diastéréosélective de Fráter.....	48
Schéma 2.10	Méthode générale pour la synthèse de centres quaternaires en utilisant une réaction d'aldolisation.....	49
Schéma 2.11	Aldolisation à partir de thioglycolates de Gleason	49
Schéma 2.12	Synthèse stéréosélective de deux centres stéréogéniques en un seul pot...	50
Schéma 2.13	Aldolisation directe en utilisant l'organocatalyse.....	51
Schéma 2.14	Premier réarrangement asymétrique d'acyl-Claisen pour la formation de centres quaternaires.....	52
Schéma 2.15	Premier exemple d'allylation radicalaire pour la formation stéréosélective de centres quaternaires.....	53
Schéma 2.16	Renversement des sélectivités par la complexation d'acide de Lewis	54
Schéma 2.17	Séquence aldolisation de Mukaiyama-transfert radicalaire intermoléculaire	55

Schéma 2.18	Stratégie générale du transfert intramoléculaire pour l'accès au produit 2,3-syn.....	57
Schéma 2.19	Mécanisme détaillé du transfert intramoléculaire.....	58
Schéma 3.1	Mécanisme de la RNR et avantage du centre quaternaire.....	70
Schéma 3.2	Première voie de synthèse pour l'accès à des ANs possédant un centre quaternaire.....	72
Schéma 3.3	Couplage de la 2,6-dichloropurine pour l'accès aux ANs 3.17 et 3.18	77
Schéma 3.4	Accès à des analogues de l'adénine.....	77
Schéma 3.5	Synthèse d'un analogue de l'adénine	78
Schéma 3.6	Rétrosynthèse pour l'accès aux ANs par voie radicalaire.....	81
Schéma 3.7	Chimie des énolates, O-alkylation et C-alkylation	82
Schéma 3.8	Formation et dissociation des agrégats lors de la formation d'énolate de lithium.....	83
Schéma 3.9	Mélange de produits obtenu à l'issue de l'aldolisation de Mukaiyama.....	87
Schéma 3.10	États de transition proposés expliquant les sélectivités de l'aldolisation de Mukaiyama	88
Schéma 3.11	Aldolisation de Mukaiyama sur grande échelle.....	90
Schéma 3.12	Transfert intramoléculaire de vinyle.....	94
Schéma 3.13	Synthèse du centre quaternaire 3.24 à partir de 3.26	95
Schéma 3.14	Synthèse de l'intermédiaire 3.49	95
Schéma 3.15	Clivage oxydatif de l'acétonide 3.49	96
Schéma 3.16	Synthèse de l'intermédiaire triol 3.10	96
Schéma 3.17	Accès au lactol 3.12a,b	97
Schéma 3.18	Couplage de la base azotée pyrimidine (cytosine).....	98
Schéma 3.19	Comparaison des voies de synthèse pour l'accès aux ANs de 2 ^e génération	100
Schéma 3.20	Exemple de synthèse sélective de nucléoside bêta par voie acyclique (Série monofluorée).....	102
Schéma 3.21	Stratégie de synthèse mise en place pour l'obtention de l'anomère bêta en série acyclique difluorée	103
Schéma 3.22	Étude DFT de l'assistance anchimérique C3'/C5' expliquant le mélange alpha : bêta (1 : 1)	106
Schéma 3.23	Stratégie cyclique pour l'obtention de l'anomère bêta.....	107
Schéma 3.24	Voie de synthèse différenciée C5'-OTr-C3'-OBz.....	108

Schéma 3.25	Synthèse sélective de l'anomère bêta de la Gemcitabine par Pharmaessentia	109
Schéma 3.26	Voie de synthèse différenciée C5'-OTr-C3'-OCbz.....	112
Schéma 3.27	Réaction de glycosylation suggérant un mécanisme de type S _N 2.....	114
Schéma 3.28	États de transition possibles en vue d'obtenir l'anomère bêta lors de la réaction de N-glycosylation en série C2' difluorée	120
Schéma 4.1	Synthèse du phosphoramidate diastéromériquement pur 4.3.....	130
Schéma 4.2	Métabolisme d'un pronucléotide.....	131
Schéma 4.3	Synthèse du C3' monophosphate	136
Schéma 4.4	Synthèse de la première génération d'analogues de lipoates.....	141
Schéma 4.5	Nucléoside double face, première évidence de l'activité biologique de l'anomère α	143
Schéma 4.6	Métabolisme de la β -oxydation de l'acide lipoïque.....	144
Schéma 4.7	Synthèse des lipoates 4.31-4.35	145
Schéma 4.8	Synthèse des lipoates 4.36-4.39 (Philippe Mochirian, Louis Leblanc)	146
Schéma 4.9	Synthèse d'ANs comportant un phosphoramidate et un lipoate.....	153
Schéma 4.10	Les principaux groupes fonctionnels de photoaffinité et leurs intermédiaires réactifs.....	160
Schéma 4.11	Mécanisme de photoactivation d'une benzophénone et détection du site actif grâce à l'azoture fluor 545	161
Schéma 4.12	Synthèse du précurseur photoactivateur g	162
Schéma 4.13	Mécanismes possibles pour le couplage d'un nitrène aromatique avec des cibles biologiques.....	166
Schéma 4.14	Approche pour la synthèse du lipoate 4.66	167
Schéma 4.15	Approche pour la synthèse du composé 4.68	167
Schéma 4.16	Stratégie visant à modifier la partie lipoate en intégrant un diazoture.....	169
Schéma 4.17	Synthèse du précurseur diazoture 4.75	170
Schéma 4.18	Synthèse du lipoate diazoture 4.73 après couplage avec le diazoture 4.75	171
Schéma 4.19	Synthèse de la sonde photoaffinité 4.84	172
Schéma 5.1	Méthode de synthèse de polypropionate développée par le laboratoire	176
Schéma 5.2	Transfert stéréosélectif d'hydrogène : Stéréosélection acyclique ^{146a}	177
Schéma 5.3	Synthèse et amélioration du ratio en faveur du produit 2,3-anti : Effet exocyclique	180

Schéma 5.4	Synthèse du produit 2,3-syn : Effet endocyclique	181
Schéma 5.5	Méthode générale pour l'accès aux NHC-boranes 5.19 et 5.16	187
Schéma 5.6	Réactions des NHC-boranes avec des acides forts	188
Schéma 5.7	Substitution nucléophile sur un NHC-borane et réaction de cycloaddition [3+2].....	188
Schéma 5.8	Réduction de cétones et d'aldéhydes par des NHC-boranes	189
Schéma 5.9	Hydroboration d'un alcène en présence de NHC-borane	190
Schéma 5.10	Réduction d'un halogénure d'aryle en présence de NHC-borane.....	191
Schéma 5.11	Réduction de xanthate secondaire avec un NHC-borane.....	191
Schéma 5.12	Mécanisme de réduction radicalaire de xanthates secondaires en présence de NHC-borane	192
Schéma 5.13	Réaction d'hydroxyméthylation impliquant un NHC-borane	193
Schéma 5.14	Décyanation réductrice de malononitriles médiée par un NHC-Borane... 193	
Schéma 5.15	Réduction d'halogénure portant un groupement électroattracteur à proximité	194
Schéma 5.16	Étapes de propagation pour un radical alkyle R· en présence d'un catalyseur d'inversion de polarité	196
Schéma 6.1	Synthèse des précurseurs radicalaires 5.4 et 6.2	199
Schéma 6.2	Synthèse du précurseur radicalaire 6.6	207
Schéma 6.3	Synthèse du précurseur radicalaire 6.7	207
Schéma 6.4	Mécanisme réactionnel possible pour la formation du produit 2,3-syn	211
Schéma 6.5	Principe de la PRC grâce aux transferts radicalaires favorisés et défavorisés	216
Schéma 6.6	Illustration de la PRC avec le substrat 5.4 et le NHC-borane 5.19	219
Schéma 6.7	Synthèse de l'unité polypropionate 2,3-anti-3,4-syn	220
Schéma 6.8	Mécanisme réactionnel possible pour la formation du produit 2,3-anti ...	221
Schéma 6.9	Approche visant à réduire la longueur de la séquence d'itération	228
Schéma 6.10	Approche convergente, réduction en alpha d'une cétone	229

Liste des Tableaux

Tableau 2.1	Synthèse de centres quaternaires 2,3-syn.....	60
Tableau 3.1	Couplages de bases azotées de type pyrimidine sur le tosylate 3.13a,b	74
Tableau 3.2	Optimisation de la formation de l'énolate	82
Tableau 3.3	Sélectivités et rendements observés lors de l'aldolisation de Mukaiyama .	85
Tableau 3.4	Mise au point du transfert intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire.....	91
Tableau 3.5	Optimisation du transfert intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire.....	93
Tableau 3.6	Cristallisation sélective de l'anomère bêta	99
Tableau 3.7	Introduction d'un dithioacétal sur un aldéhyde alpha difluoré	104
Tableau 3.8	Introduction de la base silylée sur le précurseur 3.78a,b	110
Tableau 3.9	Introduction de la base silylée sur le précurseur 3.86a,b	113
Tableau 3.10	Formation sélective de l'iodure alpha	115
Tableau 3.11	Enrichissement de l'iodure alpha à partir d'un mélange 1 : 1	116
Tableau 3.12	Introduction de la base azotée sur un iodure alpha enrichi	118
Tableau 4.1	Mise au point de la synthèse des pronucléotides 4.5 et 4.6	132
Tableau 4.2	Activité biologique de la CPI-613 ¹⁷⁴	138
Tableau 4.3	Couplage de la CPI-613 avec 3.4.....	139
Tableau 4.4	Comparaison des activités biologiques de 4.22 et de l'énantiomère R de la CPI-613 contre différentes lignées cellulaires	140
Tableau 4.5	Activités biologiques des dérivés lipoates	147
Tableau 4.6	Synthèse et activité biologique des ANs de 3 ^e génération.....	149
Tableau 4.7	Couplage de l'agent photoactivateur	163
Tableau 5.1	Réduction d'un halogénure d'alkyle ne possédant pas de groupement électroattracteur à proximité (Catalyse d'inversion de polarité).....	195
Tableau 6.1	Criblage de différents donneurs d'hydrogène pour réduire diastéréosélectivement 5.4	201
Tableau 6.2	Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du motif 2,3-syn : 3,4-anti 5.12	203
Tableau 6.3	Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du diastéréoisomère 2,3-syn : 3,4-syn 6.10.....	208

Tableau 6.4	Réduction radicalaire du substrat 6.6 en vue de l'obtention du produit 2,3-syn.....	209
Tableau 6.5	Réduction radicalaire du substrat 6.7 en vue de l'obtention du produit 2,3-syn.....	209
Tableau 6.6	Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du motif 2,3-anti : 3,4-anti 5.12.....	212
Tableau 6.7	Étude de la réduction radicalaire en présence d'un groupement protecteur silylé.....	215
Tableau 6.8	Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène en présence d'un thiol (Catalyse d'inversion de polarité).....	218
Tableau 6.9	Réduction radicalaire du substrat 6.6 en vue de l'obtention du produit 2,3-anti.....	222
Tableau 6.10	Récapitulatif du transfert d'hydrogène utilisant les NHC-boranes permettant l'accès aux quatre unités polypropionate stéréotriades.....	223
Tableau 6.11	Séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire	225

Liste des Abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) à 25 °C
Å	angström
Ac	acétyle
AcétylCoA	acétyl-coenzyme A
Ad	adamantane
Aq.	aqueux
ALA	acide lipoïque
ADN	acide désoxyribonucléique
AMPc	adénosine 3', 5'-cyclique monophosphate
AN	analogue de nucléoside
ARN	acide ribonucléique
A.L.	acide de Lewis
ATP	adénosine triphosphate
FAD	flavine adénine dinucléotide
app	apparent
Aryl	cycle aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bp	point d'ébullition
br	large (<i>broad</i>)
bs	singulet large
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/100 mL
°C	degré celcius
Calcd	calculé
Cat	catalyseur
Cbz	carboxybenzyle
CDA	cytidine désaminase
CIP	<i>contact ion-pair</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
Conc	concentré
CoA	coenzyme A
CSA	acide camphorsulfonique
CYP450	cytochrome P450
<i>D</i>	dextrogyre
<i>d</i>	doublet
dCK	désoxycytidine kinase
dCTD	désoxycytidylate désaminase
dd	doublet de doublet
dt	doublet de triplet
dFdU	2',2'-difluoro-2'-désoxyuridine
ddd	doublet de doublet de doublet

dNTP	désoxynucléoside triphosphate ou désoxynucléotide
δ	déplacement chimique
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthyl azodicarboxylate
DFT	théorie fonctionnelle de la densité (<i>density functional theory</i>)
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMI	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMP	periodinane de Dess Martin
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	diméthyl sulfoxyde
DNB	dinitrobenzène (<i>para</i> - ou <i>méta</i> -)
d.r	ratio de diastéréoisomères
É.T.	état de transition
Éq.	équation
équiv.	équivalent
EI	électrophile
ESI	ionisation par électronébulisateur
Et	éthyle
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FU	Fluorouacil
FdUR	2'-deoxy-5-fluorouridine
FdUTP	2'-deoxy-5-fluorouridine triphosphate
FUR	5-fluorouridine
FUTP	5-fluorouridine triphosphate
G	énergie de Gibbs
GBL	(<i>R</i>)-(+)- α -hydroxy- γ -butyrolactone
Gem	Gemcitabine
GemMP	Gemcitabine monophosphate
GemDP	Gemcitabine diphosphate
GemTP	Gemcitabine triphosphate
GI	<i>Growth inhibition</i>
h	heure
HAT	<i>hydrogen atom transfer</i>
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
hCNT	<i>human concentrative nucleoside transporter</i>
hENT	<i>human equilibrative nucleoside transporter</i>
HMBC	<i>heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>

HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Hz	Hertz
IC₅₀	concentration inhibitrice médiane
imid.	imidazole
<i>i</i>Pr	<i>iso</i> -propyle
ISC	<i>intersystem crossing</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
kcal	kilocalorie (1 kcal = 4.2 kJ)
L	litre
<i>L</i>	lévogyre
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LNA	analogue de nucléoside bloqué
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
m	multiplet
<i>m</i>	méta
M	concentration molaire
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
MEM	éther 2-méthoxyéthoxyméthylque
MHz	mégahertz
mL	millilitre
mmHg	millimètres de mercure
mmol	millimole
mp	point de fusion
MS	tamis moléculaire
Ms	méthyl sulfonyle
MW	masse moléculaire
N.D.	non déterminé
NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
NBMPR	nitrobenzylthioinosine
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
nm	nanomètre
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
Nu	nucléophile
OM	orbitales moléculaires
p	<i>para</i>
PDH	pyruvate déshydrogénase
Pd/C	palladium sur charbon activé
Ph	phényle
pH	potentiel hydrogène

ppm	partie par million
<i>i</i>Pr	<i>Iso</i> -propyle
PRC	<i>polarity reversal catalysis</i>
ProTide	PROdrogue + nucléoTIDE
pyr. ou py	pyridine
q	quadruplet
<i>R</i>	<i>rectus</i>
Rend.	rendement
R_f	facteur de rétention
RMN ^{13}C (^{13}C NMR)	résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN ^1H (^1H NMR)	résonance magnétique nucléaire du proton
RNR	ribonucléotide réductase
s	singulet
<i>S</i>	<i>sinister</i>
SAR	<i>structure-activity relationship</i>
Sat.	saturé
SBn	thiobenzyle
SOMO	<i>singly occupied molecular orbital</i>
SMBP	methyl-5- <i>tert</i> -butylthiophenol
SSIP	<i>solvent-separated ion-pair</i>
t	triplet
T ou Temp.	température
t.a. (ou r.t.)	température ambiante (<i>room temperature</i>)
Td	triplet de doublets
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS ou TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TMS	triméthylsilyle
UV	ultra-violet
μL	microlitre

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier le Pr. Yvan Guindon de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. En plus de m'avoir encadré pendant plus de 5 années, j'ai eu la chance de travailler sur des sujets passionnants tels que la découverte et le développement de nouveaux médicaments. Je me sens très chanceux d'avoir eu l'occasion de travailler sur un tel sujet et d'avoir pu bénéficier de votre expertise en chimie médicinale. De plus, je vous serai toujours reconnaissant de la liberté scientifique que vous m'avez laissé. Le fait d'avoir pu explorer de nombreux projets tout en ne manquant de rien dans le laboratoire est une chance inouïe pour un étudiant au doctorat.

Mon expérience au laboratoire a grandement été enrichie grâce aux associés de recherches avec qui j'ai eu la chance de travailler, soit Dr. Michel Prévost et Dr. Starr Dostie. Je tiens également à remercier les membres présents et passés du laboratoire (Marc-Olivier Labbé, Cindy Buonomano, le Dr. Laura Gillard et le Dr. Fabiola Becerril-Jiménez), avec qui j'ai eu la chance de collaborer.

Je voudrais remercier grandement le Pr. Mona Nemer, et plus particulièrement Janie Beaugard, Claudia Teran et Laura Nicole Collins à l'Université d'Ottawa qui ont réalisé tous les tests biologiques décrits dans cette thèse. Vous avez fait un travail remarquable et sans vous ce projet n'aurait pas pu aller aussi loin. Je tiens à vous remercier de m'avoir accueilli dans votre laboratoire. Ce séjour a été très enrichissant pour moi.

Je tiens à remercier Ryan Simard qui a été le premier étudiant que j'ai eu la chance de superviser. Ta discipline, ta motivation et ton excellence aussi bien sur le côté expérimental que théorique ont permis de faire grandement avancer le projet présenté dans cette thèse.

Je remercie le Dr. François Godin pour ta patience (à m'enseigner la DFT), ta disponibilité et ta capacité à rendre meilleur et faire dépasser les capacités des différents membres de l'équipe ont très grandement été appréciés. Je me souviendrais également de nos multiples fous rires évoquant Cuba ou la Plata !

Je voudrais également remercier Tommy Lussier pour nos nombreuses discussions. J'ai énormément appris à tes côtés notamment grâce à ta curiosité scientifique qui n'a pas d'égal. Nos discussions orbitales et théoriques m'ont beaucoup aidé à mieux comprendre de nombreux concepts très obscurs pour moi. Ta bonne humeur et ta capacité à transmettre ton savoir m'ont énormément apporté tout au long de mes études dans le laboratoire. Ton leadership et ta motivation te mèneront loin dans la vie. Ne change pas Tommy, tes petites danses vont me manquer !

Je tiens à remercier Audrey Belouin pour tous les moments de bonheur passés aussi bien dans le laboratoire qu'en dehors. Ta bonne humeur et tes petites niaiseries ont permis d'égayer la vie du laboratoire. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as apporté aussi bien d'un côté professionnel que personnel.

Je remercie le Dr. Philippe Mochirian de m'avoir accueilli à bras ouverts dès le premier jour de mon doctorat. Au-delà d'avoir été un réel mentor pour moi, tu es devenu un ami, un confident et un modèle. Tes conseils personnels ou professionnels lors de nos discussions se sont toujours trouvés être très productifs. La qualité de la formation que tu m'as fournie, ton charisme, ta disponibilité et ton excellence scientifique ont permis de faire de moi un meilleur scientifique, mais encore plus important, une meilleure personne.

Je tiens à remercier grandement Louis Leblanc alias « Luigi El Blanco Della Liberta » pour tous les merveilleux moments passés aussi bien dans le laboratoire qu'en dehors. Ta joie de vivre, tes talents de danseurs hors normes et tes valeurs humaines ont permis d'installer une excellente ambiance dans le laboratoire. En plus d'être un collègue de travail exceptionnel, tu es devenu un ami et un confident. Je me souviendrai toujours de nos fins de semaine en chalet, de nos vacances ensoleillées, de nos fous rires mémorables et de nos soirées magiques. Il est également important de souligner ton importance lors de la rédaction de ce manuscrit, le fait d'avoir rédigé à tes côtés a permis de rendre cet exercice bien plus agréable et motivant.

Évidemment, ces remerciements ne seraient pas complets sans souligner la contribution de ma famille et de mes amis. Premièrement, mes parents, vous m'avez toujours soutenu dans les différents projets que j'ai menés, votre support est exemplaire et il n'aurait pu être meilleur. Je tiens également à vous remercier pour les valeurs que vous m'avez inculquées et je me trouve excessivement chanceux de vous avoir comme parents. Après ces nombreuses années, vous continuez à être une source d'inspiration pour moi. Deuxièmement, j'aimerais remercier la meilleure petite sœur au monde, Ma choupie. Tu as toujours été présente pour moi, ton support moral et tes encouragements m'ont aidé à franchir de nombreuses montagnes ces dernières

années. Je me souviendrais toujours de ta venue à Montréal l'année dernière, ces vacances sont de loin les meilleures que j'ai pu passer de ma vie.

Enfin, j'aimerais remercier mes amis (Aurel, Maxime, Seb, Chris, Debsou, Ben, petit bouchon ...) d'avoir participé de près ou de loin à mon épanouissement, mais également d'avoir contribué à mon équilibre personnel lors de ces longues années universitaires.

*Failure teaches us that life is but a draft,
an endless rehearsal of a show that will never play*

Hipolito

Partie I

**Synthèse diastéréosélective de centres quaternaires:
Application pour la synthèse d'analogues de nucléosides
ciblant les tumeurs solides**

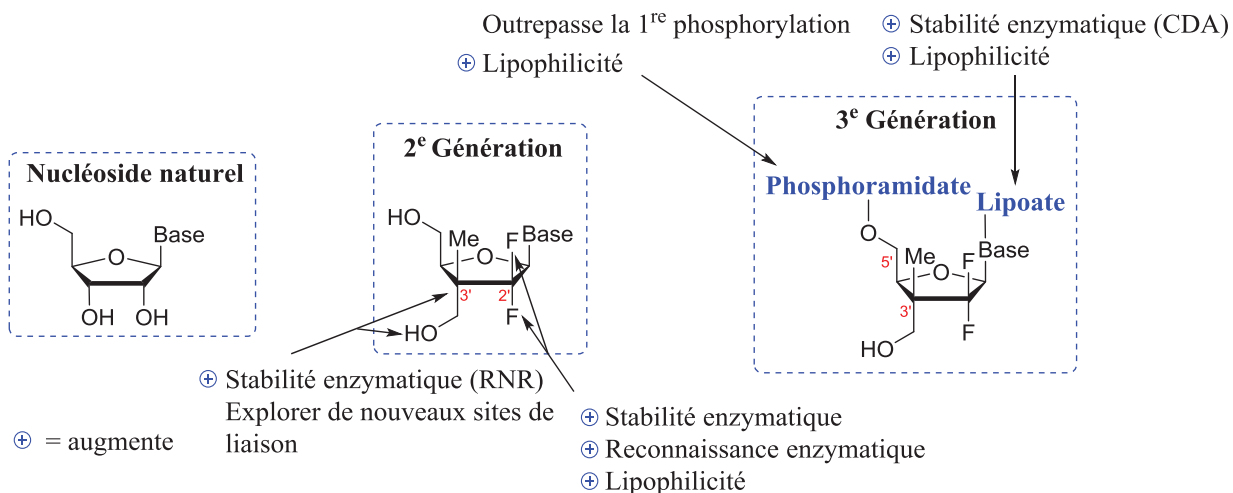
Chapitre 1.

Introduction

1.1 Mise en contexte

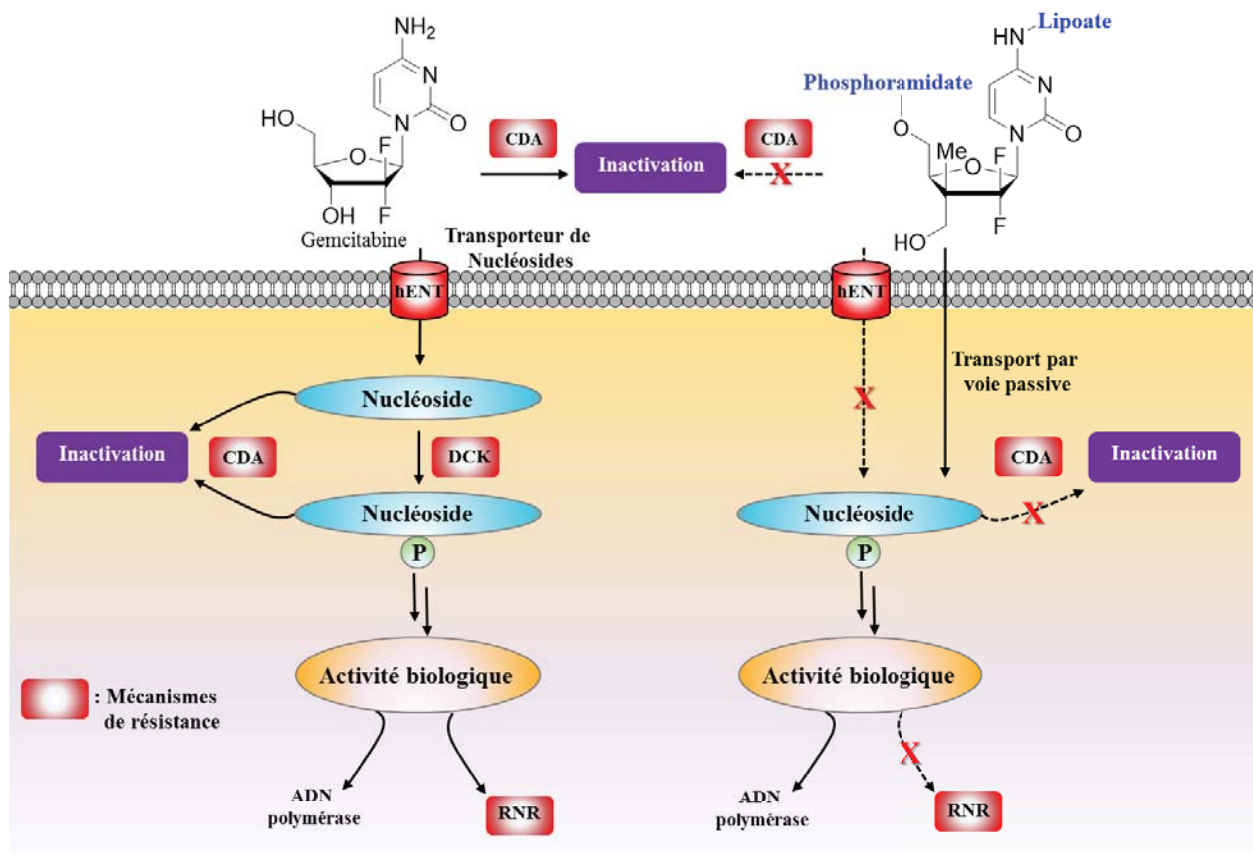
La première partie de ce manuscrit vise à rapporter la découverte d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides (ANs) ciblant la réplication cellulaire de tumeurs solides. L'objectif était de prendre en compte les différentes limitations et résistances associées aux traitements actuellement utilisés en clinique (e.g., Gemcitabine) afin de développer une nouvelle génération d'ANs capable de les outrepasser. Cette nouvelle famille d'ANs comporte un centre quaternaire en position C3' (Figure 1.1, 2^e génération), apportant ainsi de nouvelles propriétés intrinsèques à la molécule. Nous souhaitons tirer avantage de ces propriétés aussi bien en termes de reconnaissance cellulaire qu'en termes de stabilité par rapport à divers mécanismes de dégradation cellulaire.

Figure 1.1 Nouvelle famille d'ANs et ses avantages par rapport à un nucléoside naturel



Afin d'améliorer l'activité de nos molécules, différents groupements ont été introduits à différentes positions sur les ANs en vue d'une stratégie prodrogue (Figure 1.1, 3^e génération). Le lipoate sur la base permettrait d'améliorer la stabilité de la molécule vis-à-vis des mécanismes de dégradation des nucléosides (CDA),¹ alors que le phosphoramidate sur l'hydroxyle en position C5' permettrait d'éviter les problèmes de monophosphorylation associés aux ANs (Figure 1.2). D'autre part, le centre quaternaire permettrait de ne pas être dégradé par la RNR.

Figure 1.2 Notre stratégie afin d’outrepasser les résistances associées à la Gemcitabine (modifié à partir de Dumonter *et al.*)²



Afin de ne pas être dépendant des transporteurs de nucléosides (hENT), la lipophilicité du phosphoramidate et du lipoate pourrait permettre un transport passif de la molécule à travers les membranes cellulaires. Aussi, la présence du centre quaternaire et des atomes de fluor permettrait d’améliorer la stabilité de la molécule en milieu biologique. Les principales difficultés associées à ce projet sont la synthèse stéréosélective du centre quaternaire utilisant une voie radicalaire sur un substrat acyclique, son introduction dans des ANs (Figure 1.1, 2^e génération), l’obtention sélective de l’anomère *bêta* en série C2’ difluorée, la synthèse de différentes prodrogues ainsi que leur incorporation sur les nucléosides (Figure 1.1, 3^e

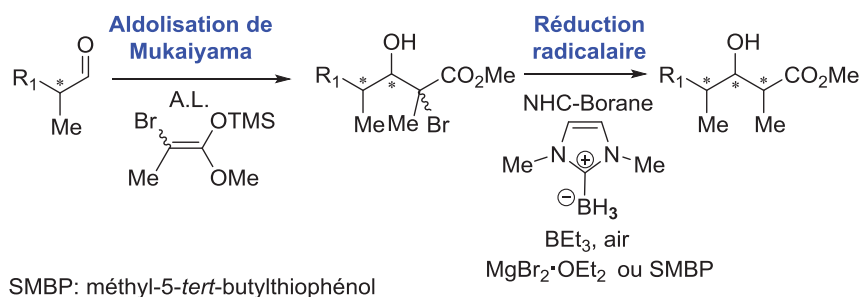
génération). Ce projet a notamment conduit au dépôt de deux brevets et d'un article scientifique.³

La deuxième partie de cette thèse porte sur la synthèse de polypropionate par voie radicalaire. Notre laboratoire travaille depuis plusieurs décennies sur la synthèse de ces motifs présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives.⁴ Précédemment, une méthode radicalaire très efficace a été développée afin d'obtenir tous les motifs stéréochimiques polypropionate avec des diastéréosélectivités élevées grâce à un choix judicieux d'acide de Lewis lors des étapes clés que sont l'aldolisation de Mukaiyama et le transfert radicalaire d'hydrogène par Bu_3SnH . Cependant, malgré les avancées récentes dans le domaine des réactions diastéréosélectives et énantiosélectives impliquant la chimie des radicaux libres, la nécessité d'utiliser des réactifs toxiques d'étain reste une limitation majeure.⁵

L'objectif de ce projet est de trouver un substitut à l'hydrure d'étain afin de synthétiser les différents motifs propionate avec de hautes sélectivités et de bons rendements. Depuis quelques années, de nombreux groupes ont tenté de trouver un remplaçant à l'hydrure d'étain. Parmi eux, Curran et Malacria ont grandement participé à l'émergence des *N*-Hétérocycles Carbènes (NHC) boranes comme agents de transfert d'hydrogène dans des réactions de radicaux libres.⁶ Cependant, en raison de la faible réactivité des NHC-boranes par rapport à Bu_3SnH , ces réactions sont généralement effectuées à température ambiante ou nécessitent d'être chauffées. Par conséquent, le potentiel de contrôle diastéréosélectif des réactions se produisant dans des conditions cinétiques se retrouve diminué. Dans la littérature, il n'y a aucun précédent pour la création de centres stéréogéniques en utilisant une approche radicalaire avec les NHC-boranes.

De plus, nous avons précédemment observé que les acides de Lewis accélèrent certaines réactions radicalaires. Nous avons donc émis l'hypothèse que les NHC-boranes pourraient transférer diastéroselectivement un atome d'hydrogène à basse température, en présence d'acide de Lewis (Schéma 1.1).

Schéma 1.1 Synthèse diastéroselective de motifs propionate sans hydrure d'étain⁷



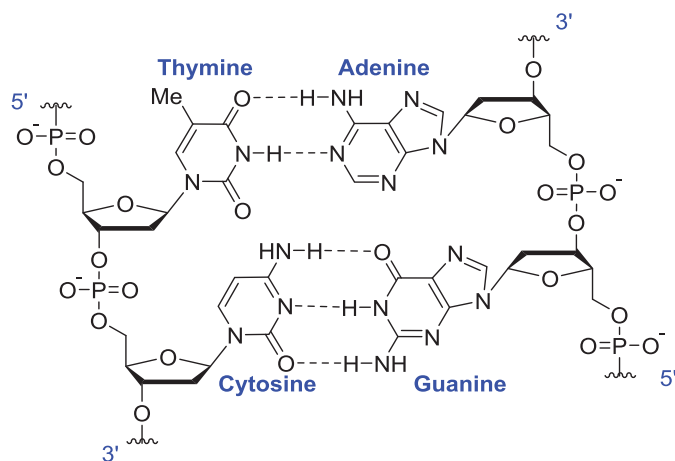
Le but du présent chapitre est d'effectuer une mise en contexte de la première partie de mon projet de recherche. Afin de distinguer les différentes contributions, hypothèses et réflexions apportées dans la première partie de cette thèse, il est préalablement nécessaire d'effectuer une revue de la littérature de ce qui a été rapporté précédemment. Ainsi, les ANs, leurs différentes méthodes de synthèse, les traitements anticancéreux ainsi que leurs limitations actuelles seront abordés dans ce chapitre.

1.2 Généralités sur les nucléotides et nucléosides

1.2.1 Généralités structurales

Les nucléosides et nucléotides sont les éléments constitutionnels de notre ADN et ARN, là où repose toute l'information génétique. L'ADN est composé de deux brins antiparallèles formant une double hélice. Chaque monomère de l'ADN est composé d'un nucléotide, lequel est formé d'une base azotée purine (adénine, et guanine) ou pyrimidine (cytosine ou thymine), d'un pentose (désoxyribose) et d'un phosphate. Les bases de l'ADN sont appariées grâce à des liaisons hydrogène afin de former le double brin. L'adénine s'apparie avec la thymine et la guanine avec la cytosine (Figure 1.3).

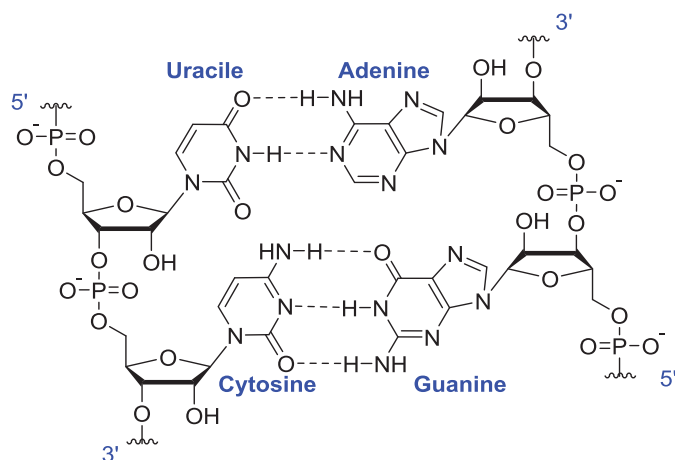
Figure 1.3 Appariement des bases de l'ADN



Lorsque le nucléotide ne comporte pas de phosphate, il est nommé nucléoside. La base azotée est quant à elle liée au sucre par un lien C-N en position C1' du pentose et N1 pour les bases pyrimidines et N9 pour les bases purines. L'ARN est présent chez pratiquement tous les êtres vivants, mais également chez certains virus. Dans l'ARN, le désoxyribose est remplacé par

le ribose et possède les mêmes bases azotées que l'ADN, à l'exemption de la thymine, qui est remplacée par l'uracile afin de former un appariement avec l'adénine. (Figure 1.4).^{2,8}

Figure 1.4 Appariement des bases de l'ARN

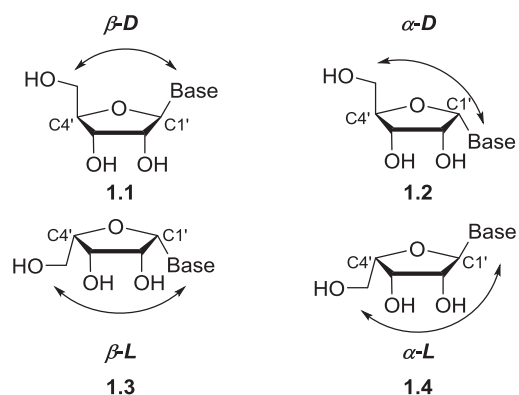


1.2.2 Généralités stéréochimiques

Les nucléosides naturels possèdent une configuration *D* en position C4' et une stéréochimie β sur le carbone C1' portant la base azotée (Figure 1.5). Lorsque l'on nomme un nucléoside, la configuration du sucre (*D* ou *L*), ainsi que celle du carbone anomérique C1' (β ou α) sont des paramètres importants à prendre en compte. Lorsque la base ainsi que le groupement CH₂OH en position C4' se trouvent sur la même face par rapport au plan du sucre, il s'agit de l'anomère β (**1.1** et **1.3**). Lorsqu'ils se retrouvent antipériplanaires, il s'agit de l'anomère α (**1.2** et **1.4**). La configuration *D* ou *L* des nucléosides quant à elle dépend de la configuration relative du sucre. Dans la projection de Fisher, tous les sucres dont l'hydroxyle porté par l'avant-dernier carbone est à droite sont de la série *D* et ceux à gauche sont de la série *L*.^{9,10} Pour un nucléoside

il est donc possible de représenter quatre diastéréoisomères possibles (Figure 1.5, β -D, α -D, β -L ou α -L).

Figure 1.5 Stéréochimie des nucléosides naturels et non-naturels¹¹



1.3 Analogues de nucléosides

Le développement de la pharmacothérapie a rapidement progressé après la découverte de l'ADN comme étant le matériel génétique primaire en 1944¹² ainsi que l'élucidation de sa structure physique en 1953.¹³ Depuis, l'ADN et l'ARN ont été considérés comme des cibles de choix pour la conception de médicaments, car ils jouent un rôle vital dans de nombreux processus biologiques.

La plupart des ANs compétitionnent avec les nucléosides naturels par exemple en interférant avec la division cellulaire par incorporation dans des acides nucléiques tels que l'ADN ou l'ARN conduisant ainsi à la mort cellulaire. Ils peuvent également inhiber des enzymes essentielles telles que les polymérases, la ribonucléotide réductase (RNR), ou bien des

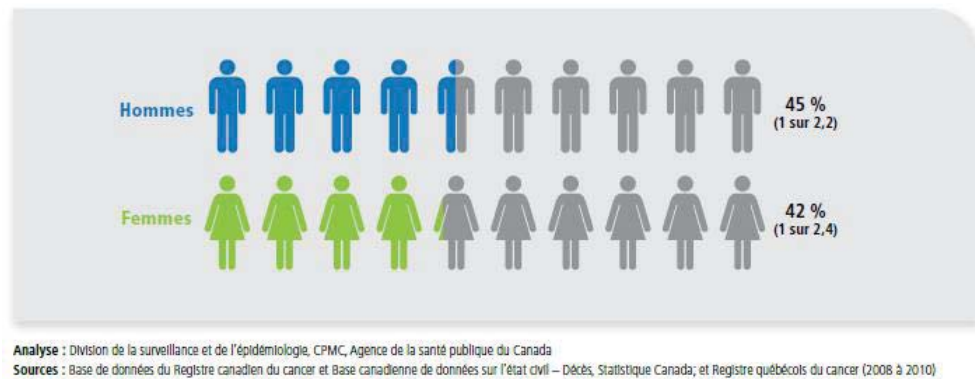
méthyltransférases de l'ADN.¹⁴ De nombreux analogues de nucléosides ont montré des propriétés efficaces contre le cancer¹⁵, mais également contre certains virus.¹⁶

1.3.1 Les analogues de nucléosides et le cancer

1.3.1.1 Généralités sur le cancer

Le cancer est devenu la deuxième plus grande cause de mortalité mondiale après les maladies cardio-vasculaires. En 2012 (dernière année pour laquelle l'information est disponible), plus de 14 millions nouveaux cas ont été diagnostiqués à travers le monde et plus de 8 millions de personnes sont décédées. De plus, il est prédit que le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies.¹⁷

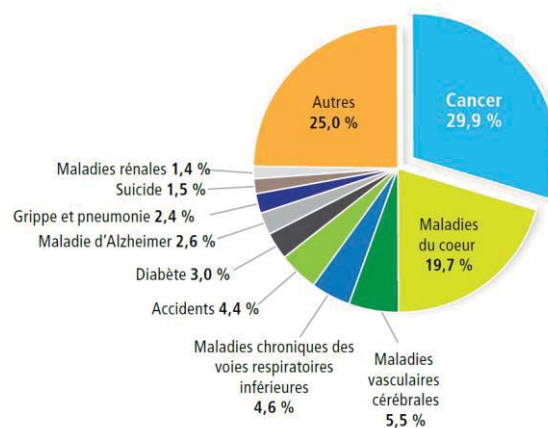
Figure 1.6 Probabilité d'être atteint d'un cancer au cours de sa vie, Canada, 2010¹⁸



Au Canada, près de la moitié des citoyens développeront un cancer au cours de leur vie (Figure 1.6), et l'on prévoit que le quart mourront de la maladie. Le cancer, étant responsable de près de 30 % de tous les décès, est la principale cause de mortalité au Canada (Figure 1.7). Les cancers gastro-intestinaux affectent de nombreux organes du système digestif tels que

l'œsophage, la vésicule biliaire, le foie, le pancréas, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, et l'anus. Malgré de nombreux traitements découverts ces dernières années, les cancers issus de tumeurs solides ne sont pas traités de façon efficace. La découverte de nouvelles molécules traitant ces tumeurs demeure une priorité de la science biomédicale.

Figure 1.7 Pourcentage de décès dus au cancer et à d'autres causes au Canada, 2011¹⁸



Certaines stratégies mises en place dans le traitement de cancers issus de tumeurs solides ainsi que leurs limitations seront discutées dans les prochaines sections.

1.3.1.2 Développement de la cellule cancéreuse

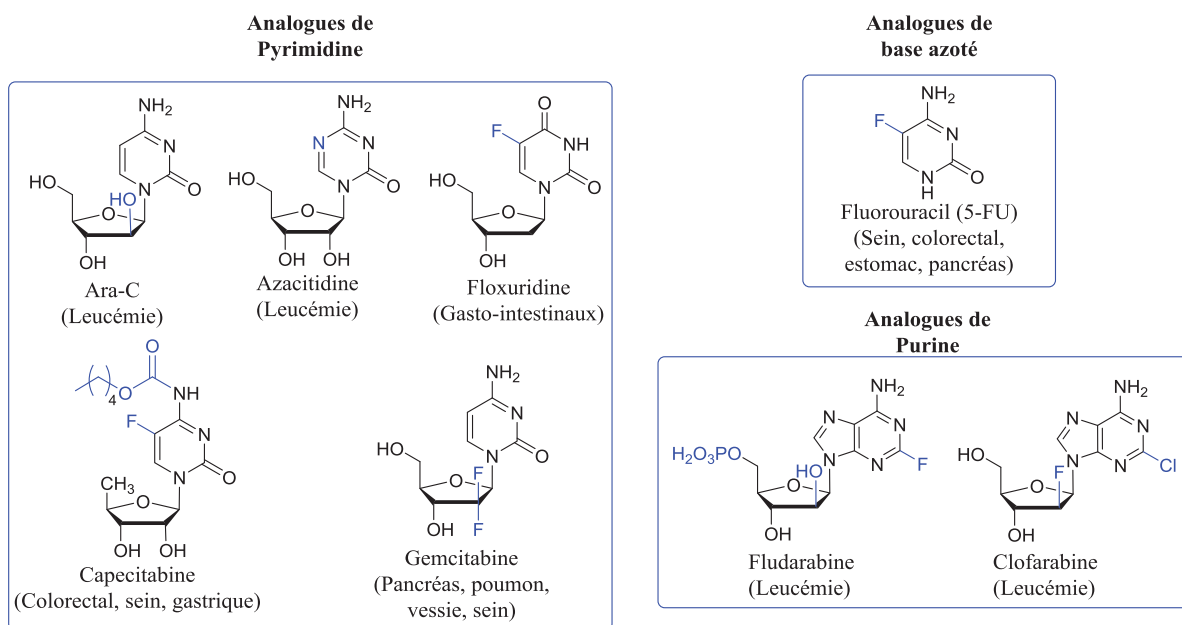
Les cellules humaines normales se divisent pour former de nouvelles cellules seulement lorsque le corps en a besoin, par exemple, lorsque les cellules vieillissent ou sont endommagées. Des signaux chimiques permettent aux cellules de savoir quand se diviser, cesser de se diviser ou mourir. La mort cellulaire programmée est appelée apoptose. Il s'agit d'un processus normal et nécessaire au maintien du corps en santé. Lorsqu'une cellule saine subit des lésions, du stress

ou des mutations, elle peut se transformer en cellule cancéreuse et ainsi se reproduire de façon désordonnée et ne plus obéir aux signaux contrôlant la cellule normale. Les cellules cancéreuses se déforment et constituent un amas de cellules appelé tumeur primitive. Au fur et à mesure que la tumeur grossit, elle envahit les cellules voisines (invasion). Lorsque les cellules cancéreuses atteignent un vaisseau sanguin, elles peuvent être transportées dans d'autres tissus conduisant à d'autres tumeurs. Ce processus est appelé métastase.¹⁹ Afin de réduire ou d'arrêter la progression des cellules cancéreuses, différentes stratégies de modifications des nucléosides naturels ont été développées au fil des années.

1.3.1.3 Analogues de nucléosides possédant une activité antitumorale

La FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé plus de 39 ANs pour l'utilisation clinique. Parmi eux, 16 ont été accordés en traitement du cancer (Figure 1.8).² Ces ANs contiennent diverses modifications sur le cycle du sucre ou sur la base azotée (en bleu) afin que ces derniers soient suffisamment semblables aux nucléosides naturels pour être reconnus par différents processus biologiques, mais suffisamment différents pour tuer les cellules en répliation. Les analogues pyrimidiques tels que le fluorouracil (5-FU, 1970), le Floxuridine (1970) et l'araC (1969) ont été parmi les premiers analogues nucléosidiques approuvés par la FDA pour le traitement du cancer.

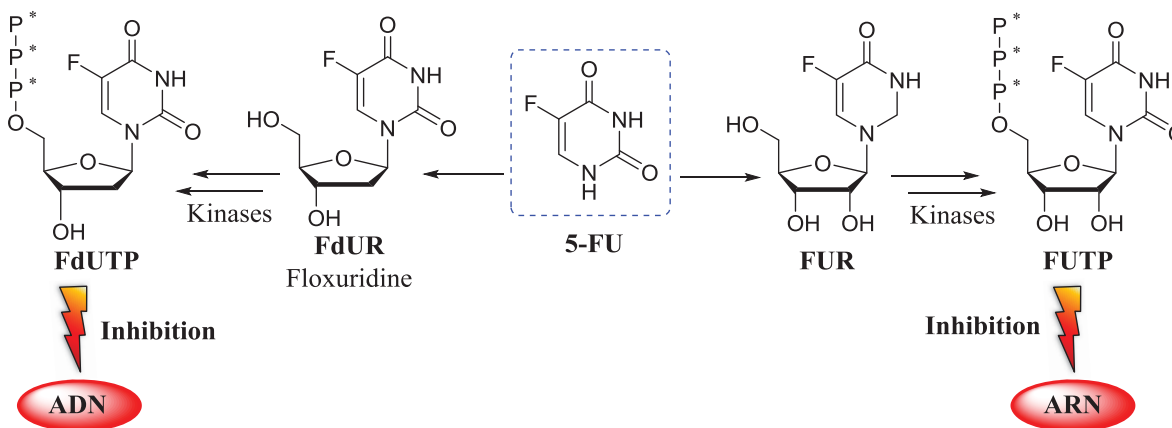
Figure 1.8 Analogues de nucléosides possédant des propriétés antitumorales



Le 5-FU est un analogue de base azotée utilisé pour traiter divers cancers tels que le cancer du sein, du cou, de la tête, du colon, mais également du pancréas.²⁰ En effet, le 5-FU était auparavant utilisé contre le cancer du pancréas. Par contre, sa faible activité a mené à son remplacement ou même à sa combinaison avec la Gemcitabine (Gem), ayant pour effet d'augmenter son activité biologique.²¹ Au niveau de son mécanisme d'action, le 5-FU pénètre dans la cellule soit par les transporteurs uracile ou par diffusion passive à travers la membrane cellulaire.²² Le 5-FU doit être couplé à un sucre (Schéma 1.2, 2'-deoxy-5-fluorouridine (FdUR) ou 5-fluorouridine (FUR)) et être phosphorylé par des kinases afin de générer les métabolites actifs, soit le 2'-deoxy-5-fluorouridine triphosphate (FdUTP) ou le 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). Par la suite, les nucléotides peuvent inhiber la thymidylate synthase, être incorporés dans l'ARN ou l'ADN causant ainsi différents dommages menant à la mort cellulaire (Schéma 1.2).²⁰ Malheureusement, jusqu'à 80% du 5-FU administré est décomposé dans le foie par la

dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Afin de pouvoir palier à la dégradation du 5-FU et améliorer la cytotoxicité et le temps de demi-vie de la drogue dans le sang, différentes prodrogues ont été développées (Figure 1.8, Floxuridine et la Capécitabine).²³ Par exemple, le Floxuridine est un AN de type pyrimidine. Il est un intermédiaire avancé du 5-FU permettant d'éviter l'étape de ribosylation et est directement converti en monophosphate par la thymidine kinase (Schéma 1.2).²⁴

Schéma 1.2 Mécanisme d'action général du 5-FU²⁰



D'autres ANs ont reçu des modifications au niveau de la base azotée. L'Azacitidine (Figure 1.8) est un analogue du nucléoside naturel cytidine portant un atome d'azote supplémentaire. Il possède différents mécanismes d'action, dont le principal est son incorporation dans l'ADN conduisant à la mort cellulaire.²⁵ D'autre part, l'AraC (Arabinofuranosyl Cytidine) (Figure 1.8) est un analogue visant à modifier la partie du sucre. En effet, l'introduction de l'arabinose à la place du ribose permet à l'AN d'être assez similaire à un nucléoside naturel afin d'être reconnu et transformé en son métabolite actif triphosphate,

puis incorporé dans l'ADN ou l'ARN causant ainsi des déformations dans leurs structures tridimensionnelles. Ceci mène alors à la mort cellulaire.²⁶

Il est important de noter que la dégradation des nucléosides de la famille des cytidines par la cytidine désaminase (CDA) limite la biodisponibilité de ces drogues. En effet, cette enzyme catalyse la désamination par hydrolyse de la cytidine en uridine. Différentes prodrogues ont alors été proposées comme la Capecitabine (Figure 1.8), qui est une prodrogue orale du 5-FU. Cette dernière possède une chaîne lipophile sur l'amine de la base afin de ne plus être substrat de la CDA, en plus d'augmenter la lipophilicité de la molécule, lui permettant aussi d'améliorer sa biodisponibilité en passant au travers de la membrane intestinale.²⁷

Au cours de ces dernières années, différentes stratégies utilisant des prodrogues ont été développées afin d'améliorer l'activité et la sélectivité d'une drogue, mais également afin de prévenir diverses dégradations que subit, par exemple, la Gemcitabine.

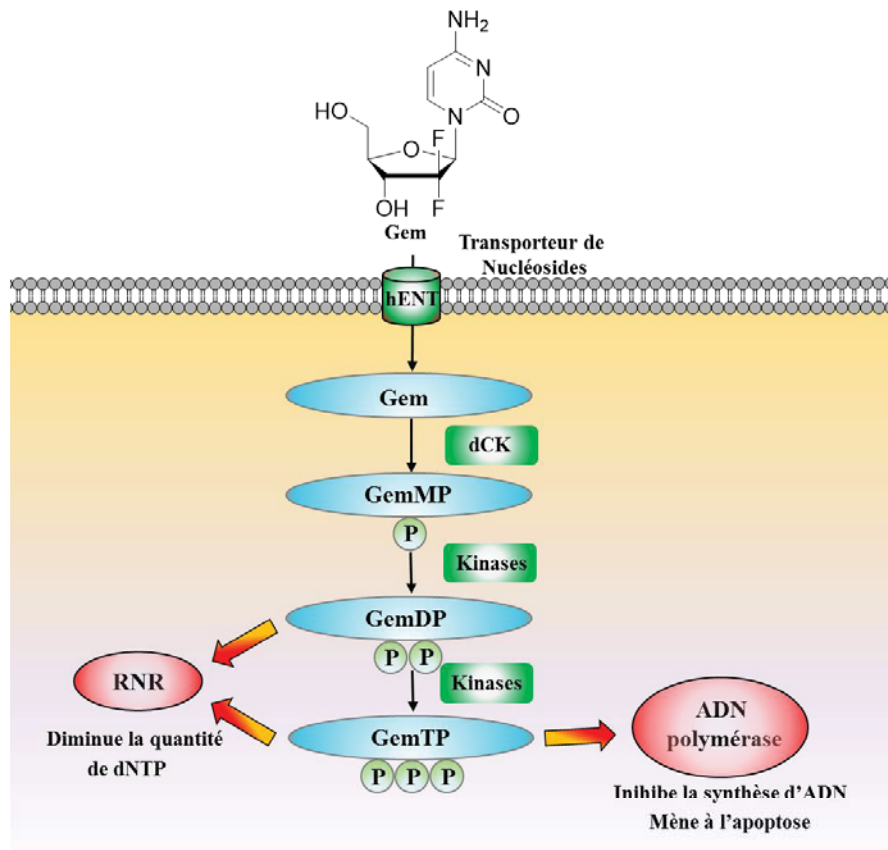
1.3.1.4 La Gemcitabine : un nucléoside critique dans le traitement du cancer

La Gemcitabine est un analogue nucléosidique de pyrimidine (Figure 1.8) qui est utilisé comme agent chimiothérapeutique depuis près de 2 décennies contre de nombreux cancers (vessie, sein, poumon, pancréas).²⁸ Bien que la Gemcitabine soit devenue le traitement courant contre le cancer du pancréas, on note toutefois un taux de survie médian de moins de 5 mois après le diagnostic et un taux de survie à cinq ans inférieur à 5%.²⁹ Afin de mieux comprendre les raisons de la faible efficacité de la Gemcitabine, il est nécessaire d'étudier son mécanisme d'action.

1.3.1.5 Mécanisme d'action

La Gemcitabine est une prodrogue ayant de multiples modes d'action dans la cellule dont les principaux sont décrits dans la Figure 1.9.

Figure 1.9 Mécanisme d'action de la Gemcitabine (modifié à partir de Dumonter *et al.*)²

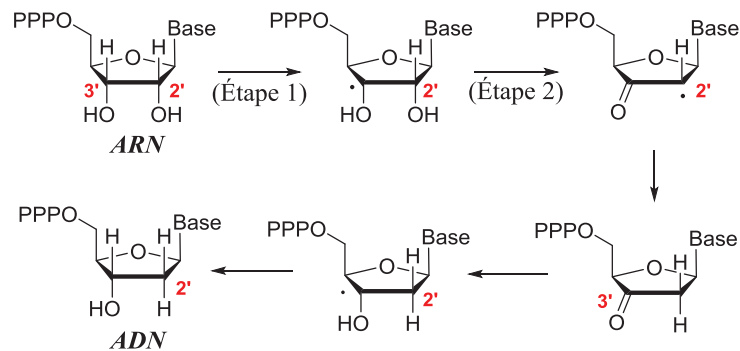


La première étape est la pénétration dans la cellule au travers de la bicouche lipidique. De nombreuses protéines membranaires sont impliquées dans cette étape, mais les hNTs (*human Nucleoside Transporters*) sont les plus communs. Il en existe deux types : les hENTs (*human Equilibrative Nucleoside Transporters*) et hCNTs (*human Concentrative Nucleoside*

Transporter).³⁰ Une fois dans la cellule, la Gemcitabine est tout d'abord phosphorylée par la désoxycytidine kinase (dCK) afin d'obtenir le monophosphate (Gemcitabine monophosphate : GemMP). Par la suite, d'autres kinases permettent d'accéder aux métabolites actifs diphosphatés (Gemcitabine diphosphate : GemDP) et triphosphatés (Gemcitabine triphosphate : GemTP).³¹

Les produits GemDP et GemTP peuvent tous deux inhiber la RNR, l'une des deux grandes cibles de cette drogue. Ils compétitionnent avec les ribonucléotides naturels en se liant à la grande sous-unité (RRM1).³² Indispensable, la RNR est la seule enzyme permettant la synthèse des désoxynucléotides à partir des ribonucléotides.³³ Son mécanisme est radicalaire, dont la première étape consiste en un clivage homolytique du lien carbone-hydrogène en position C3'. Par la suite, la perte d'un hydroxyle en position C2' permet de générer le désoxynucléoside correspondant (Figure 1.10, ADN).

Figure 1.10 Mécanisme de la RNR³⁴



Les désoxynucléotides n'existant pas de façon naturelle dans notre corps, la RNR fournit ainsi les précurseurs nécessaires à la fois pour la synthèse et pour la réparation de l'ADN. Inhiber la RNR procure ainsi beaucoup moins de désoxynucléotides naturels à l'ADN polymérase

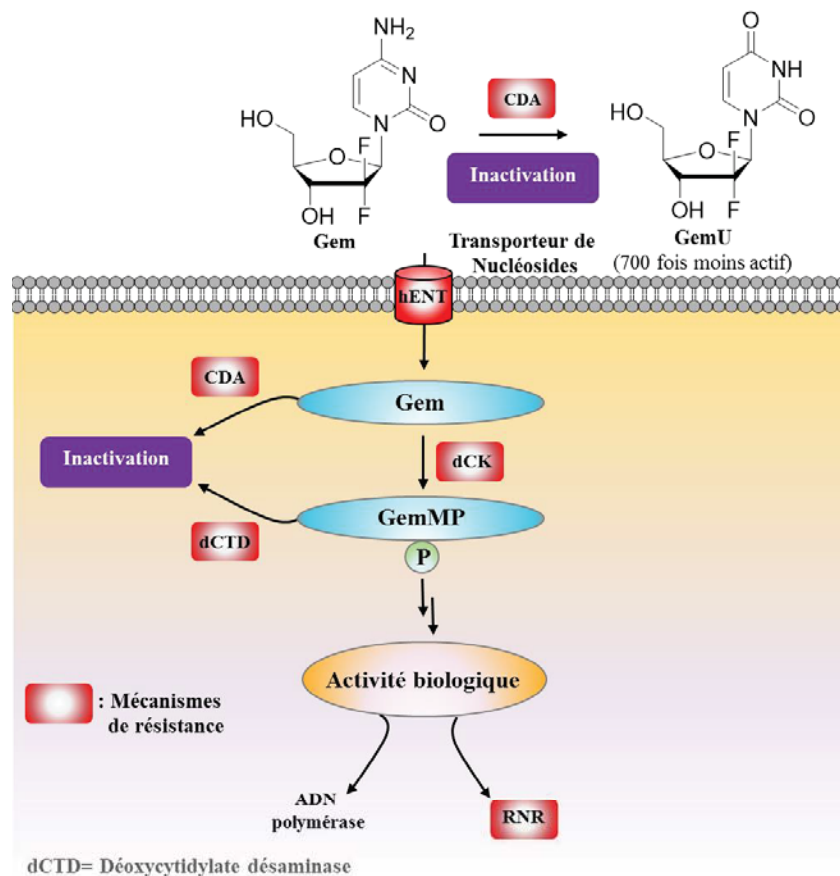
(enzyme responsable de la synthèse de l'ADN).³⁴ D'autre part, la GemTP compétitionne directement avec les désoxynucléotides naturels (dNTP) afin d'être incorporé dans l'ADN par l'ADN polymérase (Figure 1.9). Cette compétition est proportionnellement accentuée en faveur du métabolite actif de la Gemcitabine grâce à l'inhibition de la RNR. Effectivement, puisque la quantité globale de désoxynucléotides naturels se trouve diminuée, ceci a pour conséquence d'augmenter le ratio de GemTP/désoxynucléotide en faveur du métabolite actif de la Gemcitabine. Puisqu'il y a davantage de GemTP que de nucléosides naturels avoisinant l'ADN polymérase, l'incorporation de la GemTP dans l'ADN est favorisée.³⁵ Suite à l'insertion d'un GemTP dans le brin d'ADN en formation, un seul désoxynucléotide naturel est incorporé au brin. Par la suite, toute élongation subséquente est rendue impossible.³⁶ Ce mécanisme appelé terminaison de chaîne masquée, permet d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses en rendant l'ADN polymérase incapable de procéder, mais également en empêchant les mécanismes de réparation d'ADN de fonctionner.³⁷

Un autre mécanisme important de la Gemcitabine est l'induction de l'apoptose par la signalisation de caspases. En réponse à un stress cellulaire, la Gemcitabine active la protéine p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) pour déclencher l'apoptose dans les cellules tumorales, et non dans les cellules normales.³⁸ La Gemcitabine est une drogue largement utilisée en clinique, mais souffre cependant de nombreuses limitations qui en réduit l'usage.

1.3.1.6 Mécanismes de résistance

Une fois le cancer du pancréas diagnostiqué, 80% des patients ont une chance de mourir dans l'année. La Gemcitabine est le médicament de première ligne utilisé actuellement en clinique contre le cancer du pancréas. Cette drogue bénéficie d'une activité *in vitro* remarquable (ordre du nanomolaire), mais souffre d'une activité *in vivo* désastreuse. Ceci est principalement dû à son temps de demi-vie catastrophique et à l'expression de nombreux mécanismes de résistance représentés en rouge dans la Figure 1.11.

Figure 1.11 La Gemcitabine et ses mécanismes de résistance (modifié à partir de Dumontet *et al.*)²



Aussi bien en dehors qu'à l'intérieur de la cellule, la Gemcitabine peut être désactivée par la CDA. Le produit de cette désamination par la CDA est la 2',2'-difluoro-2'-désoxyUridine (GemU), qui est environ 700 fois moins actif que la Gem.³⁹ Par la suite, la Gem doit entrer dans la cellule par l'intermédiaire de transporteurs de nucléoside (hENTs). Différentes études ont montré qu'une sous-expression de ces transporteurs conduisait au développement de résistances ainsi qu'à de faibles taux de survie des patients.⁴⁰ Une fois dans la cellule, la Gemcitabine doit être di- ou triphosphorylée avant d'être sous sa forme active. La première phosphorylation est médiée par la dCK (désoxycytidine Kinase). Cette modification constitue l'étape limitante.⁴¹ Dans le cas du cancer du pancréas, il a été démontré qu'une sous expression de la dCK était fortement corrélée avec une résistance à la Gemcitabine.⁴² Nous avons précédemment vu qu'un des principaux mécanismes d'action de la Gemcitabine est l'inhibition de la RNR. Il existe cependant un paradoxe entre la Gemcitabine et la RNR. Alors que ce mécanisme d'action a été prouvé par différents chercheurs,⁴³ d'autres études ont quant à elles rapporté qu'une sur-expression de la RNR dans les cellules cancéreuses est associée au développement de chimiorésistance.^{32b,44} D'autre part, la sur-expression de protéines membranaires MDR (*multidrug resistance*) augmente l'efflux de la gemcitabine et constitue un autre mécanisme de résistance.⁴⁵

Les nombreuses résistances associées à la Gemcitabine sont responsables de son faible temps de demi-vie. En effet, la demi-vie de la Gemcitabine après perfusion intraveineuse est de 8 à 17 minutes dans le plasma humain et de 9 minutes dans le plasma de souris. Par conséquent, l'administration de doses élevées (2 grammes à chaque injection pour une personne pesant 80 kg) est requise, augmentant considérablement les effets secondaires liés au traitement.⁴⁶ Ces

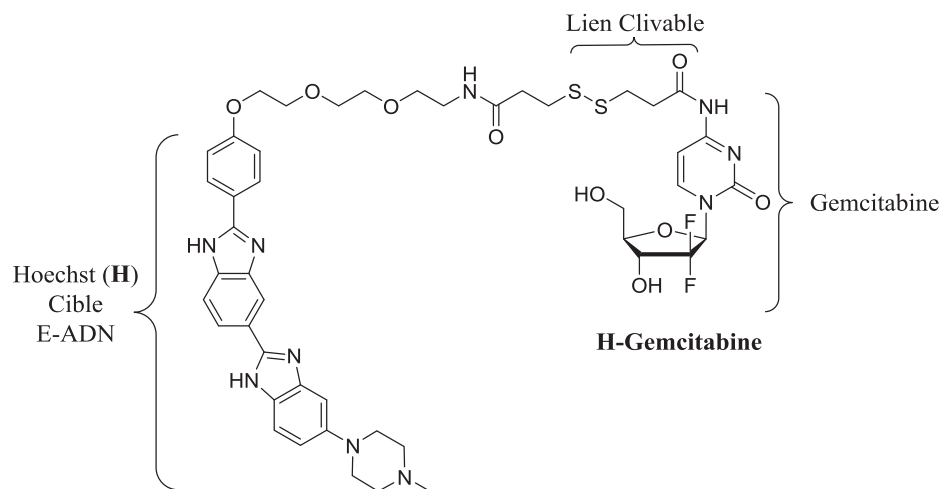
différents obstacles réunis ont poussé différents groupes de recherche à développer de nouvelles formulations pour la Gemcitabine afin d'outrepasser ses limitations et d'augmenter le temps de demi-vie ainsi que la distribution vers la cible visée, tout en diminuant la toxicité.

1.3.1.7 Stratégies visant l'amélioration du temps de demi-vie de la Gemcitabine

Différents systèmes de polymères (poly ϵ -caprolactone,⁴⁷ polyethylcyanoacrylate⁴⁸) et nanoparticules (en utilisant le Cetuximab comme agent de ciblage)⁴⁹ ont été utilisés pour transporter (par encapsulation) et libérer la Gemcitabine dans les cibles visées. Stella et ses collègues ont évalué l'utilisation de polycyanoacrylate pour fabriquer des nanoparticules pour un conjugué lipophile de la Gemcitabine.⁵⁰ Le conjugué couplé sur l'amine de la base par une chaîne lipophile permet de prévenir la dégradation par la CDA et d'augmenter la lipophilicité de la drogue. Ceci permet de contourner les transporteurs de nucléoside et ainsi bénéficier d'une diffusion passive.⁵⁰

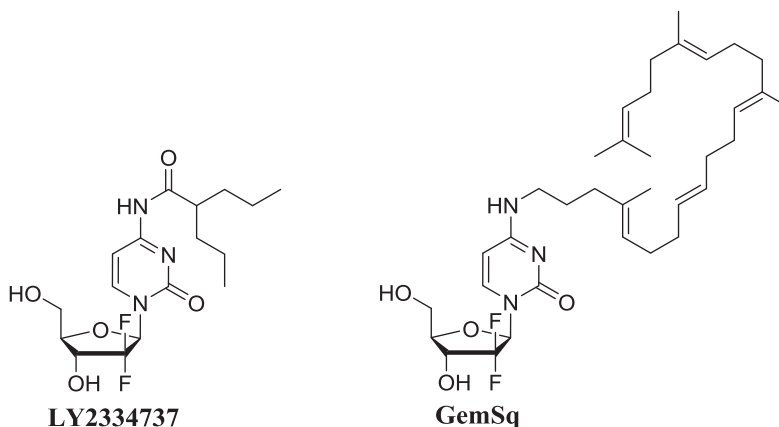
Murthy et ses collègues ont développé un processus se basant sur une reconnaissance d'ADN extracellulaire (E-ADN) présent dans le cœur nécrotique de tumeurs afin de mieux les cibler (Figure 1.12). Ce procédé utilise un agent de liaison appelé Hoechst,⁵¹ qui est lié à la Gemcitabine. Cette prodrogue de la Gemcitabine (H-Gemcitabine) dispose d'une plus faible toxicité, d'un meilleur ciblage et d'une meilleure efficacité vis-à-vis des cellules cancéreuses.⁵²

Figure 1.12 Structure et fonctions de la H-Gemcitabine⁵²



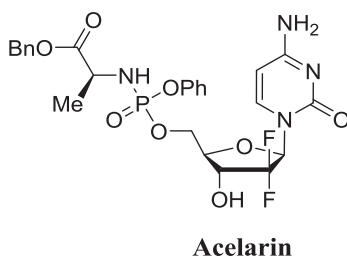
D'autres prodrogues de la Gemcitabine ont été conçues par couplage de chaînes lipophiles sur la base de la Gemcitabine (Figure 1.13). Un analogue du squalène (GemSq) a été synthétisé. Ce dérivé lipophile de la Gemcitabine s'est révélé avoir un temps de demi-vie plus important dans le plasma et une cytotoxicité plus élevée que celle de la Gemcitabine.¹ En raison de leur caractère lipophile, ces dérivés sont également censés avoir une biodisponibilité orale accrue par rapport à la Gemcitabine. Le LY2334737 est une prodrogue issue d'un couplage entre l'acide valproïque et la Gemcitabine (Figure 1.13). Les premières études précliniques ont montré que le composé LY2334737 est plus stable à l'hydrolyse et conduit à une meilleure biodisponibilité. Ceci est rendu possible en bloquant le site de désamination de la base azotée, ce qui conduit à une exposition systémique prolongée de la Gemcitabine. Des études pharmacocinétiques ont montré que le LY2334737 est absorbé en grande partie intact à travers la membrane intestinale, puis livré à la circulation sanguine. Le LY2334737 est une prodrogue orale de la Gemcitabine, actuellement en phase Ib.⁵³

Figure 1.13 Prodrogues lipophiliques de la Gemcitabine^{1,53b}



En 2014, McGuigan et ses collaborateurs ont développé différentes stratégies prodrogues de la Gemcitabine en utilisant la technologie ProTide (PROdrogue + nucléoTIDE). Ceci consiste à intégrer un groupement phosphoramidate en position C5' afin de pouvoir outrepasser l'étape limitante de première phosphorylation par la dCK (Figure 1.14).⁵⁴

Figure 1.14 Analogue ProTide de la Gemcitabine



Parmi les différents analogues synthétisés par McGuigan, un composé (Acelarin) s'est avéré être très puissant *in vitro* et *in vivo*. Ce composé a montré qu'il n'était ni dépendant de la dCK, ni des transporteurs de nucléoside (hENT) et a montré une certaine résistance à la

dégradation par la CDA.⁵⁵ Acelarin est actuellement en développement clinique en phase II avec des signes encourageants d'efficacité.

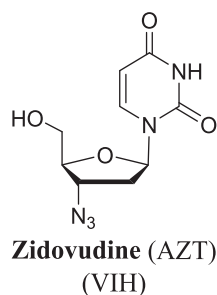
Les différents ANs vus précédemment sont utilisés pour le traitement du cancer et incorporent différents groupements (sur la base ou sur l'hydroxyle en C5') afin de déjouer divers mécanismes de résistance. Certains de ces différents groupements seront utilisés dans la synthèse de notre nouvelle famille d'ANs. Par ailleurs, différents ANs ont également montré des activités intéressantes contre des virus et nos molécules pourraient potentiellement être intéressantes également à ce niveau.

1.3.2 Les analogues de nucléosides et les virus

La plupart des médicaments antiviraux disponibles actuellement en clinique sont conçus pour aider à traiter le virus du sida (VIH), le virus de l'herpès, le virus hépatite B (VHB) ou C (VHC), mais également les virus grippaux (influenzavirus A et B). Concevoir des médicaments antiviraux sûrs et efficaces est un défi de taille. En effet, les virus utilisent les cellules de l'hôte pour se répliquer, ce qui augmente considérablement la difficulté de trouver des cibles de choix. L'objectif est d'arriver à interférer avec le virus sans nuire aux cellules saines. La difficulté majeure dans le développement de vaccins et de médicaments antiviraux est due à la variation virale. Depuis plusieurs décennies, les chercheurs se sont efforcés à concevoir de nouvelles molécules ou à modifier des nucléosides naturels dans un but d'outrepasser les mécanismes de défense des virus, ainsi que les résistances associées.

Le Zidovudine (AZT) a été approuvé aux États-Unis en 1987 et a été le premier traitement contre le VIH. L'AZT est un inhibiteur de la transcriptase inverse. Le remplacement de l'hydroxyle en C3' par un azoture permet au nucléoside d'agir en tant que terminateur de chaîne. Il a également été proposé que le groupement azoture offre un site de liaison hydrogène supplémentaire grâce à l'azote terminal (par rapport à un C3' hydroxyle), ce qui pourrait aider en termes de reconnaissance moléculaire.⁵⁶ Malheureusement, l'AZT ne permet que de ralentir la réplication du VIH. En dépit de ses applications cliniques réussies, l'AZT souffre de résistance et de problèmes toxiques à long terme.⁵⁷

Figure 1.15 Structure du Zidovudine

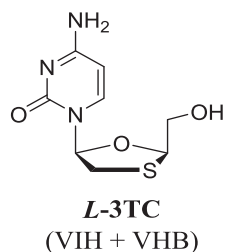


1.3.2.1 Le cas du *L*-3TC

Pendant de longues années, les chercheurs pensaient que seulement les nucléosides β -*D* pouvaient être reconnus par la cellule et ainsi mener à une activité biologique. En 1987 à Montréal, le Dr. Bernard Belleau et son équipe à l'Université McGill ont entrepris des recherches sur le VIH en synthétisant de nombreux analogues de nucléosides. Parmi eux, un composé s'est avéré être très puissant contre la réplication du VIH et plus particulièrement contre la transcriptase inverse. Ce composé était racémique, soit le 2'-désoxy-3'thiacytidine

(Figure 1.16, BCH-189, aussi connu comme le 3TC). Une des particularités de ce composé était la présence d'un atome de soufre en position 3' dans le sucre pentose. La raison de cette nouvelle modification était que le doublet non liant de l'hétéroatome en C3' serait impliqué dans la formation de liaison hydrogène avec le site catalytique de l'enzyme afin d'améliorer l'affinité avec celle-ci. Ce type de modification peut alors simuler l'effet du groupement hydroxyle présent sur les désoxynucléosides naturels.⁵⁸

Figure 1.16 Structure du *L*-3TC



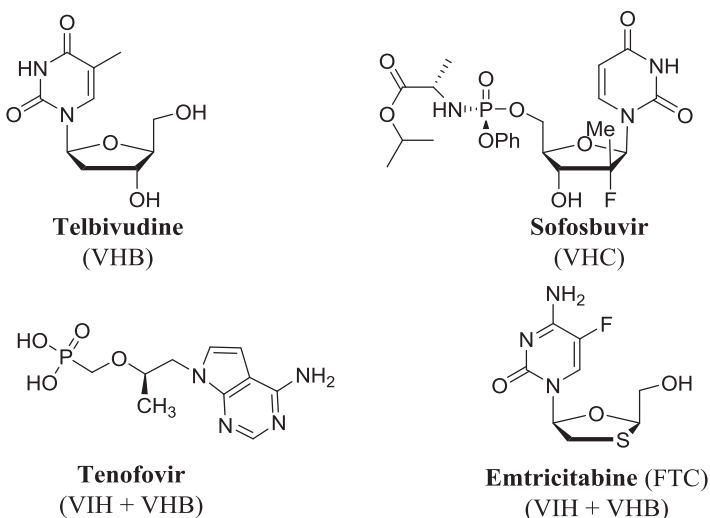
En 1989, Belleau déposa un brevet protégeant le mélange racémique (β -*D* et β -*L*), puisque les deux énantiomères étaient autant actifs. Cependant, seulement l'énantiomère β -*D* est responsable de l'inhibition de l'ADN polymérase humaine conduisant ainsi à de la toxicité. En revanche, l'énantiomère β -*L* est remarquablement exempt de toxicité.^{58a} Dennis Liotta et Woo-Baeg Choi de l'Université d'Emory ont mis au point un procédé pour séparer les deux énantiomères du BCH-189 en utilisant certaines enzymes, et ont déposé une demande de brevet en 1990. Grâce à ce brevet, Dennis Liotta et ses collaborateurs ont pu commercialiser ce médicament comme traitement contre le virus de l'hépatite B (VHB) ainsi que le VIH. Il s'agit du premier analogue de nucléoside de la série *L* montrant une remarquable activité biologique, et approuvé par la FDA.⁵⁹ Cet exemple souligne l'importance de la chiralité dans la synthèse de molécules énantiomériquement pures en chimie médicinale. En effet, deux énantiomères

possèdent des propriétés identiques dans un environnement symétrique. Il n'en est pas de même avec le vivant ; les acides aminés, sucres, protéines, récepteurs sont eux-mêmes chiraux. Ils sont donc capables de discriminer deux énantiomères et leur attribuer des propriétés biologiques différentes.

1.3.2.2 Les analogues de nucléosides en tant qu'antiviraux

La Figure 1.17 représente différents analogues de nucléosides approuvés par la FDA pour le traitement de différents virus. Le FTC est un autre nucléoside de configuration *L* développé par Dennis Liotta. Il est semblable au *L*-3TC mis à part la présence de l'atome de fluor sur la cytosine. Des études *in vitro* ont démontré que la FTC possède une activité biologique 4 à 10 fois plus puissante et un profil pharmacocinétique plus favorable que celui du 3TC.⁶⁰ Il est utilisé en clinique en combinaison avec le Tenofovir, qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (VIH).⁶¹

Figure 1.17 Analogues de nucléosides possédant des propriétés antivirales



La Telbivudine est un analogue de la thymidine de la série *L* ayant une activité spécifique contre le virus de l'hépatite B. Après avoir été converti en son métabolite actif triphosphate par des kinases cellulaires, ce dernier peut inhiber l'ADN polymérase du VHB par compétition avec le nucléotide naturel (thymidine-5'-triphosphate).⁶² Son incorporation conduit à une terminaison de chaîne prématurée et à la mort cellulaire. La Telbivudine est administrée par voie orale, avec une bonne tolérance ainsi qu'une absence de toxicité et sans effets secondaires limitant la dose.⁶³

Le Sofosbuvir (approuvé par la FDA en 2013) possède un phosphoramidate en position C5' ainsi qu'un centre quaternaire fluoré en C2'. Le Sofosbuvir est une prodrogue utilisant la stratégie technologique ProTide. Ce médicament est utilisé contre le virus de l'hépatite C. Une fois métabolisé, il agit au niveau de la protéine NS5B, qui est l'ARN-polymérase virale, et agit en tant qu'inhibiteur de la synthèse d'ARN viral.⁶⁴

Certaines prodrogues vues précédemment possèdent un ou plusieurs atomes de fluor. Ainsi, la prochaine section vise à détailler les différents avantages liés à l'incorporation d'atomes de fluor dans des molécules à visée thérapeutique.

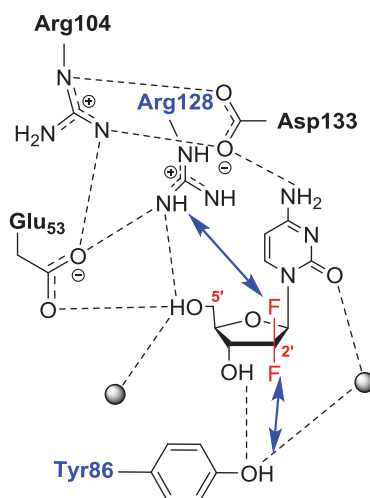
1.3.3 Importance de la substitution du fluor

L'introduction d'atomes de fluor dans les drogues modifie grandement les propriétés de ces dernières. En effet, cela permet de les rendre plus sélectives, plus stables et plus lipophiles. La modification peut également augmenter leur efficacité ainsi que leur puissance.⁶⁵ Les atomes de fluor servent généralement en remplacement de l'atome d'hydrogène. Leurs rayons de van der Waals sont très proches, soit 1.35 Å pour le fluor et 1.1 Å pour d'hydrogène. La force de

liaison C-F (485 kJ/mol) est plus importante que pour la liaison C-H (411 kJ/mol), ce qui offre une meilleure stabilité biologique et chimique à la structure.⁶⁴

Différentes études ont montré que la présence d'un atome de fluor en position C2' d'un AN peut augmenter la stabilité en milieu acide et enzymatique du lien glycosidique en déstabilisant la formation d'un ion oxocarbénium.⁶⁶ L'introduction d'un atome de fluor dans des molécules à intérêt biologique peut également améliorer l'interaction avec une cible. La Figure 1.18 est un exemple mettant en évidence les différentes interactions entre le site actif de la dCK (Arg128 et Tyr86) et les fluors en position C2' de la Gemcitabine. La présence d'atomes de fluor permet d'effectuer des ponts hydrogène supplémentaires aidant à la reconnaissance moléculaire afin de procéder à la monophorylation par la dCK.⁴¹

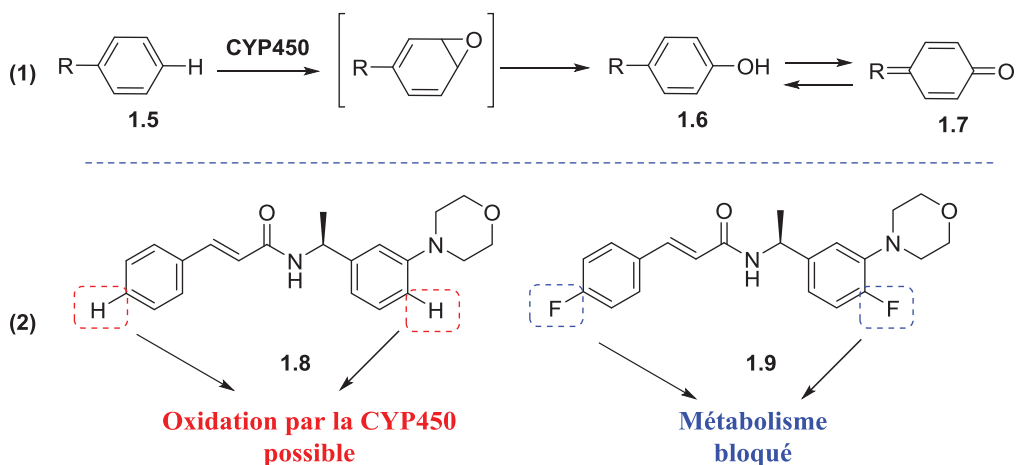
Figure 1.18 Représentation des interactions entre la dCK et la Gemcitabine⁴¹



La stabilité métabolique est un des facteurs clés dans la détermination de la biodisponibilité d'un composé. Le foie permet de métaboliser tout ce qui est ingéré puisqu'il est

composé de nombreuses enzymes permettant diverses oxydations. Les composés lipophiliques ont tendance à être oxydés par ces enzymes et plus particulièrement par les cytochromes P450 (CYP450).⁶⁷ L'oxydation des groupements aromatiques (**1.5**) en position para fait parti des multiples transformations possibles effectuées par la CYP450, et est illustrée dans l'équation (1) du Schéma 1.3. Cette oxydation mène à la formation de phénols (**1.6**), mais peut également conduire à la formation de quinones potentiellement toxiques pour l'organisme (**1.7**).⁶⁸ Une stratégie fréquemment employée en chimie médicinale pour contourner ce problème consiste à bloquer le site réactif par l'introduction d'un atome de fluor (Éq. 2, **1.9**).⁶⁹

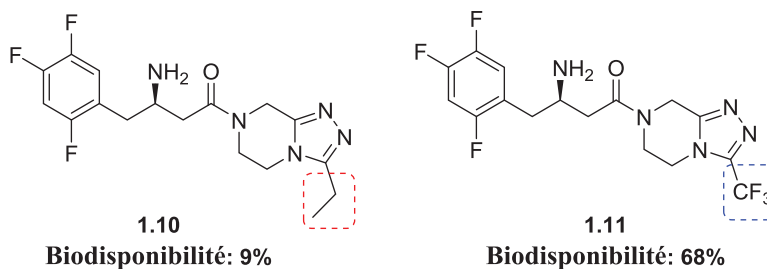
Schéma 1.3 Réaction de biotransformation bloquée par un atome de fluor



Une considération importante à prendre en compte lors de la génération de molécules conçues pour être actives *in vivo*, est l'introduction d'atome de fluor pouvant augmenter la lipophilicité. L'incorporation de fluor permet, par exemple, de faciliter le passage au travers de la bicouche lipidique et donc d'augmenter la biodisponibilité.^{66b,70} Un exemple est illustré dans la Figure 1.19. La molécule **1.10** possède une biodisponibilité très médiocre (9%), mais l'incorporation d'un trifluorométhylène à la place du groupement éthyle permet de faciliter le

transport passif au travers des membranes, augmentant ainsi la biodisponibilité de la molécule à hauteur de 68% (**1.11**).⁷¹

Figure 1.19 Le fluor améliore la lipophilicité ainsi que la biodisponibilité



Il est important de noter qu'une lipophilicité trop élevée conduit typiquement à une solubilité réduite et à un certain nombre de propriétés indésirables pour un composé. Généralement, le LogP est le système utilisé en chimie médicinale afin de qualifier le caractère hydrophile ou lipophile d'une molécule. Le LogP est une mesure de la solubilité différentielle dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Lorsque le LogP est positif et élevé, cela signifie que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, reflétant son caractère lipophile. D'autre part, lorsque le LogP est nul ou négatif, cela signifie que la molécule est hydrophile.⁷² Par conséquent, trouver le bon équilibre entre la lipophilie et l'hydrophilie est l'un des défis récurrents pour les chimistes médicaux.

En résumé, l'incorporation d'atomes de fluor permet entre autres de modifier les propriétés physico-chimiques de la molécule, de faciliter la pénétration cellulaire, d'augmenter le temps de demi-vie des drogues, d'améliorer l'affinité avec une cible et de prévenir la dégradation enzymatique. C'est donc sans grande surprise que près de 20% de tous les

médicaments sur le marché aujourd'hui contiennent au moins un atome de fluor.⁷³ L'importance des analogues de nucléosides et des fluors en chimie médicinale venant d'être décrite, la prochaine section sera dédiée aux différentes méthodes de synthèse d'ANs.

1.4 Synthèse d'analogues de nucléosides

1.4.1 Méthodes de *N*-Glycosylation

En raison du potentiel des ANs aussi bien en tant qu'agents anticancéreux qu'antiviraux, différentes stratégies pour la formation du lien glycosidique ont été développées. Les deux approches générales sont l'approche convergente et l'approche divergente.⁷⁴

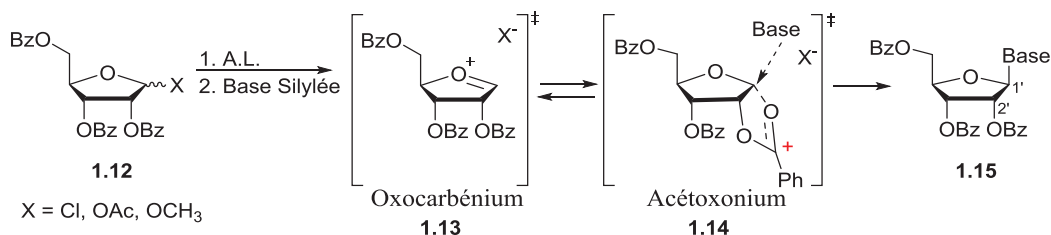
L'approche divergente consiste à modifier un nucléoside naturel dont la liaison glycosidique est déjà prédéfinie. Cette approche est cependant limitée à la réserve de nucléosides naturels disponibles.⁷⁴ L'approche convergente est quant à elle beaucoup plus polyvalente. Elle permet l'accès à n'importe quelle modification sur le sucre ou sur la base. Cependant, cette stratégie nécessite le contrôle de la stéréochimie du lien glycosidique. Le développement de réactions de *N*-glycosylation stéréocontrôlées continue d'être un important domaine de recherche. Il existe deux méthodes générales afin de contrôler la stéréochimie du lien glycosidique : la voie cyclique et la voie acyclique.

1.4.1.1 *N*-Glycosylation : Voie cyclique

La plupart des exemples dans la littérature rapportent l'introduction de la base azotée en fin de synthèse sur un sucre préfonctionnalisé.⁷⁵ Généralement cette stratégie se base soit sur

une méthode par assistance anchimérique (Schéma 1.4) soit sur une méthode par déplacement de paire d'ions (Schéma 1.5).

Schéma 1.4 Méthode de *N*-Glycosylation par assistance anchimérique

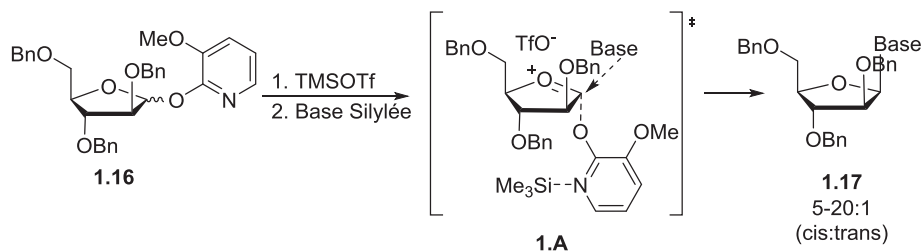


Les méthodes de *N*-Glycosylations les plus utilisées (e.g., de type Vorbrüggen), permettant d'accéder à la stéréochimie 1,2-*trans* utilisent l'assistance anchimérique grâce à la présence d'un groupement acétyle ou benzoyle en position C2' (Schéma 1.4, **1.12**). La proximité d'un tel groupement permet de stabiliser l'intermédiaire oxocarbenium (**1.13**) qui est formé après activation de la position anomérique par un acide de Lewis et départ du groupement partant (**1.14**). L'acétoxonium (**1.14**) encombrant la face inférieure du plan du sucre laisse libre la face supérieure pour l'approche de la base et ainsi générer sélectivement un nucléoside avec une stéréochimie 1,2-*trans* (**1.15**).⁷⁶

D'autres groupes de recherche ont quant à eux développé une méthode dite de déplacement de paire d'ions.⁷⁷ Cette méthode prend elle aussi avantage du groupement présent en position C2'. Cette fois-ci, le groupement OBn en C2' (Schéma 1.5, **1.16**) occupe la face supérieure du plan du sucre et une paire d'ions va donc se former préférentiellement sur la face

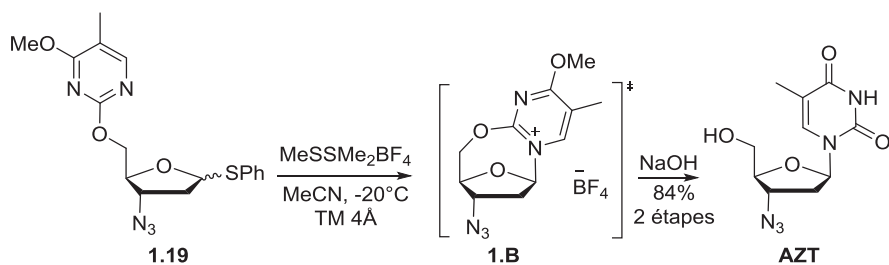
inférieure (**1.A**). L'ajout de la base silylée permet d'effectuer un déplacement de type S_N2 de cette paire d'ions et ainsi obtenir la stéréochimie 1,2-*cis* (**1.17**).⁷⁷

Schéma 1.5 Méthode de *N*-Glycosylation par déplacement d'une paire d'ions⁷⁷



Ces deux méthodes sont les plus couramment utilisées pour la formation du lien glycosidique en série cyclique. Un exemple plus original vise à effectuer une livraison intramoléculaire de la base. Cette méthode a notamment été utilisée pour la synthèse de l'AZT (Schéma 1.6).⁷⁸

Schéma 1.6 *N*-Glycosylation intramoléculaire⁷⁸



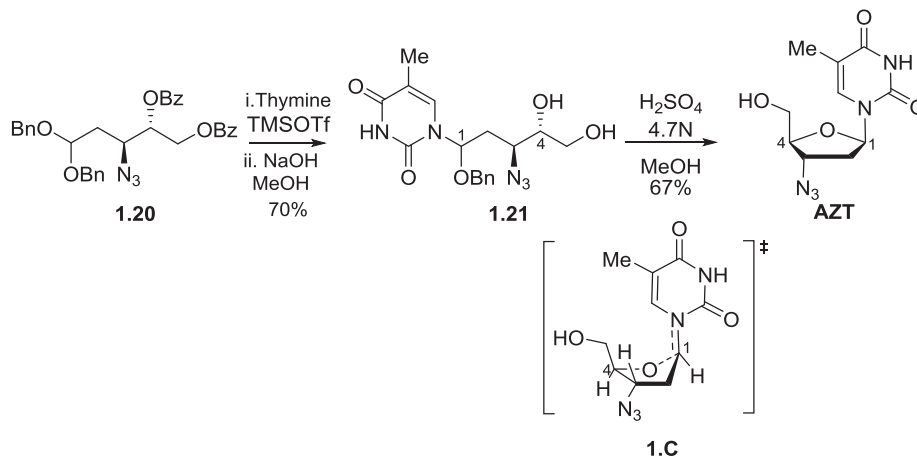
Trost et Murayama ont rapporté que le diméthyl(méthylthio)sulfonium tétrafluoroborate (Schéma 1.6) présente une remarquable aptitude à activer les thio- et dithioacétals.⁷⁹ Ce réactif a été utilisé pour l'activation de la position anomérique du composé **1.19**, afin de déplacer le

groupement partant en position anomérique (**1.B**) et ainsi effectuer une livraison intramoléculaire de la thymine pour la synthèse de l'AZT.⁷⁸

1.4.1.2 N-Glycosylation : Voie Acyclique

En 1991, Dennis Liotta et ses collaborateurs ont rapporté la première approche acyclique afin de contrôler la stéréochimie du lien glycosidique.⁸⁰ Cette approche innovante se base sur l'introduction diastéréosélective de la base azotée sur l'acétal (Schéma 1.7, **1.20**) afin de former l'aminal correspondant sur lequel est installé la thymine (**1.21**). Ce dernier, en présence d'acide fort (H₂SO₄ 4.7N), est activé sous forme d'iminium (**1.C**) après départ du groupement OBn en position C1'. Suivant un état de transition à 5 atomes (**1.C**), l'hydroxyle libre en position C4' effectue une cyclisation intramoléculaire pour donner sélectivement l'anomère β.

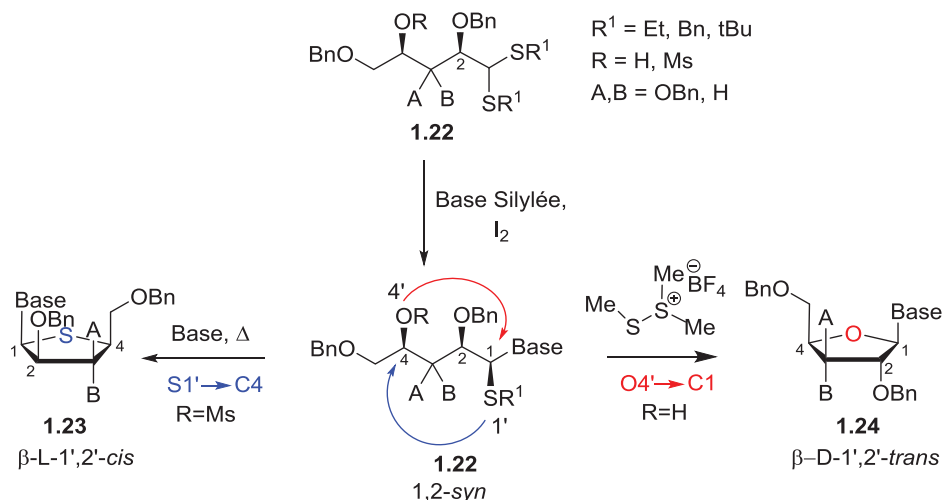
Schéma 1.7 Cyclisation intramoléculaire d'aminals⁸⁰



Cette approche a inspiré notre groupe de recherche afin d'utiliser des précurseurs acycliques afin d'introduire la base azotée de façon diastéréosélective. Une fois la base

incorporée diastéroselectivement, une cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir le nucléoside avec la stéréochimie désirée (Schéma 1.8).⁸¹

Schéma 1.8 Approche acyclique stéréosélective pour l'accès à des nucléosides et thionucléosides⁸¹



Cette méthodologie possède un avantage majeur. En effet, les thioaminals acycliques (**1.22**) peuvent cycliser suivant deux modes différents et ainsi fournir deux d'analogues nucléosidiques potentiellement intéressants (**1.23** et **1.24**). Une cyclisation O4'-C1 où l'oxygène en C4 agit comme nucléophile pour déplacer le thioéther activé (**1.22**), via un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}2}$ -like, permet la formation du furanoside **1.24**. Un second mode de cyclisation, où cette fois-ci, le soufre en position 1 (**1.22**) joue le rôle de nucléophile pour déplacer le mésylate en position C4 permet de générer le produit **1.23**. Le thioaminal **1.22** quant à lui provient de l'introduction diastéroselective d'une base silylée en présence d'acide de Lewis (I_2) sur le dithioacétal **1.21**. Ceci fournit la stéréochimie 1,2-*syn* dans de très bons rendements (89-94%) et de bonnes sélectivités (7-12 : 1).⁸¹ Tous les diastéréoisomères *D*-furanoside et *L*-thiofuranoside dans les séries xylo-, ribo-, arabino- et lyxo- utilisant la thymine comme nucléobase ont été

synthétisés.⁸¹ Plus récemment, une extension de cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'analogues de nucléosides possédant un atome de fluor en position C2.⁸²

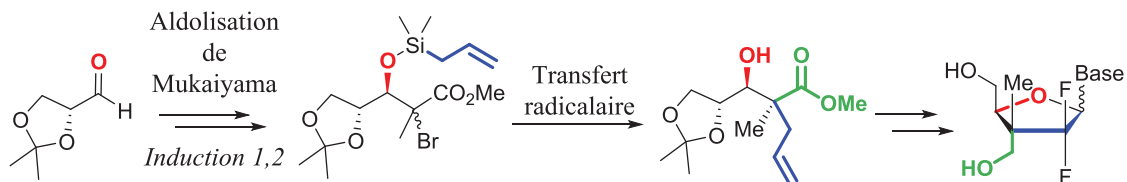
Chapitre 2.

Aldolisation de Mukaiyama et synthèse de centres quaternaires hautement fonctionnalisés sur des substrats acycliques

2.1 Introduction

Nous avons conceptualisé une nouvelle famille d'analogues de nucléosides prenant en compte les différentes limitations associées aux drogues utilisées en clinique. Cette nouvelle famille d'ANs comporte un centre quaternaire en position C3'. Ce dernier est généré grâce à une aldolisation de Mukaiyama à partir d'un α -alkoxyaldéhyde chiral qui servira comme précurseur pour la réaction radicalaire (Schéma 2.1). La stéréochimie du centre quaternaire sera induite par un contrôle par le substrat en impliquant cette fois-ci un transfert radicalaire intramoléculaire d'un groupement allyle ou vinyle présent temporairement sur le substrat par un lien silicium.

Schéma 2.1 Stratégie de synthèse pour l'accès à notre nouvelle famille d'ANs



La voie de synthèse permettant l'accès à cette famille d'ANs sera décrite dans le chapitre 3. Afin de distinguer les différentes contributions apportées dans cette thèse, il est nécessaire d'effectuer une mise en contexte de ce qui a été rapporté précédemment dans la littérature

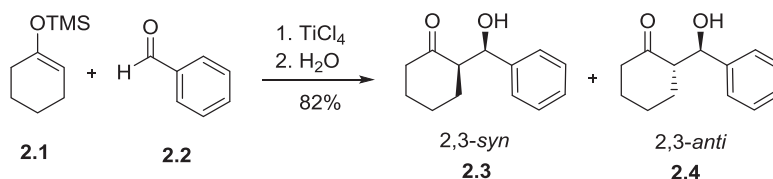
concernant l'aldolisation de Mukaiyama ainsi que les différentes méthodes de synthèse pour la création de centres stéréogéniques quaternaires hautement fonctionnalisables. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à la synthèse de centres quaternaires de types β -hydroxy- α - α -disubstitués sur des substrats acycliques.

2.2 Aldolisation de Mukaiyama

2.2.1 Introduction

En 1973, le groupe de Teruaki Mukaiyama a publié pour la première fois une méthode pour la préparation de β -hydroxy carbonyle en effectuant une réaction entre des éthers d'énols silylés et des cétones ou des aldéhydes en présence d'un acide de Lewis (Schéma 2.2).⁸³

Schéma 2.2 Première réaction d'aldolisation de Mukaiyama⁸³



Cet article significatif a déclenché un vaste développement de la méthodologie dans le domaine des aldolisations croisées pour la formation de liaisons carbone-carbone.⁸⁴ Cette réaction génère deux nouveaux centres stéréogéniques permettant d'augmenter significativement la complexité de la molécule. En 2013, afin de commémorer les 40 ans de cette réaction, différentes revues écrites par Murakami,⁸⁵ Denmark⁸⁶ et Paterson⁸⁷ ont permis de souligner l'importance et le développement de cette réaction au fil des années. L'objectif de la

prochaine section n'est pas de décrire toutes les méthodologies développées autour de l'aldolisation de Mukaiyama, mais plutôt d'effectuer une mise en contexte de cette réaction afin de pouvoir présenter la méthodologie développée par notre laboratoire.

2.2.2 Mécanisme, états de transition et sélectivité

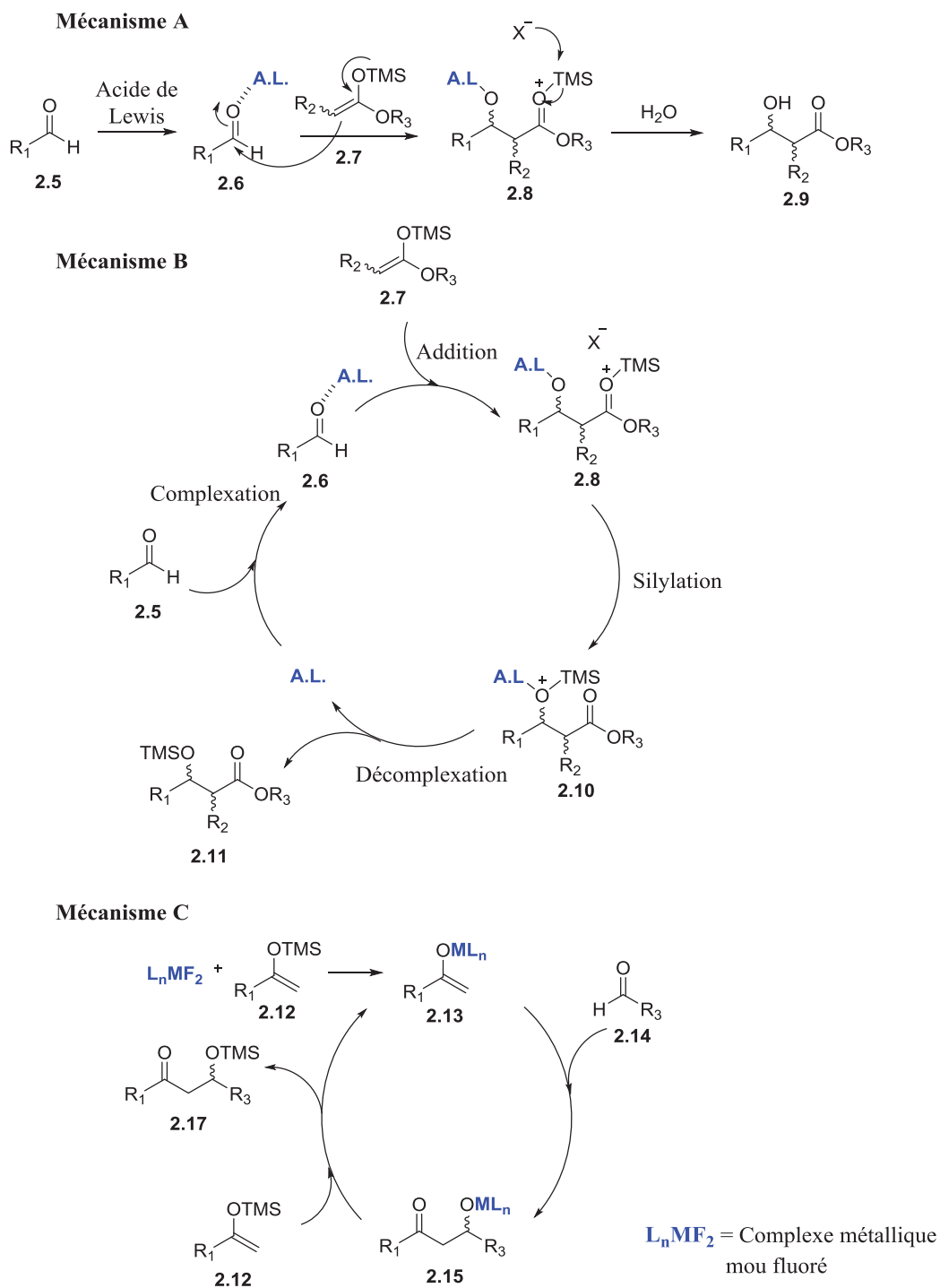
Encore aujourd'hui, le mécanisme de l'aldolisation de Mukaiyama reste un sujet à grand débat puisque le mécanisme dépend grandement de la nature des espèces réactives ainsi que de l'acide de Lewis utilisé.^{84a,88}

2.2.2.1 Mécanismes proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama

Lorsque des acides de Lewis durs (e.g. Ti, Sn, Al, B, etc.) sont utilisés, le mécanisme **A** illustré dans le Schéma 2.3 est le plus souvent rapporté. La première étape est l'activation du carbonyle de l'aldéhyde **2.5** par l'acide de Lewis, renforçant ainsi son caractère électrophile (**2.6**) et permettant l'attaque de l'énolate **2.7**. Lors de cette attaque nucléophile, une liaison carbone-carbone ainsi que deux centres stéréogéniques sont créés (**2.9**). Les interactions stériques et stéréoélectroniques sont responsables des sélectivités observées.^{84a}

Le mécanisme **B** (Schéma 2.3) est quant à lui basé sur les travaux d'Evans lors de l'étude de l'aldolisation de Mukaiyama avec une utilisation catalytique d'acide de Lewis.⁸⁹ En effectuant des réactions de compétitions, il a montré que le silyl éther (**2.8**) présent sur le carbonyle, est capable de déplacer de façon intermoléculaire le lien O-A.L (**2.8** → **2.10**) afin de régénérer l'acide de Lewis et ainsi permettre au cycle catalytique de se poursuivre.^{89b}

Schéma 2.3 Mécanismes proposés pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama^{84a,88c,89}



En 1998, Carreira proposa un mécanisme différent se basant sur l'utilisation de complexes de métaux mous ((Ag(I), Cu(II) ou Ni(II)) fluorés (Mécanisme C).^{88c} Il a suggéré

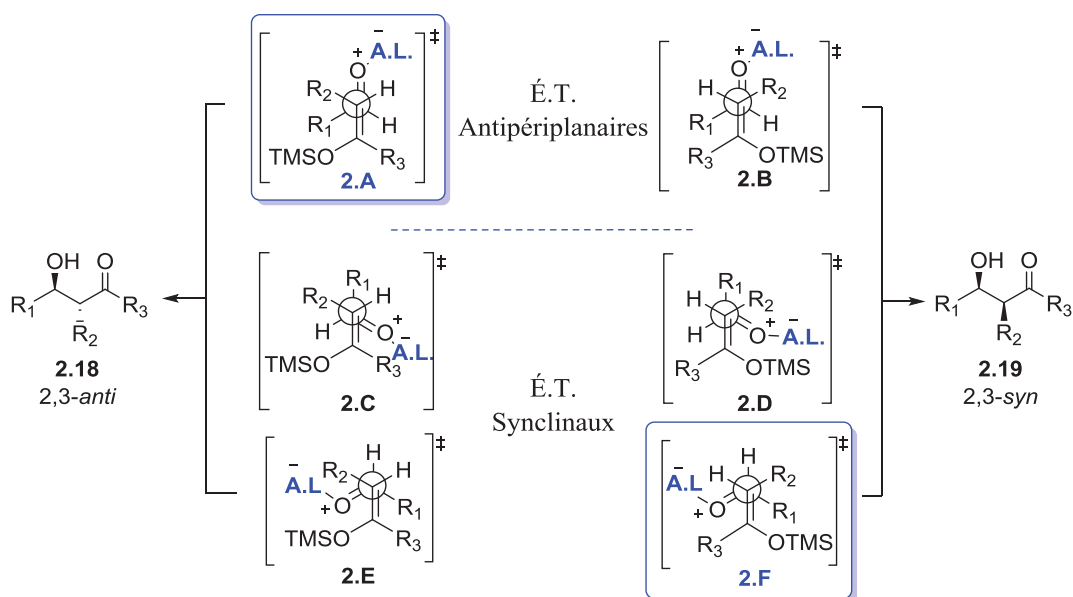
que le contre-ion fluorure, au sein du complexe de métal mou, effectuerait une transmétallation de l'énolate silylé (**2.12**) afin de générer l'énolate de métal mou (**2.13**). L'utilisation d'un complexe de fluorure métallique chiral fournirait un énolate chiral qui pourrait conduire à une addition d'aldol asymétrique pour donner le composé **2.17**. Il a été proposé que l'étape clef de ce cycle catalytique serait une rapide silylation de l'alcoolate métallique **2.15** par l'énolate silylé **2.12**, afin de donner le produit désiré **2.17** et de permettre également la régénération de l'énolate métallique **2.13**.

Il est important de souligner le fait que lorsque des acides de Lewis durs sont utilisés, il n'y a pas de transmétallation de l'énolate silylé avant l'attaque nucléophile sur le carbonyle. De plus, les états de transition cycliques de type Zimmerman-Traxler ne sont pas applicables à la réaction d'aldolisation de Mukaiyama. Les états de transition acycliques ouverts sont généralement préférés.⁹⁰

2.2.2.2 États de transition et sélectivités

Les états de transition ouverts responsables des sélectivités observées dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama sont décrits dans le Schéma 2.4. Cette analyse détaillée des différents états de transition s'appuie sur les travaux préliminaires effectués par Heathcock.⁹¹ Les états de transition ouverts associés à l'aldolisation de Mukaiyama augmentent le degré de liberté conformationnelle entre l'énolate trisubstitué et l'aldéhyde. Ces états de transition peuvent cependant être regroupés en deux catégories, soit les antipériplanaire et les synclinaux.

Schéma 2.4 États de transition proposés par Heathcock *et al.*⁹¹



Premièrement, lors de l'utilisation d'énolates d'esters, seuls les états de transition antipériplanaire (2.A et 2.B) sont considérés. En effet, l'interaction dipôle-dipôle entre l'ester et le carbonyle de l'aldéhyde est trop importante pour la prise en compte des É.T synclinaux. Il est important de noter que l'examen stérique est à associer avec les effets stéréoélectroniques afin de rationaliser tout état de transition. Différents groupes se sont penchés sur une étude exhaustive des différents états de transition en faisant varier la nature et la taille des différents groupements présents sur l'énolate et l'aldéhyde.⁹² Alors que les interactions dans la réaction d'aldolisation Mukaiyama sont complexes, de simples projections de Newman ne suffisent pas à répondre à toutes les questions concernant les diastéréosélectivités observées. La combinaison des travaux expérimentaux de Dubois,^{92a} Heathcock,⁷⁸ Denmark⁹³ et des études computationnelles par DFT (M06/6-311G* // B3LYP/6-31G*) de Wiest⁹⁴ ont permis de confirmer que dans la plupart des cas, l'É.T. 2.A est favorisé pour donner le produit 2,3-*anti*

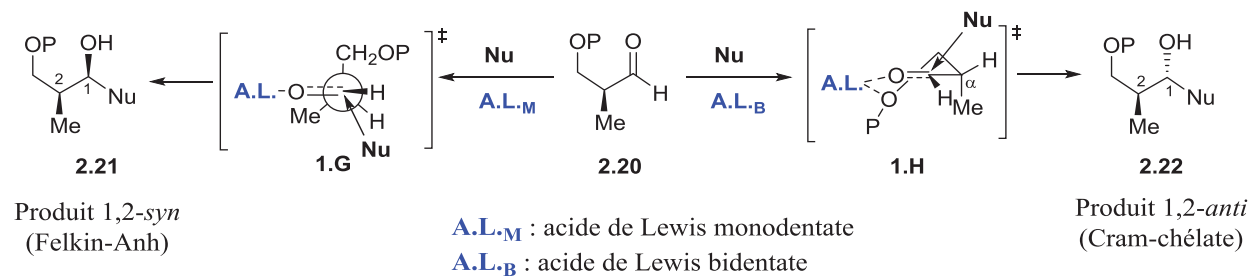
(**2.18**), et l'É.T. **2.F** pour donner le produit 2,3-*syn* (**2.19**). Cependant, l'issue de la réaction dépend grandement de la nature des groupements R₁ et R₂.

2.2.3 Additions d'énolates silylés sur des aldéhydes chiraux

Afin de contrôler l'induction asymétrique lors de l'aldolisation de Mukaiyama, il est possible d'effectuer un contrôle par le réactif (e.g. en utilisant des acides de Lewis chiraux,⁹⁵ des acides de Bronsted chiraux,⁹⁶ ou énolates chiraux,⁹⁷ mais cet aspect ne sera pas discuté dans cet ouvrage) ou un contrôle par le substrat. Étant donné que notre laboratoire s'intéresse à la création de centres tertiaires et quaternaires par contrôle par le substrat, et plus précisément par une induction 1,2, seulement cet aspect sera décrit dans la prochaine section.

Plusieurs modèles ont été proposés afin d'expliquer les sélectivités obtenues lors de l'addition d'énolates silylés sur des aldéhydes α -chiraux (Schéma 2.5, **2.20**). Le modèle accepté de nos jours lors de l'utilisation d'acides de Lewis monodentates (**A.L.M**), menant au produit 1,2-*syn* (**2.21**), combine les recherches effectuées par Felkin⁹⁸ et Anh-Einsenstein⁹⁹ (modèle de Felkin-Anh). Afin de prédire la stéréochimie obtenue grâce au modèle de Felkin-Anh, il est nécessaire d'effectuer une projection de Newman (É.T. **1.G**) et de minimiser les interactions en positionnant le groupement le plus encombrant ou le plus électroattracteur (RL ou CH₂OPG, É.T. **1.G**) perpendiculairement par rapport au carbonyle. De ce fait, l'alignement entre l'orbitale antiliante σ^*_{C-RL} avec la $\pi_{C=O}$ et la $\pi^*_{C=O}$ du carbonyle est optimale, ce qui permet une délocalisation de la densité électronique par hyperconjugaison du centre réactionnel en direction du groupement RL ou CH₂OPG.¹⁰⁰

Schéma 2.5 États de transition suggérés pour l'induction asymétrique-1,2



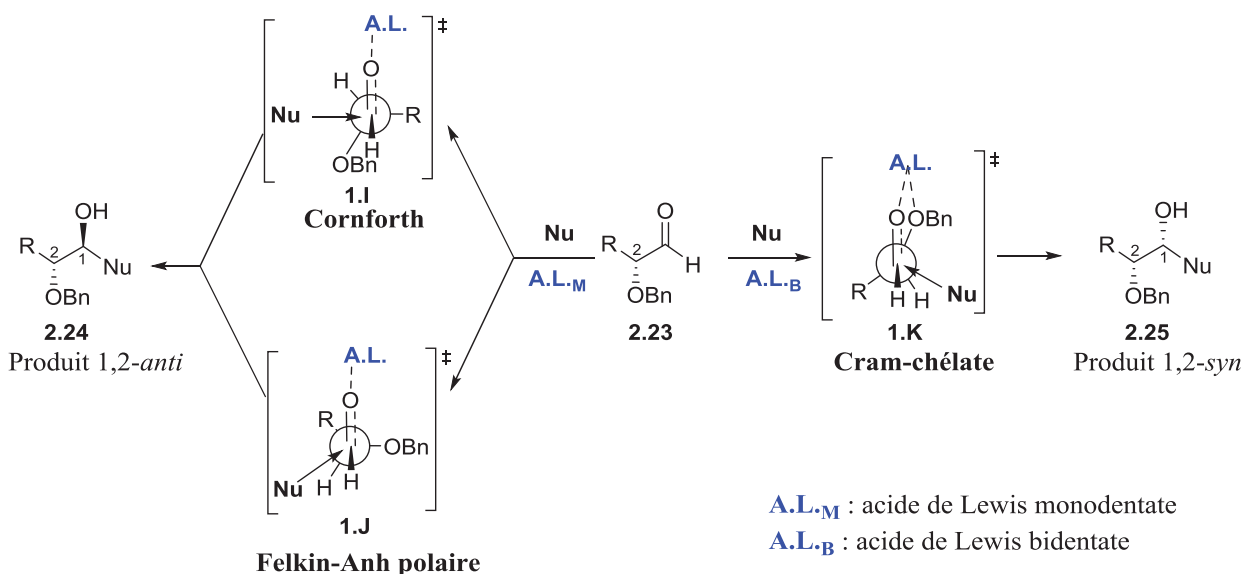
Afin d'obtenir le dérivé 1,2-*anti* (Schéma 2.5, **2.22**), un acide de Lewis bidentaté (**A.L.B**) est généralement utilisé. Ce dernier va pouvoir effectuer un chélate entre le carbonyle et un doublet non liant présent sur l'oxygène en position β . Le modèle de Cram-chélate (É.T. **1.H**) est bien défini afin d'expliquer les sélectivités.¹⁰¹ De plus, des études RMN de Keck¹⁰² et Reetz¹⁰³ ont permis de suggérer que l'état de transition préféré implique une demi-chaise avec un positionnement du méthyle en position *alpha* (É.T. **1.H**). L'addition du nucléophile s'effectue à l'opposé du groupement méthyle, suivant la trajectoire de Bürgi-Dunitz afin de générer le produit 1,2-*anti* **2.22**.¹⁰⁴

2.2.4 Addition nucléophile sur des α -alkoxyaldéhydes

Les modèles d'addition de nucléophiles sur des aldéhydes *alpha* chiraux diffèrent légèrement lorsqu'il y a un groupement électroattracteur en α de l'aldéhyde. Les modèles d'états de transition qui permettent de prédire de façon fiable le résultat stéréochimique des réactions organiques sont essentiels et sont souvent sujets à être modifiés ou corrigés au fil des années.¹⁰⁰⁻

En présence d'un acide de Lewis bidentate (Schéma 2.6), l'hétéroatome présent en position 2 (**2.23**) peut agir comme base de Lewis et ainsi se complexer avec le métal (e.g. Mg^{+2} , Zn^{+2} , Cu^{+2} , Ti^{4+} , Mn^{+2} , etc) (É.T. **1.K**). Cette complexation est appelée Cram-chélate.^{101a,106} Le nucléophile approche par la face la moins encombrée afin de générer préférentiellement le produit 1,2-*syn* (**2.25**).

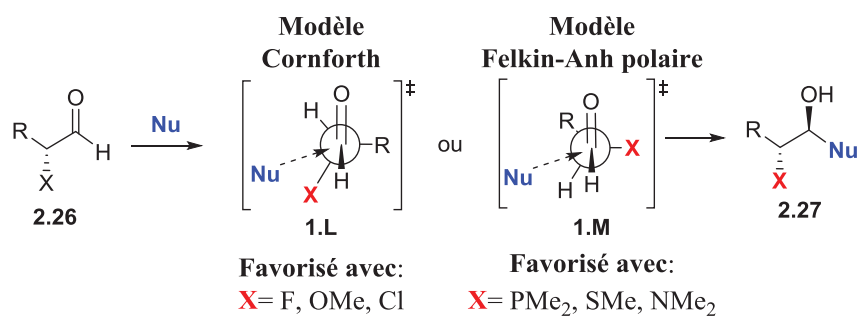
Schéma 2.6 États de transition proposés pour l'addition nucléophile sur un α -alkoxyaldéhyde



En présence d'un acide de Lewis monodentate, la configuration *anti* (Schéma 2.6, **2.24**) est généralement observée. Cornforth *et al.* ont proposé un modèle électrostatique où le groupement électronégatif en C2 se positionnerait de façon antipériplanaire par rapport au carbonyle afin de minimiser les dipôles (É.T. **1.I**).¹⁰⁷ D'autre part, Felkin *et al.* ont proposé un autre modèle où le groupement électronégatif en C2 devrait être positionné perpendiculairement par rapport au carbonyle, afin d'obtenir l'état de transition de plus basse énergie (É.T. **1.J**).^{98a}

Ce modèle est appelé Felkin-Anh polaire. Le groupement le plus électroattracteur adjacent au carbonyle doit être placé de façon antipériplanaire par rapport à la trajectoire du nucléophile entrant. Cette orientation permet d'obtenir une stabilisation par hyperconjugaison entre l'orbitale σ de la liaison C-nucléophile en formation avec l'orbitale σ^* du lien carbone-oxygène, la π et la π^* du carbonyle.¹⁰⁸ Ces résultats ont été obtenus avec un modèle utilisant l'atome de chlore, et ont par la suite été extrapolés pour le modèle α -alkoxyaldéhyde en pensant que l'effet de l'oxygène exerçait potentiellement des effets analogues. Sur la base des différents éléments de contrôle d'état de transition, les modèles de Cornforth et de Felkin représentent tous deux la formation préférentielle du diastéréoisomère 1,2-*anti* (**2.24**). De récentes études expérimentales et théoriques menées par Evans^{105b,105c} indiquent que l'énergie relative aux états de transition Felkin-Anh polaires et Cornforth se trouve être dépendante de la nature de l'hétéroatome présent en position α (Schéma 2.7). Les substituants électronégatifs (F, OMe, Cl) favorisent les états de transition Cornforth (**1.L**), tandis que des substituants moins électronégatifs (PMe₂, SMe, NMe₂) favorisent les états de transition Felkin-Anh polaires (**1.M**).^{105c}

Schéma 2.7 États de transition proposés par Evans^{105c}

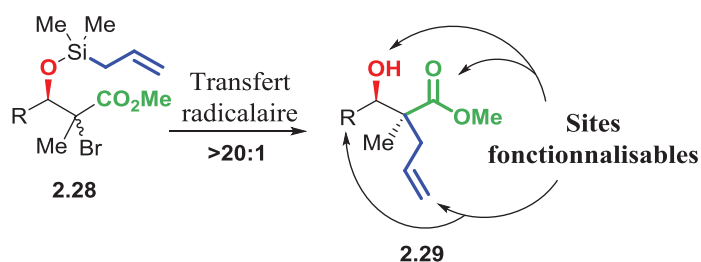


2.3 Synthèse de centres quaternaires sur des substrats acycliques pour la formation d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués

La formation de centres quaternaires carbonés dans les systèmes acycliques est l'un des défis les plus difficiles dans la chimie de synthèse organique moderne.¹⁰⁹ Le coût énergétique associé à la formation de centres quaternaires carbonés est considérablement augmenté en raison d'un encombrement stérique important. Généralement, des conditions réactionnelles plus dures sont requises, ce qui peut mener à une diminution des stéréosélectivités.

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse stéréosélective de centres quaternaires carbonés hautement fonctionnalisables par contrôle par le substrat. Ce procédé utilise la chimie radicalaire afin d'accéder à des esters β -hydroxy- α,α -disubstitués avec de hautes sélectivités (Schéma 2.8).¹¹⁰ Avant de voir la synthèse de ces motifs utilisant la méthodologie développée dans notre laboratoire, la prochaine section vise à effectuer une revue de la littérature des différentes méthodes permettant l'accès à des molécules analogues.

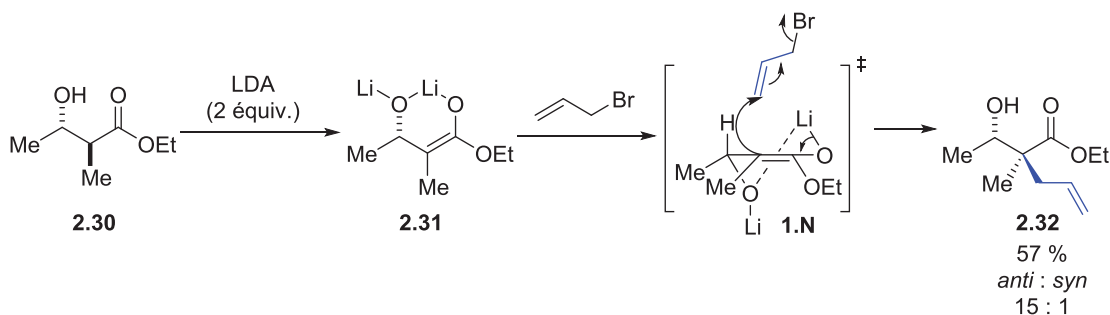
Schéma 2.8 Synthèse d'esters β -hydroxy- α,α -disubstitués hautement fonctionnalisables



2.3.1 Alkylations

En 1979, Fráter, pionnier dans la construction de centres quaternaires sur des substrats acycliques, publia une méthode d'alkylation diastéréosélective.¹¹¹ Cette méthode utilise un β -hydroxy ester comme substrat de départ (Schéma 2.9, **2.30**). En utilisant deux équivalents de LDA, un dianion est formé (**2.31**). En prenant avantage de la stéréochimie de l'hydroxyle en position β , l'espèce nucléophile formée va pouvoir réagir diastéréosélectivement avec un électrophile (É.T. **1.N**) afin de former le produit 2,3-*anti* (**2.32**).

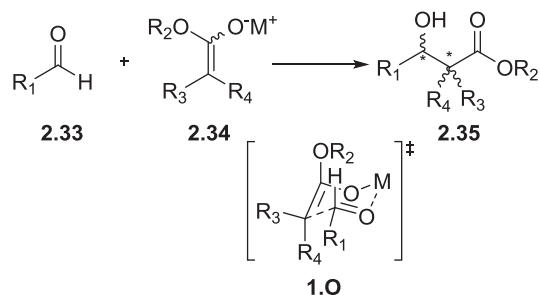
Schéma 2.9 Alkylation diastéréosélective de Fráter¹¹¹



2.3.2 Aldolisation

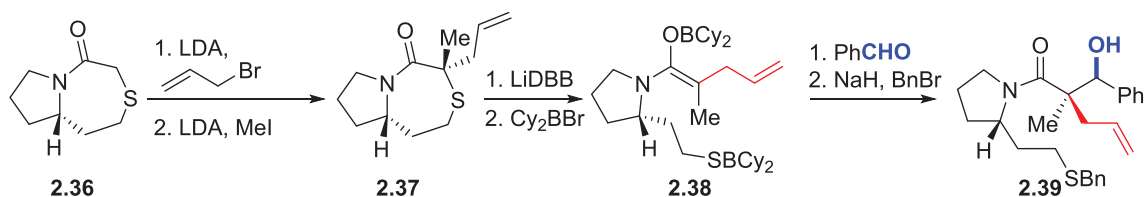
Une des méthodes les plus développées ces dernières années consiste à utiliser une réaction d'aldolisation afin de créer deux centres stéréogéniques contigus, dont un quaternaire (Schéma 2.10, **2.35**). Cette méthode nécessite à la fois un contrôle lors de la formation de l'énolate tétrasubstitué (**2.34**) et lors de l'attaque sur l'aldéhyde (**2.33**) afin d'obtenir de bonnes sélectivités. Généralement, un état de transition à six chaînons de type Zimmerman-Traxler¹¹² (**1.O**) explique les sélectivités obtenues.¹¹³

Schéma 2.10 Méthode générale pour la synthèse de centres quaternaires en utilisant une réaction d'aldolisation



Le laboratoire de James Gleason à l'Université McGill a publié une méthode utilisant un amide chiral, permettant d'accéder majoritairement à un énolate Z (Schéma 2.11).¹¹⁴ Cet énolate est obtenu en réduisant sélectivement des lactames thioglycolate (**2.37**) grâce à LiDBB. L'énolate de lithium est par la suite transmétallé afin de générer l'espèce **2.38** qui va pouvoir effectuer une aldolisation en réagissant avec un aldéhyde (PhCHO) en passant par un intermédiaire à six chaînons. Cette méthode permet de générer l'amide β -hydroxy- α,α -disubstitué de configuration *syn* (**2.39**) avec de bonnes sélectivités.

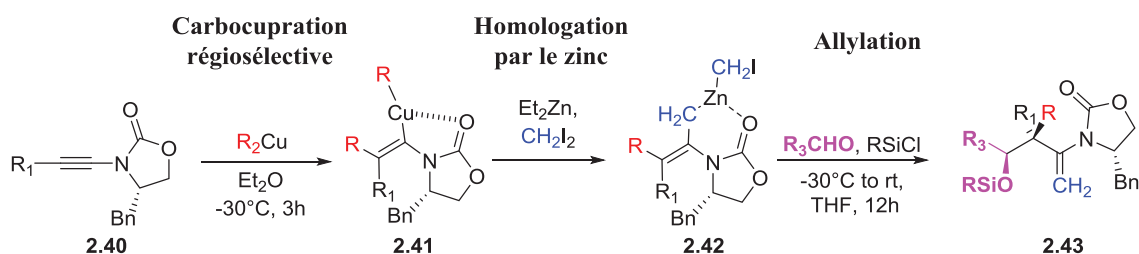
Schéma 2.11 Aldolisation à partir de thioglycolates de Gleason¹¹⁴



Depuis de nombreuses années, le groupe d'Ilan Marek a concentré ses efforts sur la découverte de nouvelles méthodes pour la création de centres quaternaires. Alors que la plupart des méthodes créent des liens C-C les uns après les autres, Marek *et al.* se sont intéressés à de

nouvelles méthodes permettant de créer plusieurs liaisons et stéréocentres de façon stéréosélective en une seule réaction.¹¹⁵ Inspiré des travaux de Knochel sur la réactivité des carbénoïdes de zinc et de cuivre,¹¹⁶ Ilan Marek a développé une approche stratégique à l'aide d'énolates α,α -disubstitués, générés régiosélectivement *in situ* à partir de substrats acycliques simples comme des alcynes pour produire des composés contenant deux nouveaux centres stéréogéniques dont un centre quaternaire (Schéma 2.12).^{109c} À partir de l'ynamide **2.40**, il est possible d'effectuer une carbocupration régiosélective afin d'obtenir l'intermédiaire **2.41**. Une homologation par l'intermédiaire d'un carbénoïde de zinc permet d'accéder à l'intermédiaire **2.42**. Ce dernier réagit avec un aldéhyde afin de générer sélectivement l'alcool homoallylique **2.43**. Cette méthodologie permet de générer stéréosélectivement deux centres stéréogéniques contigus, dont un quaternaire et trois nouvelles liaisons C-C en un seul pot à partir d'un simple alcyne couplé à une oxazolidinone.

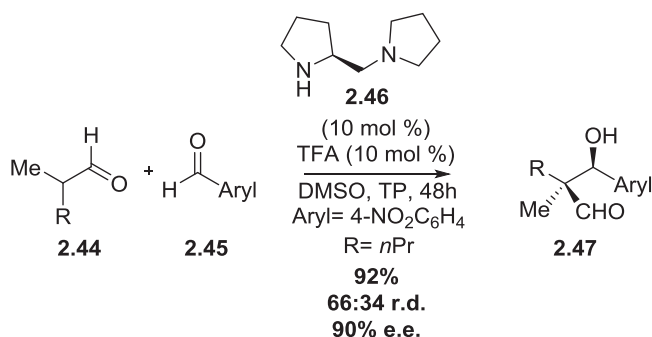
Schéma 2.12 Synthèse stéréosélective de deux centres stéréogéniques en un seul pot¹¹⁵



Les différentes méthodes décrites ci-avant pour la synthèse de centres stéréogéniques quaternaires utilisent une stratégie de contrôle par le substrat. Une deuxième approche consiste à utiliser un contrôle par le réactif. Barbas et ses collaborateurs ont décrit une méthode catalytique et énantiosélective utilisant l'organocatalyse asymétrique afin de générer

stéréosélectivement un centre quaternaire (Schéma 2.13).¹¹⁷ Cette méthode utilise un α - α -dialkyl-aldéhyde (**2.44**) comme donneur, et un aldéhyde aromatique (**2.45**) en présence d'une quantité catalytique de diamine chirale **2.46** pour former le produit **2.47** dans de bons rendements et énantiosélectivités. Cependant, les produits isolés ont montré un faible ratio diastéréomérique. Il a été suggéré que le catalyseur montrait de la difficulté à discriminer les deux intermédiaires énamines pouvant se former.¹¹⁷

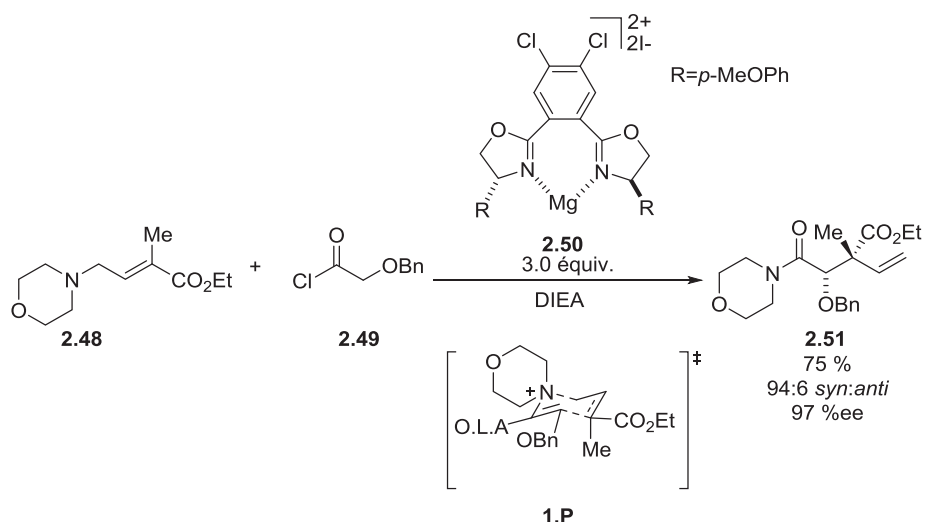
Schéma 2.13 Aldolisation directe en utilisant l'organocatalyse¹¹⁷



2.3.3 Réarrangements

En 2001, le groupe de MacMillan a rapporté le premier réarrangement de Claisen énantiosélectif et son application pour la synthèse de centres tertiaires et quaternaires (Schéma 2.14).¹¹⁸ En présence de DIEA, le composé **2.49** forme un cétène qui va se complexer à l'acide de Lewis chiral (**2.50**) et effectuer un réarrangement sigmatropique [3,3] de Claisen énantiosélectif suivant l'état de transition **1.P**. Le produit **2.51** est obtenu dans un rendement de 75% avec d'excellentes sélectivités. Néanmoins, cette réaction nécessite trois équivalents d'acide de Lewis chiral et seulement la formation du composé 2,3-*anti* est rapportée.

Schéma 2.14 Premier réarrangement asymétrique d'acyl-Claisen pour la formation de centres quaternaires¹¹⁸



2.4 Synthèse de centres quaternaires par allylation radicalaire

2.4.1 Introduction

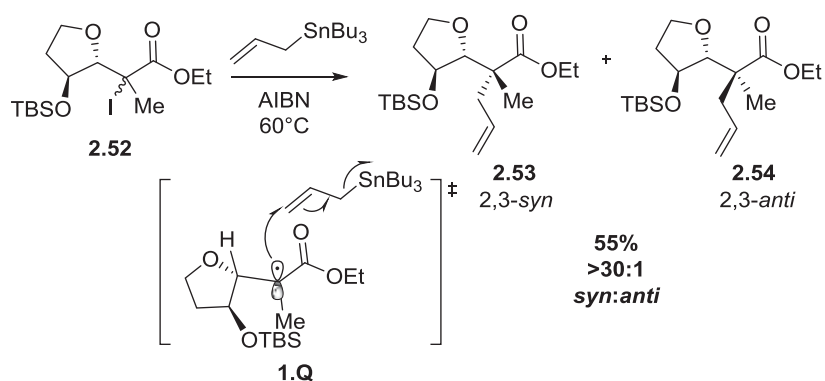
De nos jours, de nombreuses méthodes permettant la synthèse stéréosélective de centres quaternaires sur des substrats acycliques avec d'excellents rendements et sélectivités sont rapportées dans la littérature.^{109e} Cependant, ces méthodes ne permettent que trop peu souvent l'accès aux différents diastéréoisomères. De plus, la variété des substrats de départ comporte souvent de nombreuses contraintes afin de pouvoir conserver les sélectivités.

Depuis plus de 25 ans, notre groupe s'intéresse de près à développer de nouvelles méthodes permettant d'accéder à des molécules hautement fonctionnalisables. Afin de satisfaire le besoin de découvrir de nouveaux outils pour les chimistes organiciens, le groupe du Pr. Guindon s'est intéressé à l'étude des radicaux libres.¹¹⁹

2.4.2 Les premiers exemples

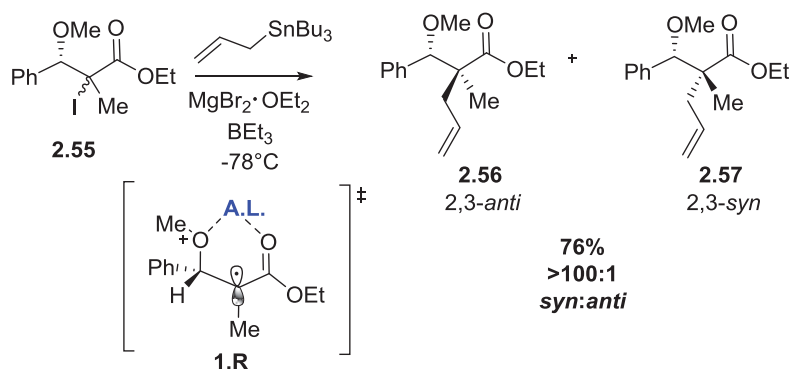
Le Schéma 2.15 représente le premier exemple d'allylation radicalaire rapporté dans la littérature par notre groupe. En utilisant des iodures tertiaires en présence de AIBN, il est possible de former un radical stabilisé en *alpha* de l'ester (É.T. **1.Q**). Ce dernier, pauvre en électrons, va pouvoir réagir avec une source riche en électrons, telle que le tributylallyle stannane, afin de former le produit 2,3-*syn* (**2.53**) dans un rendement de 55% avec de très bonnes sélectivités.

Schéma 2.15 Premier exemple d'allylation radicalaire pour la formation stéréosélective de centres quaternaires^{119a}



Quelques années plus tard, le Pr. Guindon rapporta l'accès au dérivé 2,3-*anti* **2.56** (Schéma 2.16) utilisant cette fois un acide de Lewis bidentate. Ce dernier permet une inversion des sélectivités en impliquant la formation d'un chélate à six chaînons (É.T. **1.R**). Les rendements et sélectivités observés pour l'accès à ce motif sont excellents.¹²⁰

Schéma 2.16 Renversement des sélectivités par la complexation d'acide de Lewis



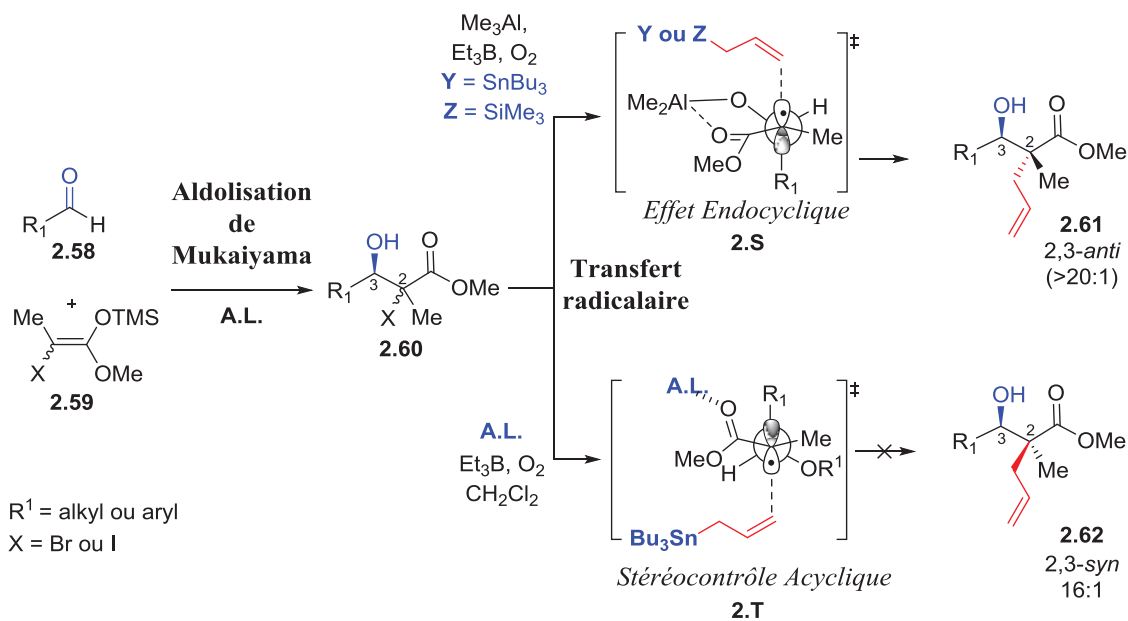
Avec ces premiers résultats, le groupe du Pr. Guindon s'est intéressé à l'aspect mécanistique de cette réaction, mais également à savoir si cette réaction peut fonctionner sans l'aide de l'étain. Par ailleurs, un autre objectif était de pouvoir former les deux configurations du centre quaternaire à partir d'un seul et même substrat.

2.4.3 Stratégie générale impliquant une aldolisation de Mukaiyama suivi d'une allylation radicalaire

2.4.3.1 Allylation intermoléculaire

Les travaux précédemment rapportés ont amené le développement de la méthodologie décrite dans le Schéma 2.17. Celle-ci implique une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'un transfert radicalaire. L'aldolisation de Mukaiyama implique l'utilisation d'un aldéhyde (**2.58**), d'un énolate tétrasubstitué (**2.59**) et d'un acide de Lewis. La stéréochimie créée en position C2 du précurseur de la réaction radicalaire (**2.60**) est peu importante étant donné que celle-ci est détruite lors de la formation du radical après clivage homolytique du lien C-Br grâce à BEt₃. Avec cet intermédiaire en main (**2.60**), dépendamment du choix des conditions réactionnelles, il est possible de former les produits 2,3-*anti* (**2.61**) ou 2,3-*syn* (**2.62**).

Schéma 2.17 Séquence aldolisation de Mukaiyama-transfert radicalaire intermoléculaire¹²¹



L'utilisation d'un acide de Lewis bidentate en présence d'un β -hydroxyester (**2.60**) permet la formation d'un chélate à six chaînons (É.T. **2.S**) par la complexation de l'acide de Lewis avec l'hydroxyle en position β et l'ester et avec l'ester en question. Cet état de transition, dont le radical est dans le cycle formé par le chélate (*Effet endocyclique*), conduit au produit 2,3-*anti* (**2.61**).¹²¹ L'allyltributylétain approche par la face la moins encombrée afin de former le produit 2,3-*anti* (**2.61**) dans de très bons rendements (50-85%) et sélectivités (>20 : 1). L'analyse de l'allyltriméthylsilane (moins toxique) comme substitut à l'allyltributylétain dans la synthèse de centres stéréogéniques quaternaires a par la suite été étudiée. Le premier problème observé lors de ce changement était celui d'une réactivité plus lente. Ce problème peut être partiellement réglé en utilisant des acides de Lewis monodentates qui permettent de diminuer l'énergie de la SOMO afin d'appauvrir encore plus le radical formé en *alpha* de l'ester.¹²² Les rendements observés avec l'utilisation de l'allyltriméthylsilane sont cependant plus faibles que

ceux observés avec l'utilisation d'étain, mais les sélectivités en faveur du produit 2,3-*anti* restent bonnes (2.61).¹²¹

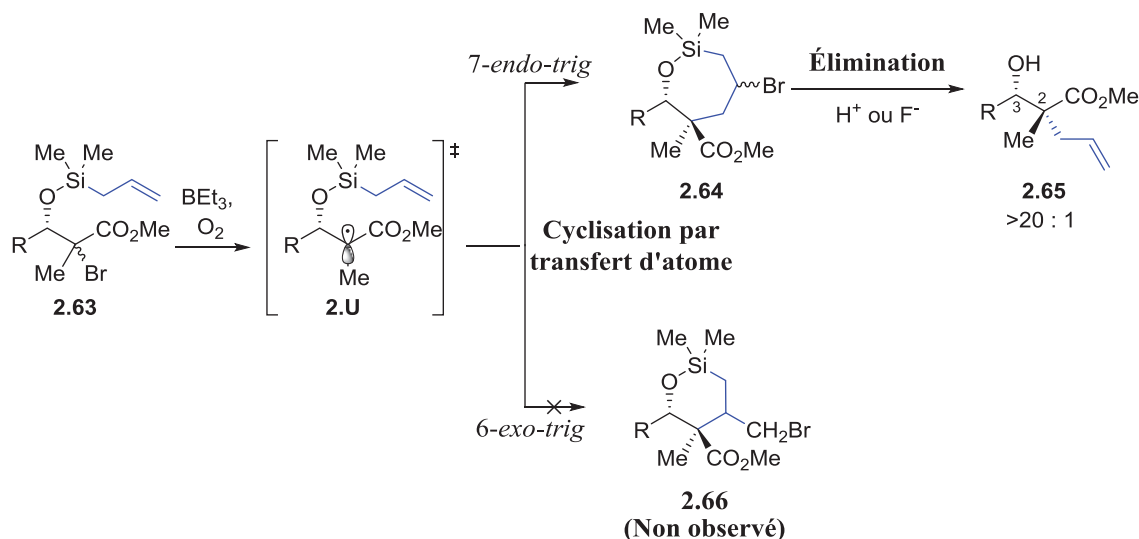
Afin de pouvoir obtenir la stéréochimie 2,3-*syn*, l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate a été proposée afin d'activer sélectivement l'ester et ainsi bénéficier d'un stéréocontrôle acyclique (É.T. 2.T).¹²¹ Différentes études menées par le Dr. Benoit Cardinal David¹²³ n'ont pas permis d'obtenir le produit 2,3-*syn* désiré dans de bons rendements et sélectivités. En effet, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant un groupement R₁ aromatique menant à un ratio de 16 : 1 pour le produit *syn*. Alors que de nombreux problèmes étaient observés pour l'obtention du motif 2,3-*syn* avec l'utilisation d'allyltributylétain par voie radicalaire, une solution innovante et pratique supprimant l'utilisation d'acide de Lewis et d'étain a été proposée.¹¹⁰

2.4.3.2 Alkylation intramoléculaire

Afin de pouvoir palier aux problèmes rencontrés avec l'alkylation intermoléculaire, une nouvelle stratégie s'inspirant des travaux sur les ponts silicium a été développée.¹²⁴ Les réactions intramoléculaires permettent souvent de combler un manque de réactivité intermoléculaire. De plus, elles présentent souvent un degré élevé de régio et stéréosélectivité. Ces réactions peuvent être appliquées en chimie radicalaire¹²⁵ ainsi qu'à la synthèse de molécules acycliques en utilisant un pont silicium intramoléculaire entre les réactifs. Cette méthode permet de diminuer l'énergie d'activation nécessaire et ainsi augmenter la réactivité.¹²⁶

La stratégie de synthèse de centres quaternaires 2,3-*syn* utilisant la chimie des ponts silicium est décrite dans le Schéma 2.18.¹¹⁰ La première étape consiste à former un radical en *alpha* de l'ester. Ce dernier peut cycliser intramoléculairement afin de générer l'espèce cyclique **2.64** suivant un mécanisme de type *7-endo-trig*. Il est important de noter que des études menées par Martin Duplessis¹²⁷ ont montré que l'attaque de type *6-exo-trig* (**2.66**) n'était pas observée.¹¹⁰ Par la suite, l'élimination en milieu protique ou en présence de fluorure permet de cliver le pont silicium ainsi que la libération du groupement allyle afin de donner le produit **2.65** avec de très bonnes sélectivités.

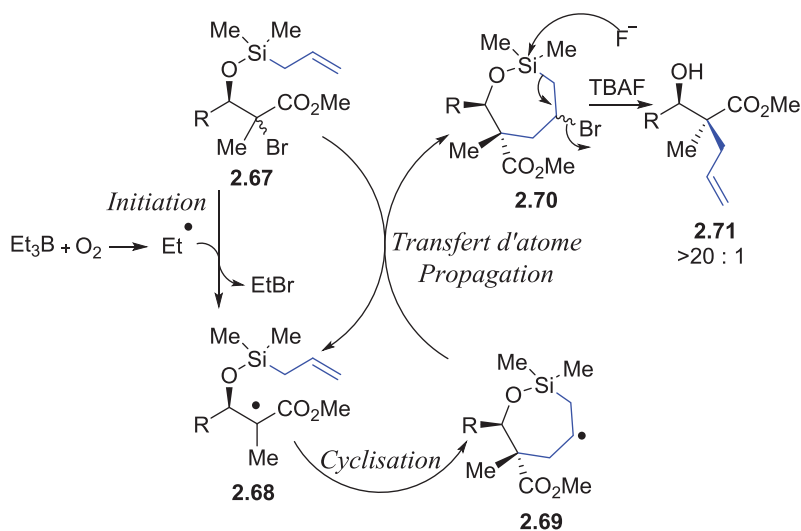
Schéma 2.18 Stratégie générale du transfert intramoléculaire pour l'accès au produit 2,3-*syn*¹¹⁰



Le mécanisme général de cette réaction est décrit dans le Schéma 2.19. La première étape est l'initiation entre la triéthylborane et l'oxygène¹²⁸ afin de former un radical Et[•] qui réagit avec **2.67** pour générer un radical en *alpha* de l'ester (**2.68**). Ce dernier est délocalisé dans l'ester (radical pauvre en électron), et peut réagir avec le groupement allyle (riche en électrons) présent sur le pont silicium afin de former l'intermédiaire cyclique clé **2.69**. Ce radical possède une

stabilité augmentée grâce à l'effet β du silicium qui permet la stabilisation d'une charge positive en cette position. Ce dernier peut la suite effectuer l'étape de propagation de la chaîne radicalaire en réagissant avec **2.67**, afin de transférer un atome de brome en position β du silicium (**2.70**). L'étape de β -élimination permet la régénération du groupement allyle et la déprotection du groupement silane (**2.71**). La force motrice de la réaction est la formation du radical **2.69** qui permet la propagation de la chaîne radicalaire.

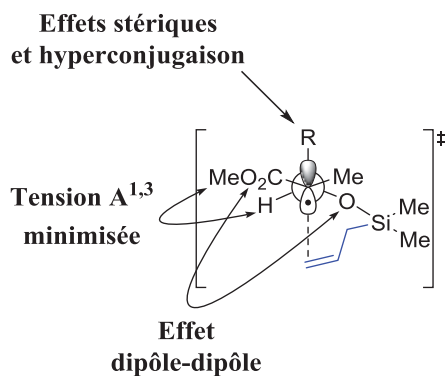
Schéma 2.19 Mécanisme détaillé du transfert intramoléculaire



Lors de cette réaction, des sélectivités élevées en faveur du produit 2,3-*syn* sont observées (>20 : 1). L'état de transition proposé afin d'expliquer ces sélectivités est illustré dans la Figure 2.1. Premièrement, la tension allylique associée à la délocalisation du radical dans l'ester doit être minimisée. D'autre part, les interactions électrostatiques intramoléculaires entre l'ester et l'hydroxyle doivent également être minimisées. De plus, il existe une interaction stabilisante impliquant l'orbitale HOMO du lien σ_{C-R} avec l'orbitale SOMO du radical lorsque

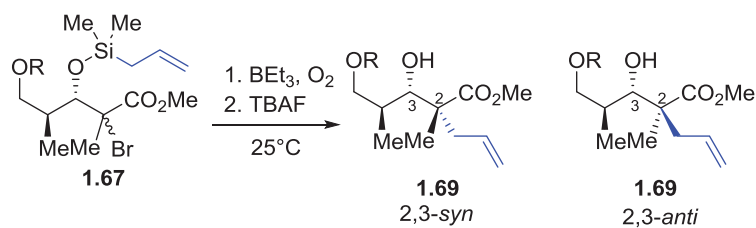
toutes deux sont alignées. Par ailleurs, il a été démontré que l'hyperconjugaison était d'autant plus augmentée lorsque le groupement R était électrodonneur.^{110,119c,119d,127,129}

Figure 2.1 État de transition lors du transfert intramoléculaire : Stéréosélection acyclique



Cette réaction utilisant la chimie des ponts silicium permet de transférer des groupements allyles ou vinyles afin d'accéder au produit 2,3-*syn*.^{110,121} Cependant, jusqu'à présent la variété des substrats de départ ainsi que les applications de cette méthodologie sont restées assez limitées comme le montre le Tableau 2.1. Les substrats fonctionnalisables utilisés pour l'étude de cette réaction se limitent à l'utilisation de groupements protecteurs tels que le benzyle et le TBDPS. En ce qui concerne les β -hydroxyesters- γ -chiraux, les sélectivités obtenues (entrées 1 et 2) sont excellentes et les rendements sont de l'ordre de 60%. Dans le prochain chapitre, nous allons étudier cette réaction sur d'autres substrats et appliquer cette méthodologie pour la synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides comportant un centre quaternaire en position C3'.

Tableau 2.1 Synthèse de centres quaternaires 2,3-*syn*¹¹⁰



Entrée	R	Sélectivités ^a (2,3- <i>syn</i> : 2,3- <i>anti</i>)	Rendement ^b (%)
1	Bn	>20 : 1	77
2	TBDPS	>20 : 1	68

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés.

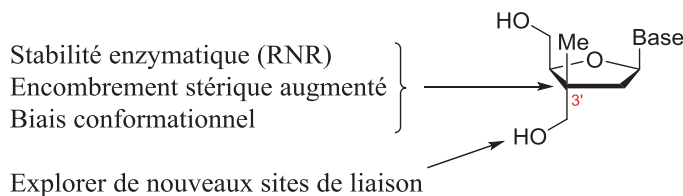
Chapitre 3.

Synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides difluorés, portant un centre quaternaire en C3'

3.1 Mise en contexte et objectifs de recherche

Ce projet de recherche vise la découverte de nouveaux agents antiprolifératifs de la famille des analogues de nucléosides (ANs). Considérant l'importance des ANs en médecine, l'opportunité d'explorer une nouvelle classe d'ANs était de grand intérêt tant pour son potentiel en chimie médicinale que pour les défis de synthèse représentés. Les drogues utilisées en chimiothérapie (e.g. Gemcitabine, AraC ou 5-FU) souffrent de problèmes importants de biodisponibilité et de toxicité qui en limitent l'usage. Ces différentes limitations ont été prises en compte pour la conceptualisation d'une nouvelle famille d'ANs. Notre laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à la synthèse de centres stéréogéniques quaternaires carbonés et d'analogues de nucléosides. Ainsi, notre expertise dans ces domaines, combinée à l'absence de centres quaternaires en position C3' dans les ANs rapportés dans la littérature, nous ont mené à la conception d'une nouvelle famille d'ANs.

Figure 3.1 Impact du centre quaternaire sur un AN



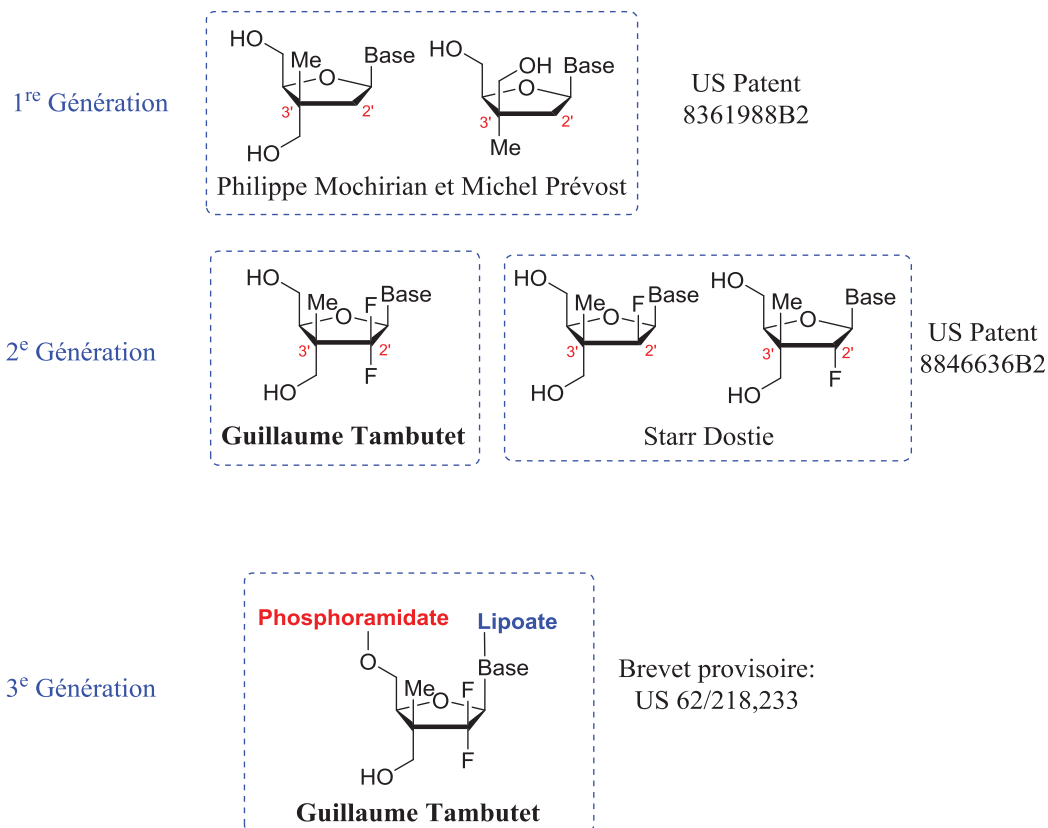
La présence d'un centre quaternaire stéréogénique en position C3' pourrait induire certaines caractéristiques à ces molécules (Figure 3.1), tels qu'une stabilité enzymatique vis-à-vis de la RNR, un encombrement stérique accru, un biais conformationnel ainsi qu'un nouveau site de liaison. La présence d'un centre quaternaire pourrait également permettre d'éviter les problèmes de pharmacocinétiques propres aux ANs liés à leur catabolisme *in vivo*. Finalement, il pourrait permettre aux anomères α et β , d'avoir potentiellement une activité biologique intrinsèque. La réalisation de cette nouvelle famille de molécules s'appuie sur deux piliers d'assises, soit la synthèse de centres quaternaires stéréogéniques sur des molécules acycliques en utilisant la chimie radicalaire et la synthèse de nucléosides à partir d'intermédiaires acycliques. Ces deux avancées résultent de travaux effectués précédemment dans notre laboratoire.^{81,110,130} La nouveauté de cette famille de molécules a notamment été confirmée par l'émission de deux brevets.¹³¹

Ce projet de recherche est avant tout un travail d'équipe. En effet, Michel Prévost, Philippe Mochirian, Starr Dostie et moi-même avons contribué à la synthèse de différents ANs. Dans ce chapitre, une mise en contexte sera effectuée afin de pouvoir discerner les différentes contributions de chacun.

Lors de mon arrivée dans le laboratoire en janvier 2012, Philippe Mochirian et Michel Prévost avaient abouti à la découverte de la première génération d'ANs (Figure 3.2) comportant un centre quaternaire en position C3' et deux atomes d'hydrogène en position C2'. La voie de synthèse permettant l'accès à la première génération utilisait l'alkylation de Fráter-Seebach pour la création du centre quaternaire. Par la suite, on me confia le développement d'une deuxième

génération d'ANs introduisant deux atomes de fluor en position C2', alors que Starr Dostie et Michel Prévost travaillaient sur la série monofluorée (Figure 3.2). Mes premiers objectifs étaient de synthétiser rapidement différents ANs de la famille des difluorés et d'introduire différentes bases afin de pouvoir étudier leurs activités biologiques *in vitro* sur différentes lignées cellulaires issues de tumeurs solides.

Figure 3.2 Les différentes générations d'analogues de nucléosides développées dans le laboratoire



La voie de synthèse qui avait été développée pour la première génération d'ANs permettait d'accéder rapidement aux ANs désirés afin d'étudier leurs activités biologiques. Cependant, les différentes limitations associées à cette chimie ont conduit au développement

d'une nouvelle voie de synthèse utilisant cette fois-ci la chimie radicalaire découverte par le laboratoire. Les objectifs étaient de développer une synthèse multigramme efficace pour synthétiser une 2^e génération d'ANs comportant deux atomes de fluor en C2' et un centre quaternaire en C3', d'obtenir sélectivement l'anomère β et d'effectuer une étude relation structure-activité.

D'autre part, le chapitre 4 abordera la synthèse de la 3^e génération d'ANs (Figure 3.2). Il sera question de contourner les facteurs de résistances typiques liés à la phosphorylation, au transport cellulaire ou à la dégradation enzymatique d'ANs en synthétisant différentes prodrogues phosphorylées ou lipophiliques. Par la suite, seront discutés les résultats d'activités biologiques (*in vitro* et *in vivo*), pharmacocinétiques et pharmacodynamiques effectués par le laboratoire du Pr. Mona Nemer à l'Université d'Ottawa. Enfin, la synthèse des sondes de photoaffinité sera décrite afin de déterminer le mécanisme d'action de nos meilleures molécules. Mes contributions impliquent le développement de la voie de synthèse radicalaire ainsi que la synthèse de tous les ANs présentés dans les chapitres 3 et 4.

3.2 Nouvelle famille d'analogues de nucléosides

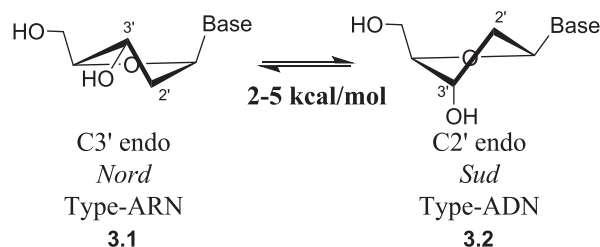
3.2.1 Biais conformationnel et hypothèse

L'activité biologique d'une molécule repose sur le fait qu'elle se lie à un récepteur par l'interaction de groupements fonctionnels spécifiques. Cette molécule interagit bien souvent avec les protéines cibles dans une conformation préférentielle. Lorsque la conformation de plus basse énergie de la substance active est également celle requise par le récepteur, alors l'énergie

libre de liaison devient plus favorable en termes d'entropie et d'enthalpie.¹³² L'objectif des chimistes médicaux est donc de conceptualiser et de synthétiser une molécule qui posséderait des fonctionnalités spécifiques avec un agencement spatial de plus basse énergie en solution, qui se rapprocherait de la conformation bioactive normalement reconnue par la protéine cible (enzyme ou récepteur).

Dans le cas des ANs, ces principes sont également respectés. En effet, une conformation préférentielle (*Nord* ou *Sud*), appelée conformère bioactif, est souvent observée (Figure 3.3).^{133,134} Le cycle furanoside possède un équilibre dynamique entre la conformation *Nord* (C3'-endo, type-ARN, **3.1**) et la conformation *Sud* (C2'-endo, type-ADN, **3.2**).¹³³ La synthèse d'un AN pouvant mimer la conformation bioactive, permettrait de maximiser la liaison avec le site actif pour une enzyme donnée.

Figure 3.3 Conformations *Nord* et *Sud* du cycle furanoside naturel¹³⁵



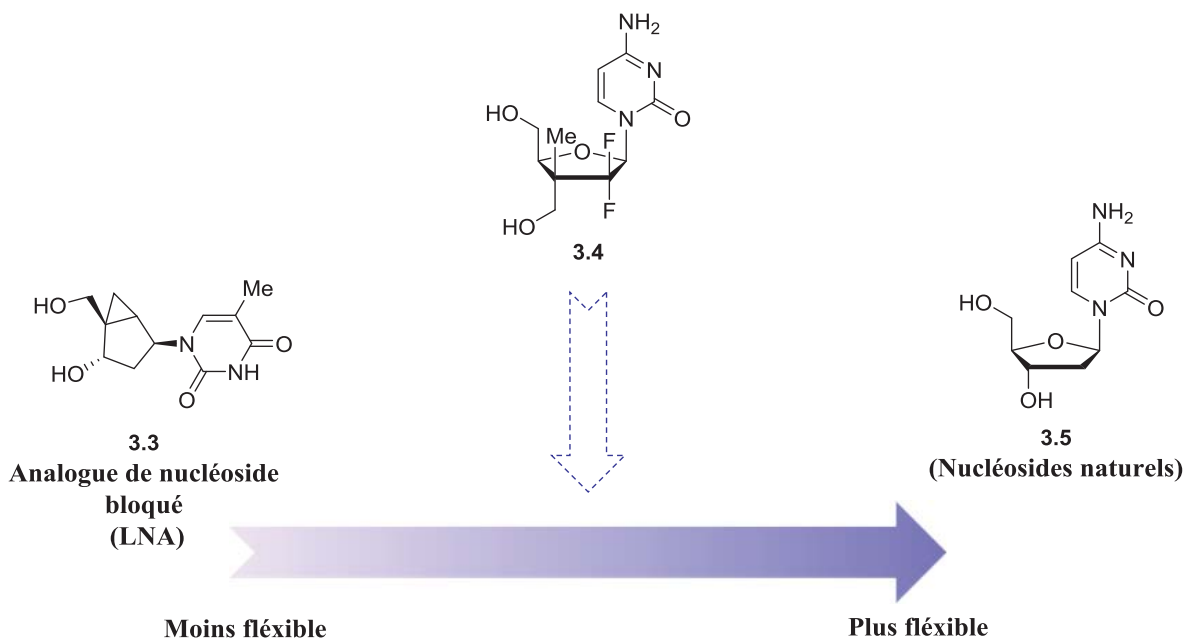
Victor Marquez s'est intéressé à l'étude d'ANs à conformation bloquée (LNA : *Locked nucleoside analogues*) (Figure 3.4, **3.3**), menant à la découverte du *N*-MCT (*North-methanocarba-thymidine*, **3.3**).¹³⁶ Ce dernier est un antiviral puissant contenant un bicyclo[3.1.0]hexane qui permet de bloquer le nucléoside dans une conformation *Nord*. Cette particularité permet d'empêcher la pseudorotation vers d'autres conformations, mais également

d'apporter une meilleure reconnaissance cellulaire.¹³⁷ Ces LNAs ont permis de démontrer que les transporteurs hCNTs avaient une préférence marquée pour les conformations *Nord*, tandis que les hENTs favorisaient les conformations *Sud*. D'autre part, la CDA (cytidine désaminase), responsable de la dégradation de nombreux ANs, a une préférence pour les nucléosides ayant une conformation *Sud*.^{137b} Dans l'ARN, les conformations de type *Nord* sont généralement préférées (Figure 3.3, **3.1**), alors que dans l'ADN, ce sont les conformations de type *Sud* (**3.2**).¹³⁸ Le *N*-MCT possédant une conformation prédéfinie de type *Nord* (type ARN), une préorganisation favorable pour son incorporation dans l'ARN devrait être observée. Cependant, lorsqu'un nucléoside naturel entre dans le site actif d'une enzyme (e.g. ADN polymérase) dans une certaine conformation, ce dernier peut nécessiter un changement de conformation et passer du *Nord* au *Sud*, ou vice versa.¹³⁹ L'absence de flexibilité des LNAs ne permet pas de s'adapter à un tel système dynamique. Pour résumer, si un AN est trop flexible (**3.5**), il peut être substrat d'un grand nombre d'enzymes et ainsi être métabolisé plus facilement. D'autre part, si un AN n'est pas assez flexible (**3.3**), il peut rencontrer des problèmes de reconnaissance enzymatique afin d'atteindre sa cible.

Lors de la conceptualisation de notre famille d'ANs, nous avons postulé que la présence d'un centre quaternaire carboné en position C3' permettrait d'avoir une flexibilité intermédiaire entre les LNAs et les nucléosides naturels (Figure 3.4). L'accès à cette nouvelle famille d'ANs (**3.4**) pourrait donc être un bon compromis sur le plan de la reconnaissance cellulaire. Notre hypothèse était que l'incorporation d'un centre quaternaire en position C3' favoriserait une conformation *Sud* (type ADN). Cette flexibilité intermédiaire n'empêcherait pas un passage vers

le conformère *Nord* qui pourrait être requis, pour certains mécanismes biologiques précédant l'incorporation au site actif.

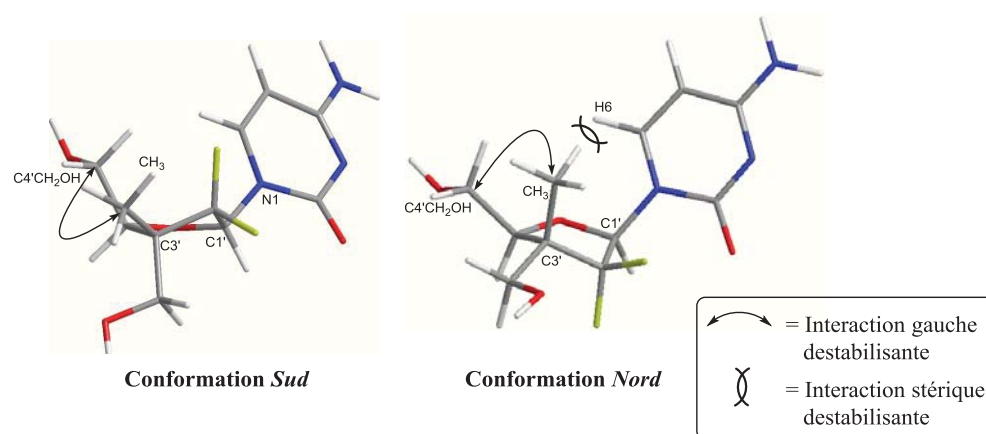
Figure 3.4 Biais conformationnel et flexibilité des nucléosides



Nous avons formulé l'hypothèse que l'introduction d'un centre quaternaire en position C3' permettrait de favoriser le conformère *Sud* (Figure 3.5). Initialement, cette hypothèse s'est basée sur une analyse des effets stériques générés suite à l'introduction d'un centre quaternaire en C3'. Dans le cas du conformère *Nord*, deux interactions gauches sont notées entre le substituant CH₂OH en C4' et le méthyle du centre quaternaire en C3'. Des interactions stériques entre le méthyle en position pseudo-axiale en C3' et la nucléobase en position anomérique doivent également être minimisées. Dans le cas du conformère *Sud*, les interactions stériques semblent moins importantes. En effet, une seule interaction gauche entre le méthyle en C3' et le CH₂OH est présente. Pour ces raisons, nous avons émis l'hypothèse que le conformère *Sud* était favorisé. Cette analyse néglige toutefois l'impact des effets stéréoelectroniques induits par

les substituants difluorés en position C2'. Des effets stabilisants de type « effet gauche » entre ces substituants et l'oxygène en C1' seraient aussi en jeu, de même que leur influence sur la rotation de la nucléobase. Par ailleurs, ces différents facteurs devront être quantifiés par des études théoriques de haut niveau de type DFT.

Figure 3.5 Comparaison des conformères *Nord* et *Sud* pour le nucléoside 3.4

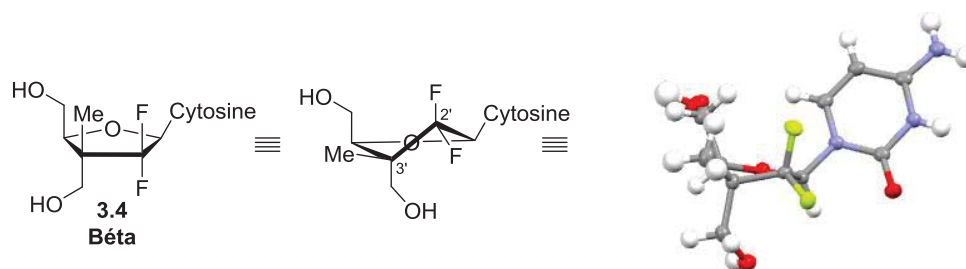


Interactions	Conformère <i>Sud</i>	Conformère <i>Nord</i>
Interaction gauche déstabilisante	CH ₃ -C4'CH ₂ OH	CH ₃ -C4'CH ₂ OH
Effet stérique déstabilisant	-	CH ₃ -H6

Une analyse par diffraction des rayons X (*vide infra*) de la molécule 3.4 est illustrée à la Figure 3.6. Cette analyse a permis de confirmer la configuration absolue de la molécule. De plus, une conformation de type *Sud* a été observée, appuyant ainsi notre hypothèse de départ. Évidemment, la conformation préférentielle dans un cristal peut être différente de celle de plus basse énergie en solution. Il faut noter à cet égard différentes études ciblant la préférence conformationnelle de la Gemcitabine. L'étude par diffraction des rayons X d'un analogue de la Gemcitabine indique la présence d'un conformère *Nord* alors que des études théoriques suggèrent une conformation de type *Sud* en solution.¹⁴⁰

Notre hypothèse de départ repose sur des analyses qualitatives préliminaires favorisant le conformère *Sud*. Il sera intéressant d'effectuer une étude conformationnelle du nucléoside bioactif plus en détail (DFT) lorsqu'un composé actif sera isolé, et sa cible biologique identifiée.

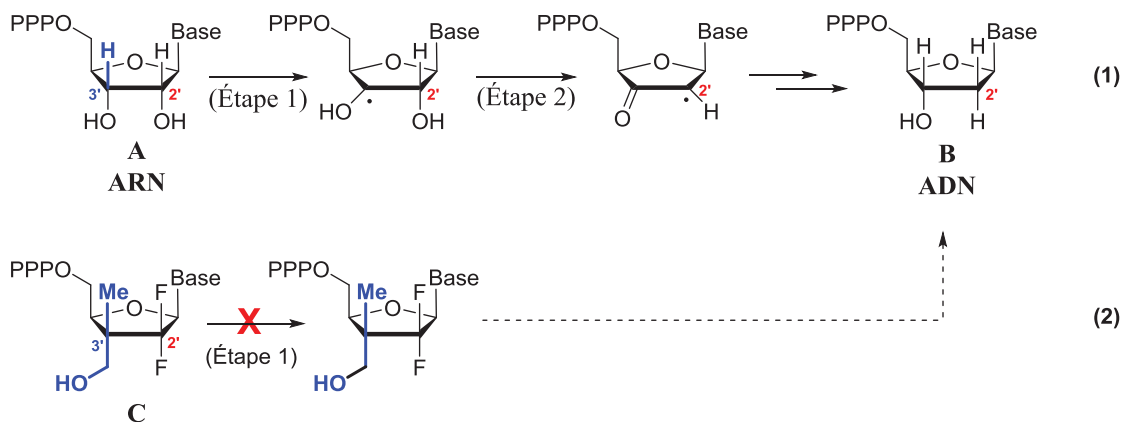
Figure 3.6 Diffraction des rayons X du composé **3.4**¹⁴¹



3.2.2 Avantage du centre quaternaire par rapport à la RNR

Tel que vu précédemment (Section 1.3.1.5), la RNR catalyse la réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, fournissant ainsi les sous-unités nécessaires à la synthèse d'ADN (Schéma 3.1, Éq. 1). Cette enzyme est également une source de résistance pour la Gemcitabine. En effet, cette dernière est partiellement dégradée par la RNR à cause de la présence d'un proton en position C3' pouvant initier le mécanisme de la RNR.^{32b,142} La première étape de la RNR consiste à former un radical en position C3' après clivage homolytique du lien C-H, tel que présenté à l'équation (1) du Schéma 3.1. La conceptualisation de notre nouvelle famille d'ANs a mené à l'introduction d'un centre quaternaire en position C3' (C), rendant ainsi impossible cette première étape (Éq. 2). L'absence de proton en position C3' pourrait permettre de contourner la résistance associée à la RNR.

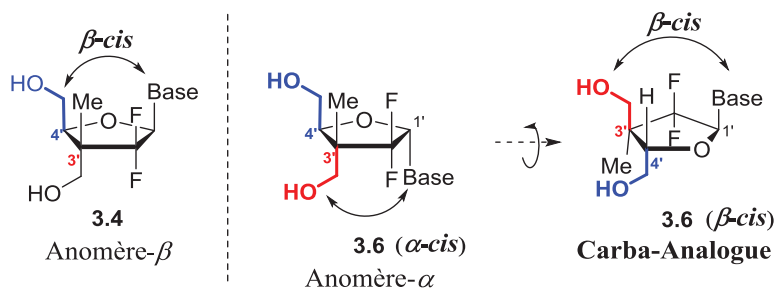
Schéma 3.1 Mécanisme de la RNR et avantage du centre quaternaire



3.2.3 Nucléoside double face

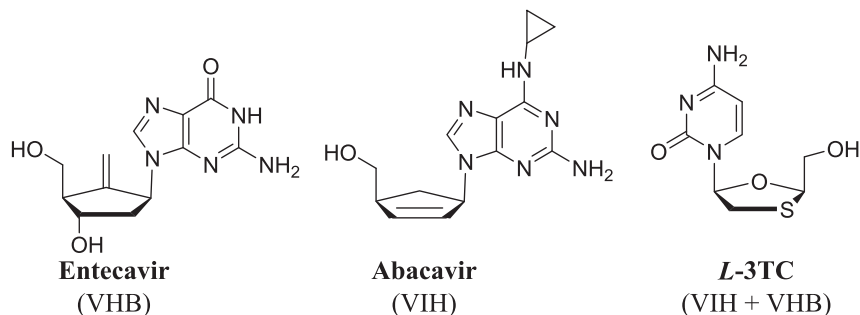
Ordinairement, seulement les anomères β possédant une relation *cis* entre la base et le groupement hydroxyméthyle en position C4' sont reconnus par la cellule (Figure 3.7, **3.4**). La présence d'un groupement hydroxyméthyle sur le centre quaternaire présent en position C3' permet d'apporter un avantage supplémentaire à cette famille d'ANs. L'hypothèse est que l'anomère α (α -*cis*, **3.6**) peut potentiellement être reconnu par la cellule. Le groupement hydroxyméthyle en C3' (représenté en rouge) possède une relation α -*cis* avec la nucléobase en C1'. Une rotation de ce dernier permet de dévoiler un analogue carba ayant cette fois ci une relation β -*cis*. Étant donné que le groupement hydroxyméthyle (en rouge) se retrouve du même côté que la base (*cis*), il pourrait potentiellement être reconnu afin d'être phosphorylé et ainsi posséder une activité biologique au même titre que le composé **3.4**.

Figure 3.7 Nucléoside double face



Différents exemples d'analogues carba (Figure 3.8, Entecavir et Abacavir) ont présenté des activités antivirales et ont été approuvés par la FDA. L'exemple du *L*-3TC permet notamment de mettre en évidence la reconnaissance enzymatique malgré la présence d'un hétéroatome à l'intérieur du cycle furanoside.

Figure 3.8 Exemples d'analogues carba ou d'hétéroatome dans le cycle furanoside



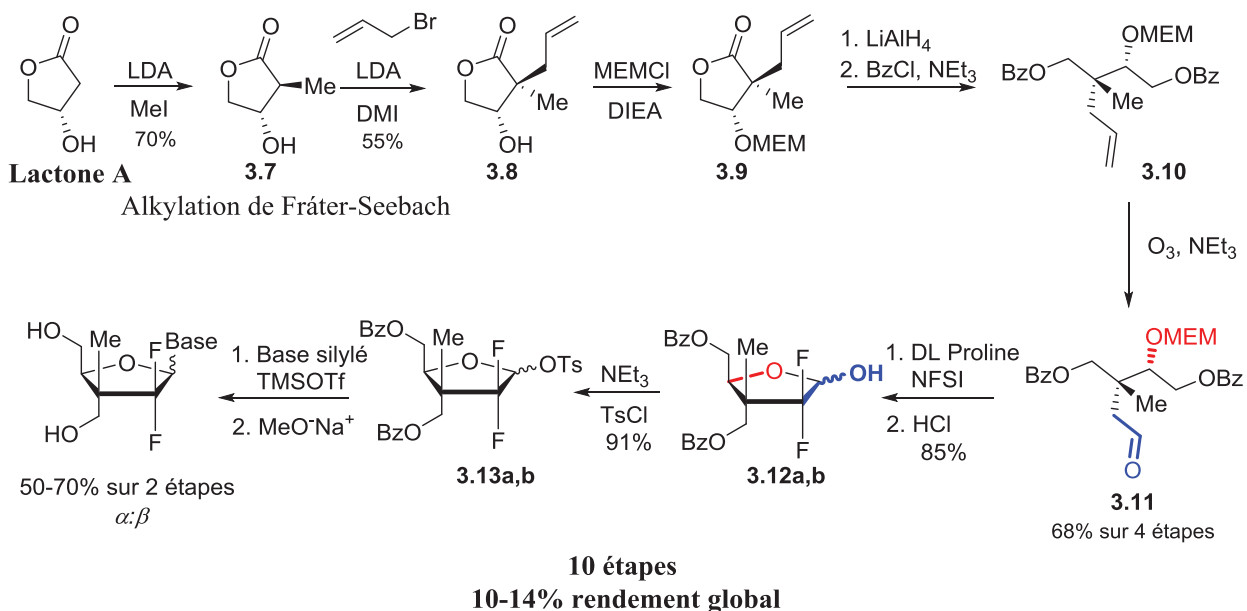
En somme, la présence du centre quaternaire permettrait de créer un biais conformationnel pouvant favoriser la reconnaissance moléculaire et d'améliorer la stabilité des composés contre divers mécanismes cataboliques comme la RNR. La présence d'un groupement CH_2OH en C3' pourrait permettre d'explorer de nouveaux sites de liaison à une cible biologique, mais permettrait également à l'anomère *alpha* d'être reconnu par la cellule.³

3.3 Première voie de synthèse donnant accès à la nouvelle famille d'ANs

3.3.1 Description de la première voie

À mon arrivée dans le laboratoire, le projet de synthèse de cette nouvelle famille d'ANs débutait. Les associés de recherche Michel Prévost et Philippe Mochirian avaient développé une première voie de synthèse permettant d'accéder aux ANs difluorés de seconde génération (Schéma 3.2).

Schéma 3.2 Première voie de synthèse pour l'accès à des ANs possédant un centre quaternaire



Le premier objectif de mon doctorat était d'utiliser cette voie de synthèse dans le but d'accéder rapidement à différents ANs en faisant varier les bases azotées afin de les tester biologiquement. La synthèse de ces ANs a été initiée par la création du centre quaternaire en

alpha de la **lactone A**. L'utilisation d'une double alkylation diastéréosélective de Fráter-Seebach a permis de générer le produit **3.8** dans un rendement de 38% sur deux étapes. En termes de praticabilité, ces réactions sont difficilement réalisables sur grande échelle. En effet, deux équivalents de LDA sont nécessaires afin de former un dianion, créant ainsi un milieu réactionnel hétérogène avec des solides en suspension.

Après protection de l'hydroxyle en position *bêta* par un groupement MEM (**3.9**), la lactone a été réduite grâce à LiAlH₄. Les alcools primaires résultants ont été protégés par deux groupements benzoyles afin de générer le produit **3.10**. Une ozonolyse permet ensuite d'obtenir l'aldéhyde **3.11** dans un rendement de 68% sur 4 étapes. Le traitement de ce dernier avec un excès de proline racémique et de NFSI dans un mélange THF/*i*PrOH permet d'introduire deux atomes de fluor en *alpha* de l'aldéhyde.¹⁴³ Un traitement acide (HCl 6N) pendant le parachèvement de la réaction conduit à la déprotection du groupement MEM, ce qui engendre une cyclisation intramoléculaire afin de former le lactol difluoré **3.12a,b** dans un rendement de 85%. La position anomérique est ensuite activée grâce à l'introduction d'un groupement tosylate afin de générer les produits **3.13a,b** dans un mélange *alpha/bêta* 1 : 1. Enfin, différentes bases azotées ont été introduites afin d'évaluer leurs activités biologiques *in vitro*.

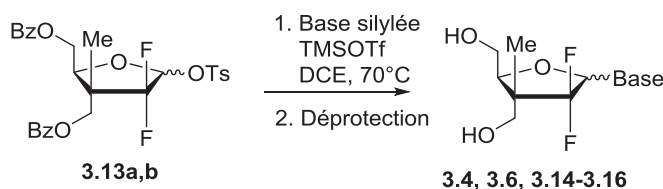
3.3.2 Synthèse des premiers ANs

3.3.2.1 Introduction de bases nucléiques de type pyrimidine

Les conditions utilisées lors du couplage des bases nucléiques sur le tosylate (**3.13a,b**) sont basées sur la méthode développée par Vorbrüggen.^{76,144} Les rendements et sélectivités

rapportés dans le Tableau 3.1 sont ceux obtenus suite aux étapes de couplage et de déprotection des groupements protecteurs. Initialement, la réaction de couplage a été mise au point en utilisant la cytosine comme base nucléique. L'étape de couplage nécessite d'être chauffée dans le DCE à 70 °C. En effet, lorsque la réaction est effectuée à des températures plus basses, seulement le produit de départ est récupéré. Cette faible réactivité du centre anomérique peut être associée à la présence de deux atomes de fluor en position C2', déstabilisant la formation d'un intermédiaire réactionnel de type oxocarbenium. La déprotection subséquente des groupements benzoate en présence de méthanolate de sodium (entrée 2) a permis d'obtenir un rendement légèrement supérieur à l'ammoniac dans le méthanol (entrée 1). De plus, l'utilisation de l'ammoniac génère un produit secondaire (le benzamide) difficilement séparable des anomères *alpha* et *bêta* lors de la purification par colonne chromatographique éclair en phase inverse (C18). Après couplage de la cytosine et déprotection des benzoates, un rendement de 70% a été isolé (entrée 2).

Tableau 3.1 Couplages de bases azotées de type pyrimidine sur le tosylate **3.13a,b**

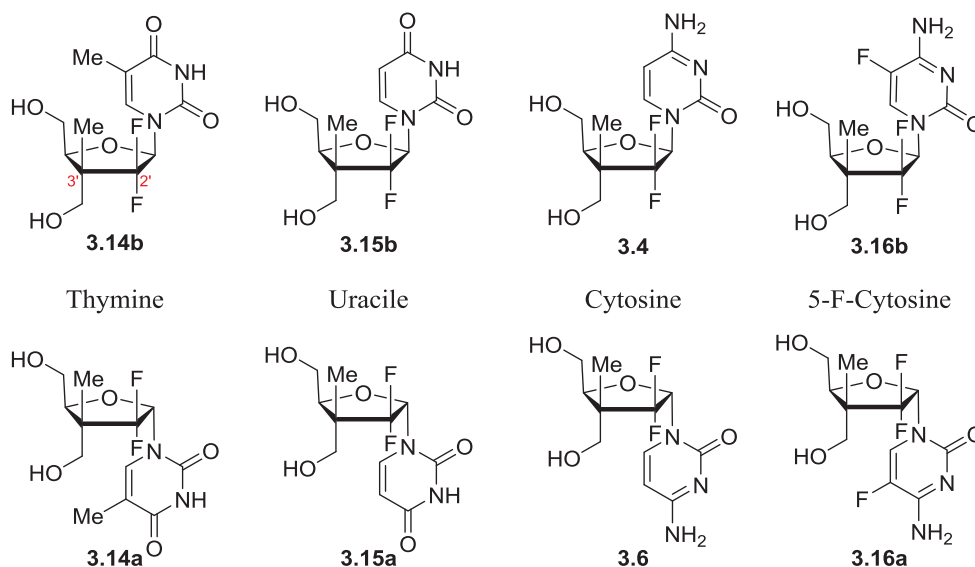


Entrée	Base nucléique	Déprotection	Ratio ^a	Rend. ^b
			(<i>alpha</i> : <i>bêta</i>)	(%)
1	Cytosine	NH ₃ , MeOH	60 : 40	65
2	Cytosine	MeO ⁻ Na ⁺	60 : 40	70
3	5-F-Cytosine	MeO ⁻ Na ⁺	50 : 50	56
4	Uracile	MeO ⁻ Na ⁺	50 : 50	59
5	Thymine	MeO ⁻ Na ⁺	50 : 50	65

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés (*alpha*+*bêta*) après deux étapes.

Lors de l'introduction de la 5-F-cytosine, un rendement légèrement inférieur a été isolé après deux étapes (entrée 3). Cette baisse de rendement par rapport à la cytosine est probablement due à la présence de l'atome de fluor sur la nucléobase, car sa forte électronégativité rend l'amine secondaire moins nucléophile. D'autres bases de type pyrimidine ont par la suite été introduites dans de bons rendements (entrées 4 et 5). En ce qui concerne les sélectivités, aucune préférence en faveur de l'anomère *bêta* n'a pu être observée dans ces conditions. De plus, lors du couplage de la cytosine, un ratio de 60 : 40 en faveur de l'anomère *alpha* a été observé. Différentes stratégies ont été mises en place afin d'essayer d'obtenir sélectivement l'anomère *bêta*. Celles-ci seront présentées dans les prochaines sections (3.5 et 3.6). Au total, huit nouveaux analogues de nucléosides de type pyrimidine ont été synthétisés. Ces derniers sont illustrés dans la Figure 3.9. L'analyse des constantes de couplage ¹H RMN et des effets nOe a permis de confirmer la stéréochimie relative (α/β) des analogues de nucléosides (cf. partie expérimentale).

Figure 3.9 Premiers ANs de type pyrimidine synthétisés (2^e génération)



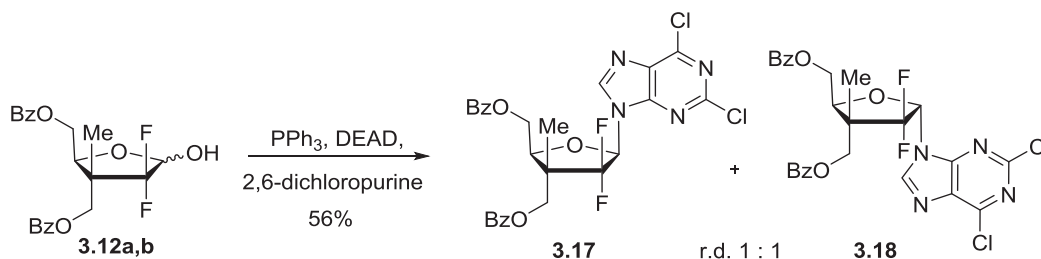
3.3.3 Variation des bases azotées, introduction de purines

L'introduction de différentes bases azotées de type pyrimidine a été présentée dans la section précédente. Dans le but de diversifier les analogues de cette nouvelle famille de nucléosides, différentes bases azotées telles que des purines ont également été incorporées (adénine et adénine modifiée).

L'introduction de bases purines non protégées peut s'effectuer grâce à une réaction de Mitsunobu (Schéma 3.3).¹⁴⁵ L'utilisation de triphénylphosphine et de diéthyl azodicarboxylate (DEAD) permet d'effectuer cette réaction entre le lactol **3.12a,b** et la 2,6-dichloropurine afin de générer les anomères **3.17** et **3.18** dans un rendement de 56% et un ratio 1 : 1. Il est intéressant de noter le fait que la séparation des anomères **3.17** et **3.18** a été possible en phase normale, alors que les différents dérivés de type pyrimidine n'étaient séparables seulement en phase inverse (après déprotection des groupements protecteurs). De ce fait, différentes modifications

structurales au niveau de la base azotée ont pu être effectuées de manière indépendante sur les anomères *alpha* et *bêta*.

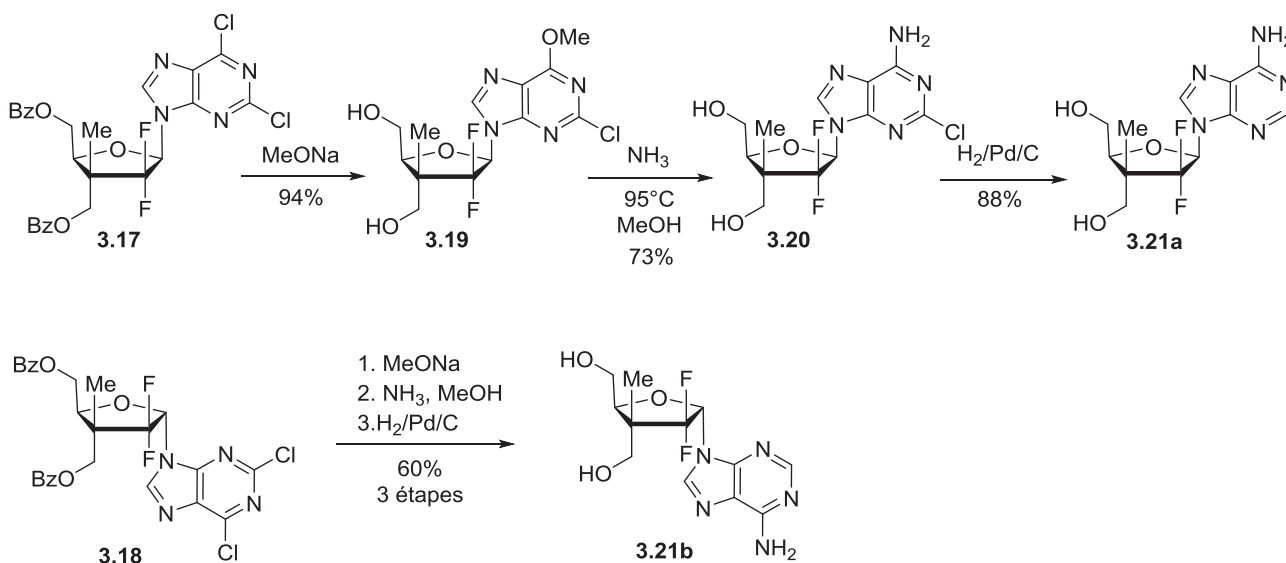
Schéma 3.3 Couplage de la 2,6-dichloropurine pour l'accès aux ANs **3.17** et **3.18**



Le schéma 3.4 décrit la conversion de la 2,6-dichloropurine (**3.17**) en adénine (**3.21a**).

Le traitement de **3.17** avec une solution de méthanolate de sodium permet l'accès au composé **3.19** dans un rendement de 94%.

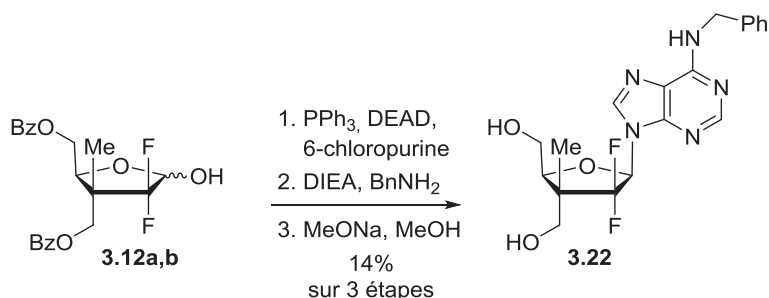
Schéma 3.4 Accès à des analogues de l'adénine



L'utilisation d'ammoniac dans le méthanol permet la substitution du groupement méthoxy (**3.19**) par une amine (**3.20**) dans un bon rendement. Ce dernier est par la suite converti en adénine (**3.21a**) grâce à une substitution nucléophile du chlore par hydrogénation. L'anomère *alpha* (**3.18**) est quant à lui converti en son analogue adénine (**3.21b**) en suivant le même schéma réactionnel dans un rendement de 60% sur 3 étapes. La régiosélectivité N9 ainsi que la stéréochimie du centre anomérique des ANs synthétisés ont pu être confirmées grâce à des analyses RMN ^1H , ^{13}C , nOe, HMBC et HMQC (cf. partie expérimentale). Les intermédiaires **3.17**, **3.19** et **3.20** pouvant être biologiquement intéressants, ils ont été testés et seront discutés subséquemment.

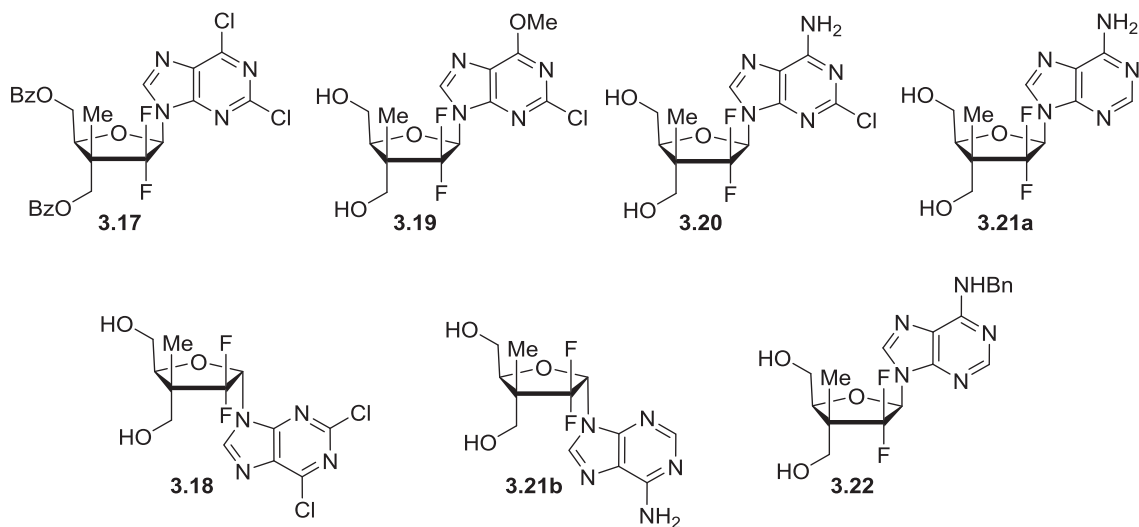
De façon à diversifier les ANs, le composé **3.22** a été synthétisé à partir du lactol **3.12a,b** après couplage de la 6-chloropurine grâce à une réaction de Mitsunobu, suivi d'un déplacement du chlorure de la base azotée par la benzylamine (Schéma 3.5).

Schéma 3.5 Synthèse d'un analogue de l'adénine



La déprotection des groupements protecteurs avec NaOMe permet d'accéder à un nouvel analogue (**3.22**). En somme, sept nouveaux analogues de type purine ont été synthétisés. Ces derniers sont illustrés dans la Figure 3.10.

Figure 3.10 Analogues de nucléosides de type purine



Une fois ces ANs de deuxième génération synthétisés, ils ont été testés biologiquement contre différentes lignées cellulaires issues de tumeurs solides (sein, poumon, foie, colon et pancréas). Malencontreusement aucun composé n'a montré d'activité intéressante lors des tests *in vitro*.

La voie de synthèse initialement développée dans le laboratoire impliquant l'alkylation de Fráter-Seebach a permis d'accéder rapidement à ces quinze nouveaux ANs (Figure 3.9 et 3.10). Ils ont été synthétisés en seulement dix étapes dans un rendement global avoisinant les 13% pour les bases pyrimidine et environ 8% pour les bases purine. Cependant, cette voie de synthèse possède différentes limitations. Par exemple, le rendement pour générer le centre quaternaire est seulement de 38%. De plus, le milieu réactionnel hétérogène ne permet pas d'effectuer une synthèse sur grande échelle. La première voie de synthèse devant être améliorée, l'objectif suivant était de développer une nouvelle synthèse multigramme efficace sur grande échelle en utilisant la chimie radicalaire développée dans le laboratoire. D'autre part, dans le but

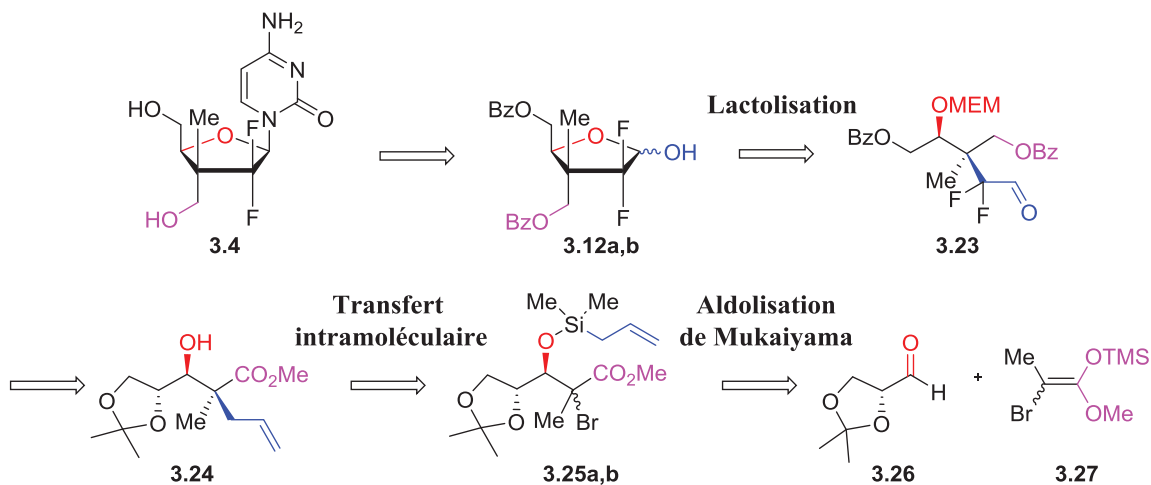
d'améliorer les activités biologiques de la seconde génération d'ANs, nous avons entrepris d'effectuer une étude de la relation structure-activité en introduisant des phosphoramidates et/ou des groupements lipoates (3^e génération d'ANs, chapitre 4).

3.4 Voie de synthèse radicalaire non différenciée pour l'accès à la 2^e génération d'ANs

3.4.1 Rétrosynthèse

Afin de pouvoir pallier aux différents problèmes associés à la première voie de synthèse, la conception d'une nouvelle voie utilisant la chimie radicalaire développée dans le laboratoire s'est avérée nécessaire. Celle-ci devait être suffisamment efficace pour permettre l'accès à une grande quantité de produit final dans le but d'effectuer une étude de la relation structure-activité. La rétrosynthèse de cette nouvelle voie est décrite dans le Schéma 3.6. L'accès aux ANs implique le couplage de la base silylée sur le lactol **3.12a,b** après activation de la position anomérique, tout comme dans la première voie de synthèse. Le lactol est quant à lui obtenu après une cyclisation intramoléculaire suite à un traitement à l'acide du composé **3.23**. Ce fragment peut être obtenu après clivage oxydatif et réduction du produit **3.24**. Le centre quaternaire présent sur ce dernier est quant à lui généré après transfert intramoléculaire du groupement allyle par voie radicalaire du composé **3.25a,b**. Le précurseur radicalaire est obtenu suite à une aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **3.26** et l'énolate silylé **3.27**, suivi d'une protection de l'hydroxyle en *bêta* de l'ester par le chloro allyldiméthylsilane.

Schéma 3.6 Rétrosynthèse pour l'accès aux ANs par voie radicalaire



3.4.2 Synthèse de l'énolate silylé 3.27

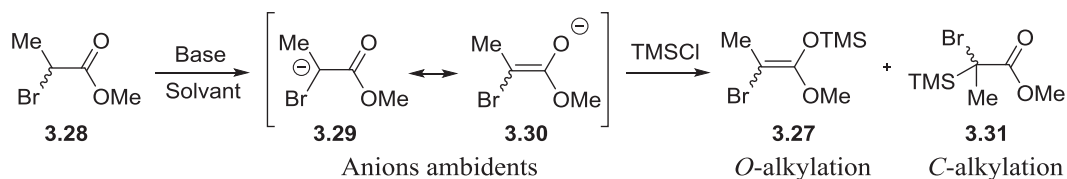
L'énolate silylé **3.27** est grandement utilisé dans notre laboratoire depuis près de 20 ans. Celui-ci est impliqué dans la formation de polypropionate après réduction par voie radicalaire de centres tertiaires bromés (thématique de la deuxième partie de cette thèse),¹⁴⁶ mais également pour la synthèse de centres quaternaires par voie radicalaire inter- et intramoléculaire.^{110,121} Cet énolate est synthétisé à partir du méthyle 2-bromopropionate (**3.28**) en présence de LDA et de TMS-Cl (Tableau 3.2). La réaction génère un mélange de *O*-silylé/*C*-silylé et une distillation est requise afin d'obtenir l'énolate suffisamment pur pour l'engager dans une réaction d'aldolisation de Mukaiyama. L'objectif était d'une part d'augmenter le ratio en faveur du produit *O*-silylé, et d'autre part, d'essayer de se débarrasser de l'étape fastidieuse qu'est la distillation. L'optimisation de cette réaction a été initiée en utilisant les conditions développées précédemment dans le laboratoire (Tableau 3.2, entrée 1).

Tableau 3.2 Optimisation de la formation de l'énolate

Entrée	Additif (équiv.)	Ratio ^a (O-Si : C-Si)	Rend. ^b (%)
1	Sans additif	2 : 1	80 ^c
2	HMPA (0.2)	4 : 1	78 ^d
3	DMPU (0.2)	3 : 1	75 ^d
4	DMI (0.2)	5.5 : 1	95 ^d
5	DMI (0.8)	9 : 1	95 ^d

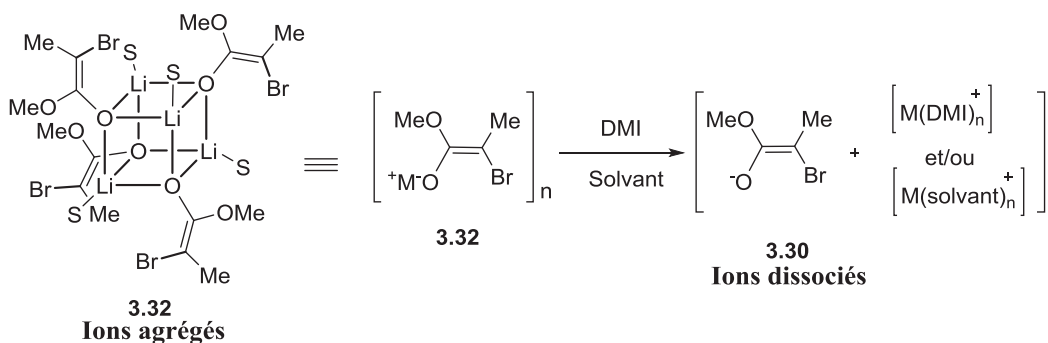
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits bruts. ^c Distillation requise. ^d Pas de distillation nécessaire.

Lorsqu'aucun additif n'est ajouté, un mélange 2 : 1 en faveur de l'*O*-silylé est observé dans un rendement de 80% après distillation (entrée 1). Ce faible ratio en faveur du produit *O*-silylé peut être expliqué par la présence d'intermédiaires ayant plusieurs sites réactifs, appelés nucléophiles ambidents (Schéma 3.7, **3.29** et **3.30**). Ces derniers peuvent réagir avec un électrophile afin de former différents produits (**3.27** et **3.31**). Il a été constaté que cette compétition (*O*-alkylation vs *C*-alkylation) est sensible à un certain nombre de facteurs comprenant la densité de charge négative, la solvation, la coordination de cations, la nature de l'électrophile ainsi que la stabilité du produit formé.¹⁴⁷

Schéma 3.7 Chimie des énolates, *O*-alkylation et *C*-alkylation

Lors de la formation d'énolates de lithium, des agrégats sont créés sous forme de dimères, tétramères, hexamères ou oligomères. Grâce à des expériences par RMN (^6Li et ^{13}C), différents groupes ont pu mettre en évidence ces espèces (Schéma 3.8, **3.32**).^{147a,148} Ces agrégats sont préférentiellement formés lors de l'utilisation de cations petits et durs (e.g. lithium), qui forment des liaisons covalentes et rendent ainsi l'oxygène moins réactif. Ceci conduit préférentiellement à une C-alkylation. À l'inverse, lorsque le lien O-Métal est plus dissocié ou ionique, cela rend l'oxygène plus disponible et donc plus réactif afin de former préférentiellement une O-alkylation.

Schéma 3.8 Formation et dissociation des agrégats lors de la formation d'énolate de lithium



S= molécule de solvant (e.g. THF)
M= Métal (e.g. Li)

Les conditions initialement développées (Tableau 3.2, entrée 1) utilisaient le THF et la LDA. Le THF est faiblement polaire et aprotique, ce qui n'est pas idéal pour la solvation des ions. L'utilisation d'un tel solvant, additionné à celle de la LDA impliquant la formation de cations petits et durs, permet de rationaliser les faibles sélectivités observées en faveur de la O-alkylation (entrée 1). Cependant, il a été montré que l'ajout de chélateurs de métaux (e.g. HMPA, DMPU ou DMI) permet de briser les agrégats (Schéma 3.8, **3.32**) afin de les dissocier

et rendre ainsi l'oxygène plus disponible pour favoriser une *O*-alkylation (**3.33**).¹⁴⁹ Par ailleurs, l'utilisation d'un électrophile dur tel que le TMS-Cl devrait favoriser la *O*-alkylation. La liaison O-Si étant 25 Kcal plus stable que la liaison C-Si, la réaction devrait favoriser une *O*-alkylation aussi bien d'un point de vue cinétique que thermodynamique.

Dans un but d'améliorer les sélectivités obtenues précédemment pour la synthèse de l'énolate silylé, différents additifs ont été testés (Tableau 3.2). L'utilisation de HMPA et de DMPU a considérablement augmenté le ratio en faveur de la *O*-alkylation (entrées 2 et 3). L'utilisation de 0.2 équivalent de DMI a permis d'obtenir un ratio de 5.5 : 1 en faveur de la *O*-alkylation (entrée 4). L'optimisation de cette réaction a conduit à l'utilisation de 0.8 équivalent de DMI afin d'obtenir plus de 90% du régioisomère désiré (entrée 5) dans un rendement de 95% sans avoir besoin d'effectuer une distillation. En effet, cette réaction produit une très grande quantité de sels. Une filtration sur célite n'étant généralement pas suffisante, une distillation est requise lorsqu'aucun additif n'est utilisé. L'utilisation d'additifs tels que la DMI permet d'agréger les sels et ainsi faciliter leur élimination par une filtration sur célite.

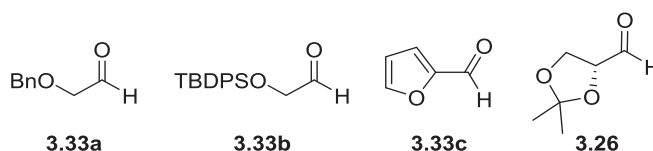
L'optimisation de la formation de l'énolate avec l'utilisation de la DMI a permis d'améliorer le rendement, les sélectivités, mais a également permis de sauver un temps précieux en évitant d'effectuer une distillation en début de synthèse.

3.4.3 Aldolisation de Mukaiyama

Une fois l'énolate synthétisé efficacement, l'étape suivante implique une aldolisation de Mukaiyama utilisant un *alpha* alkoxyaldéhyde. Les aldéhydes **3.33a**, **3.33b** et **3.33c** ont

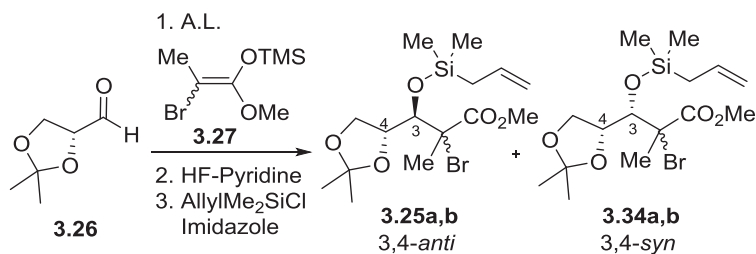
initialement été pris en compte. Cependant, différents problèmes au niveau de l'aldolisation de Mukaiyama et/ou dans les étapes suivantes de la synthèse menant aux ANs ont conduit au développement d'une autre stratégie (Figure 3.11).

Figure 3.11 α -Alkoxy aldéhydes pris en compte pour l'accès aux ANs



En revanche, l'utilisation du 2,3-isopropylidene-*D*-glycéraldéhyde (**3.26**) a permis une synthèse stéréosélective en prenant avantage du centre chiral présent en position *alpha*. Cet aldéhyde est obtenu facilement à partir du clivage oxydatif du *D*-mannitoldiacétonide. Généralement, afin d'obtenir une stéréochimie 3,4-*anti*, il est nécessaire d'utiliser un acide de Lewis monodentate (cf. section 2.2.4). L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau 3.3, entrée 1) n'a abouti qu'à de la dégradation alors que l'utilisation d'acide de Lewis bidentate (e.g. ZnI_2 , entrée 2) a conduit au produit 3,4-*anti* qui correspond au produit Felkin-Anh. Cette réactivité particulière a déjà été observée et rapportée dans la littérature par différents groupes et sera discutée ci-après.^{100,150}

Tableau 3.3 Sélectivités et rendements observés lors de l'aldolisation de Mukaiyama

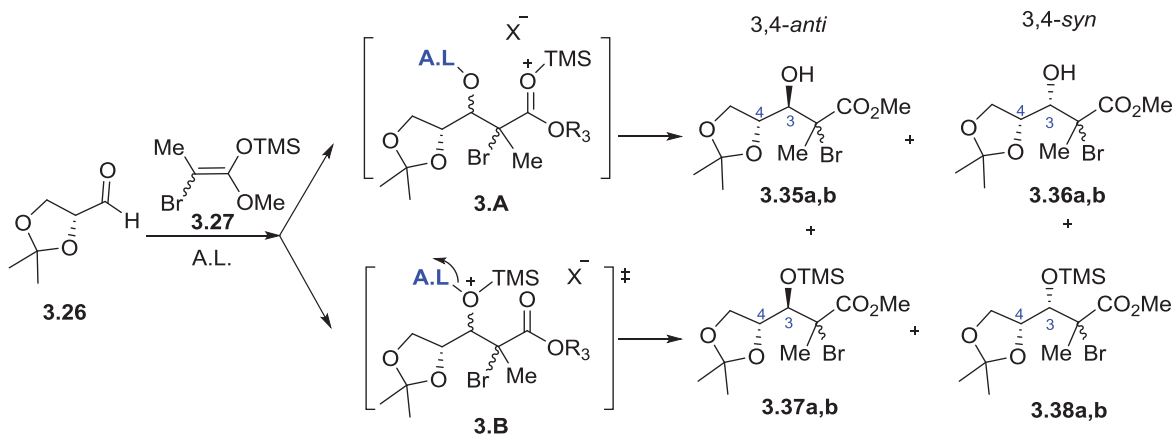


Entrée	A.L. ^a (équiv.)	Temp. (°C)	Solvant	Ratio ^b (3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>)	Rend. ^c (%)
1	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	0	MeCN	dégradation	N.D
2	ZnI ₂ (0.75)	0	MeCN	13 : 1	50
3	MgBr ₂ ·OEt ₂ (0.1)	0	MeCN	12 : 1	22 ^d
4	MgBr ₂ ·OEt ₂ (3.0)	0	MeCN	1 : 1	59
5	MgBr ₂ ·OEt ₂ (1.0)	0	MeCN	12 : 1	80
6	MgBr ₂ ·OEt ₂ (1.0)	0	CH ₂ Cl ₂	10 : 1	70
7	MgBr ₂ ·OEt ₂ (1.0)	-20	MeCN	12 : 1	30

^a Réactions effectuées avec 1.5 équiv. d'énolate **3.27**, en présence d'acide de Lewis pendant 16 heures. ^b Ratios déterminés par analyse ¹H RMN des lactones après traitement avec HCl (voir la partie expérimentale pour plus de détails). ^c Rendements isolés après trois étapes. ^d Environ 50% de produit de départ récupéré après 24 h.

L'aldolisation de Mukaiyama conduit à un mélange complexe de 8 produits (Schéma 3.9), correspondant au transfert partiel du groupement triméthylsilyle combiné aux mélanges de bromure sur les produits majoritaires et minoritaires. Ceci rendait impossible le calcul de ratios et de rendements sur le brut réactionnel. Ce mélange complexe de différents produits peut être expliqué par la nature de l'acide de Lewis, et plus particulièrement par rapport à la nature du lien O-A.L. formé (Schéma 3.9). En effet, lorsqu'un acide de Lewis permet un lien O-A.L. fort ou très complexant (É.T. **3.A**), le groupement TMS sera incapable de déplacer ce lien. De ce fait, lors du parachèvement de la réaction les produits possédant l'hydroxyle libre **3.35a,b** et **3.36a,b** sont générés. D'autre part, lorsqu'un acide de Lewis forme un lien O-A.L. plus faible, ce dernier va pouvoir être déplacé par un groupement TMS (É.T. **3.B**) et ainsi générer des produits finaux silylés (**3.37a,b** et **3.38a,b**). L'utilisation d'un acide de Lewis plus doux tel que MgBr₂·OEt₂ conduira ainsi principalement à une liaison O-A.L. faible, qui pourra dans ce cas être partiellement déplacée par un groupement TMS.

Schéma 3.9 Mélange de produits obtenu à l'issue de l'aldolisation de Mukaiyama

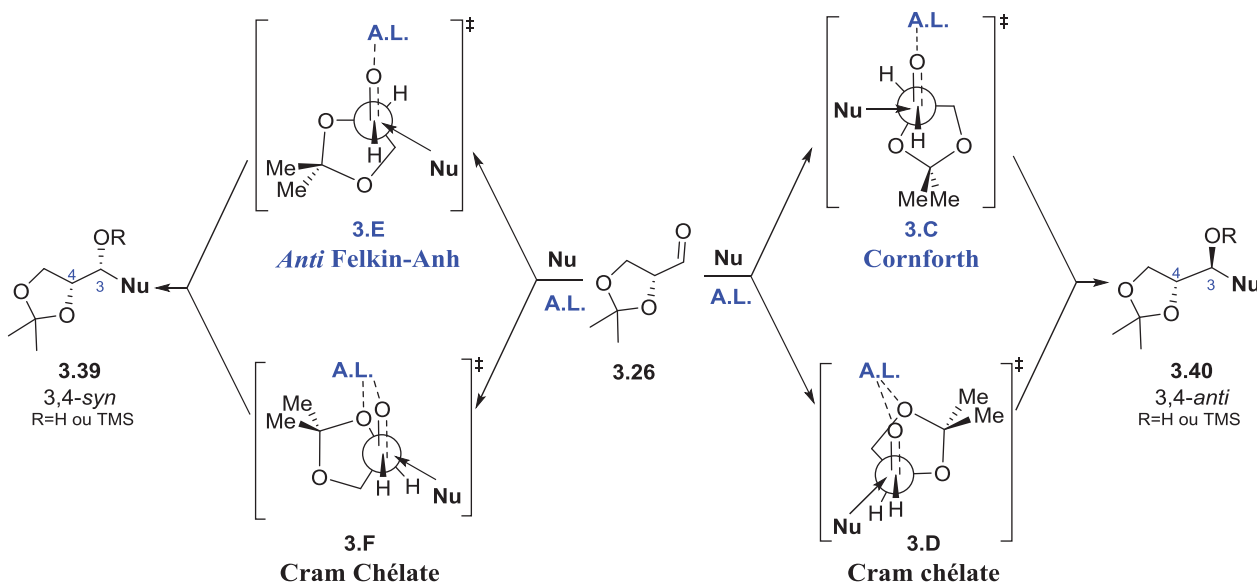


Les produits de l'aldolisation de Mukaiyama n'étant pas stables sur gel de silice, le brut réactionnel a été immédiatement soumis à des conditions de déprotection des groupements TMS en utilisant HF-pyridine. Le produit avec l'hydroxyle libre étant également instable sur gel de silice, l'installation d'un groupement protecteur tel que le diméthylallylsilane afin d'obtenir un produit stable et purifiable s'est montrée nécessaire. Pour ces différentes raisons, les rendements isolés de l'aldolisation de Mukaiyama ont été calculés après trois étapes (Tableau 3.3). L'utilisation d'une quantité catalytique d'acide de Lewis n'a pas permis la consommation complète du produit de départ, et ce, même si la réaction est laissée plus longtemps (entrée 3). Lors de l'utilisation de 3 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, une perte totale de la sélectivité a été observée (entrée 4). Ceci est probablement dû à une complexation de plusieurs sites basiques par l'excès d'acide de Lewis, menant ainsi à une désorganisation et/ou compétition des états de transitions. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans l'acétonitrile avec l'utilisation d'un équivalent de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, soit un bon rendement de 80% sur trois étapes et une sélectivité de 12 : 1 en faveur du produit 3,4-*anti* (Tableau 3.3, entrée 5). Il est important de noter que

différentes conditions de températures et de solvants ont été testées, mais celles-ci ont mené à de moins bonnes sélectivités et de moins bons rendements (entrée 6 et 7).

Afin d'expliquer les sélectivités non usuelles observées lors de cette réaction d'aldolisation de Mukaiyama, différents groupes ont proposé des modèles d'états de transition.^{100,150b,151} Cependant, les modèles proposés sont hypothétiques à notre connaissance, aucun groupe n'a étudié en détail l'origine de cette sélectivité. Le Schéma 3.10 représente les états de transition ayant le plus de chance d'expliquer la formation des produits 3,4-*syn* (**3.39**) et 3,4-*anti* (**3.40**). La prochaine section vise à discuter des É.T. pouvant être favorisés.

Schéma 3.10 États de transition proposés expliquant les sélectivités de l'aldolisation de Mukaiyama



La formation du produit minoritaire 3,4-*syn* (**3.39**) peut être expliquée par l'intermédiaire de plusieurs états de transitions impliquant soit une activation de type bidentate

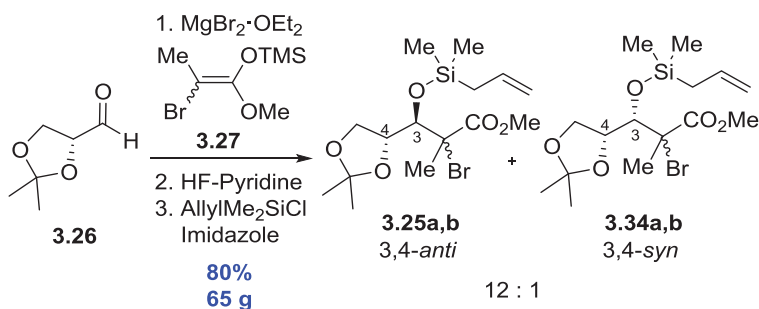
(**3.F**) ou de type monodentate (**3.E**). L'état de transition de type Cram chélate **3.F** permet de libérer la face Re de l'aldéhyde. L'approche du nucléophile peut alors s'effectuer sans avoir de gêne stérique sur sa trajectoire. Cependant, cet état de transition implique la formation d'un bicycle [3.3.0] lors de la complexation avec l'acide de Lewis, ce qui devrait être très haut en énergie. De plus, les interactions stériques dues à la présence du gem diméthyle sur l'acétonide devraient déstabiliser encore plus cet état de transition. L'état de transition *anti* Felkin-Anh (**3.E**) quant à lui implique une activation de type monodentate. Le groupement le plus électroattracteur adjacent au carbonyle doit être placé de façon antipériplanaire par rapport à la trajectoire du nucléophile afin de maximiser le recouvrement orbitalaire (hyperconjugaison).^{108b} Cet état de transition (**3.E**) devrait potentiellement être celui de plus basse énergie afin de rationaliser la formation du produit minoritaire **3.39**.

La formation du produit majoritaire 3,4-*anti* (**3.40**) peut elle aussi être expliquée par différents états de transition impliquant une activation de type bidentate (**3.D**) ou monodentate (**3.C**). Un deuxième site de complexation est disponible grâce à l'oxygène présent en *bêta* de l'aldéhyde (É.T. **3.D**), libérant ainsi la face Si du carbonyle pour l'approche du nucléophile. Ce chélate permet cette fois-ci la formation d'un bicycle [3.2.1] qui devrait être moins haut en énergie que celui formé dans l'état de transition **3.F**. L'état de transition **3.C** quant à lui n'implique pas une chélation bidentate. En effet, une complexation de type monodentate semble contraindre moins significativement le système. L'approche du nucléophile devrait se faire suivant une minimisation des effets électrostatiques en suivant le modèle de Cornforth.¹⁰⁷ Ces états de transitions proposés ci-dessus sont de simples projections ou modèles moléculaires. Ceux-ci ne permettent pas de prendre en compte tous les effets stériques et stéréoélectroniques

mis en jeu. Une analyse par DFT serait un bon outil afin de pouvoir prédire avec plus de précision l'état de transition de plus basse énergie emprunté dans cette réaction.

En somme, l'optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a permis d'effectuer la réaction sur une échelle de 65 g (500 mmol) dans un rendement de 80% sur trois étapes et une sélectivité de 12 : 1 en faveur du produit 3,4-*anti* (Schéma 3.11). En ayant le précurseur du transfert intramoléculaire en main (**3.25a,b**), l'étude de la cyclisation radicalaire pour la formation du centre quaternaire sera effectuée dans la prochaine section.

Schéma 3.11 Aldolisation de Mukaiyama sur grande échelle

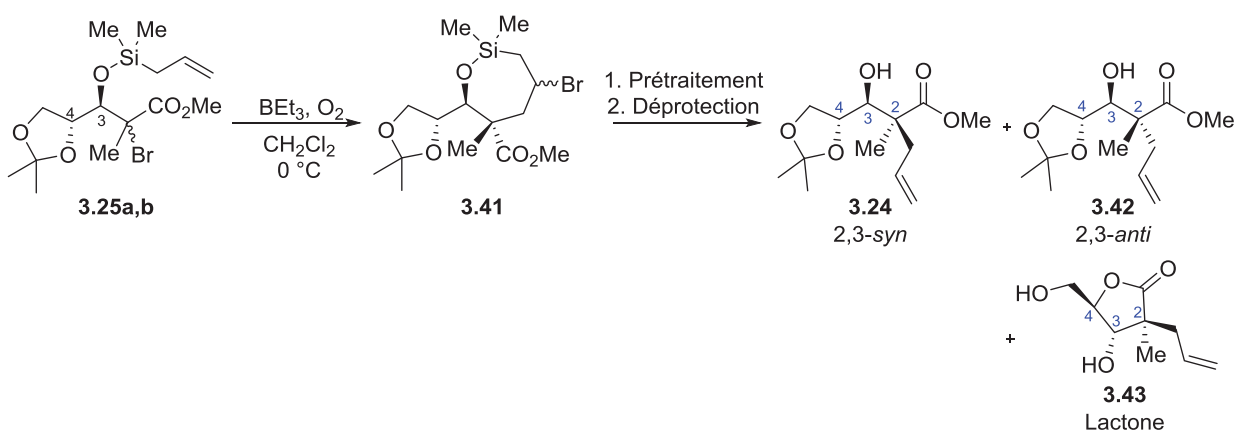


3.4.4 Transfert radicalaire intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire

Les premières investigations concernant la formation du centre quaternaire par transfert radicalaire intramoléculaire se sont basées sur les conditions précédemment développées dans le laboratoire.¹¹⁰ Cette réaction s'effectue en deux temps. En premier lieu, l'utilisation de triéthylborane en présence d'oxygène permet d'initier la réaction en formant un radical en *alpha* de l'ester. Par la suite, le radical va pouvoir réagir de façon intramoléculaire (7-endo-trig) afin de former un cycle à 7 chaînons (Tableau 3.4, **3.41**). Généralement, le traitement de

l'intermédiaire cyclique par une solution de PPTS dans le méthanol ou bien par TBAF permet de déprotéger le groupement silylé et ainsi générer l'allyle sur le centre quaternaire.¹¹⁰ Les premières investigations ont débuté avec le substrat **3.25a,b** en essayant de déprotéger l'intermédiaire cyclique **3.41** avec PPTS dans le méthanol (Tableau 3.4, entrée 1).

Tableau 3.4 Mise au point du transfert intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire



Entrée	Prétraitement ^a	Déprotection ^b	Ratio ^c (2,3- <i>syn</i> : 2,3- <i>anti</i>)	Rend. ^d (%)
1	-	MeOH, PPTS	-	Lactone (3.43)
2	-	TBAF	-	Lactone (3.43)
3	NaHCO ₃	TBAF	>20 : 1	45
4	MeONa	TBAF	>20 : 1	50
5	H ₂ O ₂	TBAF	>20 : 1	55
6	Éthanolamine	TBAF	>20 : 1	65
7	Éthylènediamine	NEt ₃ ·3HF	>20 : 1	41
8	Éthanolamine	NEt ₃ ·3HF	>20 : 1	75

^a Prétraitement à 0 °C pendant 30 minutes. ^b Déprotection de l'intermédiaire cyclique (1.5 équiv.) à 0 °C. ^c Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^d Rendement du produit isolé.

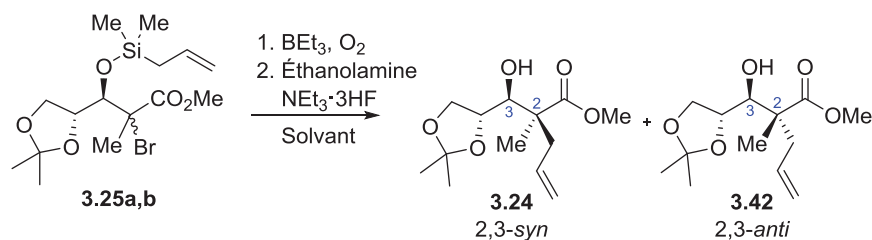
Malheureusement, la dégradation du produit a été observée par analyse LC-MS du brut réactionnel qui a montré de nombreux produits de dégradation non identifiés. Seulement la lactone (**3.43**) résultante du clivage de l'acétonide suivi d'une cyclisation intramoléculaire a pu être identifiée comme produit secondaire.

Initialement, nous avons pensé que le clivage de l'acétonide était dû à l'utilisation de PPTS dans le méthanol. Pour cette raison, une alternative utilisant TBAF, qui possède un caractère plus basique, a par la suite été expérimentée. Toutefois, le même résultat a été observé (entrée 2). Cette expérience a laissé supposer que l'origine du clivage de l'acétonide ne provenait pas des conditions de déprotection, mais plutôt d'un acide (Brønsted ou Lewis) qui devait se former dans le milieu réactionnel lors de la formation de l'intermédiaire cyclique (**3.41**). Afin de vérifier cette hypothèse, un prétraitement avant la déprotection de l'intermédiaire cyclique a été effectué afin de vérifier si la neutralisation de cet acide pouvait résoudre les problèmes rencontrés dans cette réaction. Le premier essai a été de réaliser un lavage avec une solution de NaHCO₃ saturée puis d'utiliser TBAF. Le produit désiré **3.24** a été obtenu dans un rendement de 45% et une excellente sélectivité (entrée 3). Ce résultat a notamment permis de confirmer l'hypothèse émise précédemment. Par la suite, d'autres conditions de prétraitement ont alors été essayées afin de maximiser le rendement de la réaction (entrées 4 et 5). L'espèce acide n'a jamais été identifiée, mais l'hypothèse émise est la formation d'une espèce de bore provenant de la triéthylborane possédant un caractère acide de Lewis. L'utilisation d'éthanolamine et d'éthylènediamine possédant un caractère basique permettant de neutraliser la source d'acide afin d'empêcher toute complexation avec l'intermédiaire cyclique a par la suite été investiguée (entrées 6-8). Un prétraitement avec l'éthanolamine, suivi du clivage de l'intermédiaire cyclique

avec TBAF a permis d'isoler le produit désiré dans un rendement de 65% et une excellente sélectivité (entrée 6). L'utilisation d'éthylènediamine a conduit à un rendement inférieur (entrée 7). Le meilleur résultat a été obtenu après prétraitement avec l'éthanolamine suivi d'une déprotection de l'intermédiaire avec $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ afin de générer le produit 2,3-*syn* (**3.24**) dans un rendement de 75% et une excellente sélectivité (entrée 8).

L'optimisation de cette réaction est rapportée dans le Tableau 3.5. Différentes conditions de solvants, de concentrations et de températures ont été testées. L'utilisation de toluène (entrée 2) a permis d'améliorer le rendement par rapport au dichlorométhane (entrée 1). Dans le but d'effectuer cette réaction sur grande échelle et d'économiser la quantité de solvant utilisé.

Tableau 3.5 Optimisation du transfert intramoléculaire pour la formation du centre quaternaire



Entrée	Solvant	Concentration	Temp. (°C)	Ratio ^a (2,3- <i>syn</i> : 2,3- <i>anti</i>)	Rend. ^b (%)
1	CH_2Cl_2	0.2 M	0	>20 : 1	75
2	Toluène	0.2 M	0	>20 : 1	82
3	Toluène	1.0 M	0	>20 : 1	88
4	Toluène	2.0 M	0	>20 : 1	89
5	Toluène	1.0 M	25	>20 : 1	58

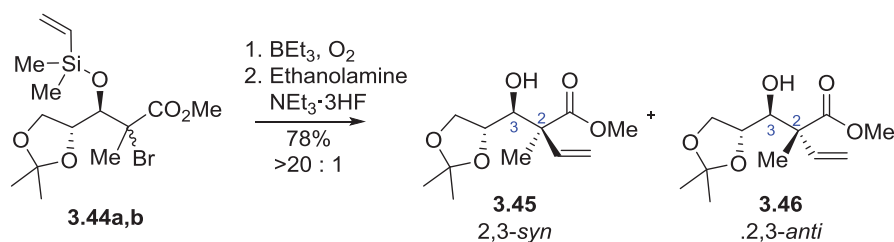
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ^1H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement du produit isolé.

L'augmentation de la concentration du milieu réactionnel a non seulement permis de conserver les excellentes sélectivités, mais a également permis d'obtenir un rendement allant

jusqu'à 89% (entrées 3-4). D'autre part, l'augmentation de la température réactionnelle n'a pas affecté la sélectivité, mais le rendement isolé s'est vu être diminué (entrée 5). Des réactions secondaires sont probablement plus favorisées lorsque la réaction est effectuée à température ambiante.

En somme, les problèmes de dégradation associés à cette réaction ont pu être évités grâce à l'utilisation d'éthanolamine. Un rendement optimisé de 89% permet de former le centre quaternaire avec une excellente sélectivité (>20 : 1) à des concentrations élevées (2 M) et en utilisant un contrôle par le substrat sans utiliser d'acide de Lewis. De plus, cette réaction a été effectuée sur une échelle de 100 g dans un ballon de 1 litre, où un rendement et une sélectivité similaire ont pu être observés. Par ailleurs, cette réaction s'effectue à l'air libre, n'est pas sensible à l'eau et les réactifs et sous-produits sont non toxiques. Cette réaction a également été validée afin d'effectuer un transfert intramoléculaire de vinyle (Schéma 3.12) dans un rendement de 78% et une excellente sélectivité (>20 : 1) pour la formation du produit 2,3-*syn* (**3.45**).

Schéma 3.12 Transfert intramoléculaire de vinyle

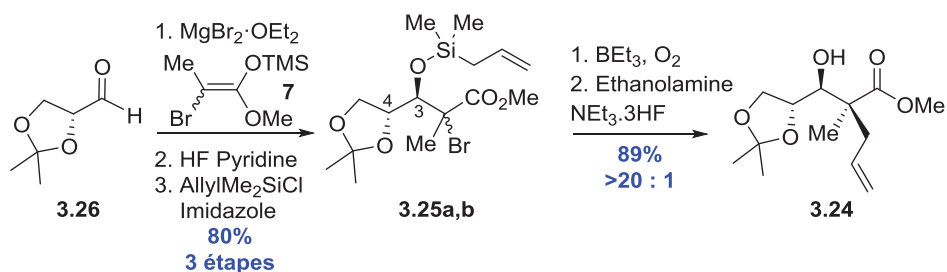


3.4.5 Complétion de la voie de synthèse radicalaire

La synthèse du centre quaternaire dans le composé **3.24** vient d'être présentée. Ce dernier est obtenu à partir du 2,3-isopropylidène-*D*-glycéraldéhyde (**3.26**) après une réaction

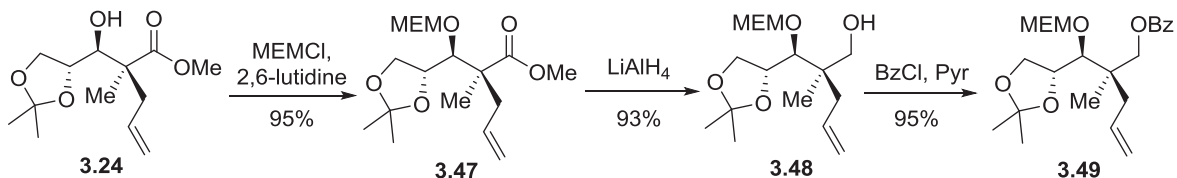
d'aldolisation de Mukaiyama suivi d'un transfert radicalaire intramoléculaire dans un rendement de 71% sur quatre étapes (Schéma 3.13).

Schéma 3.13 Synthèse du centre quaternaire **3.24** à partir de **3.26**



La suite de la synthèse est décrite dans le Schéma 3.14. La protection de l'hydroxyle libre (**3.24**) en présence d'une base encombrée (2,6-lutidine) et de chlorure de méthoxyéthoxyméthyle conduit à la formation de **3.47** dans un rendement de 95%. La réduction de l'ester par l'intermédiaire de LiAlH_4 permet d'accéder à l'hydroxyle primaire **3.48**. La protection de ce dernier avec un groupement benzoate permet d'accéder au produit **3.49** dans un excellent rendement.

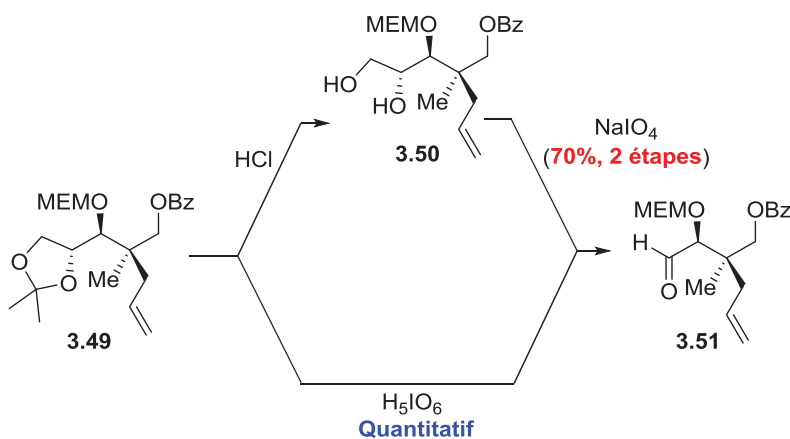
Schéma 3.14 Synthèse de l'intermédiaire **3.49**



Différentes conditions ont été testées pour le clivage oxydatif de l'acétonide **3.49**. La première initiative impliquait une réaction en deux étapes afin d'accéder au produit **3.51** (Schéma 3.15). Le traitement de **3.49** avec une solution acide (HCl 2 N) permet de cliver

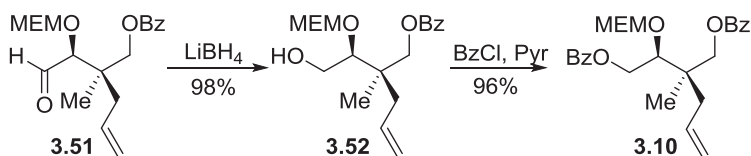
l'acétonide afin d'accéder au diol **3.50**. Par la suite, un traitement avec NaIO_4 a conduit au clivage oxydatif du diol afin de générer l'aldéhyde **3.51** dans un rendement de 70% sur deux étapes. Une alternative très pratique vise à utiliser l'acide périodique (H_5IO_6) afin d'effectuer ces deux réactions en un seul pot dans un rendement quantitatif.¹⁵²

Schéma 3.15 Clivage oxydatif de l'acétonide **3.49**



L'aldéhyde **3.51** est par la suite réduit grâce à LiBH_4 (Schéma 3.16). L'hydroxyle primaire résultant (**3.52**) est protégé avec un groupement benzoate afin de générer l'intermédiaire triol **3.10** dans un rendement de 94% sur deux étapes.

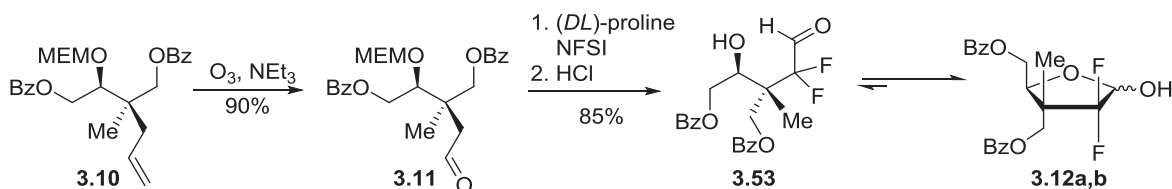
Schéma 3.16 Synthèse de l'intermédiaire triol **3.10**



Une fois l'intermédiaire (**3.10**) en main, une ozonolyse suivie d'un traitement à la triéthylamine a permis l'oxydation de l'alcène en aldéhyde dans un rendement de 90% (Schéma

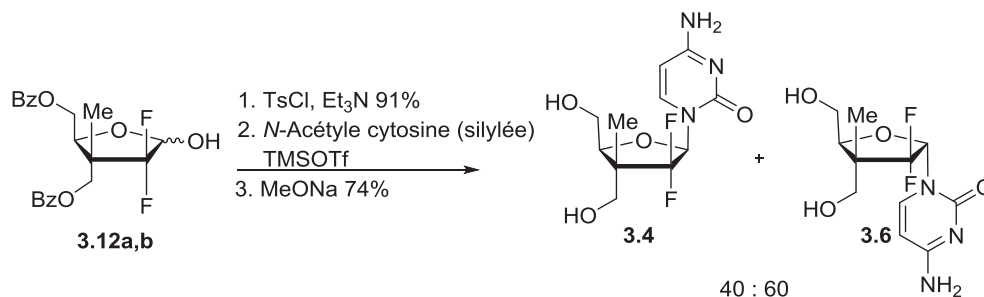
3.17). Une réaction d'organofluoruration permet d'introduire deux atomes de fluor en position *alpha* de l'aldéhyde en utilisant un mélange racémique de la proline et une source électrophile de fluor (NFSI). Un traitement avec HCl 6 N lors du parachèvement de la réaction permet de déprotéger le groupement MEM et d'effectuer une lactolisation intramoléculaire du composé **3.53** afin de générer l'hémiacétal **3.12a,b** correspondant. Il est intéressant de noter que les produits **3.53** et **3.12a,b** sont en équilibre, mais la présence du groupement difluoro en position C2' déplace l'équilibre très fortement en faveur du lactol.

Schéma 3.17 Accès au lactol **3.12a,b**



L'activation de la position anomérique est effectuée grâce à l'introduction d'un groupement tosylate (Schéma 3.18). Par la suite, le couplage de la base silylée dans les mêmes conditions rapportées précédemment (Section 3.3) permet de générer les nucléosides **3.6** et **3.4** dans un mélange *alpha*-*bêta* 60 : 40. Cette voie de synthèse permet l'accès à de grandes quantités de produits finaux. Cependant la séparation des anomères *alpha* et *bêta* étant contraignante sur grande échelle (évaporation d'une très grande quantité d'eau), le développement d'une cristallisation sélective de l'anomère *bêta* s'est montré nécessaire.

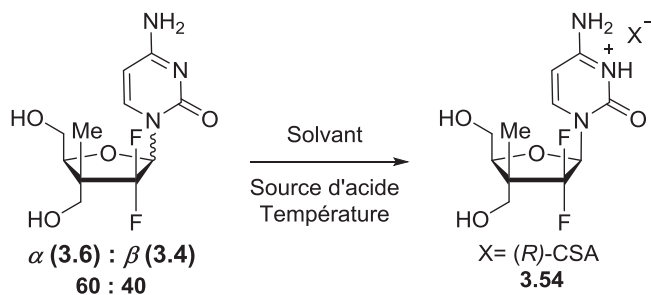
Schéma 3.18 Couplage de la base azotée pyrimidine (cytosine)



3.4.6 Cristallisation sélective de l'anomère *bêta*

Afin de pouvoir cristalliser sélectivement l'anomère *bêta*, il est nécessaire de trouver le bon solvant, mais également le bon contre-ion (Tableau 3.6). Les premières investigations, effectuées en collaboration avec le Dr. Philippe Mochirian, se sont basées sur les résultats rapportés par Eli Lilly afin de cristalliser sélectivement la Gemcitabine.¹⁵³ Après avoir formé le chlorhydrate, il a été rapporté que l'anomère *bêta* de la Gemcitabine cristallisait sélectivement dans un mélange eau/acétone. De ce fait, ce même protocole a été appliqué pour les substrats **3.4** et **3.6** en espérant obtenir les mêmes résultats. Malheureusement, un mélange enrichi en faveur de l'anomère *alpha* a été obtenu (entrée 1). D'autres essais ont été effectués utilisant le chlorure, dans le méthanol, ce qui a permis la cristallisation de l'anomère *alpha* (**3.6**) dans un rendement de 30% (entrée 2). Par la suite, différents contre-ions (entrées 3-6) ont été investigués, mais aucun d'entre eux n'a pu cristalliser l'anomère désiré. Finalement, l'utilisation de l'acide *R*-camphorsulphonique (*R*-CSA) a permis de générer le sel correspondant. Par la suite, un mélange eau-THF a cristallisé sélectivement l'anomère *bêta* dans un rendement de 30% après deux cristallisations (entrée 7).

Tableau 3.6 Cristallisation sélective de l'anomère *bêta*



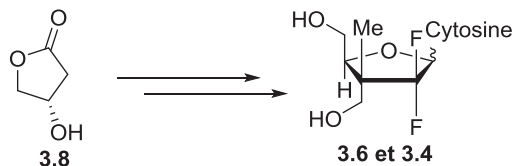
Entrée	Acide	Solvant	Temp. (°C)	Ratio ^a ($\beta : \alpha$)	Rend. ^b (%)
1	HCl _{conc}	Acétone/H ₂ O	0	1 : 2	-
2	HCl _{conc}	MeOH	0	1 : >20	30
3	Acide <i>L</i> -tartarique	Acétone	25	Pas de cristaux	-
4	Acide oxalique	Acétone	25	Pas de cristaux	-
5	Acide salicylique	Acétone/H ₂ O	0	Pas de cristaux	-
6	<i>p</i> -TsOH	THF/H ₂ O	25	Pas de cristaux	-
7	(<i>R</i>)-CSA	THF/H ₂ O	25	>20 : 1	30

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN des cristaux obtenus. ^b Rendements isolés après deux cristallisations.

En somme, les limitations observées avec la première voie de synthèse (section 3.3) ont été évitées. En effet, la première voie de synthèse permettait la synthèse du centre quaternaire en deux étapes avec un rendement de 38%. L'accès aux ANs était effectué en 10 étapes dans un rendement global de 14%. La nouvelle voie de synthèse développée permet d'accéder à la nouvelle famille d'ANs en 15 étapes avec un rendement global de 29% (Schéma 3.19). La réaction radicalaire permet de synthétiser le centre quaternaire (**3.24**) sur grande échelle (65 g) avec un rendement de 89% et d'excellentes sélectivités en faveur du produit 2,3-*syn*. Toutes les réactions ont été optimisées afin de maximiser l'échelle réactionnelle ainsi que le gain de temps.

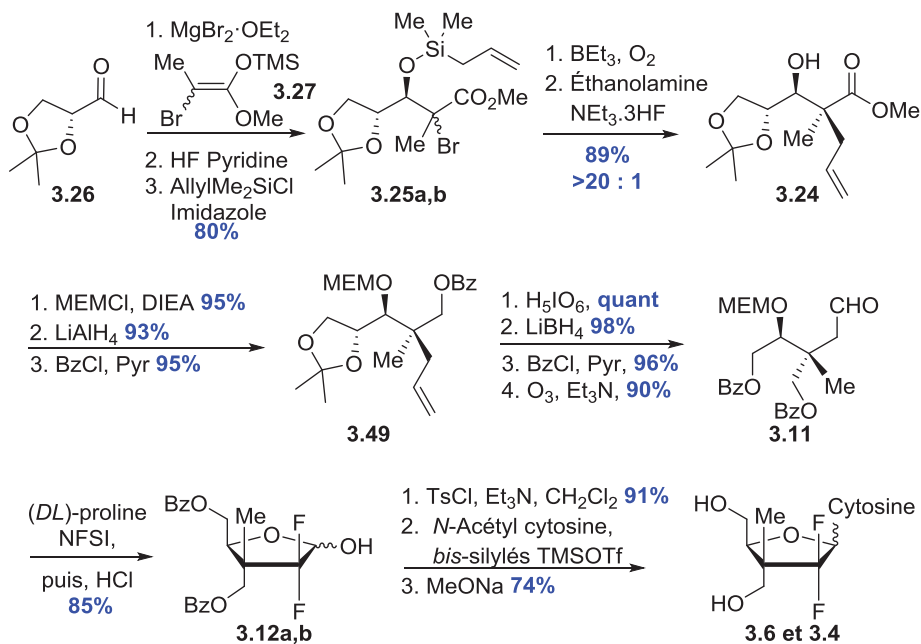
Schéma 3.19 Comparaison des voies de synthèse pour l'accès aux ANs de 2^e génération

Voie utilisant l'alkylation de Fräter-Seebach



38% pour la formation du centre quaternaire
Synthèse difficile sur grande échelle
10 étapes, 14% rendement global

Voie utilisant la chimie radicalaire



89% pour la formation du centre quaternaire
Synthèse sur grande échelle
15 étapes, 29% rendement global (12 g prod final synthétisé)
Pas de colonne chromatographique

Effectivement, il est possible de réaliser cette voie de synthèse sans effectuer aucune purification sur colonne chromatographique. Les produits secondaires ont été identifiés et éliminés grâce à de judicieux ajouts d'additifs, d'extractions, de pad de silice, ou divers traitements permettant d'éviter des colonnes chromatographiques fastidieuses. En fin de synthèse, une cristallisation sélective de l'anomère *bêta* permet d'éviter la contrainte de la séparation des anomères sur colonne inverse C18 et ainsi avoir à évaporer des litres d'eau. Cette voie de synthèse a permis d'obtenir 12 grammes de nucléoside *bêta* (**3.54**), ce qui permettra l'incorporation de différents groupements en vue d'effectuer une stratégie prodrogue dans un but d'améliorer l'activité biologique des ANs de 2^e génération (Cf. chapitre 4).

D'autre part, le principal défaut de cette voie de synthèse est l'accès à un mélange d'anomères *alpha* et *bêta* 1 : 1 voire légèrement en faveur de l'anomère *alpha* lors du couplage de la cytosine. Le prochain objectif du présent chapitre est d'essayer d'obtenir sélectivement l'anomère *bêta*, ou du moins, d'enrichir le ratio en faveur de ce dernier. Les résultats et structures (2^e génération) décrits précédemment ont conduit au dépôt d'un brevet¹⁵⁴ et d'une publication dans *Organic Letters*.¹⁵⁵

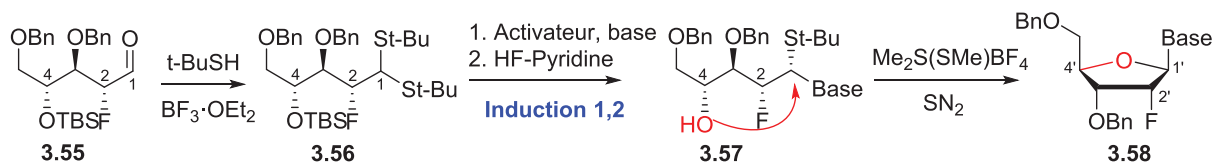
3.5 Stratégie acyclique pour obtenir sélectivement l'anomère *bêta*

Alors que les réactions de *N*-glycosylations ont largement été développées afin de générer sélectivement l'anomère *bêta* en série C2' ribo,⁷⁵⁻⁷⁷ et C2' monofluoré,¹⁵⁶ aucune publication ne rapporte à ce jour de méthode générale efficace afin de générer sélectivement l'anomère *bêta* en série C2' difluorée. Le défi associé à la génération sélective de l'anomère

bêta en série C2' difluorée réside principalement avec le fait qu'aucun centre chiral pouvant apporter de l'induction asymétrique n'est présent en position C2'. De plus, la très forte électronégativité des atomes de fluor influe grandement sur les liens et atomes voisins, dont le centre anomérique, déstabilisant potentiellement les états de transition lors de la *N*-glycosylation. Les prochaines sections de ce chapitre visent à décrire les différentes investigations effectuées afin d'obtenir l'anomère *bêta* enrichi.

Précédemment, une méthode de glycosylation développée par notre laboratoire a été présentée (Section 1.4.1.2). Celle-ci permettait l'accès à des nucléosides *bêta* par voie acyclique (Schéma 3.20). Cette méthodologie a été démontrée dans la série ribo,¹⁵⁷ et monofluorée.⁸² L'introduction de la base azotée prend avantage du centre chiral présent en *alpha* du dithioacétal (**3.56**) afin d'effectuer une induction asymétrique 1,2 pour générer le composé **3.57** avec de bonnes sélectivités. Par la suite, un déplacement de type S_N2 permet de cycliser afin d'obtenir le nucléoside *bêta* (**3.58**).

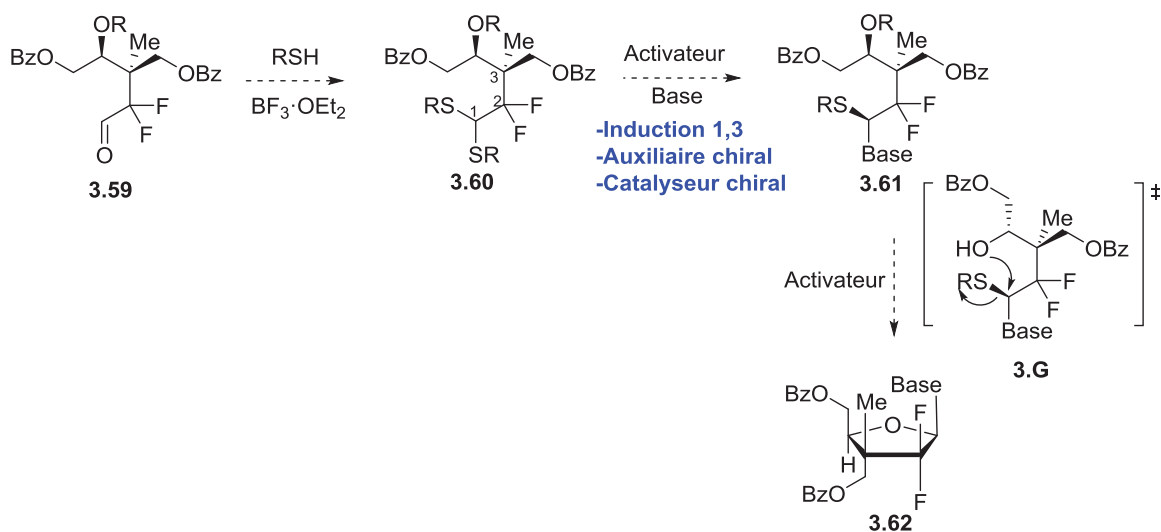
Schéma 3.20 Exemple de synthèse sélective de nucléoside *bêta* par voie acyclique (Série monofluorée)¹⁵⁸



En ce qui concerne la série difluorée, aucune étude n'avait été effectuée précédemment. Différentes difficultés peuvent cependant être associées à cette stratégie acyclique pour la série difluorée. Le Schéma 3.21 décrit la stratégie générale qui permettrait l'accès à un nucléoside

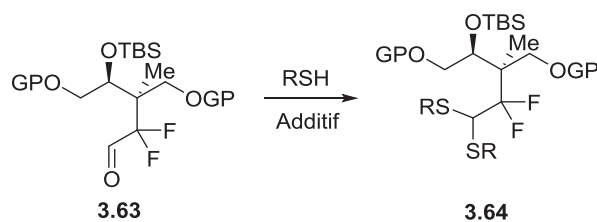
difluoré *bêta* en série acyclique. La première étape consiste à former un dithioacétal possédant deux atomes de fluor en *alpha* (**3.60**) à partir d'un aldéhyde *alpha* difluoré (**3.59**). La très forte électronégativité des atomes de fluor pourrait grandement affecter le carbone du dithioacétal (**3.60**) en augmentant considérablement son électrophilicité. Cette particularité pourrait soit le rendre ainsi plus réactif vis-à-vis des nucléophiles, soit le rendre très instable. D'autre part, la base nucléique doit être introduite diastéréosélectivement sans pouvoir bénéficier d'une induction 1,2. Différentes solutions ont alors été proposées afin de pouvoir pallier à ce problème. Il a été envisagé d'étudier l'induction 1,3 en prenant avantage de la stéréochimie du centre quaternaire. L'utilisation de catalyseurs ou d'auxiliaires chiraux pourrait être une alternative afin d'introduire sélectivement la base azotée.¹⁵⁹ Après l'incorporation de la base azotée, le composé **3.61** devra cycliser intramoléculairement par un mécanisme de type S_N2 (**3.G**) afin de pouvoir générer le nucléoside *bêta* **3.62** sélectivement, le tout en espérant que l'intermédiaire **3.61** n'épimérise pas.

Schéma 3.21 Stratégie de synthèse mise en place pour l'obtention de l'anomère *bêta* en série acyclique difluorée



Les premières investigations se sont concentrées sur la formation du dithioacétal (**3.64**) à partir de l'aldéhyde **3.63** (Tableau 3.7). Les conditions utilisées pour la formation du dithioacétal en série monofluorée ont initialement été investiguées (Schéma 3.21, **3.56**). L'utilisation du *tert*-butylthiol en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à basse température n'a pas permis de former le dithioacétal désiré. L'analyse LC-MS du brut réactionnel n'a donné aucune indication concernant la formation d'un quelconque produit. Seulement de la dégradation a été observée, et ce même à basse température ou avec différents thiols (Tableau 3.7, entrées 1-3). L'aldéhyde *alpha* difluoré (**3.63**) étant très réactif, une activation plus douce en utilisant des acides de Lewis et d'acides de Brønsted plus doux a été investiguée. Malheureusement, aucun produit désiré n'a été formé. L'aldéhyde difluoré (**3.63**) étant très instable et très réactif, seulement des produits de dégradation ont été observés (entrées 4-7).

Tableau 3.7 Introduction d'un dithioacétal sur un aldéhyde *alpha* difluoré



Entrée	Thiol	Additif	Temp. (°C)	Rend.
1	<i>t</i> BuSH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0	N.D ^a
2	<i>t</i> BuSH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-78	N.D ^a
3	EtSH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0	N.D ^a
4	<i>t</i> BuSH	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	0	N.D ^a
5	<i>t</i> BuSH	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	-78	N.D ^a
6	<i>t</i> BuSH	Résine H ^{+b}	0	N.D ^a
7	<i>t</i> BuSH	P_2O_5	0	N.D ^a

^a Produits non déterminés. ^b Résine Dowex®

La stratégie acyclique n'ayant abouti à aucun résultat prometteur, de nouvelles approches pouvant permettre la génération de l'anomère *bêta* enrichi en série difluorée ont été considérées.

3.6 Stratégie cyclique pour obtenir sélectivement l'anomère *bêta*

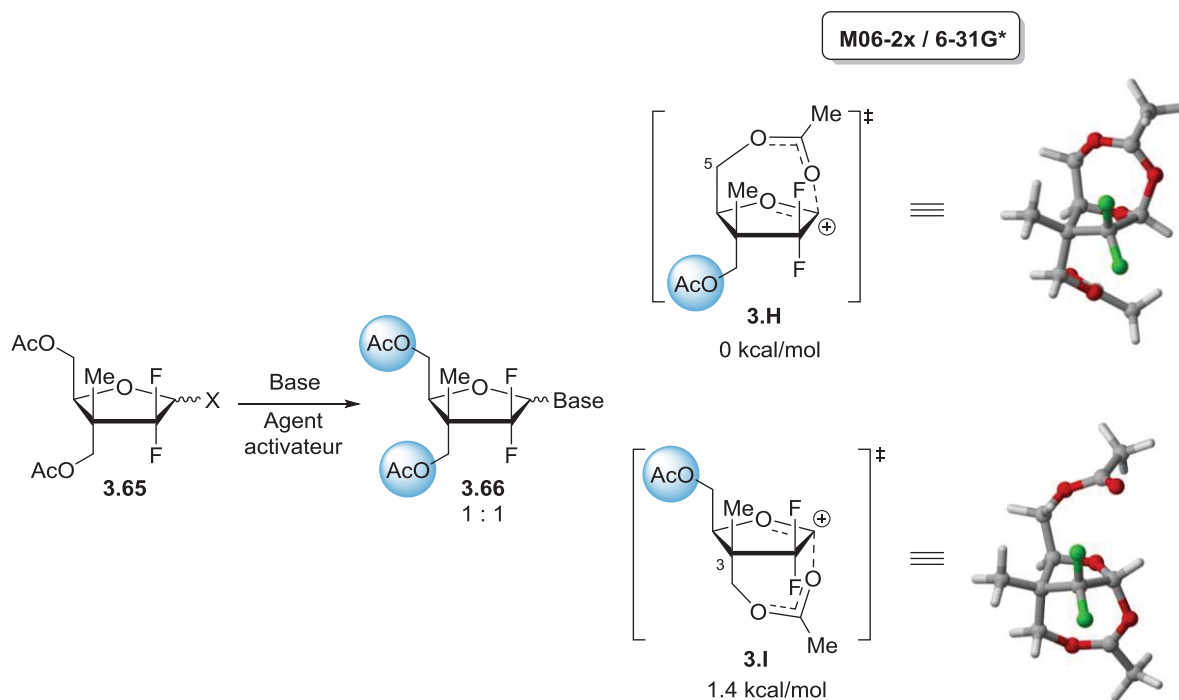
3.6.1 Étude ayant abouti au développement d'une voie de synthèse différenciée

Jusqu'à présent les conditions utilisées n'ont pas permis d'obtenir une quelconque sélectivité en faveur de l'anomère *bêta*. De plus, dans le cas de la cytosine nous avons obtenu un ratio légèrement en faveur de l'anomère *alpha* (Schéma 3.18). L'objectif de la prochaine section est de développer des voies de synthèse possédant des groupements protecteurs différenciés en position C3' et C5' afin d'introduire sélectivement des groupements phosphoramidates (ProTide). Il est également envisagé de prendre avantage de la différenciation des groupements protecteurs afin d'obtenir un enrichissement de l'anomère *bêta*.

Avant de passer à la différenciation des groupements protecteurs en position C3' et C5', nous voulions comprendre pourquoi la réaction de *N*-glycosylation ne fournissait pas de sélectivité. Dans ce but, une étude théorique par DFT a été entreprise. Les calculs ont été simplifiés en remplaçant les groupements benzoates du composé **3.4** par des acétates (Schéma 3.22). Le couplage de bases nucléiques sur un nucléoside ayant la position anomérique activée, comme sur le composé **3.65**, peut s'effectuer suivant un mécanisme de type S_N2 ou S_N1 . Initialement, il a été suggéré par Eli Lilly que le mécanisme de couplage de bases nucléiques (en série difluorée) pour la formation de la Gemcitabine passe par un mécanisme de type S_N1 .¹⁶⁰

Ce mécanisme impliquerait la formation d'un oxocarbénium en position anomérique, très fortement déstabilisée à cause des atomes de fluor en position C2'. Une telle déstabilisation de la charge positive pourrait favoriser une assistance anchimérique grâce aux carbonyles présents sur les groupements protecteurs en position C5' ou C3' afin de former un cycle à 7 chaînons (É.T. **3.H** et **3.I**).¹⁶¹ Cette stabilisation potentielle a été mesurée par analyse DFT (Dr. François Godin) à l'état fondamental (M06-2x /6-31G*) et a pu mettre en évidence une stabilisation plus importante de 1.4 kcal/mol par l'assistance anchimérique de l'acétate présent en position C5' (Schéma 3.22, **3.H**) par rapport au C3' (**3.I**).

Schéma 3.22 Étude DFT de l'assistance anchimérique C3'/C5' expliquant le mélange *alpha* : *bêta* (1 : 1)

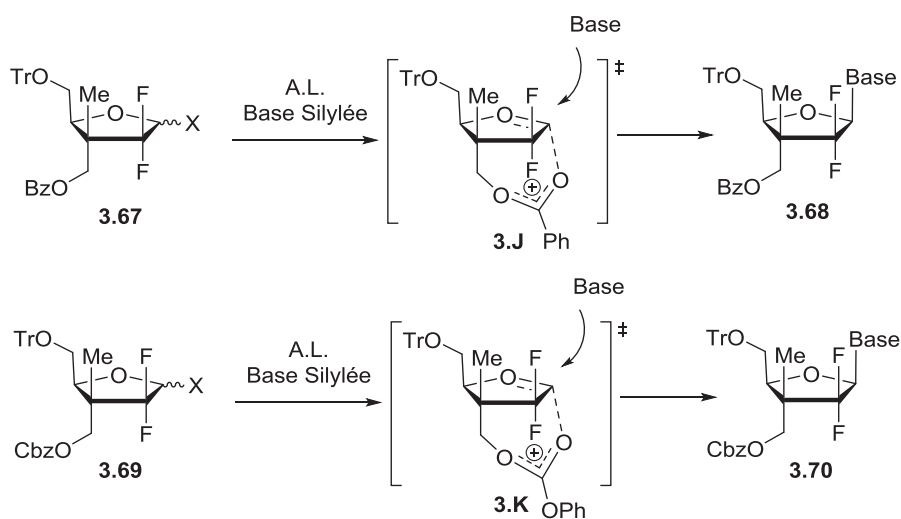


Cette faible différence de stabilisation pourrait rationaliser le fait qu'aussi bien les positions C3' et C5' peuvent jouer un rôle de stabilisation de l'oxocarbénium. Cette observation

pourrait également nuire à la formation du produit *bêta*. En effet, expérimentalement, un léger excès d'anomère *alpha* comparativement à l'anomère *bêta* a été observé lors du couplage de la cytosine.

Afin d'étudier l'influence des groupements protecteurs en position C3' et C5' lors du couplage de bases nucléiques, il est nécessaire de les différencier (Schéma 3.23). L'objectif est de favoriser une assistance anchimérique en C3' grâce à un benzoate (**3.67**) ou un carboxybenzyle (**3.69**) afin de pouvoir déplacer l'acétoxonium (**3.J** ou **3.K**) correspondant par la base nucléique de façon à générer sélectivement l'anomère *bêta* (**3.68** ou **3.70**).

Schéma 3.23 Stratégie cyclique pour l'obtention de l'anomère *bêta*

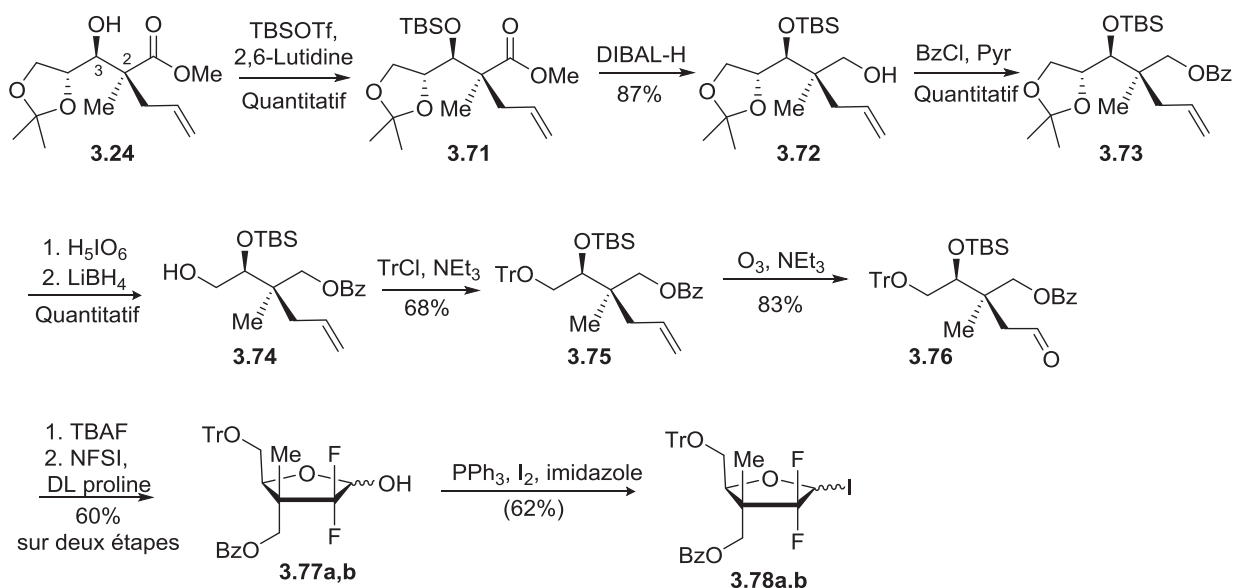


3.6.2 Synthèse de la voie différenciée C5'-OTr-C3'-OBz

La voie de synthèse différenciée (C5'-OTr-C3'-OBz) décrite dans le Schéma 3.24 utilise l'intermédiaire **3.24** synthétisé précédemment. La protection de l'hydroxyle secondaire avec

TBSOTf, suivi de la réduction de l'ester avec DIBAL-H, permet d'obtenir le produit **3.72** dans un rendement de 87% sur deux étapes. L'hydroxyle primaire est par la suite protégé avec un benzoate afin d'obtenir quantitativement le composé **3.73**.

Schéma 3.24 Voie de synthèse différenciée C5'-OTr-C3'-OBz



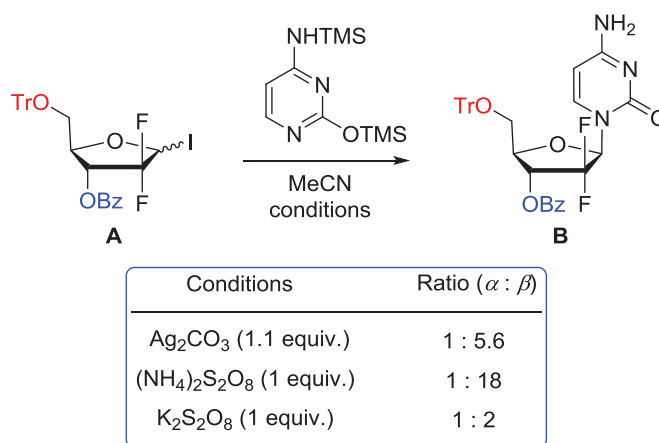
L'acide périodique permet d'effectuer le clivage de l'acétonide ainsi qu'une coupure oxydante du diol pour générer le produit **3.74** dans un rendement quantitatif. La protection de l'alcool primaire avec un groupement trityle permet de former le composé **3.75** avec un bon rendement. Le produit **3.76** est quant à lui obtenu après une ozonolyse suivie d'un traitement avec la triéthylamine dans un rendement de 83%. La double fluoruration en *alpha* de l'aldéhyde est effectuée en présence de NFSI et de *DL*-proline. La déprotection du groupement TBS afin de former le lactol (**3.77a,b**) s'effectue en présence de TBAF et de tamis moléculaire. Le centre anomérique a ensuite été activé avec un iodure en utilisant PPh₃, I₂ et de l'imidazole dans le but

de générer le composé **3.78a,b**. Ce dernier a montré une certaine instabilité, notamment lors de la purification sur silice, puisque les rendements obtenus après purification varient entre 30% et 60% alors que les bruts réactionnels étaient très propres.

3.6.3 Étude de la réaction de *N*-glycosylation sur le composé **3.78a,b**

Il y a quelques années, Pharmaessentia déposa un brevet afin de protéger une méthode de *N*-glycosylation utilisant un iodure anomérique activé par un oxydant ((NH₄)₂S₂O₈) afin de générer sélectivement l'anomère *bêta* pour la synthèse de la Gemcitabine (Schéma 3.25).¹⁶² Les auteurs avancent une assistance anchimérique avec le groupement benzoate en position C3' afin d'expliquer les sélectivités allant jusqu'à 18 : 1 en faveur de l'anomère *bêta*. Dans ce contexte, ces conditions ont été appliquées à la glycosylation sélective de notre famille d'ANs.

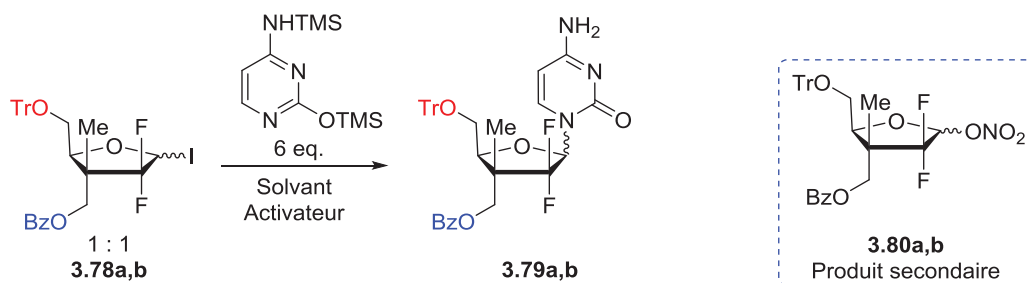
Schéma 3.25 Synthèse sélective de l'anomère *bêta* de la Gemcitabine par Pharmaessentia¹⁶²



Un mélange 1 : 1 de l'iodure **3.78a,b** a été soumis à différentes conditions de couplage en présence de cytosine silylée et de différents activateurs (Tableau 3.8). Le brevet

précédemment décrit rapportait l'utilisation du persulfate d'ammonium ((NH₄)₂S₂O₈) dans l'acétonitrile afin de générer l'anomère *bêta* dans un ratio de 18 : 1. Ces mêmes conditions utilisées sur le substrat (**3.78a,b**) ont conduit à la formation du produit **3.79a,b** dans un ratio 1 : 1 (entrée 1). Le changement de solvant, de température ou d'activateur a conduit aux mêmes sélectivités (entrées 2-4). Afin de ne pas déprotéger le groupement trityle, l'utilisation d'acides de Lewis plus doux tels que les sels d'argent a par la suite été investiguée. Ces derniers ayant de bonnes affinités pour les halogènes, nous avons étudié différentes conditions réactionnelles, mais aucun produit désiré n'a été formé (entrées 5-7). L'utilisation de AgNO₃ a conduit à la formation d'un produit secondaire (**3.80a,b**), qui correspond à l'addition du groupement ONO₂ en position anomérique.

Tableau 3.8 Introduction de la base silylée sur le précurseur **3.78a,b**



Entrée	Activateur	Solvant	Temp. (°C)	Ratio ^a (β : α)
1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	MeCN	80	1 : 1
2	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	DCE	80	1 : 1
3	K ₂ S ₂ O ₈	MeCN	60	1 : 1
4	K ₂ S ₂ O ₈	DCE	60	1 : 1
5	Ag ₂ CO ₃	MeCN	60	- ^b
6	AgCO ₃	MeCN	60	- ^b
7	AgNO ₃	MeCN	60	- ^c
8	AgClO ₄	MeCN	60	- ^b

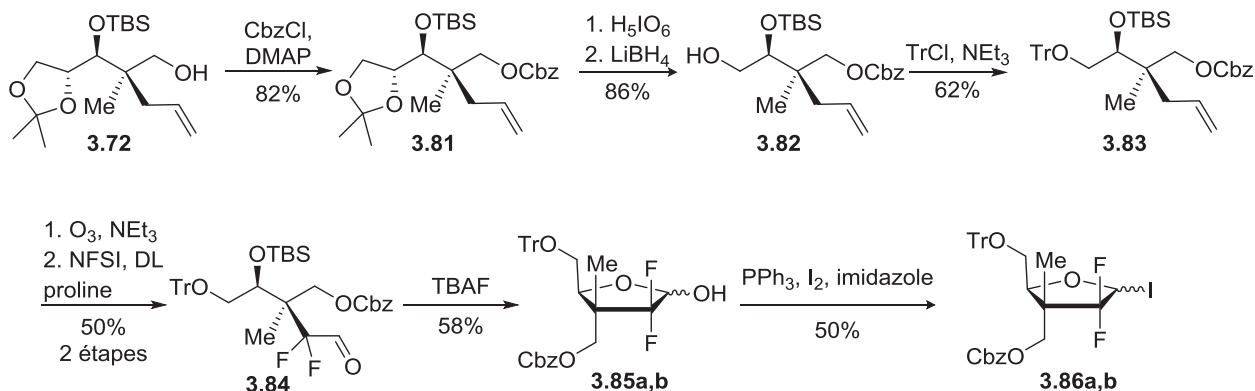
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel. ^b Produits de dégradation observés. ^c Produit secondaire **3.80a,b** observé.

Les raisons exactes pour lesquelles aucune incorporation de la base nucléique en présence de sels d'argent n'a été observée sont encore inconnues, mais la dégradation de l'iodure **3.78a,b** est probablement en jeu. Les conditions décrites dans le brevet menant à des sélectivités de 18 : 1 (Schéma 3.25) en faveur de l'anomère *bêta* n'ont montré aucune sélectivité sur notre substrat. Cela suggère un mécanisme différent n'impliquant probablement pas d'assistance anchimérique. Le centre quaternaire doit probablement jouer un rôle important au niveau de la conformation du nucléoside. Par conséquent, les états de transition menant aux anomères *alpha* et *bêta* devraient être proches en énergie. Dans un but de mieux comprendre la réactivité de cette réaction, nous allons voir une autre voie de synthèse permettant l'accès à un groupement Cbz en position C3' afin d'étudier la réaction de glycosylation.

3.6.4 Synthèse de la voie différenciée C5'-OTr-C3'-OCbz

La voie de synthèse présentée dans le Schéma 3.26 a initialement été développée en parallèle de la voie précédemment décrite (C5'OTr-C3'-OBz) afin d'étudier si l'une ou l'autre pouvait amener à des sélectivités en faveur de l'anomère *bêta*. La voie de synthèse utilise l'intermédiaire commun **3.72**. Une protection de l'hydroxyle primaire avec CbzCl en présence de DMAP permet d'accéder au composé **3.81** dans un rendement de 82%. L'utilisation d'acide périodique suivie d'une réduction avec LiBH₄ permet d'accéder au composé **3.82** dans un rendement de 86%. La suite de la synthèse permettant l'accès à l'iodure anomérique **3.86a,b** est similaire à celle décrite dans le Schéma 3.25.

Schéma 3.26 Voie de synthèse différenciée C5'-OTr-C3'-OCbz



3.6.5 Étude de la réaction de *N*-glycosylation sur le composé 3.86a,b

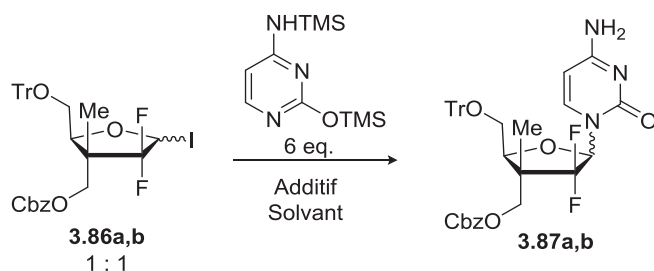
3.6.5.1 Couplage de la base silylée sur un iodure anomérique

Les premières investigations ont débuté en essayant de reproduire les conditions développées par Chu,^{162a} dont les résultats sont décrits dans le Tableau 3.9. L'utilisation de persulfate d'ammonium (entrée 1) a conduit à ratio *alpha/bêta* (1 : 1). Les mêmes observations ont été obtenues lors de l'utilisation de persulfate de potassium, et ce, même en variant les solvants ou les températures (entrées 2-4).

Lors de l'utilisation de sels d'argent tels que AgCO_3 ou AgBF_4 , le produit désiré a été obtenu dans un ratio de 1 : 1 (entrée 5 et 6). Récemment, différents tests supplémentaires ont été entrepris. Avec surprise, un résultat menant à un mélange 3 : 1 en faveur de l'anomère *bêta* a été obtenu (entrée 7). Cette observation provenait d'une différence dans les ratios des iodures

de départ (**3.86a,b**). En effet, un ratio 3 : 1 en faveur de l'iodure *alpha* avait mené à un ratio 3 : 1 en faveur de l'anomère *bêta* (entrée 7), alors qu'un mélange d'iodure 1 : 1 avait mené à un ratio des produits 1 : 1 (entrée 6).

Tableau 3.9 Introduction de la base silylée sur le précurseur **3.86a,b**



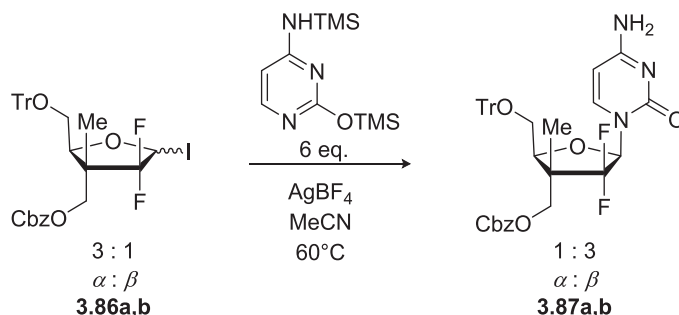
Entrée	Activateur	Solvant	Temp. (°C)	Ratio ^a (β : α)
1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	MeCN	80	1 : 1 ^b
2	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	DCE	80	1 : 1 ^b
3	K ₂ S ₂ O ₈	MeCN	60	1 : 1 ^b
4	K ₂ S ₂ O ₈	DCE	60	1 : 1 ^b
5	Ag ₂ CO ₃	MeCN	60	1 : 1 ^b
6	AgBF ₄	MeCN	60	1 : 1 ^b
7	AgBF ₄	MeCN	60	3 : 1 ^c

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel.

^b Mélange d'iodure de départ α / β , 1 : 1. ^c Mélange d'iodure de départ α / β , 3 : 1.

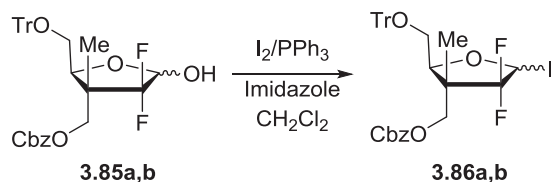
Ce résultat a permis d'obtenir pour la première fois une sélectivité en faveur de l'anomère *bêta* en série C2' difluorée. La première hypothèse postulée était qu'une activation par AgBF₄ pouvait conduire préférentiellement à un mécanisme de type S_N2 (Schéma 3.27). Afin de comprendre l'origine de cette observation, différentes expériences ont été mises en place.

Schéma 3.27 Réaction de glycosylation suggérant un mécanisme de type S_N2



Généralement, la conversion du lactol **3.85a,b** en iodure **3.86a,b** s'effectue en 1 heure et conduit à un mélange 1 : 1 dans un rendement brut quantitatif (Tableau 3.10, entrée 1). Lorsqu'une purification sur gel de silice était effectuée, les iodures **3.87a,b** se dégradent et des rendements entre 30% et 60% étaient observés. L'obtention de l'iodure dans un ratio 3 : 1 venait du fait que la réaction avait été laissée pendant 16 h (entrée 2), laissant ainsi place à une équilibration vers l'iodure *alpha*. Différentes conditions ont par la suite été essayées afin de maximiser l'enrichissement de l'iodure *alpha*, et ce, en vue d'obtenir l'anomère *bêta* lors de l'introduction de la base après un déplacement de type S_N2.

Lorsque la réaction de formation de l'iodure anomérique est laissée pendant 48 h, un ratio de 5 : 1 est observé (entrée 3). Après 72 h, un ratio maximal de 6 : 1 est obtenu (entrée 4) et ce, même si la réaction est laissée pendant 1 semaine (entrée 5). Lorsque la réaction est effectuée avec une température plus basse, le mélange d'iodure ne s'équilibre pas (entrée 6) alors qu'en chauffant à 45 °C, l'équilibration des iodures atteint un ratio de 6 : 1 en seulement 16 h (entrée 7). Cette observation laisse penser qu'une équilibration thermodynamique vers le composé de plus basse en énergie a lieu.

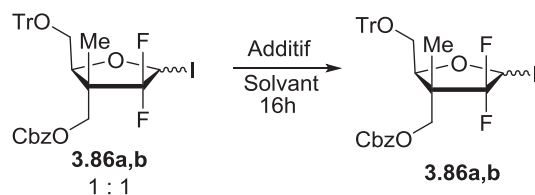
Tableau 3.10 Formation sélective de l'iodure *alpha*

Entrée	Temp. (°C)	Temps (h)	Ratio ^a (α : β)
1	25	1	1 : 1
2	25	16	3 : 1
3	25	48	5 : 1
4	25	72	6 : 1
5	25	1 semaine	6 : 1
6	-20	24	1 : 1
7	45	16	6 : 1

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel. Note : Les rendements des produits **3.86a,b** n'ont pas été rapportés à cause de leur instabilité sur silice.

En ayant un mélange d'iodure 1 : 1 (**3.86a,b**) en réserve, l'anomérisation de ce dernier vers un iodure *alpha* enrichi a été étudiée (Tableau 3.11). Différentes conditions ont été testées afin d'augmenter le ratio obtenu précédemment. L'utilisation de NaI dans l'acétone à 45 °C, permet après 16 h d'obtenir un ratio de 6 : 1 en faveur de l'anomère *alpha* (entrée 1). La variation de différents paramètres tels que la température (entrée 2,3), la source d'iode (entrées 4) ainsi que le solvant (entrée 5) n'ont pas permis d'améliorer le ratio de 6 : 1 en faveur de l'anomère *alpha*. Ces différents résultats suggèrent une équilibration thermodynamique des iodures vers l'anomère *alpha* de plus basse énergie. Afin de confirmer ces observations expérimentales, différentes études théoriques par analyse DFT ont été entreprises.

Tableau 3.11 Enrichissement de l'iodure *alpha* à partir d'un mélange 1 : 1



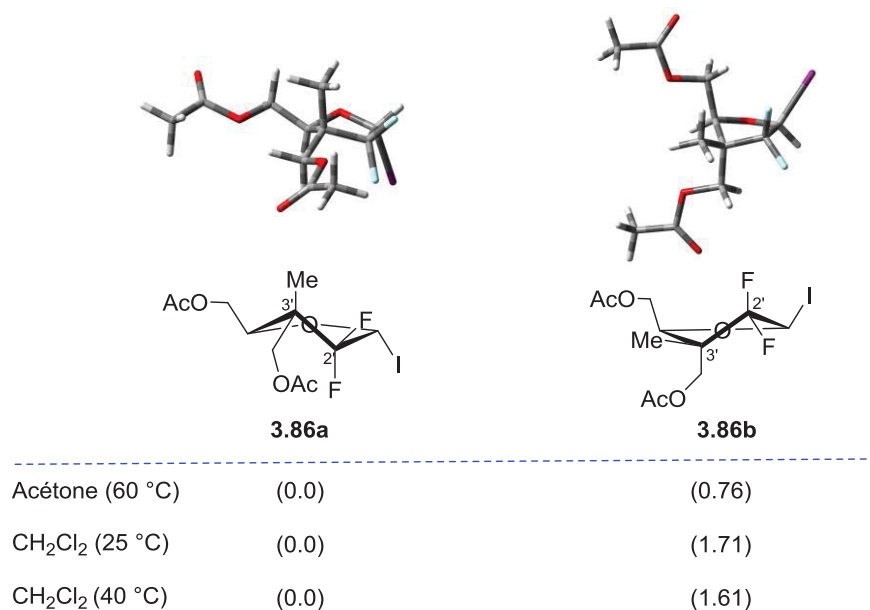
Entrée	Temp. (°C)	Additif	Solvant	Ratio ^a (α : β)
1	45	NaI	Acétone	6 : 1
2	55	NaI	Acétone	6 : 1
3	65	NaI	Acétone	6 : 1
4	55	TBAI	Acétone	6 : 1
5	110	NaI	Toluène	6 : 1

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel. Note : Les rendements des produits **3.86a,b** n'ont pas été rapportés à cause de leur instabilité sur silice.

L'étude des états fondamentaux (É.F.) par DFT (m062x/6-31G*) des différents iodures *alpha* et *bêta* (**3.86a,b**) dans différents solvants et températures est rapportée dans la Figure 3.12. Cette étude computationnelle a été effectuée avec des groupements protecteurs acétates afin de simplifier les calculs. Par ailleurs, afin de trouver la conformation de plus basse énergie pour les iodures *alpha* et *bêta*, de nombreuses conformations ont été étudiées afin de ne laisser « aucune pierre non retournée ». Dans l'acétone à 60 °C, l'état fondamental de plus basse énergie a été mesuré en faveur de l'anomère *alpha*, alors que l'anomère *bêta* a montré une énergie plus haute de 0.76 kcal/mol. Expérimentalement, l'équilibration des iodures a également été observée dans le dichlorométhane à 25 °C et à 40 °C, afin de confirmer les valeurs obtenues dans l'acétone, les énergies de Gibbs des états fondamentaux dans ces mêmes conditions ont été calculées. Dans ces deux cas, une énergie plus basse pour l'anomère *alpha* par rapport à l'anomère *bêta* a été observée. En effet, une différence de 1.71 kcal/mol à 25 °C ainsi qu'une différence de 1.61

kcal/mol à 40 °C ont été calculées. Ces résultats théoriques permettent de rationaliser les résultats expérimentaux obtenus.

Figure 3.12 Énergies de Gibbs relatives (kcal/mol) des états fondamentaux des iodures *alpha* et *bêta* (**3.86a,b**)

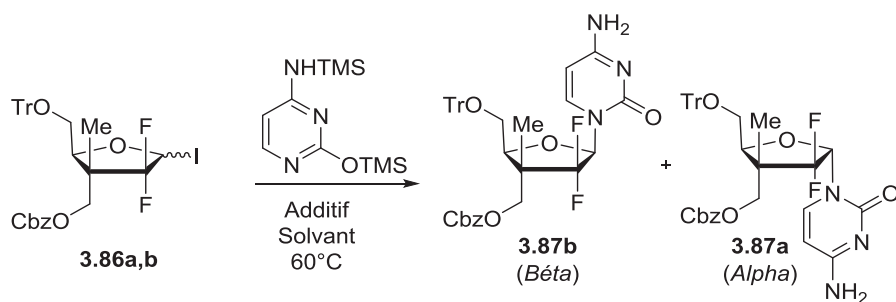


3.6.5.2 Couplage de la base silylée sur le mélange d'iodure *alpha* enrichi

Après avoir optimisé l'équilibration des iodures en faveur de l'anomère *alpha*, l'objectif était d'effectuer un déplacement de type S_N2 en utilisant un acide de Lewis doux ayant une bonne affinité avec les halogènes afin d'activer la position anomérique. Le Tableau 3.12 détaille les différentes conditions utilisées en vue d'obtenir un enrichissement de l'anomère *bêta*. L'utilisation d'un mélange d'iodure 1 : 1 en présence d'AgBF₄ et de base silylée à température ambiante conduit au produit de départ (entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée à 60 °C, un rendement de 45% est obtenu pour le produit **3.87a,b** dans un ratio 1 : 1 (entrée 2). D'autre part, lorsqu'un ratio d'iodure *alpha* enrichi 5 : 1 est utilisé, la formation du produit *bêta* enrichi

(**3.87b**) dans un ratio 5 : 1 est observé (entrée 4). Cette observation laisse suggérer qu'un mécanisme de type S_N2 est possible. Cependant, le faible rendement de 46% ne permet pas d'affirmer une telle hypothèse, une décomposition stéréosélective pouvant être en jeu. Afin de vérifier si l'inversion de configuration est favorisée, différents mélanges d'iodures ont été préparés. Un mélange d'iodure *alpha* enrichi 3 : 1 a montré une sélectivité 3 : 1 en faveur de l'anomère *bêta* (entrée 3), ce qui suit la tendance observée précédemment. Lors de l'utilisation d'un solvant légèrement moins polaire, un rendement de 40% avec un ratio de 4 : 1 en faveur de l'anomère *bêta* a été observé (entrée 5). Un autre acide de Lewis (AgPF₆) a montré des rendements et sélectivités similaires à AgBF₄ (entrées 4 et 6).

Tableau 3.12 Introduction de la base azotée sur un iodure *alpha* enrichi



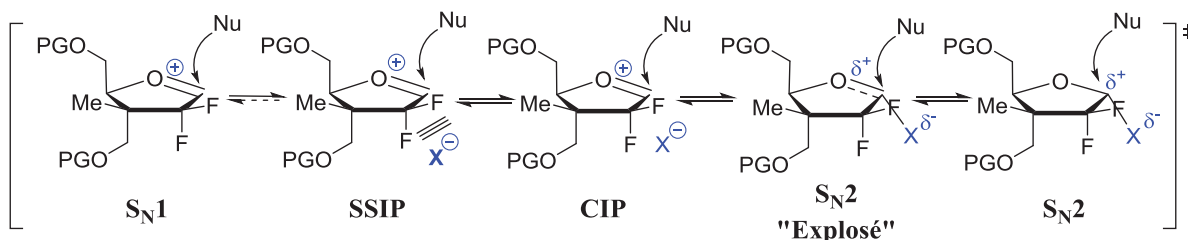
Entrée	Additif	Solvant	Temp. (°C)	Ratio d'iodure ^a (β : α)	Ratio produit ^a (β : α)	Rend. ^b (%)
1	AgBF ₄	MeCN	25	1 : 1	-	- ^c
2	AgBF ₄	MeCN	60	1 : 1	1 : 1	45
3	AgBF ₄	MeCN	60	1 : 3	3 : 1	37
4	AgBF ₄	MeCN	60	1 : 5	5 : 1	46
5	AgBF ₄	DCE	60	1 : 5	4 : 1	40
6	AgPF ₆	MeCN	60	1 : 5	5 : 1	40

^a Ratio déterminé selon l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel. ^b Rendement isolé. ^c Produit de départ observé

Les résultats préliminaires obtenus lors du déplacement d'un iodure *alpha* enrichi 5 : 1 en présence d'un acide de Lewis doux (AgBF_4) ont permis d'obtenir un anomère *bêta* enrichi dans un ratio 5 : 1 (entrée 4). Les faibles rendements obtenus pour cette réaction de *N*-glycosylation ne permettent cependant pas d'affirmer l'hypothèse qu'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ *like* est en jeu.

Les sucres halogénés en série désoxy- ou ribo- ont été largement étudiés comme donneurs glycosidiques. Différents mécanismes ont alors été proposés pour expliquer les sélectivités en faveur de l'anomère *bêta* obtenue pour diverses réactions de *C*-, *N*- et *O*-glycosylation.¹⁶³ La substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (Schéma 3.28)^{163d,164} et l'oxocarbénium libre ($\text{S}_{\text{N}}1$)¹⁶⁵ ont souvent été écartés afin de prédire les sélectivités pour les déplacements d'halogénures d'anomériques (Schéma 3.28). D'autres mécanismes intermédiaires ont été proposés, tels que les états de transition $\text{S}_{\text{N}}2$ "explosés", la paire d'ions de contact (CIP) ou la paire d'ions séparée par le solvant (SSIP).¹⁶⁶ De nos jours, le domaine de la *N*-glycosylation en série C2' difluorée reste encore inexploré. C'est pourquoi il est difficile d'avancer le mécanisme mis en jeu lors de cette réaction de glycosylation sans effectuer d'études théoriques plus poussées (DFT). Par ailleurs, de nombreux paramètres peuvent influencer le chemin emprunté par une réaction. En effet, la nature et la concentration du nucléophile, les effets du solvant, les effets stériques et électroniques des substituants (e.g. stabilisation de carbocation) sont tous des paramètres pouvant influencer l'état de transition d'une réaction (Schéma 3.28).¹⁶⁷

Schéma 3.28 États de transition possibles en vue d'obtenir l'anomère *bêta* lors de la réaction de *N*-glycosylation en série C2' difluorée



CIP= *Contact ion-pair*

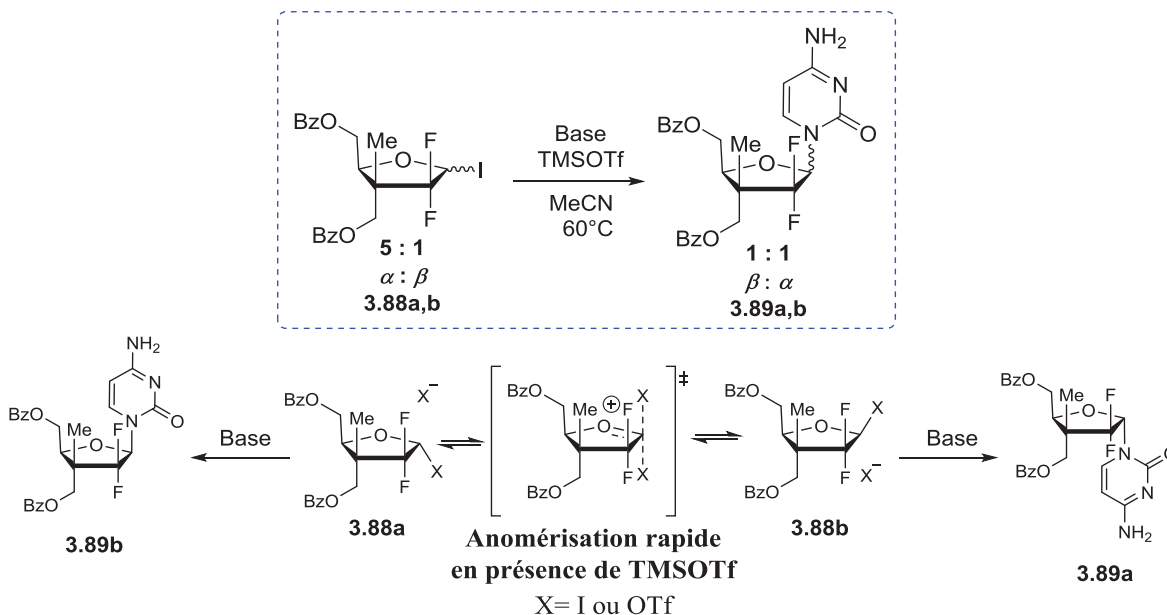
SSIP= *Solvent-separated ion-pair*

Au moment de la rédaction de cet ouvrage, aucune étude DFT des différents états de transition n'a encore été effectuée. Toutefois, afin de discuter les différences observées lors du changement d'acide de Lewis (AgBF_4 et TMSOTf), deux modèles ont été proposés (Figure 3.13 et 3.14).

La Figure 3.13 représente l'étude de la réaction de *N*-glycosylation effectuée en présence de TMSOTf sur un iodure *alpha* enrichi possédant deux groupements protecteurs benzoates (l'utilisation d'un groupement trityle étant impossible à cause de son instabilité en présence de TMSOTf). L'utilisation d'un iodure *alpha* enrichi **3.88a,b** dans un mélange α/β (5 : 1) en présence d'un acide de Lewis fort (TMSOTf) et d'une base silylée a permis la formation de **3.89a,b** dans un mélange α/β (1 : 1). Cette observation laisse suggérer soit un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$ impliquant un intermédiaire oxocarbenium, soit un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ impliquant le déplacement du mélange d'iodure anomérique qui pourrait subir une anomérisation pendant la réaction. Nous avons émis l'hypothèse que le mécanisme réactionnel ainsi que l'état de transition de cette réaction devraient être dépendants de la nature de l'acide de Lewis. En effet, le TMSOTf étant un acide de Lewis fort, il pourrait potentiellement diminuer la barrière

d'épimérisation du centre anomérique (X= I ou OTf), favorisant ainsi une anomérisation rapide (Figure 3.13).

Figure 3.13 États de transition possibles pour l'addition d'une base silylée en présence de TMSOTf sur un halogène anomérique

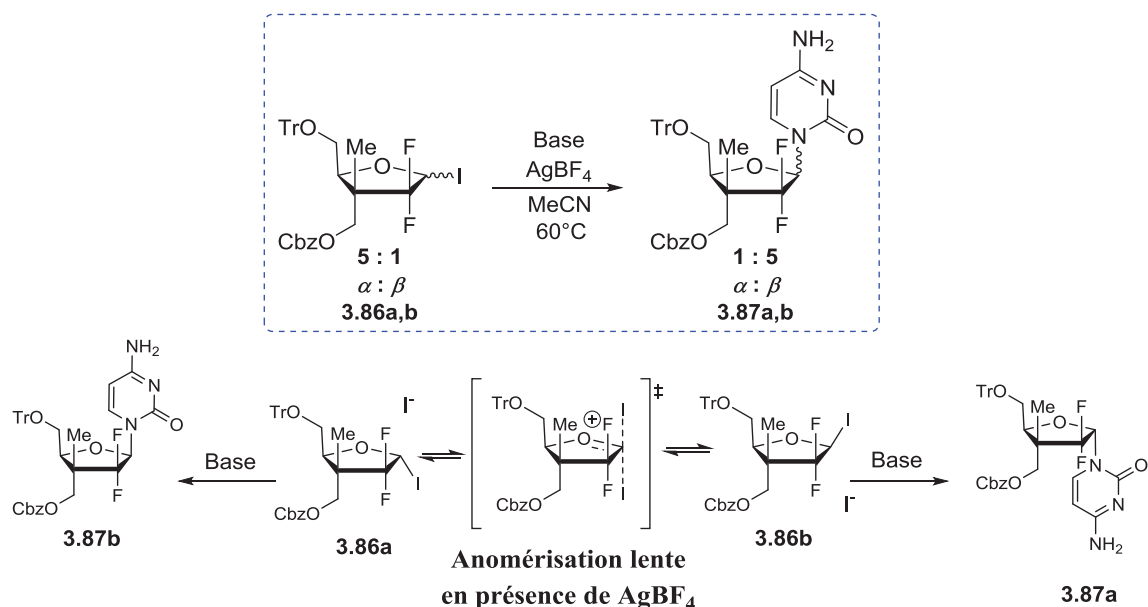


Cette hypothèse permettrait de se retrouver dans un cas de Curtin-Hammett,¹⁶⁸ où le ratio des produits dépendrait à la fois de la différence d'énergie entre les deux produits (**3.89a** et **3.89b**), mais également de l'énergie libre des états de transition menant à chaque produit.

D'autre part, l'utilisation d'un acide de Lewis plus doux tel que AgBF_4 (Figure 3.15), ayant une très bonne affinité avec les halogènes, pourrait activer l'iode ainsi que la position anomérique pour permettre l'introduction de la base sans passer par un oxocarbenium. De plus, le contre-ion (BF_4^-), étant peu complexant a très peu de chance de s'additionner en position anomérique contrairement à TfO^- . De ce fait, une anomérisation beaucoup plus lente devrait être

observée lors de l'utilisation de AgBF_4 . Par conséquent, la barrière cinétique d'anomérisation (Figure 3.14) séparant les composés **3.86a** et **3.86b** devrait être plus haute en énergie que celles menant des réactifs aux produits.

Figure 3.14 États de transition possibles pour l'addition d'une base silylée en présence d' AgBF_4 sur un halogène anomérique



Dans ce cas, un *quenck* cinétique se produit étant donné que l'équilibre $\mathbf{3.86a} \rightleftharpoons \mathbf{3.86b}$ est arrêté, le ratio des produits (**3.87a** et **3.87b**) ressemblerait alors au ratio des produits de départ. Pour ces raisons, nous avons émis l'hypothèse qu'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ *explosé* puisse être favorisé lors de l'utilisation d'un acide de Lewis doux tel que AgOTf (Schéma 3.28).

3.7 Conclusion et perspectives

Le développement d'une voie de synthèse efficace sur échelle multigramme a permis de synthétiser 12 g de nucléoside *bêta* (**3.54**). La réaction radicalaire permettant la formation du centre quaternaire a été effectuée sur 65 g dans un rendement de 89% avec une excellente sélectivité (>20 : 1) en faveur du produit 2,3-*syn*. Quinze nouveaux analogues de nucléosides ont été synthétisés et testés biologiquement sur différentes souches de cellules cancéreuses. Les différentes études de *N*-glycosylation en série C2' difluorée ont permis d'obtenir l'anomère *bêta* dans un ratio 5 : 1 et un rendement de 46%. Ces résultats préliminaires obtenus en fin de doctorat laissent suggérer que l'iodure anomérique *alpha* enrichi (5 : 1) est activé puis déplacé suivant un mécanisme de type S_N2 *like* grâce à la présence d'acide de Lewis peu complexant tel que AgBF₄. Afin de pouvoir vérifier ces hypothèses, différentes analyses computationnelles de l'état de transition pourraient être investiguées. Ces expériences pourraient notamment permettre de mieux comprendre cette réaction de *N*-glycosylation en série C2' difluorée en vue d'une amélioration des sélectivités et des rendements. En somme, la nouvelle voie de synthèse a permis de synthétiser différents analogues de nucléosides en variant les bases azotées. L'objectif suivant est de poursuivre l'étude de relation structure-activité en introduisant un groupement phosphoramidate sur l'hydroxyle en position C5' et/ou C3' et un lipoate sur l'amine de la base azotée (3^e génération d'ANs) afin d'améliorer les activités biologiques de notre nouvelle famille d'ANs. L'élaboration de cette voie de synthèse permettant l'accès à de nouveaux ANs a mené la rédaction d'un article publié dans *Organic Letters*,¹⁵⁵ ainsi que d'un brevet.¹⁶⁹

Chapitre 4.

Synthèse de la 3^e génération d'analogues de nucléosides et étude de leurs propriétés anticancéreuses

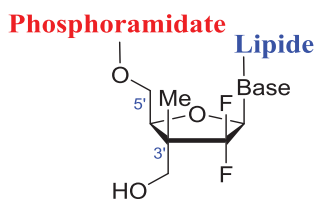
4.1 Introduction

Malgré des progrès remarquables au cours des dernières décennies, le pronostic de nombreux cancers reste sombre, et les options de traitement sont limitées. C'est particulièrement le cas pour le cancer du pancréas qui est devenu la troisième cause de mortalité liée au cancer en Amérique du Nord et qui devrait devenir la deuxième d'ici 2030.¹⁷⁰ Les drogues utilisées en clinique sont souvent limitées par leur instabilité métabolique et le développement de résistances (Section 1.3.1.6). De nos jours, les cancers gastro-intestinaux sont essentiellement résistants aux thérapies conventionnelles. Le traitement efficace de ces cancers est un besoin médical non satisfait. Dans cette optique, le ciblage sélectif du métabolisme des cellules cancéreuses, peu exploré à ce jour, pourrait fournir une voie potentielle pour arrêter la croissance tumorale tout en minimisant les effets secondaires.

Afin de contourner certains problèmes de résistances associés aux ANs, différentes approches de type prodrogues ont été précédemment rapportées (Section 1.3.1.7) et seront utilisées pour l'accès à la 3^e génération d'ANs (Figure 4.1). Parmi elles, les phosphoramidates permettent de jouer le rôle de monophosphates masqués afin de contourner l'étape limitante de monophosphorylation par la dCK. D'autre part, des dérivés lipidiques seront installés sur le groupement NH₂ de la base (Figure 4.1). Ces derniers permettraient d'apporter différents

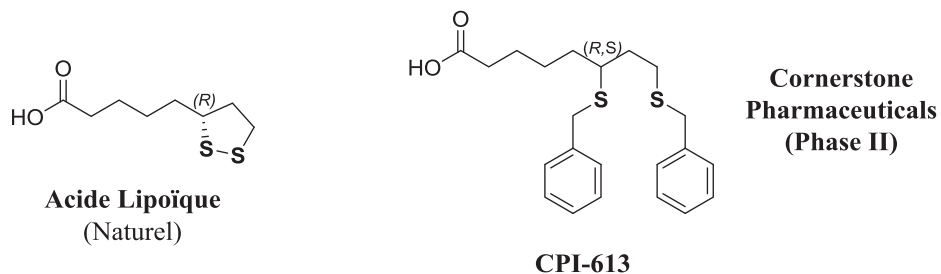
avantages : augmenter la lipophilicité afin de favoriser la diffusion passive plutôt que les transporteurs de nucléosides (hENTs) et prévenir la dégradation par la cytidine désaminase (CDA).

Figure 4.1 3^e génération d'ANs, stratégie prodrogue afin d'éviter certaines résistances associées aux ANs



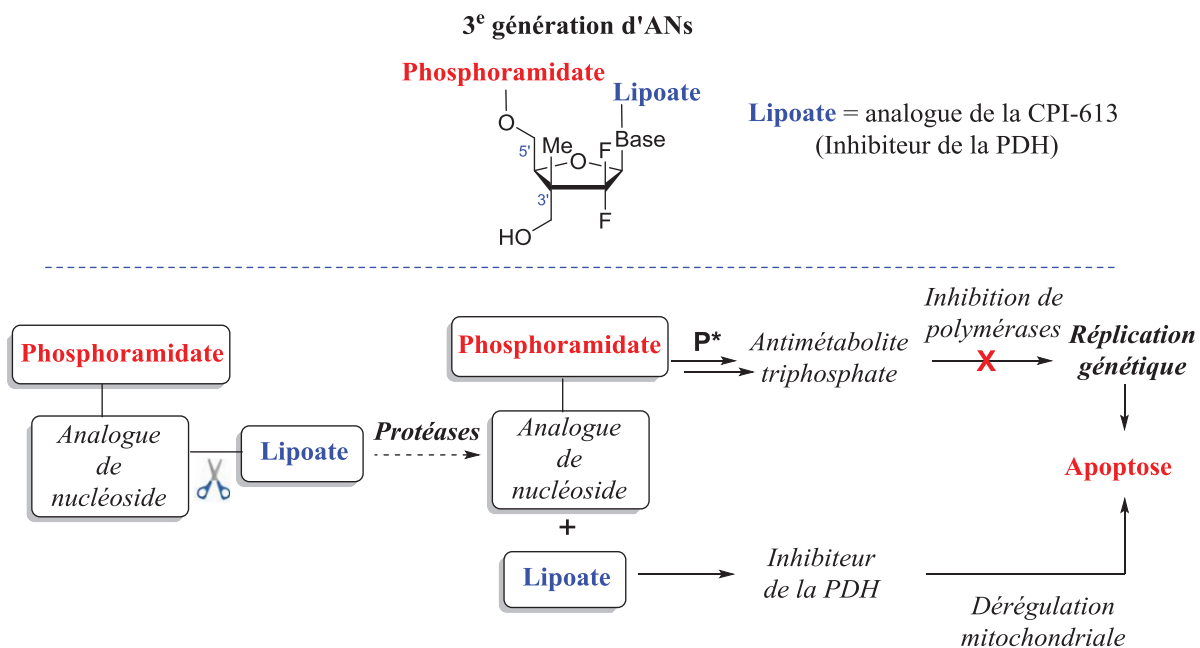
Les cellules en répliation nécessitent plus d'ATP que les cellules quiescentes. Par conséquent, les cellules cancéreuses étant en perpétuelle prolifération nécessitent de grandes quantités d'ATP.¹⁷¹ Généralement, les cellules cancéreuses utilisent la glycolyse aérobie pour la production d'énergie contrairement aux cellules normales qui reposent principalement sur la phosphorylation oxydative mitochondriale.¹⁷² Ce profil métabolique altéré est appelé effet Warburg,¹⁷³ et offre des cibles thérapeutiques attrayantes. Des analogues de l'acide lipoïque tel que la CPI-613 (Figure 4.2), bien que peu puissants, ont présenté des effets antiprolifératifs intéressants contre les lignées cellulaires cancéreuses sans être cytotoxique pour les cellules saines.¹⁷⁴ Il a été suggéré que la CPI-613 inhibait l'activité du complexe pyruvate déshydrogénase (PDH) dans la mitochondrie (ce complexe lie la voie métabolique de la glycolyse au cycle de l'acide citrique), et conduisait à une diminution de la production d'ATP provoquant ainsi la mort cellulaire.¹⁷⁴ Cependant, son mécanisme d'action est encore incertain à ce jour et est contraire à plusieurs études sur le rôle de la PDH dans le métabolisme cellulaire.¹⁷⁴⁻

Figure 4.2 Analogue de l'acide lipoïque



Notre objectif est d'intégrer un phosphoramidate ainsi que des dérivés lipoates analogues à la CPI-613 sur l'amine de la base (Figure 4.3, 3^e génération d'ANs). Notre hypothèse est qu'une fois dans la cellule, l'AN couplé au lipoate pourrait être clivé par des protéases afin de libérer le nucléoside et le lipoate, ces derniers ayant chacun un mécanisme différencié (Figure 4.3).

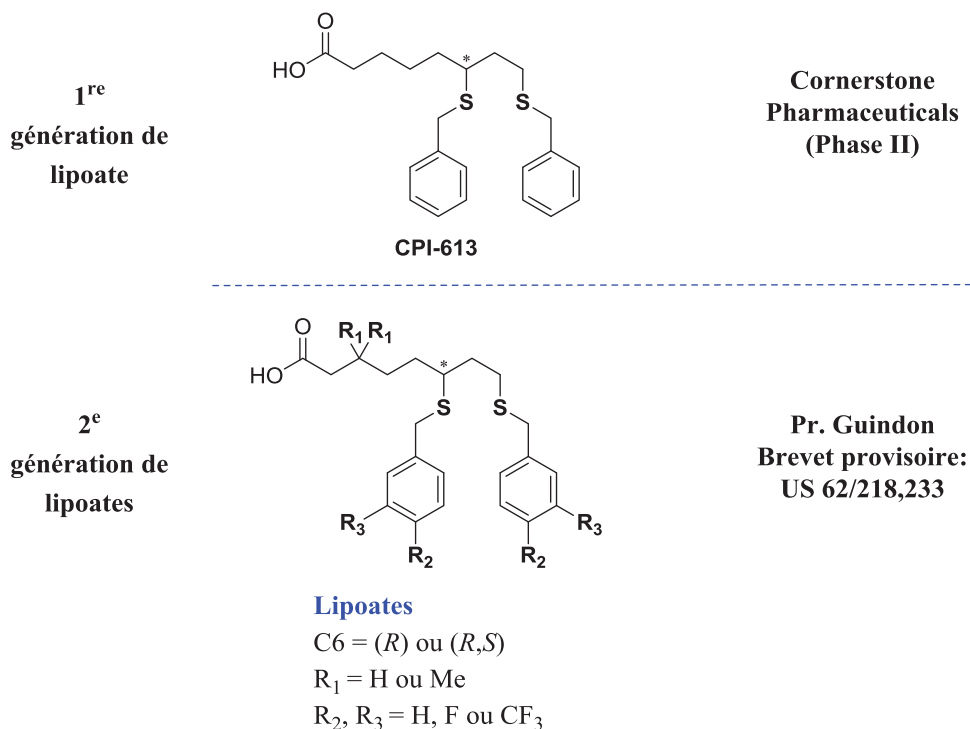
Figure 4.3 La 3^e génération d'ANs et la stratégie double inhibition menant à l'apoptose



En effet, cette stratégie double inhibition pourrait permettre au nucléoside ainsi libéré d'inhiber la RNR ou des polymérase (ADN, ARN), alors que le lipoate aurait un rôle au niveau de la PDH en dérégulant l'activité mitochondriale^{174,176} et induisant ainsi tous deux l'apoptose.

Afin de mettre en perspective notre approche, le présent chapitre discute de la synthèse des différentes prodrogues et de leurs incorporations à la seconde génération d'ANs afin d'effectuer une étude de la relation structure-activité en variant les bases azotées, la position des phosphoramidates, mais également les lipoates (sur l'amine de la base). Afin d'améliorer l'activité de la CPI-613, un groupement gem-diméthyle en position β de l'acide carboxylique sera introduit pour empêcher l'oxydation métabolique conduisant à la dégradation du lipoate (Figure 4.4, 2^e génération de lipoates). D'autre part, afin de prévenir l'oxydation des cycles aromatiques par la CYP450, différents groupements fluorés (F ou CF₃) ont été introduits. Par la suite, les résultats biologiques (*in vitro*, *in vivo* et pharmacocinétiques) effectués par le laboratoire de Mona Nemer seront discutés. Finalement, dans le but d'étudier le mécanisme d'action des meilleurs candidats, la synthèse de sondes de photoaffinité pour le marquage et l'identification de la cible biologique sera investiguée. La nouveauté de cette 3^e génération d'ANs a été confirmée par l'émission d'un brevet.¹⁷⁷ Les résultats rapportés dans ce chapitre n'ont pas encore été publiés.

Figure 4.4 1^{re} et 2^e génération de lipoates



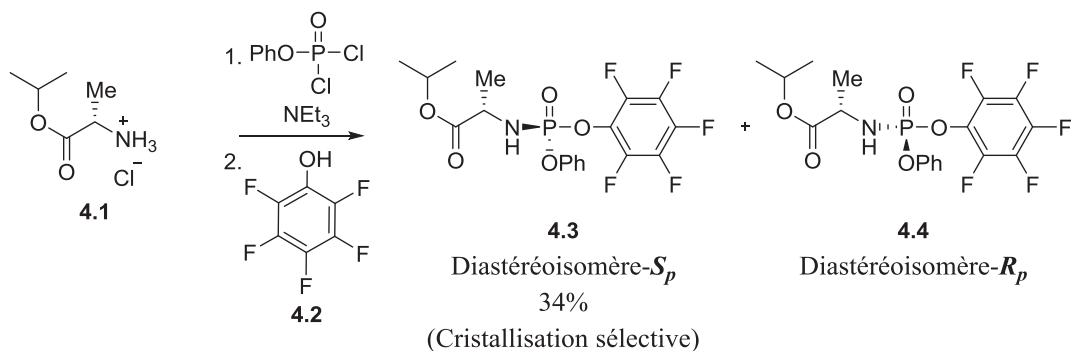
4.2 Relation structure-activité (3^e génération d'ANs)

4.2.1 Synthèse des prodrogues de type phosphoramidate

L'étude de la relation structure-activité de la 3^e génération d'ANs en tant qu'agent anticancéreux a été organisée en trois groupes (Figure 4.5). Le **groupe A** décrit la stratégie prodrogue monophosphate afin de surmonter l'étape limitante de monophosphorylation par la dCK, d'augmenter la lipophilicité permettant un transport passif, mais également de prévenir la dégradation par la CDA.¹⁷⁸ Certains phosphoramidates ont été incorporés en position C5' (**A1**), alors que d'autres ont été introduits en position C3' des anomères *alpha* afin d'évaluer si ces derniers pouvaient être reconnus par le métabolisme cellulaire (**A2**). La 3^e sous-famille du **groupe**

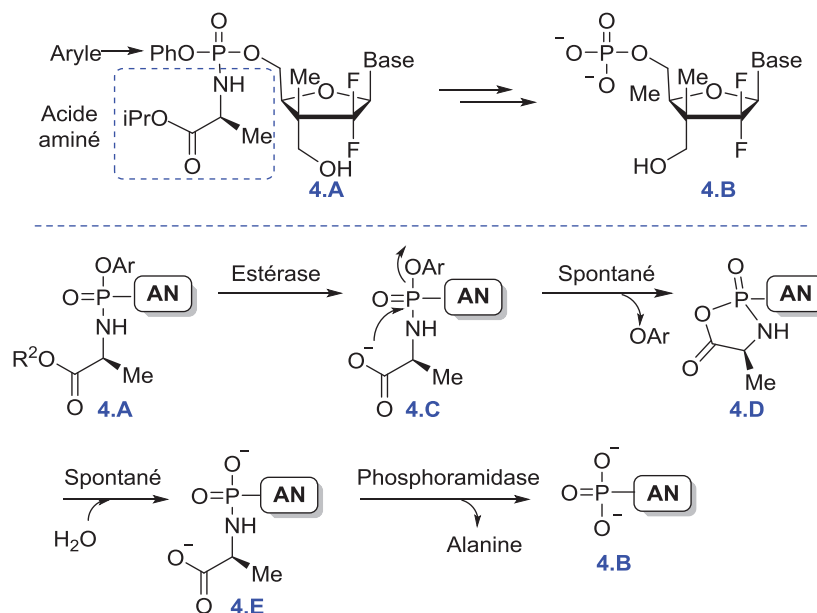
La stratégie pronucléotide développée par McGuigan⁵⁴ utilise un phosphoramidate composé d'un acide aminé estérifié et d'un groupement aryle (Schéma 4.1, **4.A**). Une étude de relation structure-activité (SAR) de différents phosphoramidates couplés au Floxuridine a été publiée.^{54,179} Cette étude SAR a conduit à une amélioration des activités biologiques *in vitro* dans différentes lignées cellulaires cancéreuses (côlon et prostate) lorsqu'un acide aminé (de série *L*) estérifié par un isopropyle, ainsi qu'un groupement phényle étaient utilisés.^{54,179} Ce phosphoramidate a été synthétisé en une étape en tandem à partir du chlorure d'acide de l'ester isopropyle de la *L*-alanine (Schéma 4.1, **4.1**) en réagissant avec le phényle dichlorophosphate en présence de triéthylamine.¹⁸⁰ Une fois la réaction complétée, **4.2** est ajouté afin d'obtenir un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères **4.3** et **4.4**. La cristallisation sélective du diastéréoisomère **4.3** dans un mélange Hexanes/EtOAc (80 : 20) permet d'obtenir le phosphore de configuration *S* dans un rendement de 34%. Le groupe de McGuigan ayant montré que le composé **4.3** possède des activités biologiques plus intéressantes,¹⁸⁰ ce dernier a été préféré pour notre stratégie pronucléotide.

Schéma 4.1 Synthèse et résolution du phosphoramidate diastéréomériquement pur **4.3**



Le métabolisme du phosphoramidate permettant de libérer le monophosphate est illustré dans le Schéma 4.2.⁵⁵ Une fois dans la cellule, le pronucléotide **4.A** peut être clivé par des estérases afin de former le carboxylate **4.C**. Une cyclisation intramoléculaire spontanée conduit à la formation du produit **4.D**. Une hydrolyse suivie d'un clivage de la liaison P-N faisant intervenir une enzyme phosphoramidase permet de générer le monophosphate correspondant (**4.B**).

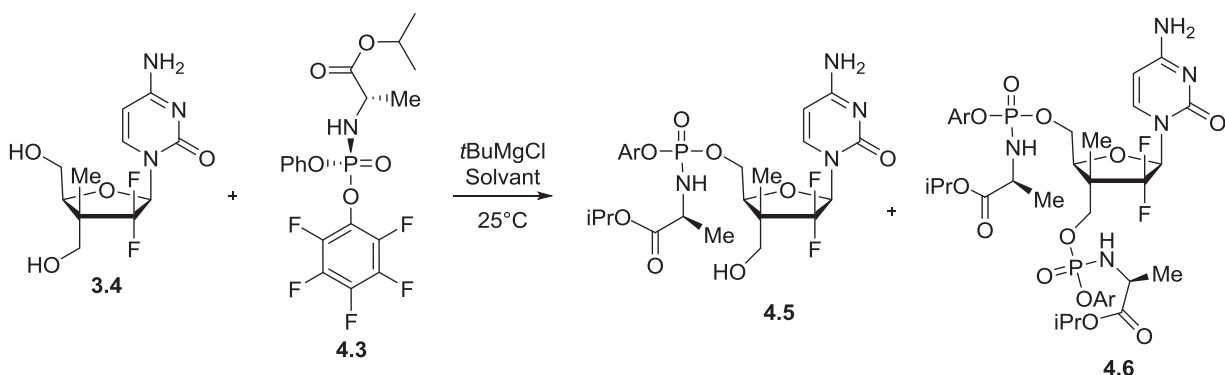
Schéma 4.2 Métabolisme d'un pronucléotide⁵⁵



Cette stratégie pronucléotide a été appliquée à notre famille d'ANs afin d'améliorer l'activité biologique de nos molécules en évitant différents facteurs de résistance. L'objectif était d'obtenir plusieurs ANs en intégrant des phosphoramidates en position C5' (**4.5**) et/ou en position C3' (**4.6**) afin de pouvoir les évaluer biologiquement. Étant donné l'encombrement stérique de l'alcool en position néopentyle (C3') présent sur le centre quaternaire, nous pensions

pouvoir intégrer sélectivement un phosphoramidate en position C5'. Le Tableau 4.1 décrit les différentes conditions utilisées pour l'obtention de ces nouveaux pronucléotides.¹⁸⁰

Tableau 4.1 Mise au point de la synthèse des pronucléotides **4.5** et **4.6**



Entrée	<i>t</i> BuMgCl (équiv.)	4.3 (équiv.)	Solvant	Ratio ^a (4.5 : 4.6)	Rend. ^b (%)
1	1.5	1.5	THF	1 : 1.5	63
2	1.1	1.1	THF	1 : 1.3	45
3	1.1	1.1	DMF	2 : 1	65
4	2.4	2.4	THF	1 : >20	69
5	2.4	2.4	DMF	1 : >20	71

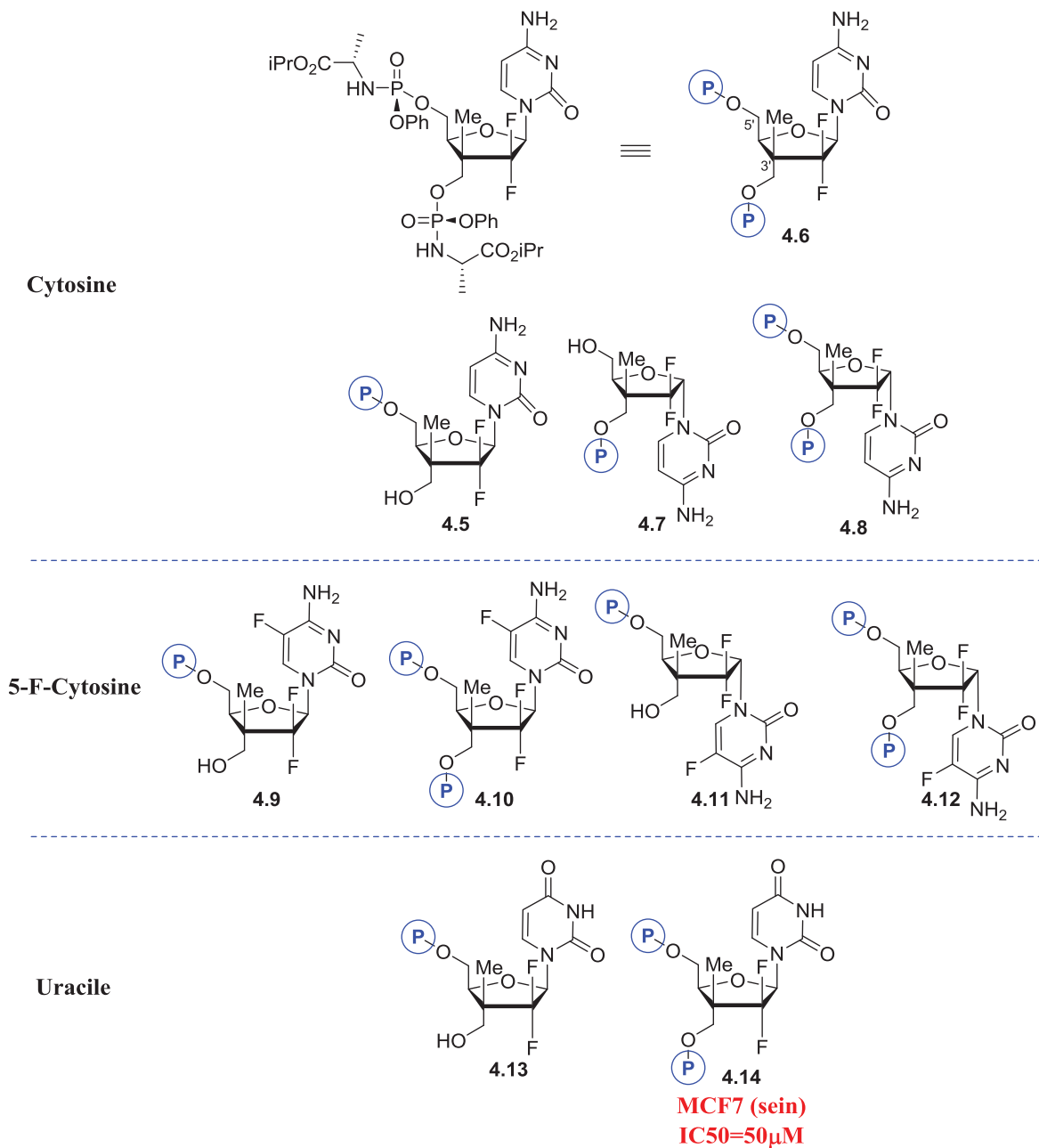
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés (**4.5** + **4.6**).

En présence d'un nucléoside libre (**3.4**), d'une base forte encombrée (*t*BuMgCl) et du phosphoramidate activé avec un pentafluorophényle (**4.3**), nous avons observé la formation d'un mélange de mono et de diphosphoramidate (Tableau 4.1, **4.5** et **4.6**). Lorsque la réaction est effectuée dans le THF avec 1.5 équiv. de *t*BuMgCl et 1.5 équiv. de composé **4.3**, un mélange 1 : 1.5 (mono : diphosphoramidate) a été observé (entrée 1). Une purification sur silice en phase normale suivie d'une seconde en phase inverse a rendu possible la séparation des différents produits. Dans le but d'obtenir le monophosphate (**4.5**) majoritairement, différentes conditions

ont été investiguées. La diminution de la quantité des réactifs n'a pas permis de favoriser la monophosphorylation. En effet, des ratios comparables ont été obtenus avec des rendements légèrement inférieurs (entrée 1 vs entrée 2). Initialement, l'hypothèse permettant d'expliquer cette observation s'est basée sur la très faible solubilité du produit de départ (**3.4**) dans le THF. En effet, lorsque le produit monophosphate **4.5** est formé, il devient plus lipophile et possède une solubilité améliorée dans le THF par rapport à son précurseur **3.4**, augmentant ainsi la vitesse de réaction en faveur de la formation du composé **4.6** par rapport à celle du composé **4.5**. Dans le but de vérifier cette hypothèse, un solvant plus polaire pouvant solubiliser aussi bien le nucléoside libre (**3.4**) que le produit **4.5** devait être utilisé. Le DMF a alors été choisi et a permis d'améliorer légèrement le ratio du produit **4.5** par rapport à **4.6** (entrée 3). L'obtention sélective du diphosphate **4.6** a quant à elle été permise grâce à l'utilisation d'un excès de réactifs, l'utilisation de THF ou de DMF a conduit aux mêmes résultats (entrées 4 et 5).

Grâce à cette méthode, quatorze nouveaux ANs ont été synthétisés en faisant varier les bases azotées et les phosphoramidates en position C3' et C5'. La Figure 4.6 représente les dix ANs synthétisés dans la série pyrimidine, qui ont été obtenus dans des rendements entre 32% et 72%. D'autre part, la Figure 4.7 représente les ANs synthétisés dans la série purine, où des rendements entre 20% et 65% ont été obtenus. Les différents ANs synthétisés dans les Figures 4.6 et 4.7 ont été caractérisés et des études par RMN ^1H et nOe ont pu confirmer l'incorporation des groupements phosphoramidates en position C3' et/ou C5' des divers ANs (cf. partie expérimentale).

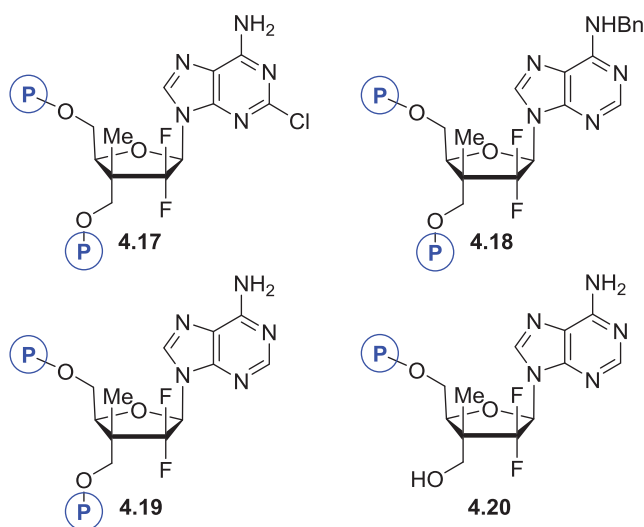
Figure 4.6 ANs sous forme de prodrogue monophosphate dans la série pyrimidine



Les ANs ont par la suite été testés biologiquement (*in vitro*) par le laboratoire de Mona Nemer à l'Université d'Ottawa contre différentes lignées cellulaires de cancer issues de tumeurs solides. Parmi elles, le sein (MCF7), le poumon (A549), le foie (HepG2), le colon (HCT 116) et le pancréas (Capan 2). Au sein des 14 pronucléotides synthétisés, seulement le composé **4.14**

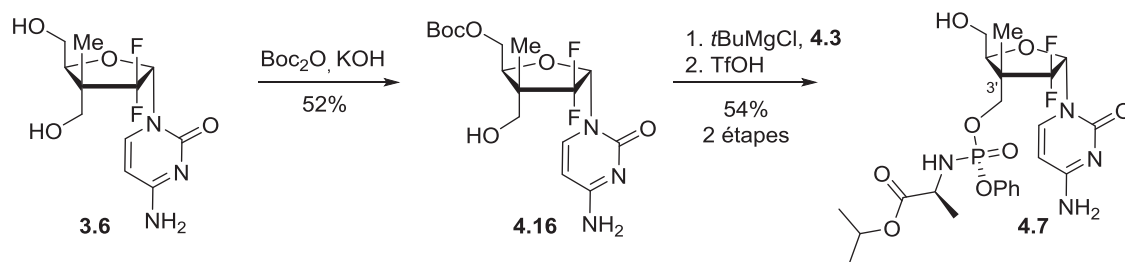
a démontré une activité antitumorale intéressante à hauteur de 50 μM contre la lignée cellulaire MCF7 du cancer du sein. En ce qui concerne les autres ANs, aucune activité biologique intéressante n'a été observée à cette concentration.

Figure 4.7 ANs sous forme de prodrogue monophosphate dans la série purine



La plus grande réactivité de l'hydroxyle en position C5' par rapport au C3' a rendu plus délicate la formation du composé **4.7**. Nous avons donc dans ce cas, utilisé une protection sélective de l'hydroxyle en position C5' du composé **3.6** avec un TBS dans un rendement de 52% (Schéma 4.3, **4.16**). L'hydroxyle en position C3' étant par conséquent libre, l'introduction sélective du phosphoramidate (**4.7**) a pu être effectuée avec un rendement de 54% après deux étapes. Dans le but de poursuivre l'étude SAR, l'incorporation de différents groupements lipoates sur l'amine de la base sera étudiée dans la prochaine section (Figure 4.5, **Groupe B**).

Schéma 4.3 Synthèse du C3' monophosphate



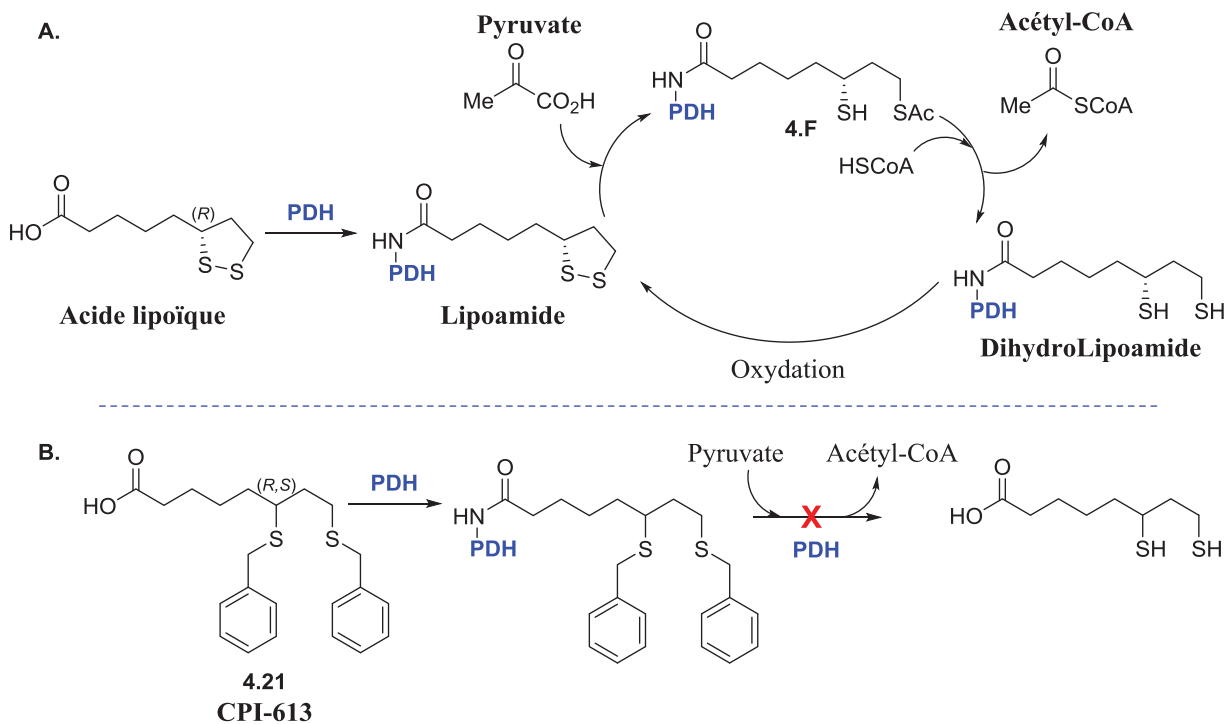
4.2.2 Synthèse d'ANs incorporant des lipoates

4.2.2.1 Synthèse d'ANs incorporant des lipoates de 1^{re} génération

L'acide lipoïque, également connu sous le nom d'acide α -lipoïque (ALA), est un composé organosoufré dérivé de l'acide octanoïque, synthétisé par les animaux ainsi que par les humains sous sa forme *R* (Figure 4.8).¹⁸¹ L'ALA est un antioxydant et un cofacteur pour plusieurs systèmes enzymatiques à travers lesquels de nombreux organismes transforment les éléments nutritifs en énergie. Par exemple, l'ALA peut être attaché par un lien covalent amide avec une enzyme telle que la PDH afin de former le lipoamide correspondant (Figure 4.8, A.). Grâce à un système d'oxydoréduction (pont disulfure), le lipoamide sert d'agent de transfert de groupement acétyle. En effet, le pyruvate transfère un groupement acétyle au niveau du thiol primaire du lipoamide pour former la molécule **4.F**. Cet acétyle va par la suite être transféré au CoA-SH afin de former de l'acétylCoA et du dihydrolipoamide. Ce dernier est indispensable pour de nombreux mécanismes biologiques tels que le cycle de l'acide citrique qui est impliqué dans la respiration cellulaire.¹⁸² Le dihydrolipoamide va par la suite être oxydé pour régénérer le lipoamide et ainsi permettre au cycle d'oxydoréduction de se poursuivre. La synthèse d'analogues de l'ALA a permis la découverte de la CPI-613 par Cornerstone Pharmaceuticals

(actuellement en essai clinique en phase II).¹⁷⁴ Leur objectif était d'inhiber l'activité enzymatique mitochondriale afin d'induire la mort cellulaire tout en ayant une sélectivité pour les cellules cancéreuses.¹⁷⁶ La CPI-613 rentre en compétition avec l'acide lipoïque naturel, dont le mécanisme proposé par Zachar *et al.* est décrit dans la Figure 4.8.¹⁷⁴ L'inhibition de l'activité de la PDH est rendue possible grâce à la présence des groupements Bn qui permettent de bloquer le système d'oxydoréduction de la PDH, et par conséquent, la production d'acétylCoA (Figure 4.8, B.).¹⁷⁴

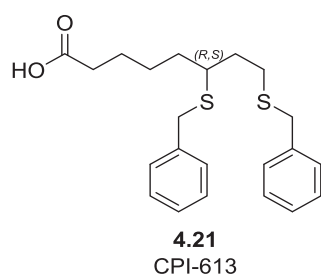
Figure 4.8 Mécanisme général de l'acide lipoïque et le rôle probable de la CPI-613¹⁷⁴



La CPI-613 est un nouveau composé antitumoral avec un mécanisme d'action encore incertain à ce jour. Cependant, ce dernier paraît être distinct des classes actuelles d'agents

anticancéreux utilisés en clinique.¹⁷⁴ Les activités biologiques de la CPI-613 sont rapportées dans le Tableau 4.2. Ces dernières biens que modestes ont montré une activité antitumorale contre différents cancers issus de tumeurs solides, sans montrer de cytotoxicité envers les cellules saines.¹⁷⁴ Nous avons pensé que l’incorporation de la CPI-613 (Figure 4.4, 1^{re} génération de lipoates) ou de ses analogues (2^e génération de lipoates) sur nos ANs pourrait permettre un transport passif et d’améliorer le ciblage ainsi que les activités biologiques de nos ANs contre différentes tumeurs solides.

Tableau 4.2 Activité biologique de la CPI-613¹⁷⁴



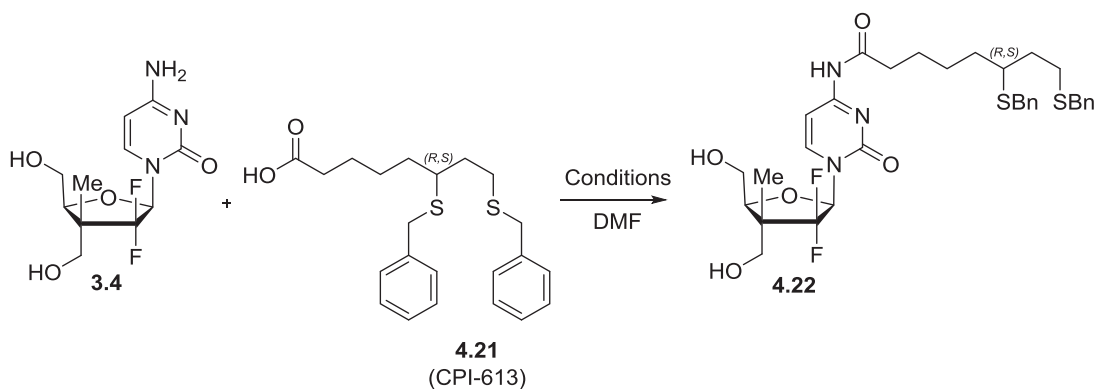
Entrée	Cancer	Lignée cellulaire	EC ₅₀ (μM) ^a
1	Colon	SW 480	220
2	Vessie	H498	200
3	Prostate	PC-3	150
4	Pancréas	BxPC-3	120

^a EC₅₀ = concentration efficace médiane pour obtenir 50% de la réponse maximale

Les premiers essais de couplage de la CPI-613 avec l’AN **3.4** ont montré une faible réactivité de l’amine de la base. En effet, tel qu’illustré dans le Tableau 4.3, différentes conditions ont été essayées à température ambiante, mais celles-ci ont conduit à l’obtention des produits de départs (entrées 1 et 3). Lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 65 °C, le produit désiré a été observé (entrées 2 et 4). L’utilisation de HATU (réactif de couplage peptidique) a

permis de fournir le meilleur résultat en générant le produit **4.22** dans un rendement de 62% (entrée 4). Ces conditions ont par la suite été utilisées pour l'incorporation d'autres groupements lipoates.

Tableau 4.3 Couplage de la CPI-613 avec **3.4**



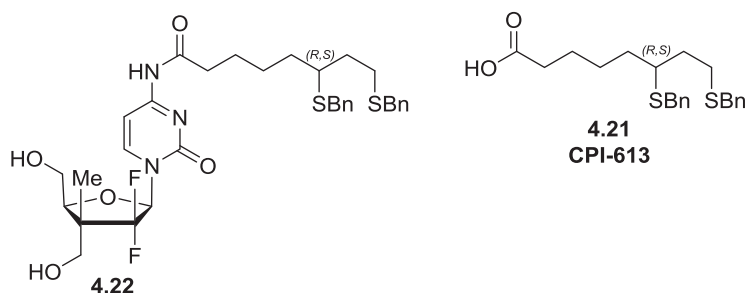
Entrée	Conditions	Temp. (°C)	Rend. ^a (%)
1	HOBt, EDCI, NMM	25	- ^b
2	HOBt, EDCI, NMM	65	28
3	HATU, DIEA	25	- ^b
4	HATU, DIEA	65	62

^a Rendement du produit isolé. ^b Produit de départ observé.

L'activité biologique du composé **4.22** a été déterminée par le laboratoire de Mona Nemer à l'Université d'Ottawa. Différentes lignées cellulaires issues de tumeurs solides telles que le sein, le colon, le pancréas, le foie ainsi que le poumon ont été testées. Les premiers essais biologiques ont mesuré l'inhibition de la croissance cellulaire cancéreuse (GI : *growth inhibition*) à une concentration de 20 μ M. Les premiers résultats ont montré que plus de 90% de la prolifération cellulaire sur les différentes souches de cancer issues de tumeurs solides ont été inhibées (Tableau 4.4, entrées 1-5). Dans le cas de Capan2 (Pancréas), 96% de la prolifération

cellulaire cancéreuse a été inhibée grâce à seulement 20 μM du composé **4.22**. La CPI-613 a été testée comme contrôle dans des conditions similaires et aucune activité biologique n'a été observée à 20 μM (Tableau 4.4). Le couplage de la CPI-613 à notre famille d'ANs a permis d'apporter une amélioration considérable de l'activité biologique. Ces résultats très intéressants et prometteurs ont conduit à étendre la 3^e génération d'ANs en introduisant différents lipoates, mais également à poursuivre les essais biologiques afin de déterminer notamment l'IC₅₀ (concentration pour inhiber la moitié de l'effet biologique maximal) dans les lignées cellulaires du foie, du colon et du pancréas.

Tableau 4.4 Comparaison des activités biologiques de **4.22** et de l'énantiomère *R* de la **CPI-613** contre différentes lignées cellulaires

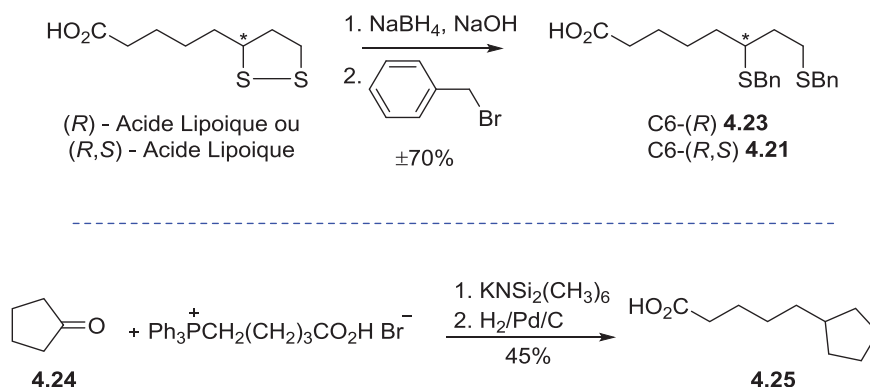


Entrée	Cancer	Lignée cellulaire	GI ^a à 20 μM	
			4.22	CPI-613
1	Sein	MCF7	99%	0%
2	Colon	HCT116	98%	21%
3	Pancréas	Capan2	96%	0%
4	Foie	HepG2	96%	0%
5	Poumon	A549	91%	0%

^a GI = *Growth Inhibition* = Inhibition de la croissance des cellules cancéreuses après 96 h.

Dans un but d'effectuer une étude SAR des dérivés lipoates sur nos ANs, il est essentiel d'identifier les pharmacophores présents sur le lipoate (Schéma 4.4). Afin d'étudier l'importance des groupements aromatiques, différents lipoates ont été préparés en incorporant l'acide lipoïque ainsi que son analogue carboné (**4.25**), mais également en variant la stéréochimie du centre chiral en position 6 (**4.21** et **4.23**). Ces derniers ont été synthétisés suivant les protocoles rapportés précédemment dans la littérature.¹⁸³

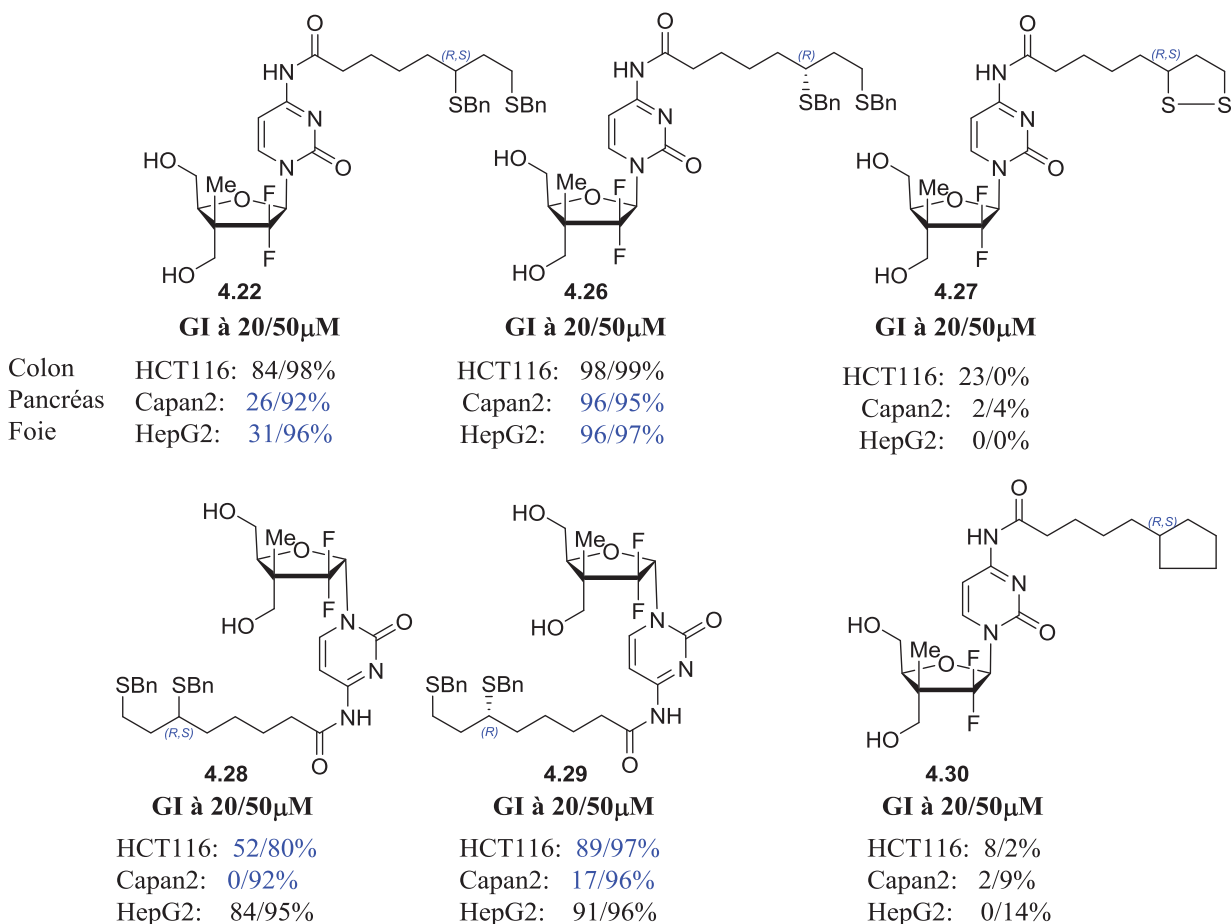
Schéma 4.4 Synthèse de la première génération d'analogues de lipoates¹⁸³



Après avoir synthétisé la première génération de lipoates (Schéma 4.4), le couplage avec le nucléoside **3.4** dans les conditions développées précédemment (Tableau 4.3) ont permis d'obtenir les ANs **4.22**, **4.26-4.30** dans des rendements d'environ 70% (Figure 4.9). Ces ANs comportant la première génération de lipoates ont été testés biologiquement sur les lignées cellulaires du colon, du pancréas et du foie à 20 μM et 50 μM (Figure 4.9). Cette première étude exhaustive a permis d'identifier une préférence pour la configuration *R* du centre en C6. En effet, le composé **4.22** (racémique en C6) a montré 26% d'inhibition à 20 μM dans la lignée Capan2 contre 96% pour le composé **4.26** (C6-*R*). Cette tendance a également été constatée avec

l'anomère *alpha* **4.28**, où des activités biologiques légèrement inférieures au composé **4.29** ont été observées dans les lignées du colon et du pancréas.

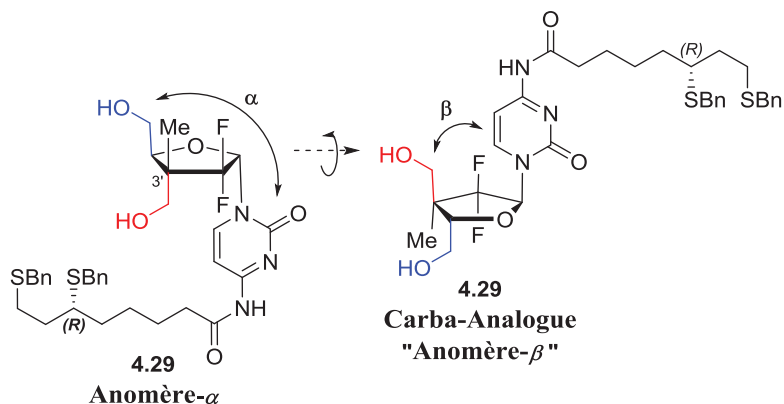
Figure 4.9 Étude SAR et activités biologiques des différents ANs portant un lipoate (GI mesurées à 20µM et 50µM dans différentes lignées cellulaires)



Ces résultats permettent également de mettre en avant les premières évidences de la stratégie double face de notre famille d'ANs en observant une activité biologique intéressante pour l'anomère *alpha* (Schéma 4.5, **4.29**). En effet, l'hydroxyle présent sur le centre quaternaire en position C3' pourrait permettre une reconnaissance grâce à sa relation *cis* avec la base azotée (carba analogue). D'autre part, les groupements benzyles semblent être importants étant donné

que ni l'acide lipoïque (4.27), ni son analogue carboné (4.30) visant à bloquer le processus d'oxydoréduction du lien disulfure ne sont actifs. Par ailleurs, la CPI-613 (4.21) a été testée en parallèle des ANs, mais aucune activité biologique n'a été observée à des concentrations similaires (20 μ M et 50 μ M). Le couplage du lipoate à notre AN 3.4 permet donc d'améliorer considérablement l'activité biologique. Dans un but de poursuivre l'étude de la relation structure-activité et d'améliorer la puissance de nos composés, différentes modifications au niveau du lipoate seront étudiées (Figure 4.4, 2^e génération de lipoates).

Schéma 4.5 Nucléoside double face, première évidence de l'activité biologique de l'anomère α

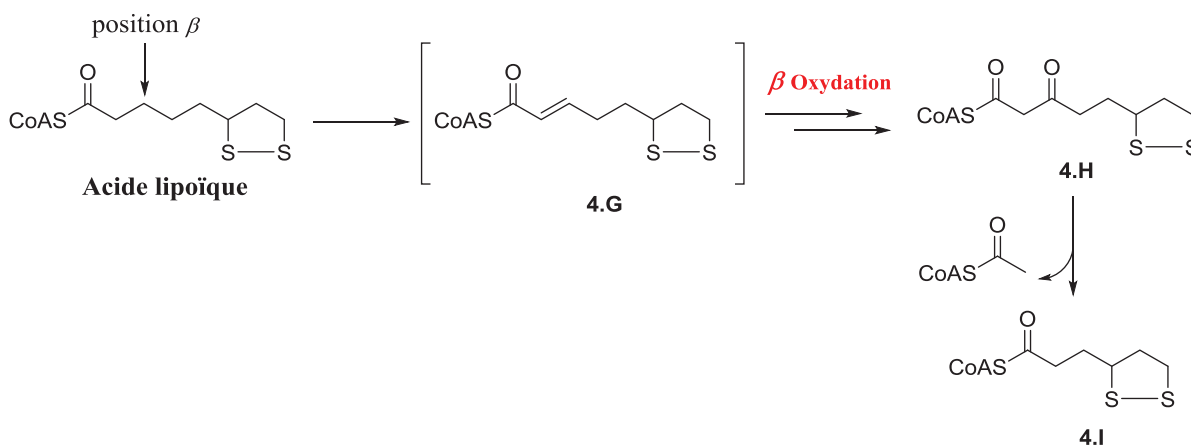


4.2.2.2 Synthèse d'ANs incorporant des lipoates de 2^e génération

Un des mécanismes de métabolisation des lipides les plus fréquents consiste à leur oxydation par différentes enzymes (e.g. CYP450) afin de les rendre plus polaires et ainsi faciliter leur élimination. Plusieurs études ont révélé que l'acide lipoïque subissait principalement un métabolisme par une β -oxydation, conduisant à divers métabolites (Schéma 4.6).¹⁸⁴ En effet, l'ALA peut tout d'abord être déshydrogéné pour générer un ester α,β -insaturé (4.G). Ce dernier peut alors être transformé par voie enzymatique en un β -hydroxyester et oxydé

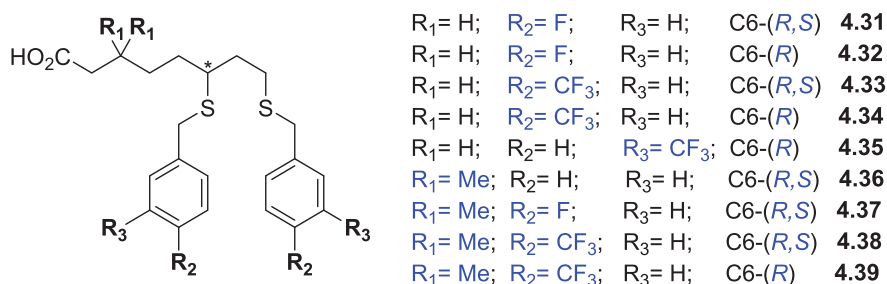
en β -cétoester (**4.H**) correspondant qui est décarboxylé pour générer un acide hexanoïque (**4.I**) et de l'acétylCoA.

Schéma 4.6 Métabolisme de la β -oxydation de l'acide lipoïque



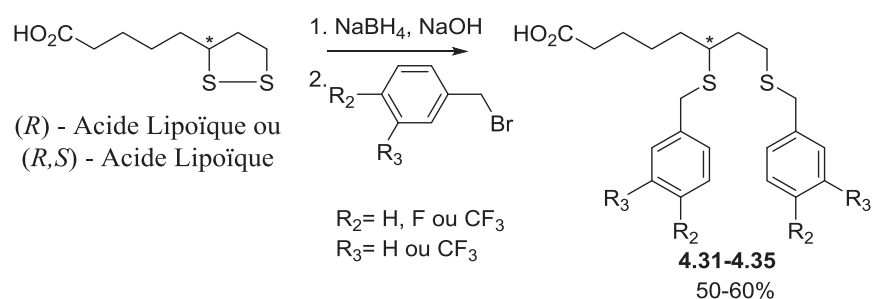
Afin de prévenir cette potentielle dégradation, l'intégration de substituants en position β de l'acide carboxylique des lipoates sera étudiée (Figure 4.10, **4.36-4.39**). D'autre part, une substitution des groupements aromatiques par un fluor ou un CF_3 pourrait potentiellement prévenir leur dégradation par la CYP450 (Section 1.3.3, Schéma 1.3), mais également augmenter la lipophilicité des ANs. Finalement, l'importance de la stéréochimie du centre en position 6 du lipoate sera également étudiée.

Figure 4.10 Deuxième génération de lipoates



Les lipoates (**4.31-4.35**) ont été synthétisés en suivant la méthode utilisée précédemment (Schéma 4.4). Une réduction du pont disulfure de l'acide lipoïque (*R* ou *R,S*), suivi d'une protection des thiols correspondant grâce à différents bromures de benzyles permet de générer certains lipoates de 2^e génération (Schéma 4.7).

Schéma 4.7 Synthèse des lipoates **4.31-4.35**

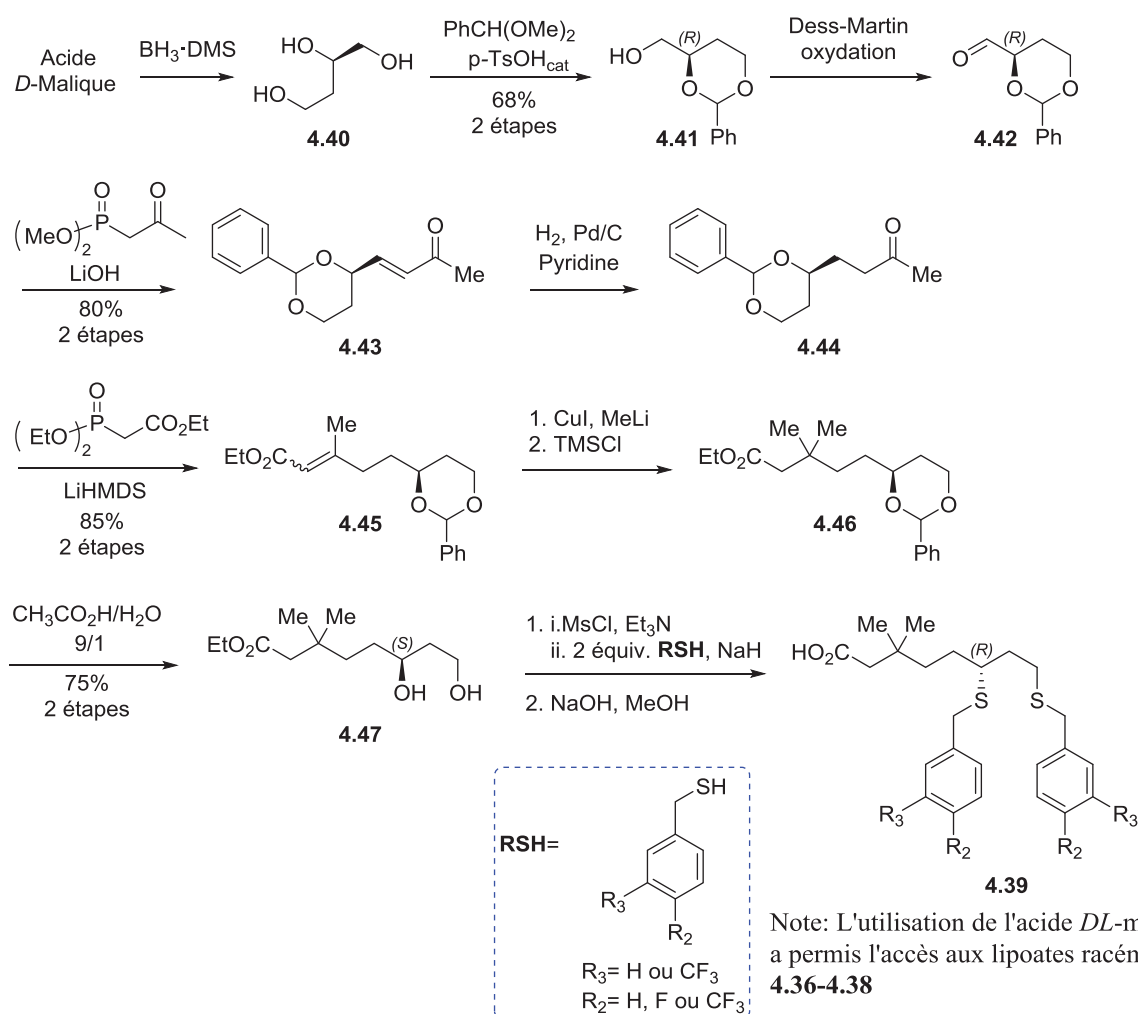


Les lipoates comportant des méthyles en position *bêta* nécessitaient une voie de synthèse différente (Schéma 4.8). N'ayant participé que partiellement au développement de cette voie de synthèse, cette dernière ne sera que brièvement décrite. En effet, le Dr. Philippe Mochirian et Louis Leblanc (stage B.Sc.) sont à l'origine de l'élaboration de cette séquence.

En partant de l'acide *DL*-malique, il est possible de générer les produits racémiques (Schéma 4.8, **4.36-4.38**), alors que l'utilisation de l'énantiomère *D* de l'acide malique permet de générer le lipoate énantiopure de configuration *R* (**4.39**). La réduction de l'acide *D*-malique suivi d'une protection du 1,3-diol avec un benzylidène permet d'accéder au produit **4.41** dans un rendement de 68% sur 2 étapes. Une oxydation de Dess-Martin suivi d'une réaction de Wittig-Horner permet de générer la cétone α,β -insaturée **4.43**. Par la suite, une hydrogénation suivie d'une seconde réaction de Wittig-Horner permet d'accéder à l'alcène **4.45** dans un

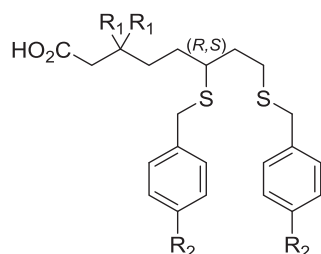
rendement de 64% sur 2 étapes. Ensuite, le réactif de Gilman permet d'effectuer une addition 1,4 afin de générer le diméthyle correspondant (**4.46**). La déprotection du benzyldène en présence d'acide acétique permet d'accéder au produit **4.47** dans un rendement de 75% sur deux étapes. Finalement, l'activation puis le déplacement des hydroxyles grâce à différents thiols suivis d'une saponification permettent de générer les liposates correspondants (**4.36-4.39**).

Schéma 4.8 Synthèse des liposates **4.36-4.39** (Philippe Mochirian, Louis Leblanc)



Les activités biologiques des lipoates modifiés ainsi que celle de la CPI-613 sont rapportées dans le Tableau 4.5. La CPI-613 (entrée 1) possède une IC₅₀ de 140 µM dans la lignée cellulaire BxPC3 du pancréas et 150 µM dans celle du foie. L'incorporation d'un méthyle en position *bêta* de l'acide et d'un fluor en para des groupements benzyles permet d'améliorer l'activité biologique par un facteur de 2 (entrée 2). D'autre part, l'introduction d'un groupement CF₃ permet d'améliorer l'activité par un facteur de 4 (entrée 3). Ces activités biologiques tendent à confirmer les hypothèses émises précédemment concernant la β-oxydation ainsi que l'oxydation par la CYP450.

Tableau 4.5 Activités biologiques des dérivés lipoates



IC₅₀ (µM)

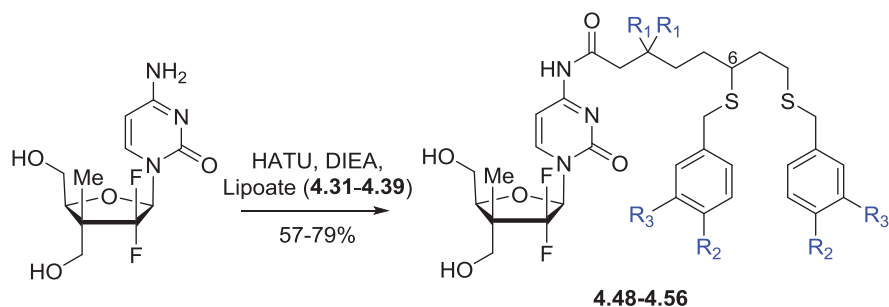
Entrée	R ₁	R ₂	HepG2 (Foie)	BxPC3 (Pancréas)	
1	H	H	150	140	CPI-613
2	Me	F	65	60	4.37
3	Me	CF ₃	35	40	4.38

Dans le but de déterminer les effets des substituants introduits sur les lipoates ainsi que de poursuivre l'étude SAR, la seconde génération de lipoates a été couplée au nucléoside **3.4**. La méthode de couplage développée précédemment a permis l'accès à neuf nouveaux ANs de 3^e génération (**4.48-4.57**) avec des rendements compris entre 57% et 79%. Les évaluations

biologiques sur différentes lignées cellulaires du foie et du pancréas sont rapportées dans le tableau 4.6. Considérant l'hétérogénéité du cancer du pancréas, deux lignées cellulaires (BxPC3 et Capan-2) démontrant des mutations génétiques différentes (KRAS et TP53) ont été utilisées.¹⁸⁵ Il est important de souligner que Capan-2 porte un gène KRAS muté, présent dans plus de 90% des tumeurs pancréatiques, tandis que BxPC3 porte un gène KRAS de type sauvage (WT).

L'introduction d'un atome de fluor en position para des thiobenzyles (Tableau 4.6, entrée 2, **4.48**) a permis d'obtenir une activité biologique quatre fois plus élevée que celle du composé **4.22** (entrée 1) dans la lignée cellulaire du foie (HepG2) et trois fois plus élevée dans la lignée cellulaire du pancréas (Capan2). Lorsqu'un groupement CF₃ est introduit en position para (**4.51**) ou méta (**4.52**), des résultats comparables sont observés (entrées 5 et 6). D'autre part, l'incorporation de groupements méthyles en position *bêta* du lien amide ne fournit pas une différence d'activité significative (entrée 7). Cependant, lorsqu'un groupement CF₃ est incorporé en position para des groupements aromatiques (**4.55**), l'activité est légèrement améliorée (entrée 9). Il est intéressant de noter que la stéréochimie du centre en position C6 (entrées 9 et 10) semble fournir une différence moins significative qu'observée précédemment dans la Figure 4.9. Le composé **4.56** est le composé le plus actif des ANs synthétisés avec une IC₅₀ de 5 µM dans la lignée BxPC3 et 8 µM dans les lignées HepG2 et Capan2.

Tableau 4.6 Synthèse et activité biologique des ANs de 3^e génération



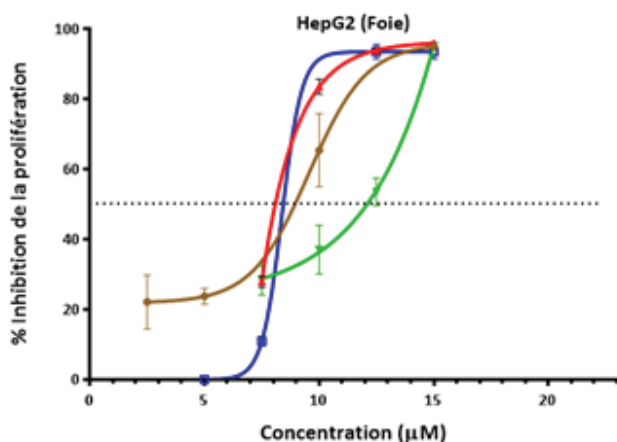
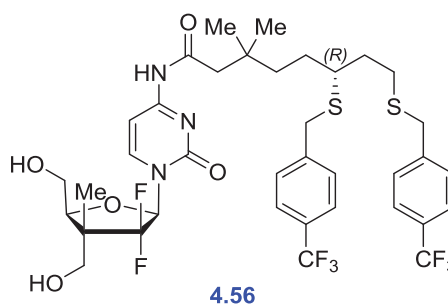
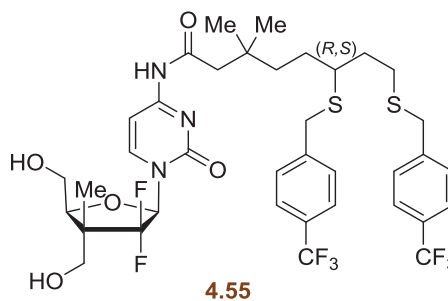
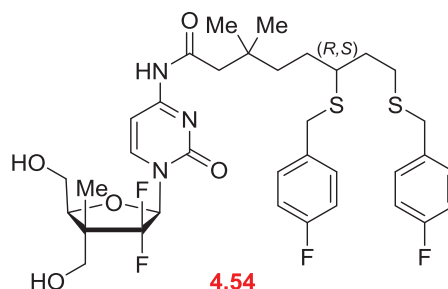
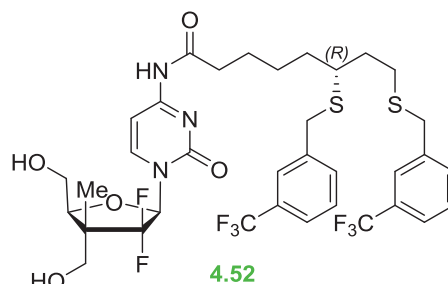
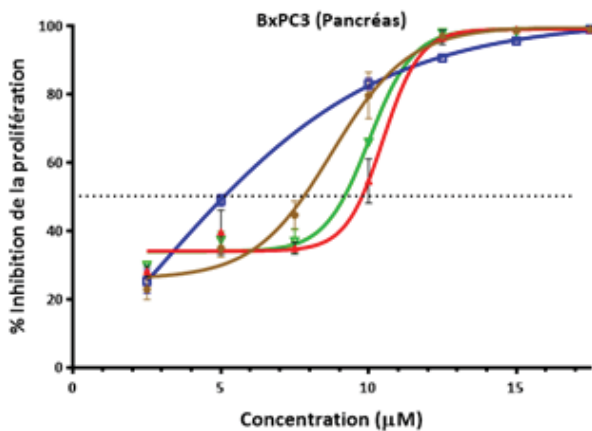
IC₅₀ (μM)

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	C6	HepG2 (Foie)	BxPC3 (Pancréas)	Capan2 (Pancréas)	Composé
1	H	H	H	(<i>R,S</i>)	±40	ND	±35	4.22
2	H	F	H	(<i>R,S</i>)	10	9	12	4.48
3	H	F	H	(<i>R</i>)	10	ND	20	4.49
4	H	CF₃	H	(<i>R,S</i>)	ND	ND	ND	4.50
5	H	CF₃	H	(<i>R</i>)	11	7.5	11	4.51
6	H	H	CF₃	(<i>R</i>)	9	9	ND	4.52
7	Me	H	H	(<i>R,S</i>)	>15	12.5	ND	4.53
8	Me	F	H	(<i>R,S</i>)	8	9.5	12	4.54
9	Me	CF₃	H	(<i>R,S</i>)	9	7.5	9	4.55
10	Me	CF₃	H	(<i>R</i>)	8	5	8	4.56

L'étude de la relation structure activité a permis d'identifier **4.56** comme étant le meilleur candidat. Une configuration *R* du centre chiral en position C6, l'introduction d'un groupement CF₃ en position para des cycles aromatiques ainsi qu'un gem-diméthyle en *bêta* du lien amide ont permis d'apporter des améliorations significatives en termes d'activité biologique. Les courbes doses-réponse des composés les plus actifs dans les lignées cellulaires BxPC3 et HepG2 sont représentées dans la Figure 4.11. La comparaison structurelle des produits **4.52**, **4.54-4.56** permet de mettre en évidence l'importance des changements effectués au niveau

du lipoate ayant permis l'amélioration des activités biologiques. En effet, différentes substitutions sur la partie lipoate telles que des groupements CF_3 , des gem-diméthyles mais également une configuration de type *R* du centre en C6 ont permis de considérablement augmenter l'activité biologique de la CPI-613.

Figure 4.11 Courbes dose réponse (Pancréas, Foie)



Il est intéressant de noter que jusqu'à 95% de la prolifération cellulaire est inhibée, ce qui signifie que les lignées cellulaires ne sont pas résistantes à nos molécules. Considérant la difficulté à découvrir des molécules actives contre les tumeurs solides et plus particulièrement contre le cancer du pancréas, les molécules révélées au cours de cette thèse permettent non seulement d'améliorer significativement les activités de la CPI-613, mais également d'inhiber la quasi-totalité de la prolifération cellulaire. Dans un but d'améliorer l'activité biologique de

nos meilleurs composés, une stratégie double prodrogue (lipoate + phosphoramidate) a été investiguée.

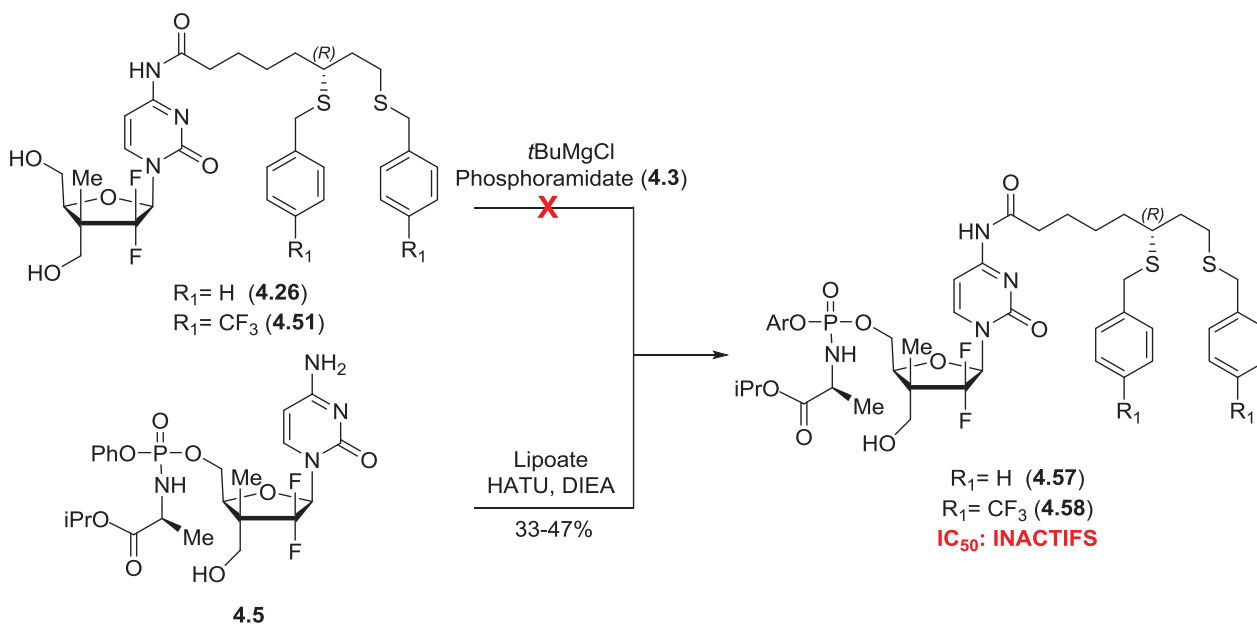
4.2.3 Synthèse d'ANs en incorporant un lipoate et un phosphoramidate

L'hypothèse de départ était que le complexe AN-lipoate pouvait être clivé à l'intérieur de la cellule par diverses protéases, libérant ainsi l'AN pouvant interagir avec la RNR ou l'ADN polymérase alors que le lipoate pouvait agir au niveau de la mitochondrie (Figure 4.3). En suivant cette hypothèse, l'incorporation d'un monophosphate en position C5' pourrait potentiellement outrepasser l'étape limitante de monophosphorylation médiée par la dCK, mais également aider à prévenir la dégradation par la CDA.¹⁷⁸

Les voies de synthèse investiguées pour l'accès aux ANs possédant un phosphoramidate et un lipoate sont décrites dans le Schéma 4.9. Initialement, les groupements phosphoramidates ont été incorporés à partir des nucléosides comportant un lipoate sur l'amine de la base (**4.26** et **4.51**). En présence de *t*BuMgCl, aucun produit désiré n'a été observé. En effet, le clivage du complexe nucléoside/lipoate a été observé lors de l'utilisation d'une base forte. Cette observation a mené à inverser leur ordre d'incorporation. L'introduction sélective d'un phosphoramidate en position C5' suivi du lipoate dans des conditions de couplage développées précédemment (HATU, DIEA), a permis de générer les composés **4.57** et **4.58**. Ces derniers ont été testés biologiquement et à notre grande surprise, une perte des activités biologiques contre les lignées cellulaires du foie et du pancréas a été observée. Ce résultat laisse suggérer que soit le complexe avec le phosphoramidate (**4.57** et **4.58**) n'est pas reconnu par la cible, soit l'activité

biologique provient des lipoates, les ANs servant potentiellement de transporteur afin d'améliorer l'activité biologique et le ciblage du lipoate.

Schéma 4.9 Synthèse d'ANs comportant un phosphoramidate et un lipoate

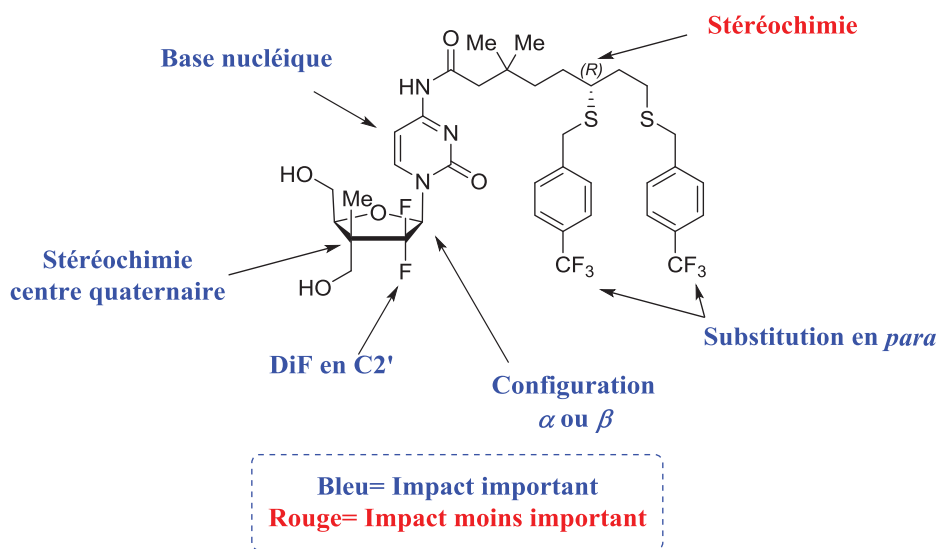


4.2.4 Conclusion et perspectives

En somme, une librairie de plus de 50 ANs ont été synthétisés au cours de cette thèse. Diverses variations et modifications au niveau des bases nucléiques, des groupements phosphoramidates et des lipoates ont été effectuées. L'étude de la relation structure-activité (SAR) a permis la découverte de différents ANs actifs contre différentes souches de cancer issues de tumeurs solides. Parmi eux, le composé **4.56** a été identifié comme étant le plus actif

des ANs de 1^{re}, 2^e et 3^e génération. L'étude SAR a également permis d'identifier les groupements importants ayant un impact sur l'activité biologique (Figure 4.12).

Figure 4.12 Étude de la relation structure activité ayant mené à la découverte de **4.56**



En effet, la configuration du nucléoside (α ou β), la présence de groupements fluors en position C2', la stéréochimie du centre quaternaire, la nature de la base nucléique ainsi que la substitution en para des benzyles sont des paramètres qui ont été identifiés comme important lors de l'étude SAR. La configuration du centre quaternaire est également un paramètre important étant donné que l'autre stéréochimie a mené à de moins bonnes activités (résultats du Dr. Philippe Mochirian). Il en va de même avec les atomes de fluor en position C2', lorsque ceux-ci sont remplacés par des hydrogènes ou bien par un seul atome de fluor (résultats du Dr. Starr Dostie). À l'inverse, la variation de la stéréochimie du centre en C6 du lipoate n'a pas apporté d'amélioration significative.

4.3 Résultats biologiques préliminaires

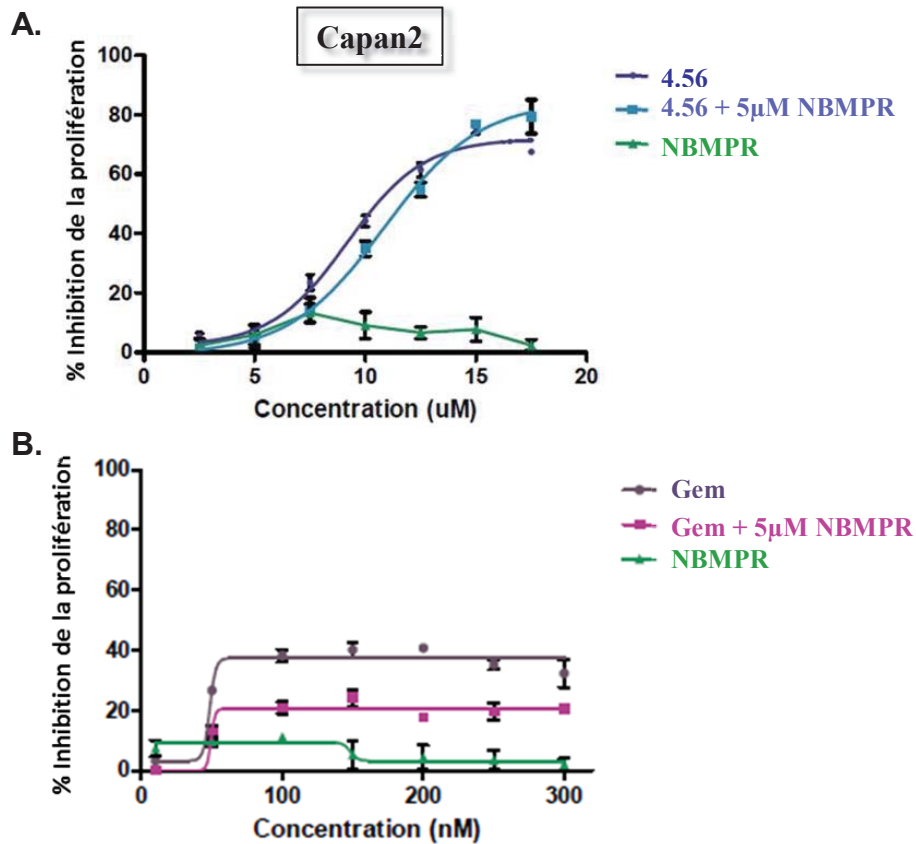
Les activités biologiques prometteuses du composé **4.56** nous ont menés à étudier plus en détail le profil biologique de ce dernier. Une étude *in vivo* a été effectuée par l'équipe du Pr. Nemer à l'Université d'Ottawa. Les souris Nod-SCID utilisées pour cette expérience ont reçu des implants par voie sous-cutanée de xénogreffes de tumeurs provenant de la lignée cellulaire BxPC3 (pancréas). L'objectif était de déterminer l'activité biologique *in vivo* de **4.56** et de la comparer à celle de la Gemcitabine. Une fois que les tumeurs avaient atteint une taille d'environ 5 mm, 5 injections intrapéritonéales (**4.56** ou Gem) ont été administrées aux souris tous les deux jours. Cette étude préliminaire donna des résultats encourageants. Pour 30% des souris traitées avec le composé **4.56**, la tumeur a cessé de croître et pour 20% d'entre elles, les tumeurs sont devenues plus petites ou ont même disparues. Il est important de noter que toutes les souris traitées avec la Gemcitabine sont mortes après seulement 3 injections. Cette expérience nous a montré que **4.56** était capable d'agir sur les tumeurs sans provoquer de toxicité majeure pour les souris. Cette étude devra être validée à des fins statistiques. Dans un but de poursuivre les études précliniques, l'étude pharmacocinétique (effet de l'organisme sur la drogue) devra être complétée et l'étude pharmacodynamique (effet de la drogue sur l'organisme) sera évaluée. Dans ce but, divers protocoles expérimentaux, impliquant la synthèse de sondes de photoaffinité afin de déterminer le mécanisme d'action du composé **4.56**, seront investigués (section 4.4).

Une première étude de cytotoxicité sur des cellules du système immunitaire a d'abord été réalisée par Claudia Teran (M.Sc.). Il a notamment été montré que même à concentration élevé, le composé **4.56** n'avait aucun effet toxique sur les cellules immunitaires. En effet, lorsque les splénocytes ont été traités avec 30 fois la concentration requise pour inhiber 99% des cellules

cancéreuses, moins de 10% de cellules mortes ont été observées. Nous avons également avancé l'hypothèse que la présence du lipoate permettrait d'éviter la dépendance aux transporteurs de nucléosides (Section 4.1). Afin de vérifier cette hypothèse, différents tests *in vitro* utilisant un inhibiteur de transporteur de nucléoside (NBMPR : Nitrobenzylthioinosine) ont été effectués (Claudia Teran, Mona Nemer). Les cellules Capan2 ont été traitées avec le composé **4.56**, avec et sans présence de NBMPR (Figure 4.13, **A**). Après 96 h, la courbe dose réponse du composé **4.56** s'est vu être inchangée avec ou sans la présence d'inhibiteur de transporteur. Ce résultat met en avant le fait que **4.56** n'est pas dépendant des transporteurs de nucléosides.

Tel que discuté précédemment, les cancers du pancréas répondent très peu aux drogues antitumorales, incluant la Gemcitabine. Les tumeurs de ce type possèdent souvent des mutations au niveau du gène codant pour la protéine KRAS, responsable d'une voie de signalisation importante de la cellule, dont la division cellulaire. La lignée cellulaire Capan-2 provenant de tumeurs pancréatiques possède de telles mutations (KRAS).

Figure 4.13 Étude de l'impact de l'inhibition des transporteurs hENT1 dans les cellules du pancréas (Capan2)



- A. Pourcentage d'inhibition de la prolifération cellulaire (Capan2) lorsque les cellules sont traitées avec 4.56, 4.56 + NBMPR, ou NBMPR
- B. Pourcentage d'inhibition de la prolifération cellulaire (Capan2) lorsque les cellules sont traitées avec la Gemcitabine (Gem), Gem + NBMPR, ou NBMPR

Lorsque la Gemcitabine a été testée dans la lignée Capan2 (Figure 4.13, B.), un maximum de 40% d'inhibition de la croissance cellulaire a été observée, ce qui signifie que Capan2 est résistant à la Gemcitabine.¹⁸⁶ Une diminution significative de l'activité biologique de la Gem a été observée lorsqu'une solution de 5 μM de NBMPR a été ajoutée (Figure 4.13, B.). Cette observation démontre la dépendance de la Gem face aux transporteurs de nucléosides. En somme, ces résultats permettent de mettre en avant le fait que le composé 4.56 est capable

de tuer les cellules résistantes à la Gem, mais également à échapper à un mécanisme de résistance lié à la Gem. Par ailleurs, d'autres lignées cellulaires résistantes à la Gem (BxPC3 et PANC-1) ont été testées. L'efficacité du composé **4.56** a une nouvelle fois pu être démontrée en inhibant plus de 90% de la prolifération cellulaire.

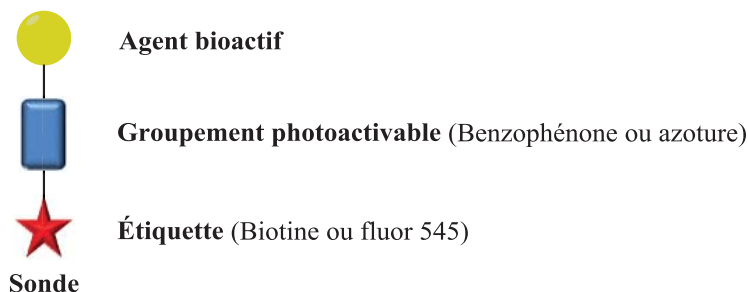
Bien que le composé **4.56** possède une IC_{50} élevée (5-10 μ M), c'est à notre connaissance le seul agent cytotoxique permettant de tuer plus de 90% de la prolifération cellulaire sur ces lignées cellulaires résistantes. Dans le but d'améliorer encore plus l'activité du composé **4.56**, il est nécessaire d'élucider son mécanisme d'action. En effet, une fois la cible biologique connue, il sera plus facile de conceptualiser les modifications susceptibles d'augmenter l'activité biologique. C'est pourquoi nous avons entrepris de synthétiser différentes sondes de type photoaffinité afin d'isoler les protéines (enzymes et récepteurs) impliquées.

4.4 Synthèse de sonde photoaffinité (étude pharmacodynamique)

4.4.1 Principe du marquage par photoaffinité

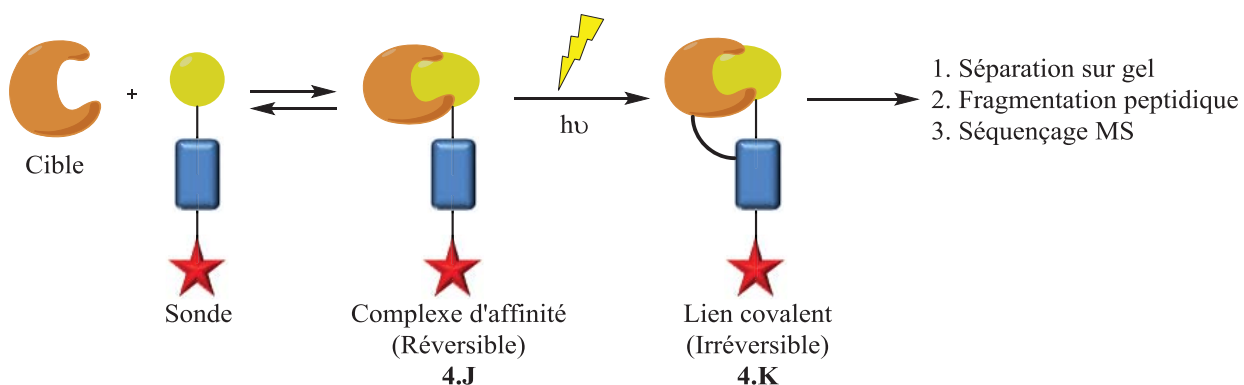
Le marquage par photoaffinité permet d'identifier la cible avec laquelle la molécule d'intérêt interagit.¹⁸⁷ Généralement, la sonde de photoaffinité est composée de trois parties : un agent bioactif, un groupement photoactivable capable de lier de façon covalente la cible, ainsi qu'une étiquette permettant d'identifier la cible biologique d'intérêt (Figure 4.14).

Figure 4.14 Fonctionnalités de la sonde de photoaffinité



Le marquage d'une cible biologique avec les sondes photoactivables s'effectue en trois étapes (Figure 4.15). Premièrement, la molécule photoactivable forme un complexe d'affinité réversible avec sa cible (**4.J**). Par la suite, l'irradiation UV permet la formation d'espèces hautement réactives afin de générer un lien covalent entre la cible et la sonde (**4.K**). Finalement, l'étiquette fluorescente (Fluorescéine ou fluor 545), qui peut être introduite avant ou après la formation du lien covalent (**4.K**), permet la détection et l'identification de la cible (protéine, récepteur) après séquençage MS.

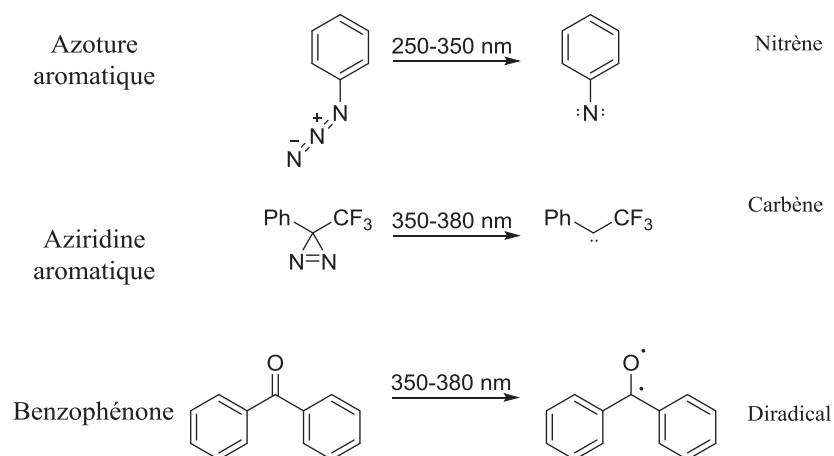
Figure 4.15 Fonctionnement de la sonde de photoaffinité



De nombreux groupements photoactivables ont été développés ces dernières années, comme les benzophénones, les azotures aromatiques et les diazirines aromatiques (Schéma

4.10).^{187b} Ces derniers sont capables de générer, après irradiation UV des radicaux, des nitrènes ou des carbènes pouvant former des liaisons covalentes en réagissant avec des doubles liaisons, des hétéroatomes ou même avec des liaisons C-H aliphatiques inactivées (e.g. acides aminés, protéines). La première approche développée s'est basée sur la synthèse d'une benzophénone attachée en position C5' du composé le plus actif **4.56**.

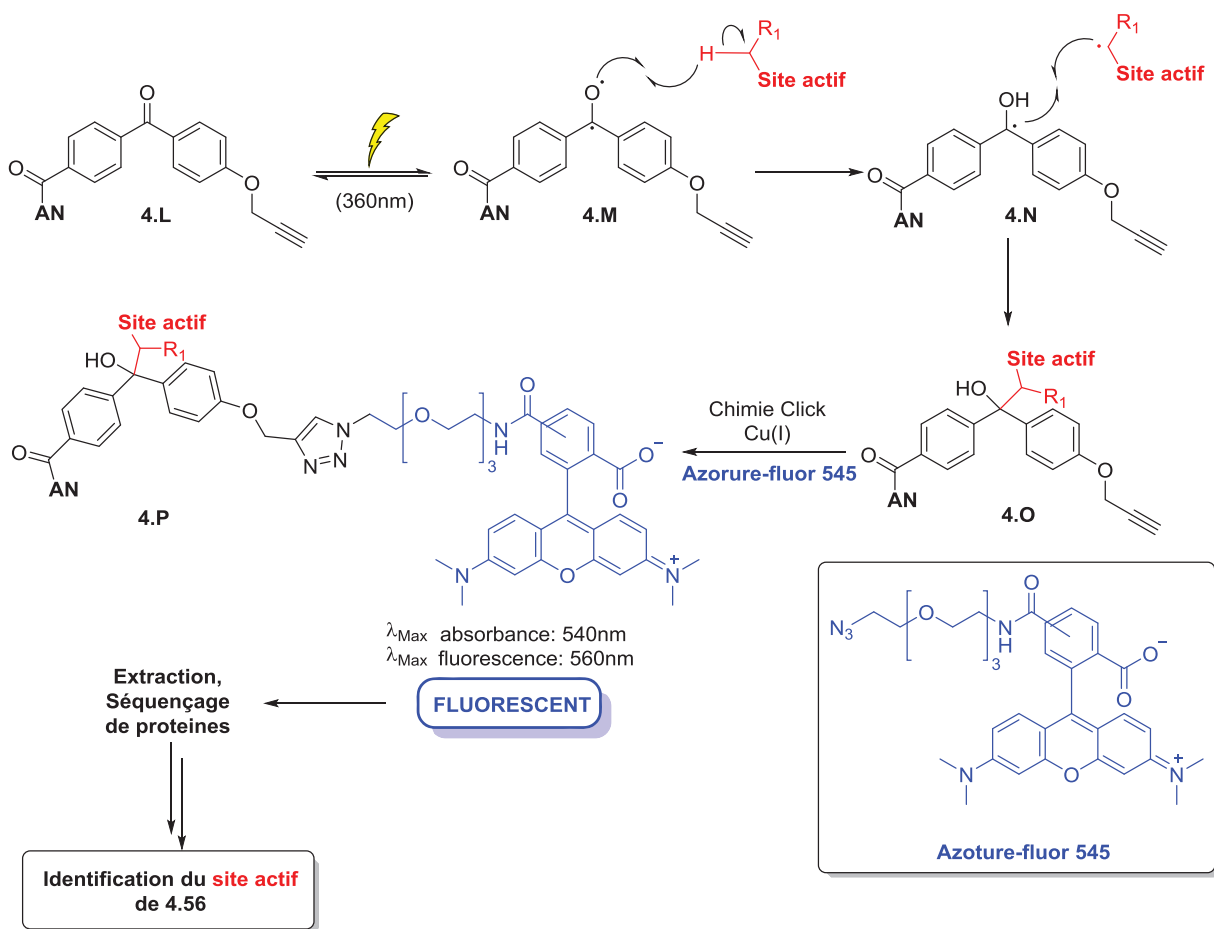
Schéma 4.10 Les principaux groupes fonctionnels de photoaffinité et leurs intermédiaires réactifs



4.4.2 Approche benzophénone

Précédemment dans la littérature, il a été rapporté que les benzophénones possèdent des propriétés intéressantes en tant qu'agent photoactivable.¹⁸⁸ Le Schéma 4.11 décrit le mécanisme général menant à l'identification de la cible interagissant avec une benzophénone couplée à un analogue de nucléoside.

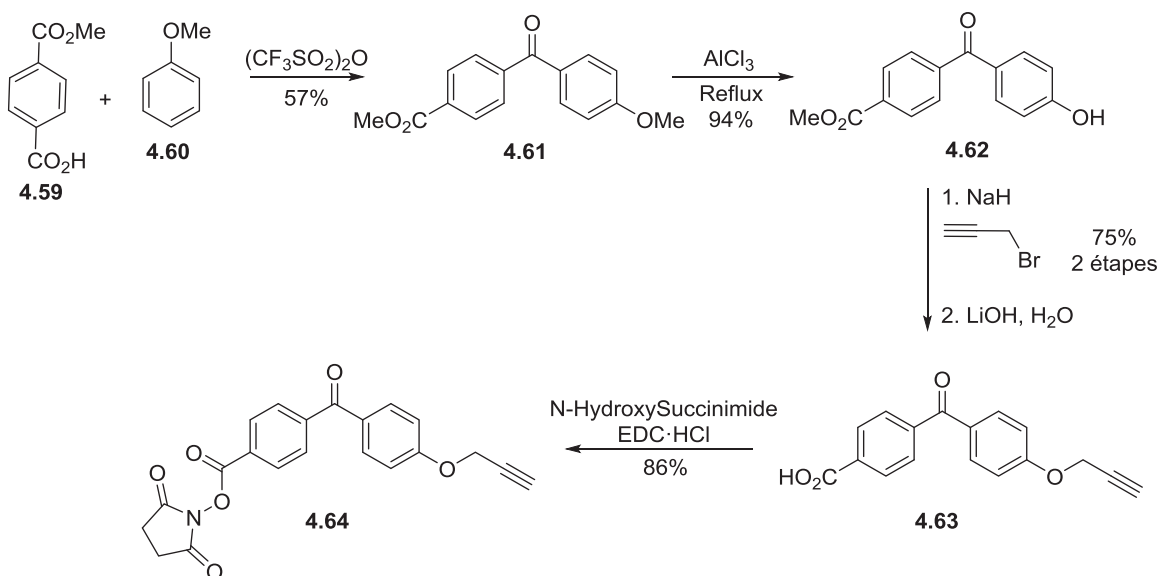
Schéma 4.11 Mécanisme de photoactivation d'une benzophénone et détection du site actif grâce à l'azoture fluor 545 (modifié à partir de Chung *et al.*)¹⁸⁹



L'objectif est d'introduire un groupement photoactivable (benzophénone) sur la position C5' du composé **4.56** afin de générer la molécule (**4.L**). En irradiant cette dernière, un électron de l'orbitale non liante de l'oxygène est excité dans l'orbitale π^* du carbonyle ($n \rightarrow \pi^*$) formant ainsi un intermédiaire diradical sous forme de triplet (**4.M**).^{188a} L'orbitale n de l'oxygène, se retrouvant déficiente en électron, peut par la suite réagir avec des liaisons faibles C-H de type σ présentes à proximité du site actif pour former l'intermédiaire **4.N**. Par la suite, une étape de recombinaison permet de créer un lien covalent C-C entre le site actif et le carbonyle afin de

générer le produit **4.O**. Afin de faciliter la détection et l'identification du site actif, un groupement fluorescent (azoture-fluor 545) sera intégré sur l'alcyne présent sur la benzophénone pour générer la molécule **4.P** par une réaction de cycloaddition de type Huisgen. Afin de pouvoir mettre cette stratégie en pratique, la synthèse de la benzophénone **4.64** a été initiée, cette dernière est rapportée dans le Schéma 4.12.

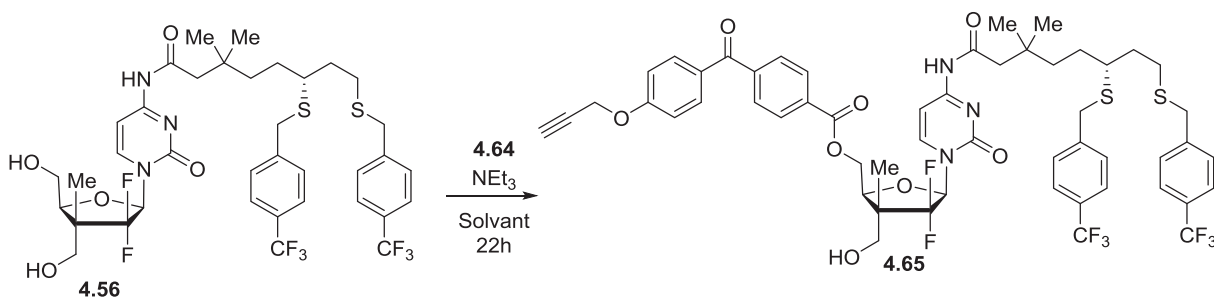
Schéma 4.12 Synthèse du précurseur photoactivateur **4.64**^{188b,190}



En partant du composé commercial **4.59** et de l'anisole, il est possible de générer la benzophénone **4.61** avec une réaction d'acylation de Friedel et Craft en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique.¹⁹⁰ Une déprotection du groupement méthoxy grâce au triméthylaluminium permet d'accéder au produit **4.62** dans un excellent rendement. Le composé **4.63** est quant à lui obtenu après introduction d'un alcyne sur l'alcool benzylique suivi d'une saponification dans un rendement de 75% sur 2 étapes.^{188b} L'incorporation d'un groupement *N*-hydroxysuccinimide permet de préactiver la fonction acide avant le couplage sur l'AN. L'agent photoactivateur **4.64**

a été incorporé sur le nucléoside **4.56** suivant différentes conditions décrites dans le Tableau 4.7. Lorsque 1.2 équiv. de base et de **4.64** sont utilisés, seulement un rendement de 36% a été observé. La majeure partie des produits de départ ont été récupérés après la réaction (entrée 1). La variation de nombreux paramètres, tels que la température, la quantité de réactifs et la nature du solvant n'a pas permis d'améliorer significativement le rendement de la réaction (entrées 2-5). La raison pour laquelle la réaction ne permet pas une consommation complète du produit de départ malgré un excès de réactif est encore inconnue à ce jour.

Tableau 4.7 Couplage de l'agent photoactivateur



Entrée	4.64 (équiv)	NEt ₃ (équiv)	Temp. (°C)	Solvant	Rend. ^a (%)
1	1.2	1.2	25	CH ₂ Cl ₂	36 ^b
2	2.2	2.2	25	CH ₂ Cl ₂	38 ^b
3	2.2	2.2	reflux	CH ₂ Cl ₂	46 ^b
4	2.2	2.2	60	DMF	38 ^b
5	2.2	2.2	60	THF	18 ^b

^a Rendement des produits isolés. ^b Environ 50% de produit de départ récupéré.

Avant d'effectuer les tests de photoaffinité du composé **4.65** dans le but d'identifier la cible biologique, il est nécessaire de vérifier si ce dernier possède la même activité biologique que **4.56**. L'étude biologique *in vitro* dans les mêmes lignées cellulaires a montré que le produit

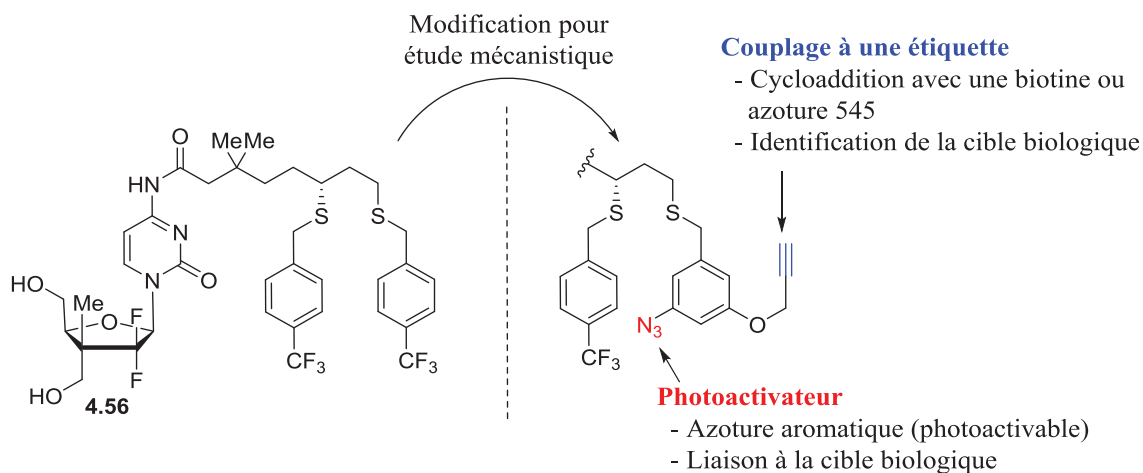
4.65 a perdu toute son activité. L'incorporation d'un groupement tel que la benzophénone a probablement dû changer les propriétés physico-chimiques de la molécule de façon trop importante, la rendant ainsi inactive. Il est intéressant de noter que l'incorporation d'un groupement en position C5' ne semble pas être permise (perte d'activité lors de l'introduction d'un phosphoramidate ou d'une benzophénone). Afin d'étudier le mécanisme d'action du composé **4.56**, il est nécessaire de fonctionnaliser ce dernier sans pour autant changer ses propriétés de façon trop importante. Cette fonctionnalisation devra être capable d'effectuer le rôle du photoactivateur ainsi que celui de l'étiquette ou du moins de permettre de coupler facilement une étiquette. Dans ce but, une modification au niveau du lipoate en intégrant un azoture et un alcyne a été envisagée.

4.4.3 Approche azoture

4.4.3.1 Fonctionnalisation de la partie lipoate en intégrant un azoture et un alcyne

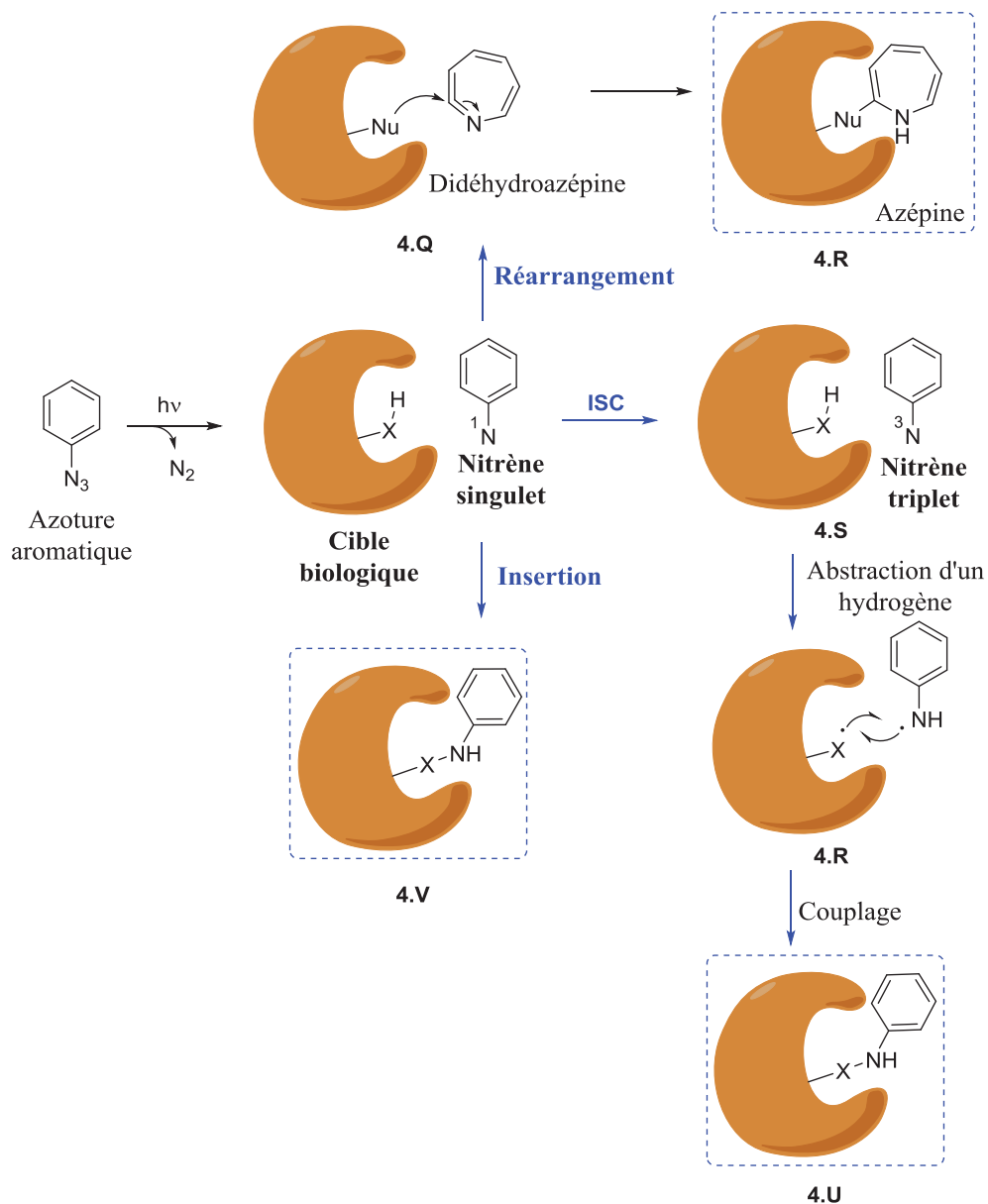
La seconde approche consiste à modifier la partie lipoate en changeant le moins possible la structure et les propriétés du composé **4.56**. Pour satisfaire ce besoin, une modification nécessitant l'intégration de deux fonctionnalités sera étudiée. Un groupement photoactivable de type azoture (permettant d'effectuer une liaison covalente avec la cible) et un groupement alcyne (permettant un couplage par cycloaddition avec une étiquette) permettront d'identifier la cible biologique (Figure 4.16).¹⁹¹

Figure 4.16 Stratégie visant à modifier la partie lipote en intégrant un azoture et un alcyne



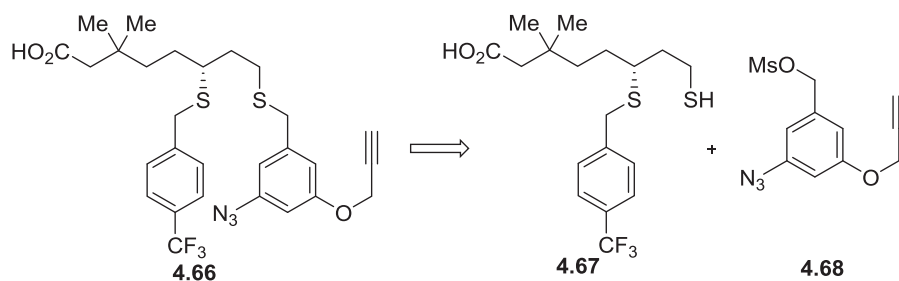
Lors d'une irradiation (250-350 nm), les azotures d'aryle perdent une molécule d'azote et peuvent générer un nitrene singulet ou subir un croisement intersystème (ISC) pour former un nitrene triplet (Schéma 4.13).¹⁹² Un nitrene singulet peut se lier de façon covalente à la cible biologique en suivant trois mécanismes possibles. Premièrement, ce dernier peut s'insérer dans une liaison carbone-hydrogène ou azote-hydrogène (**4.V**).¹⁹³ Deuxièmement, le nitrene singulet peut effectuer un réarrangement afin de générer une didéhydroazépine (**4.Q**) et réagir avec un nucléophile (e.g. cystéine, sérine ...) pour former la molécule **4.Q**. Puis finalement, le nitrene singulet peut effectuer un croisement intersystème (ISC) pour produire un nitrene triplet (comparable à un diradical, **4.S**).¹⁹⁴ Ce dernier peut arracher un proton et induire deux espèces radicalaires (**4.R**) pouvant par la suite réagir ensemble pour former un lien covalent (**4.U**).

Schéma 4.13 Mécanismes possibles pour le couplage d'un nitrène aromatique avec des cibles biologiques



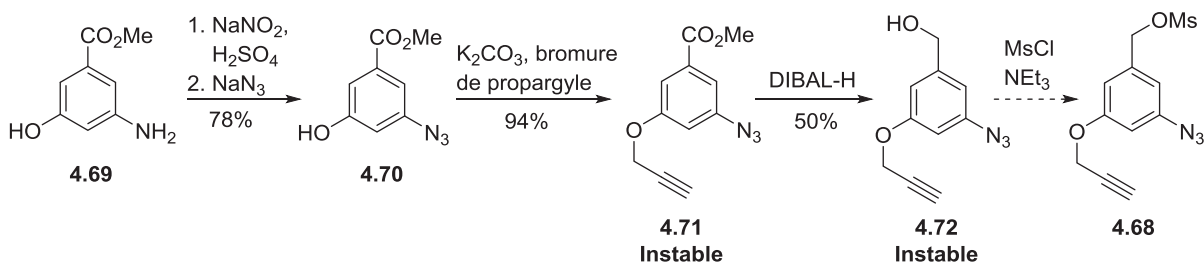
L'approche rétrosynthétique pour accéder au lipote disubstitué (**4.66**) est décrite dans le Schéma 4.14. L'objectif était de différencier les deux groupements thiols (**4.67**), puis d'intégrer sélectivement le dérivé aromatique (**4.68**) possédant les fonctionnalités alcyne et azoture.

Schéma 4.14 Approche pour la synthèse du lipote 4.66



La synthèse du précurseur **4.68** est initiée à partir du composé commercial **4.69** (Schéma 4.15). L'introduction d'un diazonium sur ce dernier suivi de l'introduction d'un azoture a permis l'accès au produit **4.70** dans un bon rendement sur deux étapes.¹⁹⁵

Schéma 4.15 Approche pour la synthèse du composé **4.68**



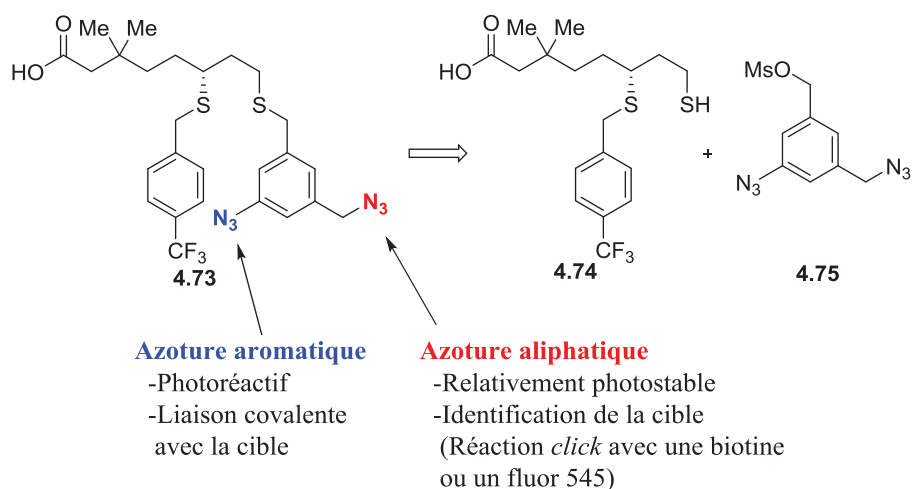
Le couplage du bromure de propargyle en présence de K_2CO_3 a généré l'alcyne correspondant (**4.71**) dans un excellent rendement. Cependant, ce composé a montré une certaine instabilité lorsqu'il était entreposé à température ambiante dans le laboratoire. En effet, une décomposition par TLC et par RMN a été observée après quelques jours. Une analyse LC/MS a permis d'identifier la présence du dimère parmi les différents produits de dégradation, une cycloaddition intermoléculaire ayant eu lieu. Afin de prévenir ce problème, immédiatement après sa formation, le composé **4.71** a été engagé pour une réduction de l'ester grâce à DIBAL-

H. Le composé obtenu (**4.72**) s'est avéré être encore plus instable. L'analyse par LC/MS a montré une nouvelle fois la présence du dimère ainsi que d'autres produits de dégradation non identifiés. Cette observation a nécessité le développement d'une nouvelle sonde bifonctionnelle qui serait plus stable.

4.4.3.2 Fonctionnalisation de la partie lipoate en intégrant un diazoture

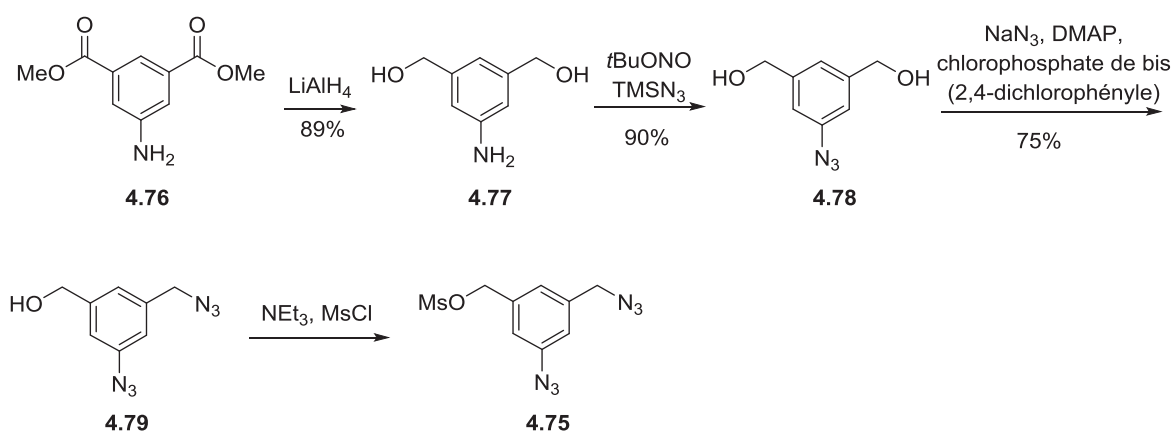
Les sondes diazotures ont été développées plus récemment en tant qu'alternatives à celles décrites précédemment.¹⁹⁶ Le concept est basé sur une bifonctionnalisation de la sonde photoaffinité en intégrant un groupement hautement photosensible comme un azoture aromatique, et un groupement relativement photostable comme un azoture aliphatique (Schéma 4.16).^{196a} Après photoactivation, l'azoture aromatique peut effectuer un lien covalent avec la protéine d'intérêt (Schéma 4.13). D'autre part, l'azoture aliphatique sert d'identification latente. Le couplage par une réaction *click*¹⁹⁷ ou une ligation de Staudinger-Bertozzi¹⁹⁸ avec une sonde fluorescente telle qu'une Fluorescéine ou un alcynes de fluor 545 permettrait d'identifier la cible biologique d'intérêt.¹⁹⁹ L'accès au lipoate modifié **4.73** nécessite la synthèse des précurseurs **4.74** et **4.75** (Schéma 4.16).

Schéma 4.16 Stratégie visant à modifier la partie lipoate en intégrant un diazoture



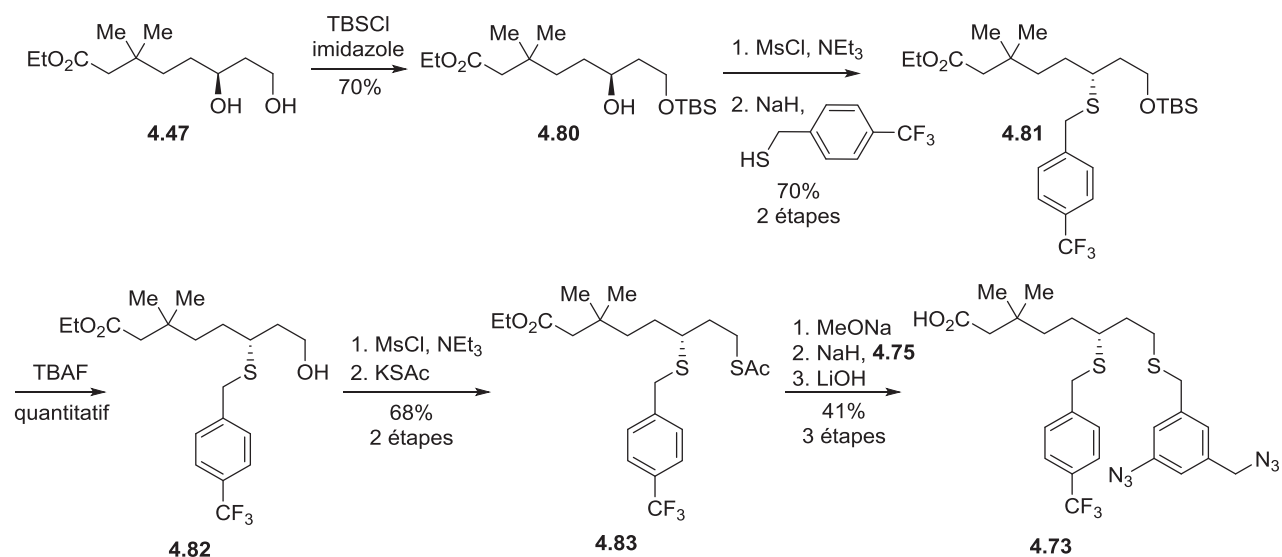
La formation du fragment diazoture (**4.75**) a été rapporté par le groupe de Petukhov, celle-ci est décrite dans le Schéma 4.17.²⁰⁰ Le 5-aminoisophtalate de diméthyle (**4.76**) a été traité avec un excès de LiAlH_4 dans du THF pour donner l'amino-diol correspondant (**4.77**). L'introduction d'un groupement azoture grâce à $t\text{BuONO}$ et TMS-N_3 dans l'acétonitrile permet d'accéder au produit **4.78** dans un rendement de 90%. La conversion de ce dernier en diazoture-alcool (**4.79**) est effectuée en une seule étape en utilisant du chlorophosphate de bis(2,4-dichlorophényle), de la DMAP et du NaN_3 .²⁰¹ Le traitement de **4.79** avec du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine permet d'accéder au produit **4.75**, ce dernier étant utilisé brut.

Schéma 4.17 Synthèse du précurseur diazoture **4.75**²⁰⁰



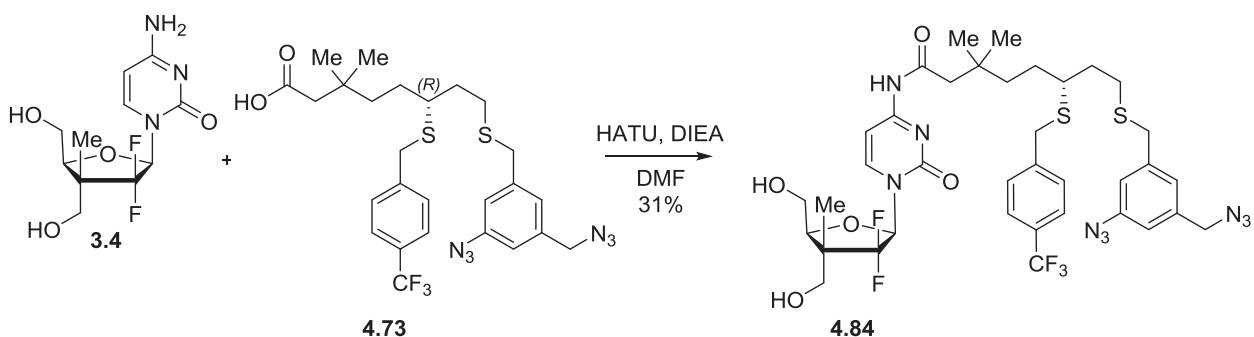
La synthèse du lipoate modifié diazoture **4.73** (Schéma 4.18) est obtenue après modification du précurseur **4.47** (la synthèse du composé **4.47** a été décrite précédemment dans le Schéma 4.8). La protection sélective de l'alcool primaire avec un groupement TBS permet d'accéder au produit **4.80** dans un rendement de 70%. Par la suite, l'alcool secondaire est activé grâce à un mésylate avant d'effectuer un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2$ par le (4-(trifluorométhyl)phényl)methanethiol afin de générer le composé **4.81** dans un bon rendement. Le groupement TBS est ensuite enlevé et l'alcool primaire correspondant est activé par un mésylate. Le déplacement de ce dernier avec le potassium thioacétate permet d'accéder au composé **4.83** dans un rendement de 70% sur 3 étapes. Ensuite, la déprotection du thioacétate (**4.83**) avec une solution de méthylate de sodium permet de générer le thiol correspondant qui est couplé avec le diazoture activé (**4.75**). Pour terminer, une saponification de l'ester en présence de LiOH permet d'accéder au composé **4.73** dans un rendement de 41% après 3 étapes.

Schéma 4.18 Synthèse du lipoate diazoture **4.73** après couplage avec le diazoture **4.75**



Le composé **4.73** étant stable, il a été couplé au nucléoside **3.4** dans les conditions classiques développées précédemment. L'utilisation de HATU en présence de DIEA dans le DMF a permis de générer la sonde de photoaffinité **4.84** (Schéma 4.19). Une fois le composé **4.84** synthétisé, il était nécessaire de comparer son activité à celle de **4.56**. Les tests biologiques ont permis de confirmer que ces derniers possédaient les mêmes activités biologiques. L'identification de la cible biologique ainsi que les études du mécanisme d'action sont réalisées par Laura Nicole Collins (M.Sc., étudiante dans le laboratoire du Dr. Mona Nemer) au moment où cette thèse est écrite.

Schéma 4.19 Synthèse de la sonde photoaffinité 4.84



4.4.4 Conclusion et perspective

L'objectif de cette première partie de thèse était de développer une voie de synthèse efficace pour accéder à une nouvelle famille d'ANs n'ayant jamais été synthétisée auparavant. La conception de cette dernière s'est basée sur les différentes limitations et résistances associées aux ANs utilisés en clinique. Afin d'effectuer une étude SAR, une voie de synthèse efficace sur échelle multigramme (15 étapes, 29% rendement global) utilisant la chimie radicalaire développée dans le laboratoire a permis de synthétiser le centre quaternaire dans un rendement de 89% avec un excellent ratio (>20 : 1). L'efficacité de la voie de synthèse a permis la synthèse d'une librairie de plus de 50 ANs en incorporant différentes bases azotées, des phosphoramidates en position C3' et/ou C5', mais également des lipoates sur l'amine de la base azotée. Les molécules synthétisées au cours de cette thèse ont abouti au dépôt de deux brevets,^{131b,177} et d'une publication.¹⁵⁵ Les ANs synthétisés ont été testés biologiquement contre différentes lignées cellulaires issues de tumeurs solides. Parmi eux, plusieurs composés ont montré des IC₅₀ de l'ordre du μM. Les modifications apportées à la CPI-613 (introduction de

gem-diméthyles et de fluors) ont permis d'améliorer les activités biologiques par un facteur de 18. Le composé **4.56** a montré une efficacité élevée pour tuer les cellules cancéreuses de trois lignées cellulaires gastro-intestinales humaines différentes, soit deux lignées cellulaires de cancer pancréatique (BxPC3 et Capan-2) et une lignée cellulaire de carcinome hépatocellulaire (HepG2). Il est important de noter que **4.56** inhibe plus de 90% de la réplication cellulaire contre des tumeurs pancréatiques résistantes à la Gemcitabine. De plus, l'effet cytotoxique de **4.56** semble être spécifique au cancer, sans affecter les cellules saines. L'hypothèse initialement postulée concernant l'indépendance de nos ANs vis-à-vis des transporteurs de nucléoside a pu être vérifiée. Le composé **4.56** n'est pas dépendant des transporteurs de nucléosides, ce qui permet d'éviter un mécanisme de résistance associé aux ANs. Les premières études *in vivo* concernant **4.56** ont montré des résultats prometteurs, ces derniers étant supérieurs à ceux observés avec la Gemcitabine. Afin d'étudier le mécanisme d'action encore inconnu à ce jour, différentes sondes de photoaffinité ont été synthétisées. La sonde diazoture **4.84** pourrait être un bon candidat étant donné que ce dernier possède la même activité biologique que **4.56**. Une fois le mécanisme d'action connu et la cible biologique identifiée, la puissance de ce type de molécule pourra être alors potentiellement améliorée. Après avoir complété les essais précliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'objectif ultime sera de débiter les essais cliniques. En effet, les résultats biologiques présentés dans cette thèse suggèrent que cette nouvelle génération d'ANs pourrait avoir un avenir en clinique.

Partie II

Transfert radicalaire diastéréosélectif utilisant des NHC-boranes : Application pour la synthèse de polypropionate

Chapitre 5.

Introduction : Polypropionate et NHC-boranes

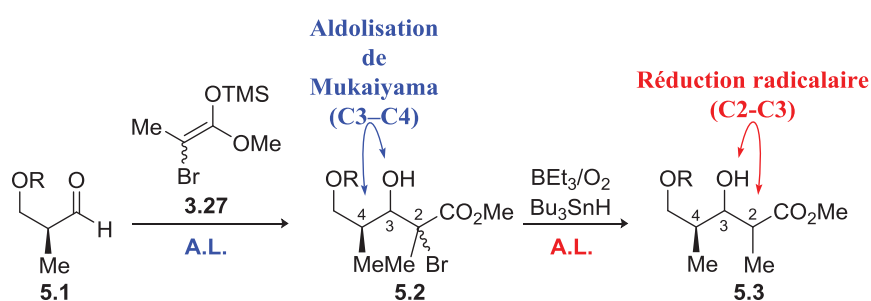
5.1 Mise en contexte

La deuxième partie de cette thèse porte sur la synthèse d'unités polypropionate par voie radicalaire. Notre laboratoire travaille depuis plusieurs décennies sur la synthèse de ces motifs présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives.²⁰² Précédemment, dans l'équipe du Pr. Guindon, une méthode radicalaire très efficace a été développée afin d'obtenir tous les motifs polypropionate avec d'excellentes sélectivités. Ces motifs ont été obtenus grâce à un choix astucieux d'acide de Lewis lors des étapes clefs que sont l'aldolisation de Mukaiyama et le transfert d'hydrogène avec Bu_3SnH (Schéma 5.1).^{146a,146c,203} Cette méthode, bien que très efficace, continue d'être contrainte à la nécessité de réactifs d'étain pour obtenir un transfert d'hydrogène efficace.

L'objectif de cette seconde partie de thèse est de synthétiser les différents motifs polypropionate en évitant l'utilisation de métaux toxiques tels que l'étain. Le substitut à l'hydrure d'étain devra être facile d'accès, stable, non toxique et devra permettre d'effectuer une réduction radicalaire efficace avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités. L'aldolisation de Mukaiyama permet de contrôler la stéréochimie du centre en C3 à partir d'un α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde (Schéma 5.1, **5.1**), d'un énolate silylé (**3.27**) et d'un acide de Lewis. Cette réaction permet de générer sélectivement les précurseurs radicalaires 3,4-*anti* ou 3,4-*syn* (**5.2**).²⁰⁴ Ces derniers sont par la suite réduits diastéréosélectivement grâce à Bu_3SnH en présence

de Me_3Al pour générer le produit 2,3-*syn*, ou de Bu_2BOTf -DIEA pour l'accès au produit 2,3-*anti*.²⁰³⁻²⁰⁵ La prochaine section sera consacrée à effectuer une rapide mise en contexte des recherches effectuées par notre laboratoire dans le domaine de la réduction radicalaire stéréosélective.

Schéma 5.1 Méthode de synthèse de polypropionate développée par le laboratoire²⁰³⁻²⁰⁵



	A.L.	
	<i>anti</i>	<i>syn</i>
Aldolisation de Mukaiyama (C3-C4)	TiCl_4 $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
Réduction radicalaire (C2-C3)	Bu_2BOTf	Me_3Al

5.2 Réduction radicalaire stéréosélective

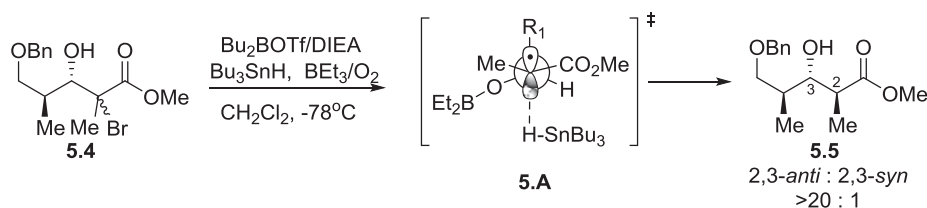
La découverte du premier radical stable a été effectuée il y a plus d'un siècle par Gomberg.²⁰⁶ Cependant, il a fallu attendre la fin des années 1980 pour voir apparaître les premiers exemples de contrôle d'intermédiaires radicalaires afin d'effectuer des réactions stéréosélectives en série acyclique.²⁰⁷ Au début des années 1990, notre groupe s'est intéressé au contrôle diastéréosélectif d'intermédiaires radicalaires acycliques de façon à générer des centres

stéréogéniques tertiaires.^{119a,208} Depuis cette découverte, notre groupe travaille sur l'étude des radicaux situés entre un ester et un hydroxyle afin d'effectuer un transfert sélectif d'hydrogène sur des intermédiaires acycliques. L'utilisation d'un acide de Lewis approprié permet de contrôler la face d'approche de l'hydrogène (Bu_3SnH). La *stéréosélection acyclique* ou bien l'*effet exocyclique* permettent tous deux d'obtenir le motif 2,3-*anti* alors qu'un contrôle *endocyclique* génère sélectivement le produit 2,3-*syn* (Schéma 5.1, 5.3).

5.2.1 Stéréosélection acyclique

Tout d'abord, afin de générer le motif 2,3-*anti*, il est nécessaire de préformer *in situ* un borinate en position C3 dans le but d'éviter la formation d'un pont hydrogène entre l'hydroxyle et l'ester menant à une perte de sélectivité. Par la suite, le clivage homolytique d'un lien carbone-halogène (Br ou I) en utilisant un initiateur radicalaire (AIBN ou BEt_3/O_2) permet de générer l'É.T. 5.A (Schéma 5.2). La formation sélective du produit 2,3-*anti* (5.5) a été rationalisée après analyse des effets stériques et stéréoélectroniques lors de l'état de transition appelé *stéréosélection acyclique* (Schéma 5.2, É.T. 5.A).^{146a}

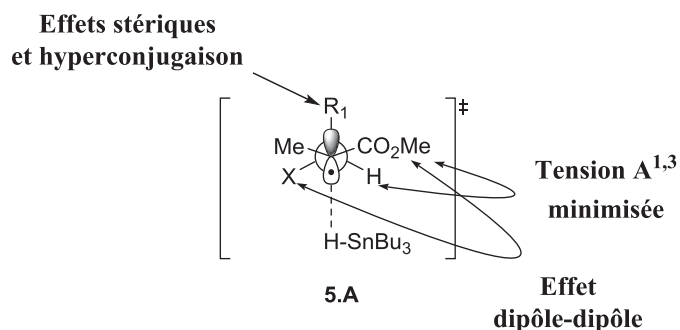
Schéma 5.2 Transfert stéréosélectif d'hydrogène : *Stéréosélection acyclique*^{146a}



L'excellente sélectivité observée dans cette réaction a été expliquée par une minimisation de la tension allylique-1,3 ($A^{1,3}$) et de la répulsion dipôle-dipôle entre l'ester et le

borinate, en plus d'une stabilisation du radical par hyperconjugaison à l'état de transition (Figure 5.1, É.T. 5.A). L'hyperconjugaison résulte d'une σ -donation entre la HOMO du lien C-R₁ et la SOMO pauvre du radical.²⁰⁹ Ces différents effets permettent de libérer la face inférieure du radical et ainsi diriger l'approche du donneur d'hydrogène (Bu₃SnH).²¹⁰ Plus récemment, cet état de transition de plus basse énergie a pu être confirmé par une étude DFT effectuée par notre laboratoire.²¹¹

Figure 5.1 État de transition proposé pour la *stéréosélection acyclique*

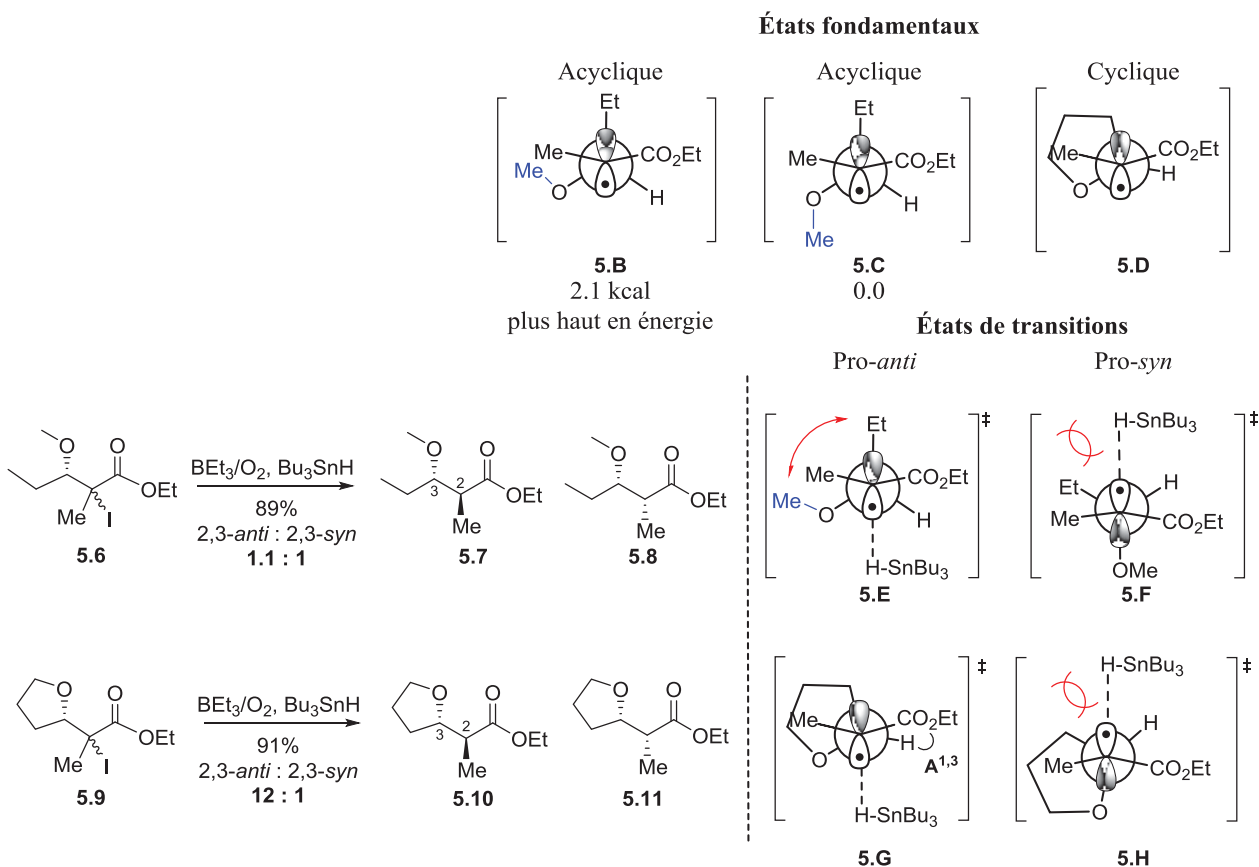


5.2.2 Effet exocyclique

Dans le but d'examiner la réduction radicalaire sur différents substrats, la présence d'un exocycle a été étudiée aussi bien d'un point de vue expérimental que théorique.^{119c,212} La présence de cet exocycle permet de rigidifier la structure générale de la molécule et ainsi améliorer la diastéréosélectivité en liant les groupements du centre stéréogène en position C3 (Schéma 5.3). En effet, la réduction radicalaire du substrat acyclique **5.6** n'a fourni aucune sélectivité alors que le dérivé cyclique **5.9** a généré un ratio de 12 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* (**5.10**).^{119c,212b} Cette augmentation des sélectivités a été expliquée par DFT en comparant les É.F. et les É.T. menant aux produits majoritaires et minoritaires.^{212a} Premièrement, pour

chacun des É.T. décrit, une minimisation de la tension allylique est nécessaire afin d'obtenir l'É.T. de plus basse énergie. Le mélange 1 : 1 obtenu lors de la réduction du produit **5.6**, vient du fait que les É.T. **5.E** et **5.F** sont très proches en énergie (0.5 kcal/mol) à cause d'interactions défavorables dans chacun des cas. Le système acyclique adopte une conformation réactive conduisant à un produit 2,3-*anti* qui présente des interactions déstabilisantes non trouvées dans le système *exocyclique*. En effet, l'étude à l'état fondamental du système acyclique (É.F. **5.B** vs **5.C**) a montré une orientation préférentielle du groupement méthoxy vers le bas (2.1 kcal plus bas en énergie). Cette conformation de plus basse énergie (É.F. **5.C**) provoque ainsi un choc stérique à l'état de transition lors de l'approche de l'hydrure par la face inférieure. Les calculs DFT ont permis de mesurer une énergie de contrainte (*strain energy*) nécessaire qui est significativement importante pour éloigner le groupement méthoxy (É.F. **5.B**) afin de minimiser ces interactions stériques. Ce coût énergétique requis en série acyclique associé à une interaction défavorable entre le méthyle et l'éthyle (É.T. **5.E**) sont responsables de la différence de sélectivité observée expérimentalement. Par ailleurs, l'introduction d'un exocycle permet d'éviter ces interactions défavorables étant donné que la conformation à l'état fondamental (É.F. **5.D**) est celle requise lors de l'état de transition (É.T. **5.G**). De plus, la rigidité conformationnelle apportée au système est à l'origine de l'encombrement facial rencontré de façon plus importante dans la série cyclique (É.T. **5.G** vs **5.H**) que dans la série acyclique (É.T. **5.E** vs **5.F**) où une plus grande liberté conformationnelle est en jeu. L'analyse DFT a permis de confirmer que l'É.T. **5.G** était de plus basse énergie.^{212a} Ce dernier bénéficie d'une orientation optimale des substituants afin de permettre une minimisation de la tension allylique ($A^{1,3}$), ainsi que du dipôle entre l'ester et le groupement électroattracteur (É.T. **5.G**). Cet état de transition a été appelé *effet exocyclique*.^{212b}

Schéma 5.3 Synthèse et amélioration du ratio en faveur du produit 2,3-*anti* : *Effet exocyclique*^{119c}



La *stéréosélection acyclique* ainsi que l'*effet exocyclique* sont les deux approches développées permettant d'accéder au produit 2,3-*anti*. La prochaine section vise à décrire l'*effet endocyclique* afin d'accéder sélectivement aux produits 2,3-*syn*.

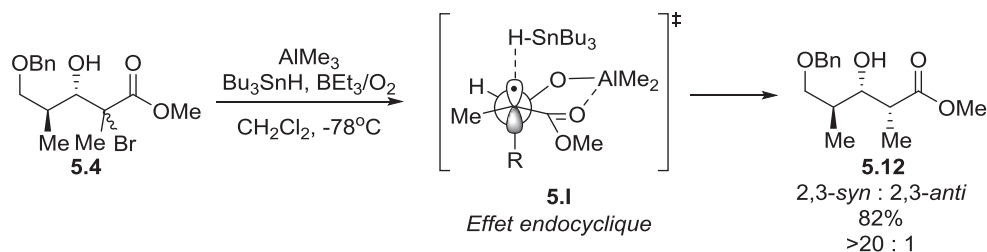
5.2.3 Effet endocyclique

L'induction asymétrique sur des substrats acycliques est un défi de taille étant donné que la grande liberté conformationnelle de ces systèmes mène souvent à plusieurs états de transitions

proches en énergie. Une stratégie communément utilisée est de restreindre la liberté conformationnelle de ces systèmes afin d'induire une discrimination faciale. Notre laboratoire a été un des pionniers à utiliser des acides de Lewis avec des intermédiaires radicalaires dans le but d'induire une sélectivité lors de l'approche de la source d'hydrogène.²¹³

Une stéréochimie relative 2,3-*syn* peut être induite en ajoutant un acide de Lewis bidentate (e.g. AlMe₃) au mélange réactionnel. L'acide de Lewis permet une chélation entre l'hydroxyle en position C3 et l'ester. Le centre radicalaire est alors incorporé dans un cycle temporaire et la diastéréosélectivité est expliquée par l'É.T. **5.I** (Schéma 5.4, *effet endocyclique*). L'isomère 2,3-*syn* **5.12** a été synthétisé avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.²⁰⁴ Des études RMN ¹³C à basse température²¹⁴ ainsi que des études DFT²¹⁰ effectuées par le laboratoire ont permis de supporter les modèles d'états de transition proposés.

Schéma 5.4 Synthèse du produit 2,3-*syn* : *Effet endocyclique*²⁰⁴

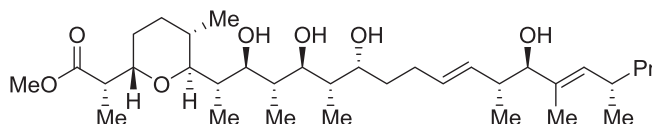


5.2.4 Conclusion et perspectives

L'une des caractéristiques les plus remarquables de notre approche est sa polyvalence. En effet, il est possible de générer toutes les unités polypropionate à partir d'un intermédiaire commun en ne variant que la nature de l'acide de Lewis à chaque étape. Cette méthodologie

permettant l'accès aux 16 motifs polypropionate de la série stéréopentades^{146c} a été appliquée à la synthèse totale de l'ester méthylique de la zincophorine (Figure 5.2).²¹⁵

Figure 5.2 Structure de l'ester méthylique de la Zincophorine²¹⁵



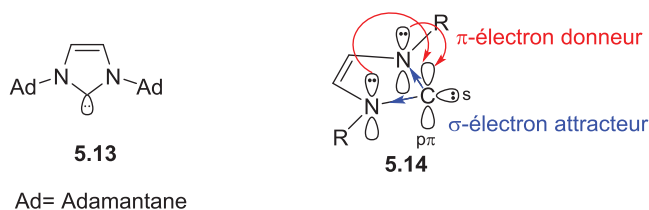
Nonobstant l'efficacité de cette méthodologie, cette dernière continue d'être contrainte à la nécessité de réactifs d'étain, tels que Bu_3SnH , pour obtenir un transfert d'hydrogène efficace. Mis à part la toxicité des réactifs d'étains autant d'un point de vu biologique qu'environnemental, l'élimination des hydrures d'étain résiduels et ses halogénures d'étain correspondants s'est révélée difficile. L'objectif, ici, est de supprimer l'utilisation de réactifs toxiques tels que l'étain pour la synthèse d'unités polypropionate par voie radicalaire, tout en conservant des rendements et des sélectivités similaires.

Depuis quelques années, de nombreux groupes ont tenté de trouver un substitut à l'hydrure d'étain. Parmi eux, Curran et Malacria ont grandement participé à l'émergence des carbènes N-hétérocycliques (NHC) boranes comme agents de transfert d'hydrogène dans des réactions de radicaux libres. En raison de notre intérêt pour la synthèse d'unités polypropionate et le désir de former ces motifs en l'absence d'étain, nous avons étudié si les NHC-boranes pouvaient contrôler diastéréosélectivement le transfert d'hydrogène à basse température et en présence d'acide de Lewis. La prochaine section vise à effectuer une brève revue de la littérature concernant la synthèse ainsi que l'utilité des NHC-boranes en chimie organique.

5.3 Structure et propriétés électroniques des NHC-boranes

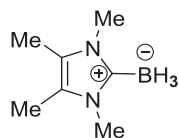
Les carbènes N-hétérocycliques se classent aujourd'hui parmi les outils les plus puissants en chimie organique avec de nombreuses applications dans des processus commercialement importants.²¹⁶ Structurellement, un NHC possède au moins un atome d'azote directement lié au carbène dans un hétérocycle et peut exister dans un état singulet ou triplet. Les carbènes triplets disposent de deux orbitales occupées chacune par un électron libre et peuvent être assimilés à des diradicaux. Les carbènes singulets quant à eux possèdent une orbitale σ pleine et une orbitale $p\pi$ vide, ce qui leur permet d'avoir à la fois un caractère nucléophile et électrophile. En 1991, le groupe d'Arduengo a rapporté la première structure cristalline d'un NHC libre stable, le 1,3-bis(adamantyl) imidazol-2-ylidène (Figure 5.3, **5.13**).²¹⁷

Figure 5.3 Le premier NHC stable isolé (**5.13**) et sa structure électronique à l'état fondamental (**5.14**)



Les NHC sont stables et se comportent comme des σ -donneurs forts et des π -accepteurs faibles en raison de la stabilisation par les paires d'électrons libres sur les atomes d'azote adjacents entraînant ainsi un effet *push-pull* (Figure 5.3, **5.14**). Ces différents avantages ont permis de diversifier les applications des NHC notamment dans les domaines de l'organocatalyse²¹⁸ et des métaux de transition.²¹⁹

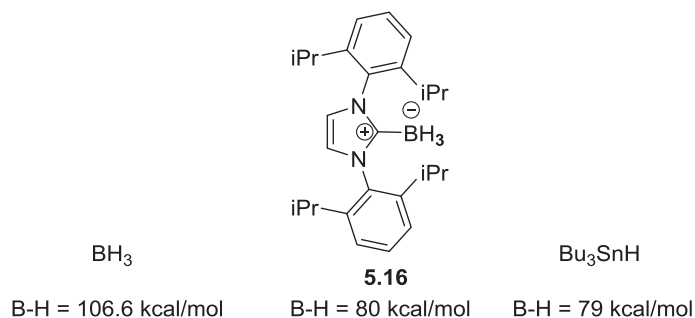
Figure 5.4 Structure d'un NHC-borane



5.15

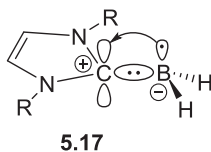
Les complexes entre les NHC en tant que bases de Lewis et les boranes en tant qu'acides de Lewis sont appelés carbènes N-hétérocycliques boranes (NHC-boranes).²²⁰ En 1993, le NHC-borane 1,3,4,5-tétraméthylimidazol-2-ylidène borane **5.15** a été synthétisé par complexation du carbène libre correspondant et du $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (Figure 5.4).²²¹ Ce n'est qu'au milieu des années 2000 que les groupes de recherche de Curran et Malacria ont développé de façon significative l'utilisation des NHC-boranes notamment en tant que donneur d'hydrogène.^{220,222} Le borane libre (BH_3) n'étant pas un bon donneur d'hydrogène à cause d'une énergie de dissociation de la liaison B-H (BDE) trop élevée (106.6 kcal/mol), l'objectif de Curran et Malacria était de diminuer la BDE en formant un complexe stable entre le borane et une base de Lewis tel qu'un NHC (Figure 5.5). En 2008, grâce à des calculs DFT, Ueng et ses collègues ont démontré que la complexation d'un borane avec un NHC permet de diminuer considérablement la BDE du lien B-H (une BDE de 80 kcal/mol a été calculée pour le NHC-borane **5.16**, Figure 5.5).²²⁰ À titre de comparaison, cette BDE est très proche de celle du Bu_3SnH qui est d'environ 79 kcal/mol.²²³

Figure 5.5 BDE calculées de différents donneurs d'hydrogène^{220,223}



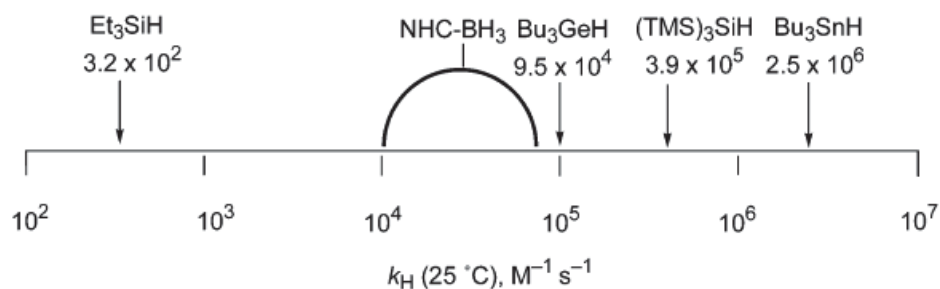
Cette diminution de la BDE a été associée à la délocalisation du radical boryle dans le cycle NHC adjacent.²²⁰ En effet, une interaction π avec le cycle imidazole est rendue possible grâce à l'orbitale p vacante du NHC (Figure 5.6, **5.17**).

Figure 5.6 Interaction entre l'orbitale p vacante du ligand NHC et du radical boryle



En ce qui concerne les constantes de vitesse k_H des complexes NHC-boranes, ces dernières ont été calculées par le groupe de Curran afin de pouvoir les comparer aux autres donneurs d'hydrogène disponibles commercialement (Figure 5.7).^{222a,224} Les constantes de vitesse pour les NHC-boranes sont inférieures à celles de Bu_3SnH et de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, mais supérieures à celle du Et_3SiH . De plus, les NHC-boranes ont démontré un grand potentiel à propager les chaînes radicalaires.^{224b}

Figure 5.7 Constantes de vitesse des NHC-boranes parmi les autres donneurs d'hydrogène^{222a,224}

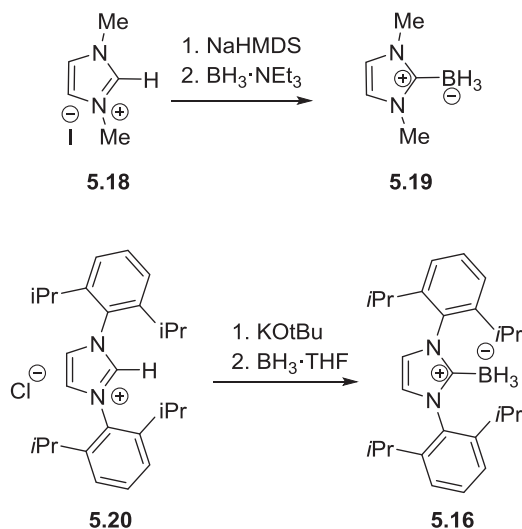


5.4 Synthèse et réactivité des NHC-boranes en chimie radicalaire

5.4.1 Synthèse des NHC-boranes

La façon la plus courante de préparer des NHC-boranes est d'effectuer une complexation directe d'un carbène stable avec une source de borane. Les carbènes stables sont habituellement générés *in situ* par la déprotonation du sel d'imidazolium (**5.18** ou **5.20**) correspondant grâce à NaHMDS ou KOtBu (Schéma 5.5).²²⁵ L'addition d'une source de borane telle que $BH_3 \cdot THF$ ou $BH_3 \cdot NEt_3$ permet d'obtenir facilement les produits **5.19** et **5.16** sous la forme d'un solide blanc stable à température ambiante. Les complexes préparés de cette manière sont habituellement purifiés par cristallisation ou par chromatographie éclair, mais peuvent également être utilisés tels quels.

Schéma 5.5 Méthode générale pour l'accès aux NHC-boranes **5.19** et **5.16**²²⁵

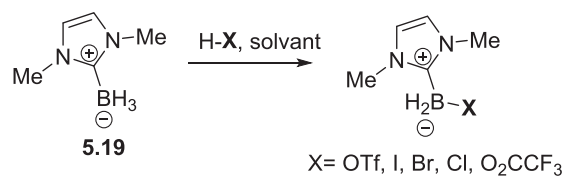


Ce n'est qu'à partir de 2008 que les NHC-boranes ont été utilisés en tant que réactif.²²⁰ La chimie des NHC-boranes a par la suite été appliquée à de nombreux domaines tels que la chimie des radicaux,^{222a,224a,226} la chimie ionique et organométallique,^{222b,227} mais également la photochimie.²²⁸ La prochaine section vise à effectuer une mise en contexte de l'utilité générale des NHC-boranes en chimie organique.

5.4.2 Réactions ioniques utilisant des NHC-boranes

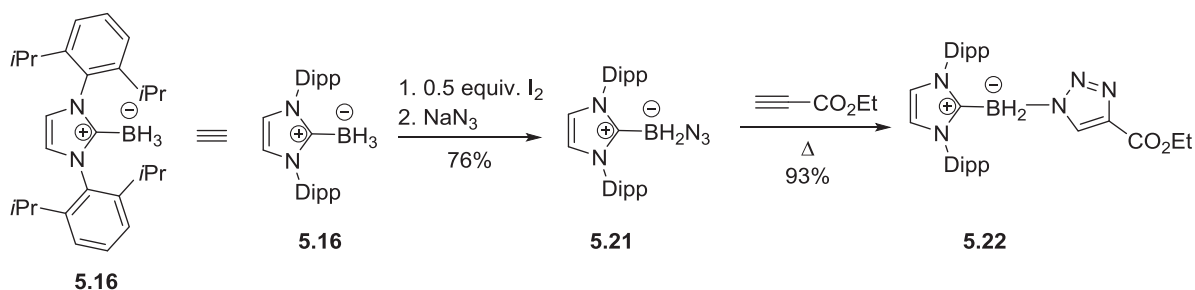
Tout comme les amines-boranes et les phosphines-boranes, les NHC-boranes sont des bases beaucoup plus faibles que le borohydrure.²²⁹ En conséquence, les NHC-boranes ne subissent pas de réactions acido-basiques avec des acides faibles tels que l'eau, les alcools ou les phénols. Cependant, il a été observé que les NHC-boranes effectuent de telles réactions avec des acides forts tels que TfOH, HI ou CF₃CO₂H (Schéma 5.6).²³⁰

Schéma 5.6 Réactions des NHC-boranes avec des acides forts²³⁰



Malgré la charge négative formelle présente sur l'atome de bore, les NHC-boranes substitués par des halogènes ou des sulfonates peuvent réagir comme électrophiles dans des réactions de substitution nucléophile. La méthode générale consiste à générer *in situ* un monoiodoborane par un traitement du composé **5.16** avec I₂ et d'ajouter par la suite un nucléophile dans un solvant approprié afin d'effectuer une substitution nucléophile de l'atome d'iode présent sur le borane. Le Schéma 5.7 illustre un exemple de substitution pour introduire un groupement azoture afin de former une nouvelle espèce **5.21**. Cette dernière peut être utilisée, par exemple, pour effectuer une réaction de cycloaddition de type [3+2] afin de générer un nouveau composé **5.22**.²³¹

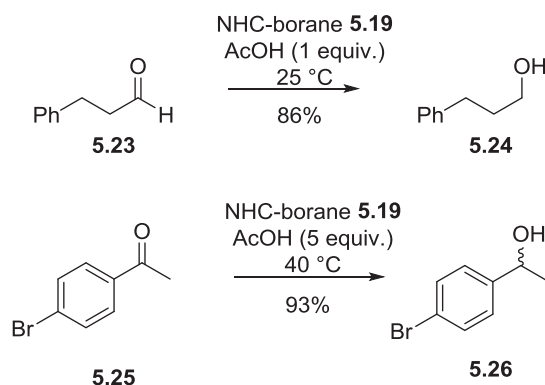
Schéma 5.7 Substitution nucléophile sur un NHC-borane et réaction de cycloaddition [3+2]²³¹



D'autre part, les NHC-boranes peuvent réduire les cétones (**5.25**) ou les aldéhydes (**5.23**) en présence d'acide acétique (Schéma 5.8).²³² La réduction d'un aldéhyde s'effectue en utilisant

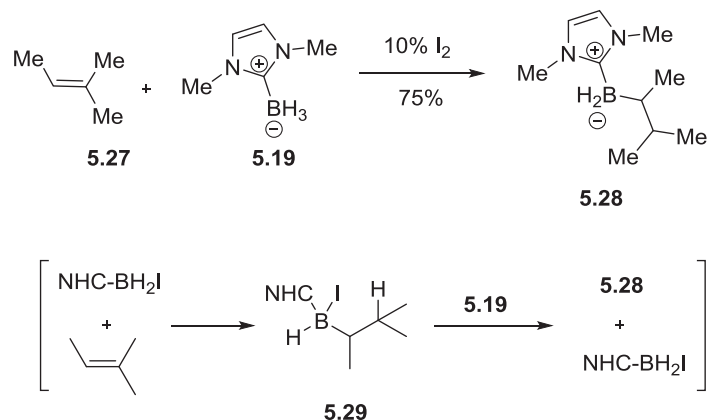
0.5 équiv. du NHC-borane **5.19** en seulement 30 minutes à température ambiante. Les réductions de cétones sont plus lentes, mais peuvent être accélérées en utilisant 5 équivalents d'acide acétique et en chauffant le milieu réactionnel à 40 °C. L'acide acétique ne réagissant pas avec les NHC-boranes, il a été proposé que l'acide de Brønsted permettait d'activer le carbonyle afin de faciliter la réduction.²³²

Schéma 5.8 Réduction de cétones et d'aldéhydes par des NHC-boranes^{233,232}



L'hydroboration de divers alcènes par des NHC-boranes peut être réalisée par addition d'une quantité catalytique de diiode (Schéma 5.9).²³⁴ En effet, comme vu précédemment dans le Schéma 5.3, l'utilisation de I₂ permet d'activer le NHC-borane afin de générer le composé NHC-BH₂I. L'hydroboration de ce dernier s'effectue par une addition de type *anti*-Markovnikov sur l'alcène **5.27** pour générer l'espèce **5.29**. Par la suite, une nouvelle molécule de **5.19** permet d'effectuer l'étape de transfert d'hydrure afin de générer le composé **5.28** ainsi que le catalyseur NHC-BH₂I.²³⁴

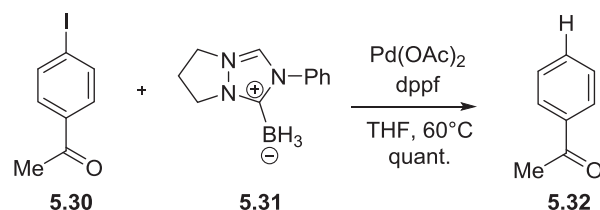
Schéma 5.9 Hydroboration d'un alcène en présence de NHC-borane²³⁴



5.4.3 Réactions organométalliques utilisant des NHC-boranes

Les NHC-boranes ont également démontré leur potentiel de donneurs d'hydrogène dans des réactions organométalliques.^{222b} Différentes tentatives de réductions d'halogénures d'aryle ont été essayées en présence de NHC-borane, mais aucune réduction n'a pu être observée. Cependant, la présence d'un métal a permis de catalyser une telle réduction grâce à la formation d'un hydruure métallique.^{222b} La réduction du composé **5.30** en présence d'un NHC-borane (**5.31**), de l'acétate de palladium (10% en moles) et du 1,1'-bis (diphénylphosphino) ferrocène (10% en moles) dans du THF à 60 °C, a permis de générer l'acétophénone **5.32** avec un rendement quantitatif.^{222b} Il est intéressant de noter que la réduction est chimiosélective étant donné que la cétone n'est pas réduite. Cette spécificité permet une application dans la réduction sélective de molécules comportant plusieurs fonctions chimiques.

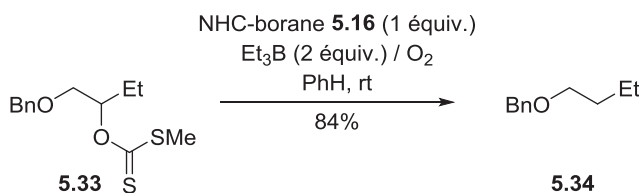
Schéma 5.10 Réduction d'un halogénure d'aryle en présence de NHC-borane^{222b}



5.4.4 Réactions radicalaires utilisant des NHC-boranes

La première application des NHC-boranes comme réactif en chimie radicalaire a été rapportée en 2008.²²⁰ Une des premières tentatives a été de remplacer l'hydruure d'étain utilisé dans la réduction de xanthate par voie radicalaire. Grâce à une initiation radicalaire effectuée par AIBN ou BET_3/O_2 , le NHC-borane **5.16** permet de réduire efficacement les xanthates secondaires (**5.33**) dans les conditions de Barton-McCombie (Schéma 5.11).²³⁵ Cette réaction permet de mettre en avant le fait que les NHC-boranes peuvent être une source intéressante d'hydrogène dans des réactions radicalaires afin de remplacer le réactif toxique et controversé qu'est le Bu_3SnH .

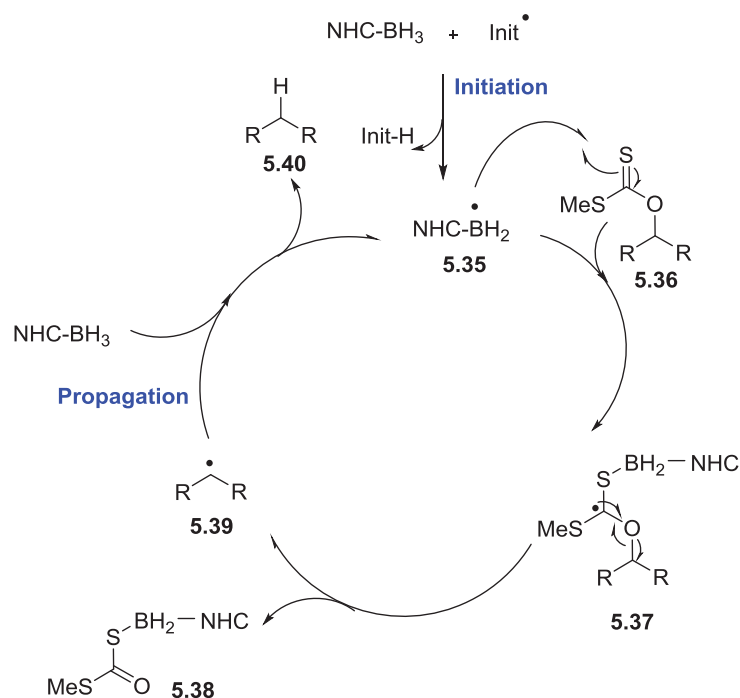
Schéma 5.11 Réduction de xanthate secondaire avec un NHC-borane²²⁰



Le mécanisme de réduction d'un xanthate secondaire en présence de NHC-borane est représenté dans le Schéma 5.12.^{220,236} Il s'agit d'un processus de chaîne radicalaire analogue au

mécanisme établi de désoxygénation de Barton-McCombie avec Bu_3SnH .²³⁷ Après l'initiation, le radical NHC-boryle **5.35** s'additionne à la liaison C=S du xanthate **5.36**. Cette addition est suivie par la fragmentation de la liaison C-O représentée dans l'intermédiaire **5.37** qui conduit à la formation du complexe **5.38** et du radical alkyle secondaire **5.39**. Ce dernier réagit avec une autre molécule de NHC-BH₃ afin de former le produit réduit désiré **5.40**, et ainsi propager la chaîne radicalaire.

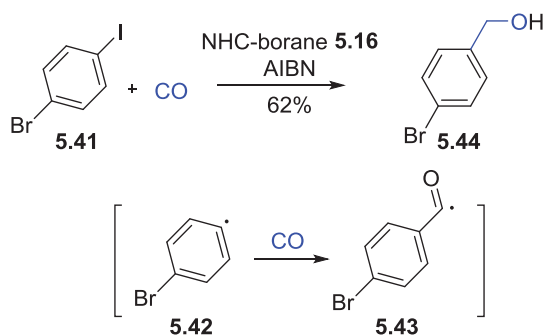
Schéma 5.12 Mécanisme de réduction radicalaire de xanthates secondaires en présence de NHC-borane^{220,236}



En 2013, Ilhyong Ryu *et al.* ont découvert une réaction d'hydroxyméthylation d'iodures d'alkyles ou d'aryles en présence de CO, de NHC-borane et d'une quantité catalytique d'AIBN (Schéma 5.13).²³⁸ Le mécanisme proposé implique une initiation radicalaire afin de générer le radical aryle **5.42**. Ce dernier peut réagir ensuite avec une molécule de CO pour former le radical

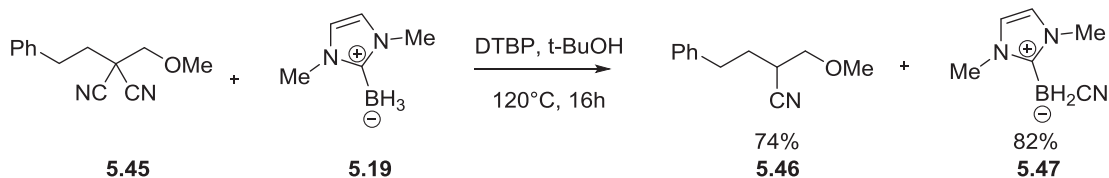
acyle correspondant **5.43**. Le NHC-borane va par la suite permettre la propagation de la chaîne ainsi que la réduction de l'intermédiaire aldéhyde afin de générer l'alcool primaire **5.44**.

Schéma 5.13 Réaction d'hydroxyméthylation impliquant un NHC-borane²³⁸



Plus récemment, Curran *et al.* ont développé une méthode pour effectuer une cyanation de NHC-boranes ainsi qu'une décyanation radicalaire réductive de malononitriles (Schéma 5.14).²³⁹ Dans ce papier, il a été démontré que les radicaux NHC-boryles pouvaient réagir avec les groupements cyanés à partir de divers nitriles et dinitriles (**5.45**) organiques afin de les réduire sélectivement. Cette réaction permet d'obtenir un produit réduit (**5.46**) ainsi qu'un nouveau NHC-boryle nitrile (**5.47**) jamais synthétisé auparavant.

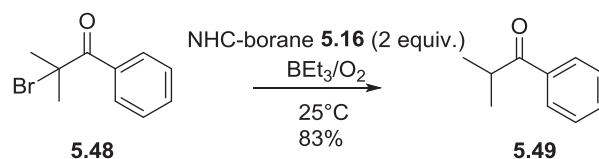
Schéma 5.14 Décyanation réductrice de malononitriles médiée par un NHC-Borane²³⁹



Les NHC-boranes se sont révélés être également des réactifs utiles pour la réduction d'halogènes portant un groupement électroattracteur à proximité tel qu'une cétone ou un ester

(Schéma 5.15).²⁴⁰ En présence d'un initiateur (triéthylborane), il est possible de générer un radical en *alpha* de la cétone présente sur le composé **5.48**. Ce radical va par la suite réagir avec un NHC-borane (**5.16**) afin de transférer un atome d'hydrogène et générer le produit **5.49**. Cet exemple est une nouvelle démonstration de l'utilité des NHC-boranes en tant que donneur d'hydrogène par voie radicalaire, mais également en tant que remplaçant efficace du Bu₃SnH. Cette réaction présente de nombreux avantages, soit que les réactifs sont stables à température ambiante, qu'ils possèdent un faible poids moléculaire et que les réactifs ainsi que les sous-produits formés sont faiblement toxiques.²²⁵

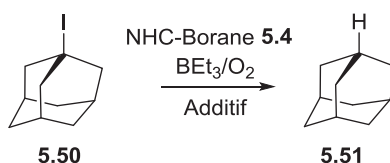
Schéma 5.15 Réduction d'halogénure portant un groupement électroattracteur à proximité²⁴⁰



5.4.4.1 Catalyse d'inversion de polarité

Les réductions radicalaires d'halogénures (Br et I) utilisant des NHC-boranes se sont montrées efficaces. Cependant, ces dernières se sont limitées aux précurseurs alkyles qui ont des groupes électroattracteurs à proximité de l'halogénure (radicaux pauvres en électrons, car le radical peut être délocalisé dans le carbonyle). En effet, les halogénures d'alkyle simples (radicaux riches en électrons) tels que l'iodure d'adamantyle (**5.50**) n'ont pas été réduits efficacement par voie radicalaire en utilisant des NHC-boranes (Tableau 5.1, entrée 1).

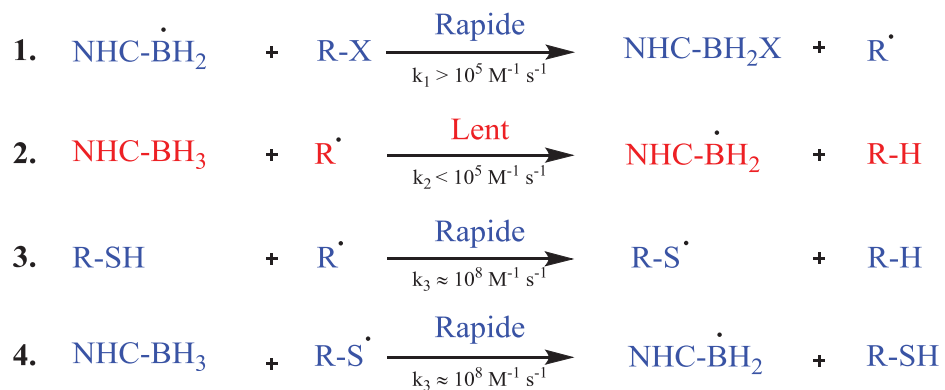
Tableau 5.1 Réduction d'un halogénure d'alkyle ne possédant pas de groupement électroattracteur à proximité (Catalyse d'inversion de polarité)²²⁶



Entrée	PhSH	Rend. (%)
1	-	16
2	5%	76

Ce résultat a été expliqué par une réaction lente lors de l'étape de propagation entre un radical riche en électrons et un NHC-borane (Schéma 5.16, étape **2.**)²²⁶ Les problèmes de transferts d'hydrogène lents ont été résolus par l'addition d'un catalyseur d'inversion de polarité, souvent un thiol ou un séléniure.²⁴¹ En 2012, Curran *et al.* ont rapporté une méthode utilisant un thiol comme catalyseur d'inversion de polarité afin de réduire efficacement les halogénures riches en électrons en présence de NHC-borane (Tableau 5.1).²²⁶ L'ajout de seulement 5% de thiophénol permet d'obtenir un rendement de 76% pour le produit réduit **5.51** (entrée 2) alors que sans la présence de thiol, seulement 16% du produit désiré a été obtenu (entrée 1). Des calculs de constantes de vitesse effectués par Curran *et al.* ont permis de mettre en lumière les différentes étapes impliquées dans cette catalyse d'inversion de polarité (*polarity-reversal catalysis*).²²⁶ Lorsqu'un thiol est ajouté, l'étape lente (Schéma 5.16, étape **2.**) du transfert d'hydrogène est remplacée par deux réactions rapides (étapes **3.** et **4.**).

Schéma 5.16 Étapes de propagation pour un radical alkyle R[•] en présence d'un catalyseur d'inversion de polarité ²²⁶



Premièrement, le thiol transfère un hydrogène au radical alkyl R[•] (étape 3.), les constantes de vitesse pour cette réaction sont de l'ordre de 10⁸ M⁻¹ s⁻¹.²²⁶ Par la suite, il a été proposé que le radical R-S[•] reprenne un atome d'hydrogène au NHC-borane afin de régénérer le thiol et le radical NHC-BH₂[•] qui permet de propager la chaîne radicalaire (étape 4.). Cette catalyse permet d'étendre considérablement la portée et la praticité des réductions radicalaires par les NHC-boranes.

5.5 Conclusion et perspectives

Les NHC-boranes tels que 5.16 et 5.19 sont faciles d'accès, stables à température ambiante et réduisent les xanthates, les bromures, les iodures et les cétones par une réaction radicalaire en chaîne. Les halogénures d'alkyles secondaires possédant un groupe attracteur d'électrons adjacent peuvent être réduits efficacement en présence de NHC-borane et d'un initiateur. En ce qui concerne les radicaux riches en électrons, ils peuvent être réduits en ajoutant un thiol en tant que catalyseur d'inversion de polarité. En raison de la faible réactivité des NHC-

boranes par rapport à Bu_3SnH , ces réactions sont typiquement réalisées à température ambiante ou plus élevée. Ceci a pour conséquence de diminuer potentiellement le contrôle diastéréosélectif de réactions se produisant dans des conditions cinétiques. Malgré les différentes applications développées pour mettre en lumière les NHC-boranes, il n'existe pas de précédent dans la littérature pour la création de centres stéréogéniques utilisant une approche radicalaire avec les NHC-boranes. En raison de notre intérêt pour la synthèse d'unités polypropionate et du désir de former ces motifs en absence d'étain, nous avons étudié si les NHC-boranes pouvaient être utilisés comme réactifs de transfert d'hydrogène efficaces à basse température en présence d'acides de Lewis. Ce travail pourrait fournir une nouvelle stratégie de synthèse pour les réductions radicalaires stéréosélectives sans l'utilisation de réactifs à base d'étain et ainsi élargir le spectre d'utilisation des NHC-boranes.

Chapitre 6.

Réaction radicalaire diastéréosélective de transfert d'hydrogène en utilisant des NHC-boranes

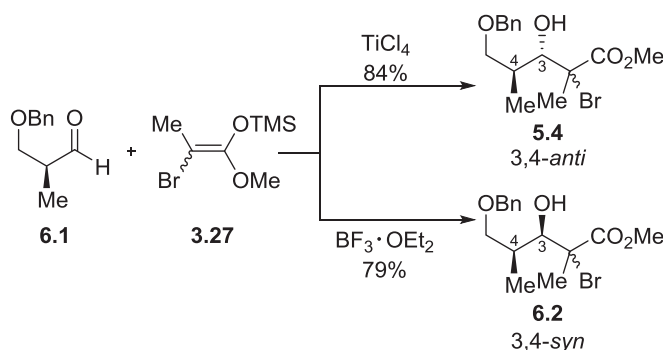
6.1 Études préliminaires

De nombreux réactifs ont été utilisés comme sources de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) dans des réactions de réduction radicalaire. Même si les organostanniques sont en proie à de nombreux inconvénients, ils restent toutefois des réactifs de choix pour la plupart des applications en synthèse, ainsi que pour le développement de nouvelles méthodologies.²⁴²

Au cours du chapitre précédent, notre approche de synthèse d'unités polypropionate en utilisant la chimie des radicaux libres a été présentée. Cette méthodologie, bien que complémentaire à celles existantes,²⁴³ est toutefois limitée à l'utilisation de réactif d'étain (Bu_3SnH) qui est problématique aussi bien d'un point de vue toxicologique que pratique. L'objectif du présent chapitre est de remplacer l'hydrure d'étain par un réactif non toxique capable d'effectuer un transfert d'hydrogène stéréosélectif efficace afin de conserver les bonnes sélectivités et bons rendements pour la synthèse de polypropionate. Initialement, notre travail visait le remplacement de Bu_3SnH par le criblage de différents donneurs d'hydrogène pour réduire diastéréosélectivement un ester β -hydroxy- α -bromé. Le composé **5.4**, connu pour être réduit efficacement avec Bu_3SnH , a été choisi comme substrat de départ pour effectuer les premiers tests de réduction radicalaire.^{146a} La synthèse de ce précurseur a précédemment été décrite dans la littérature (Schéma 6.1).²⁰⁴ À partir de l'aldéhyde **6.1** en présence d'énolate silylé

(**3.27**) et d'un acide de Lewis bidentate (TiCl_4), le composé 3,4-*anti*, **5.4** est obtenu dans un bon rendement et une excellente sélectivité. D'autre part, l'autre diastéréoisomère (3,4-*syn*, **6.2**) est obtenu grâce à l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Schéma 6.1 Synthèse des précurseurs radicalaires **5.4** et **6.2**^{146b,204}



En ce qui concerne la sélection des donneurs d'hydrogène susceptibles de remplacer l'hydrure d'étain (Figure 6.1), ils ont été choisis par rapport à leur faible toxicité ainsi que leurs constantes de vitesse plus ou moins comparables à celle du Bu_3SnH .²⁴⁴

Figure 6.1 Constantes de vitesse des principaux réactifs donneurs d'hydrogène²⁴⁴

Constantes de vitesse ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)		
Réactifs d'étain	Réactifs de germanium	Réactifs sans étain
Ph_3SnH (2.2×10^7)	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{GeH}$ (1.9×10^7)	Et_3SiH (5.2×10^3)
Bu_3SnH (6.4×10^6)	Bu_3GeH (3.4×10^6)	PhSH (1×10^8)
		$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (1.2×10^6)
		 5.19 (8.0×10^4)

Le Tableau 6.1 présente les résultats obtenus avec les différents donneurs d'hydrure utilisés afin d'outrepasser l'utilisation d'étain. Expérimentalement, les premiers essais ont été effectués en présence de Me_3Al dans le CH_2Cl_2 à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ avec la triéthylborane comme initiateur radicalaire. Ces investigations ont débuté avec l'utilisation du germanium étant donné que ce dernier a démontré son potentiel sur une large gamme de substrats radicalaires.²⁴⁵ De plus, il possède une constante de vitesse très proche de celle du Bu_3SnH (Figure 6.1).²⁴⁵ Cependant, l'utilisation de Bu_3GeH sur le substrat **5.4** n'a pas permis de réduire ce dernier. En effet, seulement des produits de dégradation non identifiés ont été observés (Tableau 6.1, entrée 2). Certains composés thiols (e.g. thiophénol) bien que toxiques ont démontré leur capacité à être de bons donneurs d'hydrogène dans des réactions radicalaires.²⁴⁶ Cependant, lorsque le thiophénol a été utilisé pour réduire diastéréosélectivement le composé **5.4**, seulement le produit de départ a été récupéré (entrée 3). Les organosilanes (e.g. TTMS-H et Et_3SiH) sont également très utilisés en tant que donneur d'hydrogène en chimie radicalaire.²²³ Même s'ils sont plus dispendieux, ces composés présentent une toxicité plus faible et leurs sous-produits sont facilement séparables des composés réduits. Ces réactifs se sont cependant montrés inefficaces pour réduire diastéréosélectivement le composé **5.4** (entrées 4 et 5). Par la suite, notre choix s'est porté sur un autre donneur d'hydrogène tel que le NaBH_3CN . Malheureusement, ce dernier s'est avéré être incapable de réduire l'ester α -halogéné (**5.4**) (entrée 6).

Tableau 6.1 Criblage de différents donneurs d'hydrogène pour réduire diastéréosélectivement **5.4**

Reaction scheme: **5.4** (with OBn, OH, Me, Me, Br, CO₂Me) $\xrightarrow[\text{BEt}_3/\text{O}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Source d'hydrogène, Me}_3\text{Al}}$ **5.12** (2,3-*syn*) and **5.5** (2,3-*anti*)

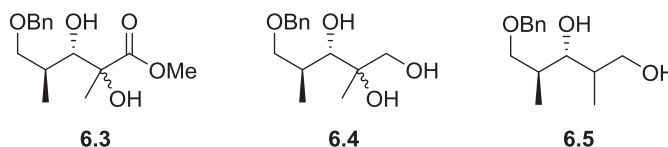
Entrée	Source d'hydrogène	Ratio ^a	Rend. ^b
		2,3- <i>syn</i> : 2,3- <i>anti</i>	(%)
1	Bu ₃ SnH	>20 : 1	82
2	Bu ₃ GeH	-	N.D ^c
3	PhSH	-	- ^d
4	TTMS-H	-	- ^d
5	Et ₃ SiH	-	- ^d
6	NaBH ₃ CN	-	- ^d
7	NHC-borane 5.19	>20 : 1	40 ^e

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c N.D = Produits non déterminés. ^d Produit de départ observé après 6 h. ^e Environ 40% de produit de départ récupéré après 6 h de réaction.

En premier lieu, nous n'avons pas beaucoup d'attente par rapport aux NHC-boranes étant donné que ces derniers possèdent des constantes de vitesse 100 à 500 fois plus faibles que les hydrures d'étain (Figure 6.1). De plus, dans la littérature, il n'y a aucun précédent pour la création de centres stéréogéniques en utilisant une approche radicalaire en présence de NHC-boranes. En effet, ces réactions sont généralement effectuées à température ambiante ou nécessitent d'être chauffées, ce qui diminue le potentiel de contrôle diastéréosélectif des réactions se produisant dans des conditions cinétiques. Avec surprise, l'utilisation du NHC-borane **5.19** en présence de AlMe₃ a généré le produit 2,3-*syn* (**5.12**) dans un rendement de 40% avec une excellente sélectivité *syn/anti* (Tableau 6.1, entrée 7). L'analyse du brut réactionnel a

permis d'identifier environ 40% de produit de départ résiduel après 6 h de réaction, ainsi que plusieurs autres produits secondaires identifiés par analyse LC/MS (Figure 6.2, **6.3-6.5**). Ces derniers n'ont toutefois pas pu être isolés lors de la purification. De façon inattendue, nous avons observé la réduction de l'ester (**6.4** et **6.5**), l'activation de ce dernier par l'acide de Lewis étant probablement en jeu. En revanche, les produits d'hydroxylation (**6.3** et **6.4**) ont déjà été observés par notre groupe, notamment lorsque de longs temps de réaction dus à la faible réactivité des produits de départ étaient en jeu.^{120a} Ces résultats, autant intéressants qu'inattendus, nous ont poussé à étudier plus en détail la réactivité des NHC-boranes pour effectuer un transfert radicalaire diastéréosélectif d'atome d'hydrogène.

Figure 6.2 Produits secondaires analysés par LC/MS lors de l'utilisation de Me₃Al



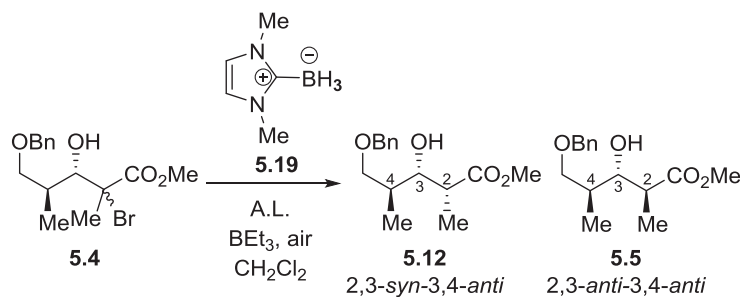
6.2 Transfert radicalaire diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour l'accès au motif 2,3-*syn*

6.2.1 Mise au point de la méthode de réduction radicalaire grâce aux NHC-boranes

Ces expériences préliminaires ont pu mettre en avant le fait que de nombreux donneurs d'hydrogène se sont montrés inefficaces pour réduire le précurseur **5.4**, mais également de mettre en lumière le fait que les NHC-boranes pouvaient réduire diastéréosélectivement des halogènes activés par un acide de Lewis à basse température. Cependant, le faible rendement de 40%, la présence d'une grande quantité de produits de départ, ainsi que la formation de plusieurs

produits secondaires seront les principaux problèmes à contourner afin d'effectuer un transfert d'hydrogène efficace. Par conséquent, différentes conditions réactionnelles ont été mises en place, où la température ainsi que la nature de l'acide de Lewis ont été variées (Tableau 6.2). En ce qui concerne le choix du NHC-borane (**5.19**), ce dernier a été préféré pour effectuer les différents tests étant donné qu'il possède un poids moléculaire très faible (110 g/mol), ainsi qu'une constante de vitesse supérieure à ces analogues.^{224b}

Tableau 6.2 Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du motif 2,3-*syn* : 3,4-*anti* **5.12**

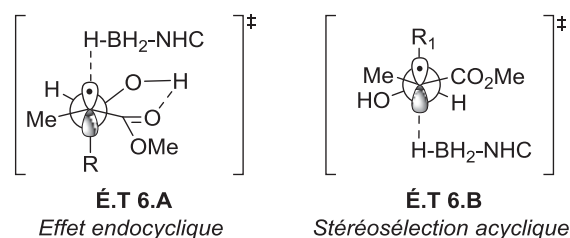


Entrée	A.L.	Temp. (°C)	Temps (h)	Ratio ^a 5.12 : 5.5	Rend. ^b (%)
1	-	-78	24	5 : 1	30 ^c
2	Me ₃ Al	-78	24	>20 : 1	40 ^c
3	Me ₃ Al	-40	24	>20 : 1	Traces ^c
4	Me ₃ Al	0	5	-	Dégradation
5	MgBr ₂ ·OEt ₂	-78	3	>20 : 1	81
6	MgBr ₂ ·OEt ₂	-40	3	>20 : 1	82
7	MgBr ₂ ·OEt ₂	-10	2	>20 : 1	85

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Environ 40% de produit de départ résiduel

En l'absence d'acide de Lewis (Tableau 6.2, entrée 1), la formation préférentielle de l'isomère 2,3-*syn* **5.12** (5 : 1) a été observée. Cependant, un rendement modeste de 30% a été isolé. En ce qui concerne la faible diastéréosélectivité, elle pourrait être attribuée à une concurrence entre l'É.T **6.A** et l'É.T **6.B** (Figure 6.3). En effet, une liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle libre en C3 et l'ester permet à la voie *endocyclique* (É.T **6.A**) d'être compétitive avec la voie acyclique (É.T **6.B**). Il est intéressant de noter que cette réaction ne permet pas une consommation complète du produit de départ, et ce, même si plus de réactifs sont ajoutés avec des temps réactionnels plus importants (Tableau 6.2, entrée 1). Cette observation a été associée à une faible réactivité entre le substrat de départ et le NHC-borane. L'ajout d'acide de Lewis pourrait potentiellement contre-balancer ce manque de réactivité et ainsi mener à de meilleurs rendements et sélectivités.

Figure 6.3 Effet endocyclique et stéréosélection acyclique lors du transfert d'hydrogène



Lors de l'addition de Me_3Al (Tableau 6.2, entrée 2), l'isomère 2,3-*syn* a été formé avec une diastéréosélectivité $>20 : 1$, bien que toujours avec un faible rendement. L'augmentation de la température réactionnelle à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ n'a permis la formation que de traces de produit (entrée 3). Nous avons émis l'hypothèse que l'acide de Lewis Me_3Al réagissait avec le NHC-borane (base de Lewis douce) et était responsable de sa partielle décomposition. Afin de pouvoir vérifier cette hypothèse, une expérience ^1H RMN à température ambiante a été mise en place. Dans le

dichlorométhane deutéré, le Me_3Al a été ajouté au NHC-borane **5.19**. Après 3 minutes, la décomposition complète du NHC-borane par le Me_3Al a été observée.

Ce type de décomposition a déjà été rapporté dans la littérature. En effet, les NHC-boranes étant des bases de Lewis faibles, ils peuvent réagir avec des acides de Lewis forts ou bien des acides de Brønsted forts pour former de nouveaux complexes ou bien les décomposer.^{236,247} Pour ces raisons, un acide de Lewis plus doux tel que $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ a par la suite été considéré. Lorsque la réaction est effectuée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, un excellent ratio ($>20 : 1$) et un rendement de 81% pour la formation du diastéréoisomère 2,3-*syn* **5.12** a été observé (entrée 5). Il est intéressant de noter que l'utilisation de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ne dégrade pas le NHC-borane et permet ainsi à la réaction d'aller à complétion. Lorsque la réaction a été effectuée à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 6) ou à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, aucune perte de diastéréosélectivité n'a été observée. De plus, à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, le rendement isolé est légèrement supérieur avec un temps réactionnel inférieur à 2 h (entrée 7). Avant d'étudier la réduction radicalaire permettant d'obtenir le motif 2,3-*anti* (section 6.3), la prochaine section vise à diversifier les substrats de départ afin de valider la méthode permettant d'accéder au motif 2,3-*syn*.

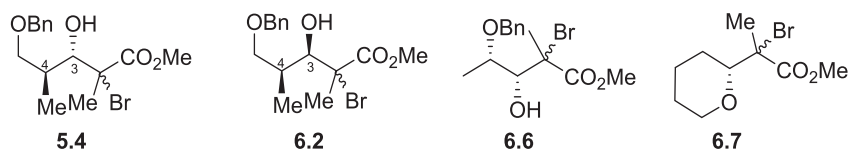
6.2.2 Diversification de la méthode de réduction radicalaire utilisant les NHC-boranes

La méthode permettant l'accès aux motifs 2,3-*syn* ayant été mise au point, nous voulions vérifier son efficacité sur plusieurs substrats. La prochaine section vise à décrire brièvement la synthèse des précurseurs radicalaires qui ont été choisis.

6.2.2.1 Synthèse des précurseurs radicalaires 6.6 et 6.7

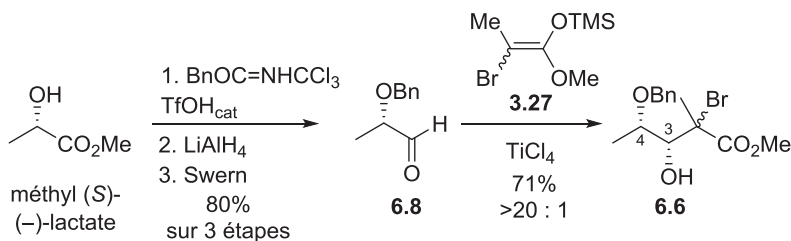
Les produits présents dans la Figure 6.4 ont été choisis par rapport à leur diversité structurale. Premièrement, la synthèse des composés **5.4** et **6.2** a été décrite précédemment dans le Schéma 6.1. L'étude de la réduction radicalaire du composé **6.2** permet d'étudier l'impact de la configuration du centre en C3 lors de la réduction radicalaire. Le composé **6.6** permet d'étudier l'effet d'un diol vicinal alors que le composé **6.7** examine la présence d'un exocycle lors de la réaction de réduction radicalaire.

Figure 6.4 Précurseurs radicalaires étudiés



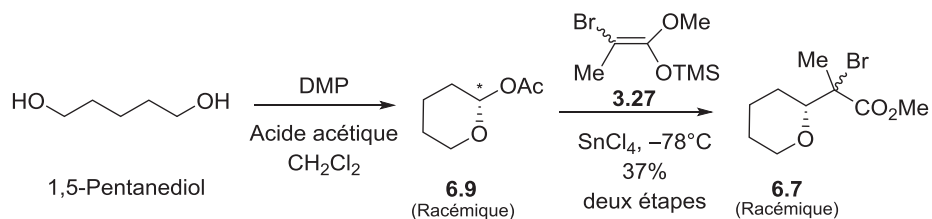
Le composé **6.6** est obtenu à partir du méthyl (*S*)-(-)-lactate (Schéma 6.2). Après protection de l'alcool secondaire par un groupement benzyle, la réduction de l'ester par LiAlH₄ conduit à l'alcool primaire. Ce dernier est transformé en aldéhyde **6.8** suite à une oxydation de Swern avec un rendement de 80% sur 3 étapes. L'utilisation d'un acide de Lewis bidentate tel que TiCl₄, en présence de l'énolate silylé **3.27**, permet de générer le produit **6.6** dans un bon rendement et une excellente sélectivité (Schéma 6.2).²⁰⁴

Schéma 6.2 Synthèse du précurseur radicalaire **6.6**²⁰⁴



Le composé **6.7** est quant à lui obtenu à partir du 1,5-pentanediol. Suite l'oxydation de ce dernier par le réactif de Dess-Martin, l'intermédiaire **6.9** est obtenu. Celui-ci est utilisé brut afin d'effectuer la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en présence de l'énolate silylé **3.27** et de SnCl_4 à -78°C . Le produit **6.7** est obtenu dans un mélange racémique et avec un rendement de 37% sur deux étapes.

Schéma 6.3 Synthèse du précurseur radicalaire **6.7**

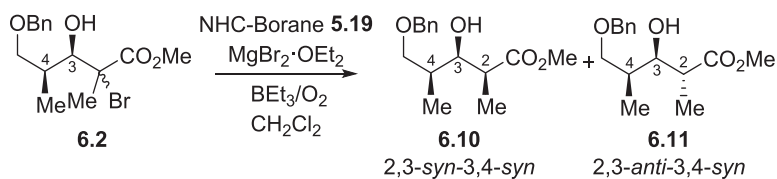


6.2.2.2 Réduction radicalaire des précurseurs **6.2**, **6.6**, **6.7** et **6.9** pour l'accès aux motifs **2,3-syn**

Précédemment, la mise au point de la réduction radicalaire permettant d'accéder au motif **2,3-syn** a été effectuée sur le substrat **3,4-anti** (**5.4**). Dans le but de diversifier les motifs polypropionate, la nouvelle méthode de réduction radicalaire utilisant les NHC-boranes a été réalisée sur différents substrats tels que le **3,4-syn** (**6.2**). Le Tableau 6.3 décrit les résultats

obtenus lorsque ce dernier a été soumis aux conditions développées précédemment. Après seulement 3 h de réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le produit désiré 2,3-*syn* (**6.10**) a été obtenu dans un bon rendement et une excellente sélectivité (entrée 1). Lorsque la température est augmentée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'excellente sélectivité ainsi que le bon rendement sont tous deux conservés (entrée 2 et 3). Grâce à ces résultats, nous pouvons déduire que la stéréochimie du centre stéréogène adjacent au radical des précurseurs **5.4** et **6.3** ne semble pas affecter le contrôle exercé par l'acide de Lewis lors de l'état de transition.

Tableau 6.3 Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du diastéréoisomère 2,3-*syn* : 3,4-*syn* **6.10**



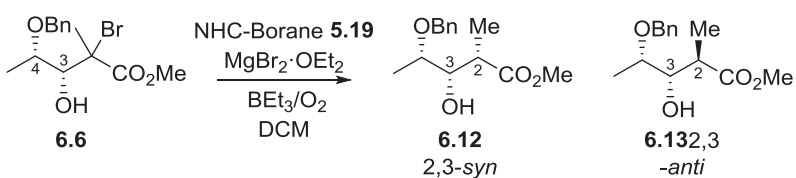
Entrée	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Ratio ^a	Rend. ^b
		6.10 : 6.11	(%)
1	-78	$>20 : 1$	75
2	-40	$>20 : 1$	81
3	-10	$17 : 1$	77

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ^1H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés.

Le Tableau 6.4 illustre les différents résultats obtenus lors de la réduction diastéréosélective du substrat **6.6** en présence de NHC-borane. Lorsque la réaction est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, de bons rendements et d'excellentes sélectivités ont été observés (entrée 1 et 2). En revanche, lorsque la réaction a été effectuée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, une diminution du ratio a été observée (entrée 3). Comparativement au substrat **6.2**, le composé **6.6** possède un groupement

OBn plus proche d'un carbone par rapport à l'hydroxyle libre en position C3. Cette particularité pourrait être à l'origine de la diminution de ratio lorsque la réaction est effectuée à plus haute température. En effet, ce site de chélation rapproché pourrait potentiellement compétitionner avec la complexation de l'acide de Lewis avec l'hydroxyle libre en C3 et l'ester.

Tableau 6.4 Réduction radicalaire du substrat **6.6** en vue de l'obtention du produit 2,3-*syn*

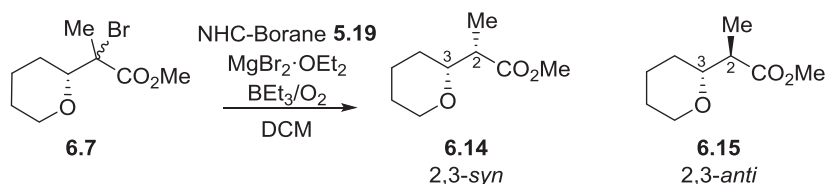


Entrée	Temp. (°C)	Ratio ^a	Rend. ^b
		6.12 : 6.13	(%)
1	-78	>20 : 1	79
2	-40	>20 : 1	67
3	-10	11 : 1	72

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés.

En ce qui concerne la réduction radicalaire du substrat cyclique **6.7**, de bons rendements ainsi que de bons ratios (12 : 1) en faveur du produit 2,3-*syn* (**6.14**) ont été observés aussi bien lorsque la réaction est effectuée à -78 °C qu'à -10 °C (Tableau 6.5, entrées 1 et 2).

Tableau 6.5 Réduction radicalaire du substrat **6.7** en vue de l'obtention du produit 2,3-*syn*



Entrée	Temp. (°C)	Ratio ^a	Rend. ^b
		6.14 : 6.15	(%)
1	-78	12 : 1	85
2	-10	12 : 1	85

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés.

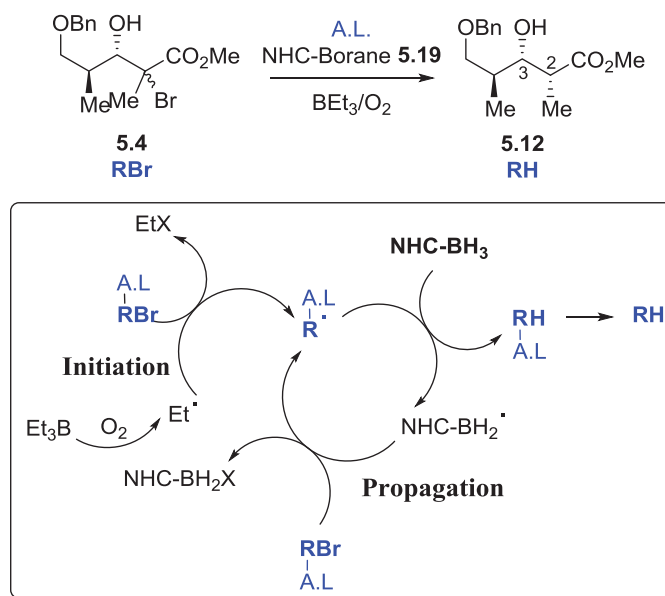
Dans chacun des cas présentés ci-dessus, l'utilisation d'un acide de Lewis approprié (MgBr₂·OEt₂) permet la formation majoritaire du produit 2,3-*syn*, corroborant ainsi la formation d'un chélate entre le groupe hydroxyle en C3 et le carbonyle de l'ester (Section 5.2.3, Schéma 5.4). Nous supposons que la stéréosélectivité de cette réaction peut être expliquée d'une manière similaire à la réduction effectuée avec Bu₃SnH.²⁰⁴ Toutefois, des études théoriques (DFT) seront effectuées à l'avenir pour démontrer ce point.

Après avoir vérifié l'efficacité de cette méthodologie, nous voulions savoir si cette réaction passait bel et bien par un mécanisme de type radicalaire. Une expérience contrôle en ajoutant une quantité catalytique d'un inhibiteur de radicaux (1,4-dinitrobenzène) a été effectuée. Seulement le produit de départ a été obtenu lors de cette expérience contrôle, ce qui a permis de confirmer que la réaction passait bien par un mécanisme de type radicalaire. Le Schéma 6.4 illustre le mécanisme proposé pour l'accès au motif 2,3-*syn* en présence d'un acide de Lewis.

L'étape d'initiation implique la réaction de l'oxygène avec la BEt₃ pour générer le radical éthyle (Et[•]).^{5f,248} L'abstraction de l'atome de brome du précurseur radicalaire complexé avec l'acide de Lewis (A.L-RBr) permet de générer le radical A.L-R[•]. Ce dernier réagit par la suite avec le NHC-BH₃ afin d'effectuer un transfert d'atome d'hydrogène pour former le produit

2,3-*syn* (**RH**) et un radical NHC-BH₂[•]. L'espèce NHC-BH₂[•] permet de propager la chaîne radicalaire en réagissant à son tour avec le complexe **A.L-RBr**. Le 1,4-dinitrobenzène est ajouté comme terminateur de chaîne avant le parachèvement de la réaction.

Schéma 6.4 Mécanisme réactionnel possible pour la formation du produit 2,3-*syn*



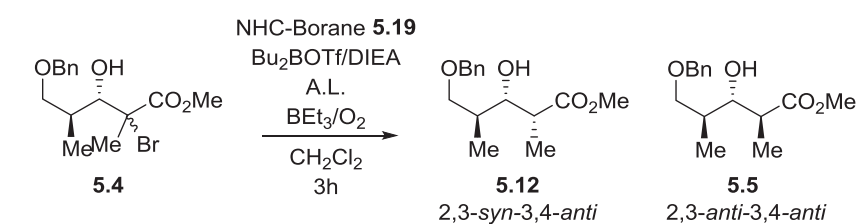
Pour la première fois, nous venons de démontrer que les NHC-boranes pouvaient réduire diastérosélectivement différents substrats avec de très hautes sélectivités en faveur du produit 2,3-*syn* lorsqu'un acide de Lewis bidentate est utilisé. En conséquence, nous nous sommes intéressés à la synthèse du motif 2,3-*anti* en présence de NHC-borane.

6.3 Transfert radicalaire diastérosélectif d'atome d'hydrogène pour l'accès au motif 2,3-*anti*

Étant donné que le motif *anti-anti* est reconnu comme étant le plus difficile d'accès, la réduction du bromure tertiaire **5.4** a été étudiée pour accéder à l'isomère 2,3-*anti*-3,4-*anti*

(Tableau 6.6, **5.5**). Dans le but de générer cette sélectivité *anti*, l'hydroxyle en position C3 doit être protégé pour empêcher la formation d'un chélate avec l'ester. Comme cela a été démontré précédemment, ceci peut être réalisé en installant un borinate en position C3 comme groupe protecteur temporaire.^{203,211}

Tableau 6.6 Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène pour la synthèse du motif 2,3-*anti* : 3,4-*anti* **5.12**



Entrée	A.L.	Temp. (°C)	Ratio ^a 5.12 : 5.5	Rend. ^b (%)
1	-	-78	1 : 8	30 ^c
2	-	-40	1 : 8	33 ^c
3	-	0	1 : 4	30 ^c
4	BF ₃ ·OEt ₂	-78	-	- ^d
5	MAD	-78	1 : 8	30 ^c
6	MgBr ₂ ·OEt ₂	-78	1 : 1	71

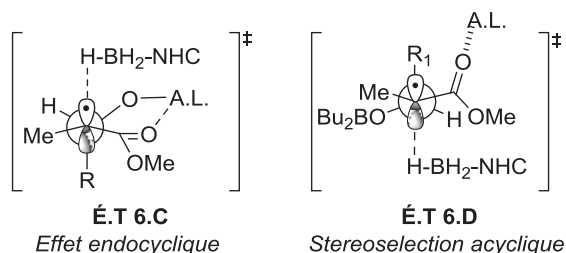
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Environ 60% de produit de départ récupéré après 24 h. ^d Produit de départ observé. ^e Méthylaluminium bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde).

Le borinate en C3 est préparé *in situ* par réaction du β -hydroxy ester avec le triflate de dibutylbore (Bu₂BOTf) et la diisopropylamine (DIEA). L'addition de NHC-borane (**5.19**) et de BEt₃ à -78 °C a donné un mélange 8 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* désiré (**5.5**) dans un rendement de 30% (Tableau 6.6, entrée 1). Le faible rendement a été associé à une pauvre réactivité du substrat de départ (**5.4**) avec le NHC-borane. En effet, près de 60% de produit de

départ a été récupéré après 24 h de réaction. L'augmentation de la température réactionnelle n'a pas permis de convertir plus de produits de départ, et ce, même si plus de réactifs étaient ajoutés (entrée 2 et 3). Dans le but d'abaisser l'énergie de la SOMO afin d'augmenter la réactivité du substrat de départ, différents acides de Lewis monodentate ont été investigués (entrée 4 et 5). L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence du borinate n'a pas permis de former le produit désiré, car seulement le produit de départ a été observé. Il est probable que le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ait réagi avec le NHC-borane pour former du NHC- BF_3 .²⁴⁹

En ce qui concerne l'acide de Lewis monodentate encombré méthylaluminium bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde) (MAD), ce dernier n'a permis la formation que d'une faible quantité du produit désiré 2,3-*anti* (entrée 5). Par la suite, nous avons entrepris l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$) en espérant pouvoir activer sélectivement l'ester. Dans ces conditions, la réaction est allée à complétion et un rendement de 71% a été obtenu (entrée 6). Le ratio de 1 : 1 obtenu implique sans doute une compétition entre les états de transitions (Figure 6.5, É.T **6.C** vs É.T **6.D**) menant aux isomères *syn* et *anti*. L'É.T **6.C** résulte probablement du clivage du borinate en C3 afin de permettre une complexation bidentate entre l'hydroxyle en C3 et l'ester.

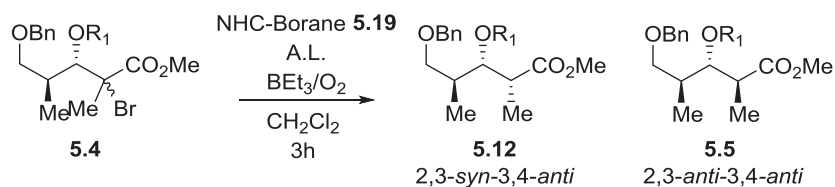
Figure 6.5 États de transition compétitionnant probablement lors de l'utilisation d'un borinate avec un acide de Lewis bidentate



D'autre part, l'É.T **6.D** pourrait expliquer la formation du produit 2,3-*anti*. Nous avons émis l'hypothèse que l'énergie de la SOMO doit être abaissée en activant le carbonyle afin de pouvoir réagir efficacement avec un NHC-borane à basse température. Afin de prévenir la déprotection rapide du borinate en présence d'un acide de Lewis, un groupement protecteur silylé a été introduit sur l'hydroxyle en C3. L'objectif est de permettre un état de transition de type *stéréosélection acyclique* en activant sélectivement le carbonyle de l'ester avec l'utilisation d'un acide de Lewis (Tableau 6.7). Les premières recherches ont été effectuées en introduisant un groupement protecteur de type TBS sur l'hydroxyle en position C3. Lorsque la réaction de réduction radicalaire est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les acides de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ n'ont pas permis de former le produit 2,3-*anti* (entrées 1 et 2). En revanche, lorsque la réaction est effectuée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, la formation du produit **5.5** est observée dans un rendement de 48% et un ratio de 5 : 1 en faveur du diastéréoisomère 2,3-*anti* (entrée 3). L'encombrement stérique dû au groupement TBS étant probablement à l'origine du manque de réactivité et de sélectivité, des groupements protecteurs moins volumineux ont par la suite été étudiés.

Lorsque l'hydroxyle en position C3 est protégé par un groupement TES, de bonnes sélectivités ainsi que de bons rendements ont été observés aussi bien à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ qu'à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrées 4 et 5). La diminution de l'encombrement stérique du groupement protecteur en C3 a conduit à une augmentation de la sélectivité et du rendement. De ce fait, nous avons voulu étudier l'impact que pourrait avoir un groupement TMS. Expérimentalement, la réduction radicalaire de ce dernier n'a malheureusement pas formé le produit désiré, seulement du produit de départ ainsi que des produits de dégradations ont été observés (entrée 6).

Tableau 6.7 Étude de la réduction radicalaire en présence d'un groupement protecteur silylé



Entrée	R ₁	A.L.	Temp. (°C)	Ratio ^a 5.12 : 5.5	Rend. ^b (%)
1	TBS	BF ₃ ·OEt ₂	-78	-	- ^c
2	TBS	MgBr ₂ ·OEt ₂	-78	-	- ^c
3	TBS	MgBr ₂ ·OEt ₂	0	1 : 5	48
4	TES	MgBr ₂ ·OEt ₂	-78	1 : 10	67
5	TES	MgBr ₂ ·OEt ₂	-40	1 : 10	72
6	TMS	MgBr ₂ ·OEt ₂	-78	-	N.D. ^d

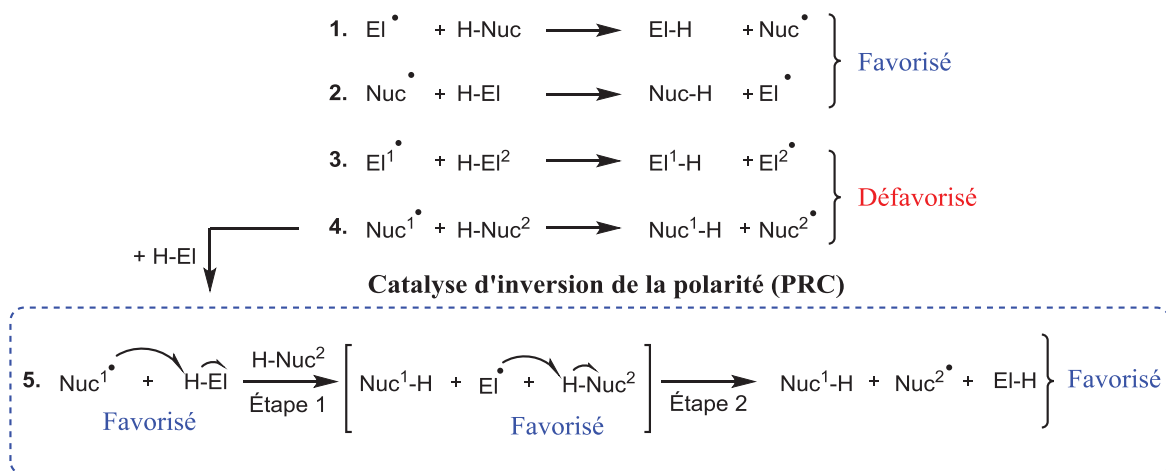
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Produit de départ récupéré. ^d N.D.= non déterminé

Précédemment, différents précurseurs ont été réduits efficacement en présence de NHC-borane et d'un acide de Lewis pour l'accès au motif 2,3-*syn* (Section 6.2.1). De façon générale, l'utilisation d'acide de Lewis apporte un double avantage. Il permet d'accélérer considérablement la réactivité du radical avec le NHC-Borane, en plus d'augmenter la sélectivité

de la réaction. Cependant, pour l'obtention du motif 2,3-*anti*, un ratio maximal de 10 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* a été obtenu. Nous avons observé un grand manque de réactivité pour l'accès au motif 2,3-*anti*, et ce, même en présence d'acide de Lewis.

En se basant sur les travaux de Brian P. Roberts,^{241a} Curran *et al.* ont rapporté que les réductions radicalaires improductives d'halogénures d'alkyle et d'aryle avec des NHC-boranes pouvaient être surmontées par l'addition d'un thiol.²²⁶ Dans le but d'augmenter les rendements ainsi que la diastéréosélectivité de la réduction des halogénures à l'aide de NHC-boranes pour l'accès au motif 2,3-*anti*, nous avons examiné l'utilisation de la catalyse d'inversion de polarité (Section 5.4.4.1).

Schéma 6.5 Principe de la PRC grâce aux transferts radicalaires favorisés et défavorisés^{241a}



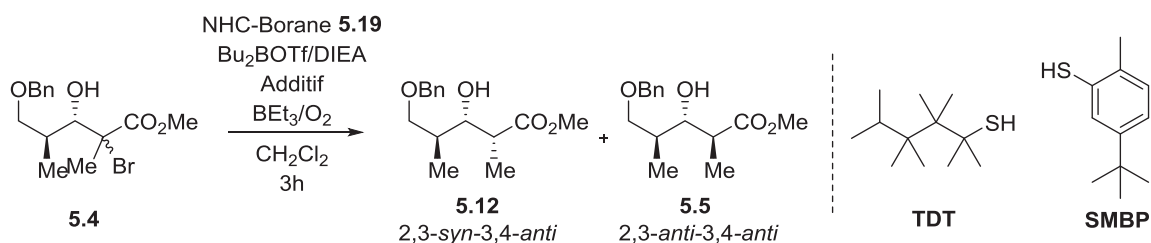
Ce concept se base sur le fait que les vitesses et les sélectivités des réactions de transfert d'hydrogène dans les réactions radicalaires dépendent des effets polaires entre le réactif et le substrat lors de l'état de transition (Schéma 6.5).^{241a} Ainsi, une espèce électrophile telle qu'un

radical El^{\bullet} extrait un atome d'hydrogène beaucoup plus facilement d'une liaison C-H riche en électrons (Éq. 1, H-Nuc) que d'une liaison C-H pauvre en électron (Eq 3, H-El²). Il en va de même pour l'espèce nucléophile Nuc^{\bullet} qui réagira beaucoup plus rapidement avec H-El (Éq. 2) qu'avec un autre nucléophile tel que H-Nuc² (Éq. 4). Le principe de la catalyse d'inversion de polarité (PRC, *polarity reversal catalysis*) est d'ajouter un 3^e réactif permettant de remplacer une étape d'abstraction d'hydrogène qui est lente en raison d'effets polaires défavorables (Éq. 3 et 4), par un processus en deux étapes dans lequel les radicaux et les substrats sont favorablement polarisés (Éq. 5). Dans l'équation 5 du Schéma 6.5, l'ajout d'un réactif tel que H-El va permettre de transférer efficacement un proton au radical $Nuc^{1\bullet}$ (Étape 1). Par la suite, le radical El^{\bullet} va permettre de régénérer l'espèce H-El en réagissant avec $Nuc^{2\bullet}$ (Étape 2) et ainsi rendre la réaction favorisée.^{241a}

Dans le but de compenser le manque de réactivité du précurseur **5.4** avec les NHC-boranes (Tableau 6.7, entrée 1), l'utilisation du principe de catalyse d'inversion de polarité grâce à l'ajout d'un thiol a été investiguée. L'étude a débuté avec l'utilisation du TDT (*tert*-dodecanethiol), utilisé précédemment par Curran lors de la réduction d'halogénures d'alkyles.²²⁶ Lorsque la réaction est effectuée à 0 °C, le produit de départ a été complètement consommé après 3 h de réaction et un ratio de 10 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* a été obtenu (entrée 2). Pour des raisons de praticabilité, le TDT étant fortement mal odorant a été remplacé par un analogue commercial sans odeur, le SMBP (Méthyl-5-*tert*-butylthiophénol). Ce dernier permet d'être manipulé sans contrainte et d'améliorer à la fois le rendement et la sélectivité en faveur du produit 2,3-*anti* (entrée 3). Le transfert radicalaire a par la suite été effectué à -78 °C, où un excellent ratio (1 : >20) en faveur du produit 2,3-*anti* a été obtenu avec un bon rendement (entrée

4). À $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ la réaction fonctionne tout aussi bien, autant en termes de rendement que de sélectivité (entrée 5). Toutefois, lorsque la réaction est effectuée avec une quantité catalytique de SMBP, un manque de réactivité du substrat de départ est alors observé (entrée 6). L'optimisation de cette réaction a conduit à l'utilisation de 1.3 équiv. de NHC-borane et 0.8 équiv. de SMBP à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tableau 6.8 Transfert diastéréosélectif d'atome d'hydrogène en présence d'un thiol (Catalyse d'inversion de polarité)



Entrée	Additif (équiv.)	Temp. (°C)	Ratio ^a 5.12 : 5.5	Rend. ^b (%)
1	-	0	1 : 4	30 ^c
2	TDT ^d (1.0)	0	1 : 10	62
3	SMBP ^e (1.0)	0	1 : 15	85
4	SMBP ^e (0.8)	-78	1 : >20	75
5	SMBP ^e (0.8)	-40	1 : >20	70
6	SMBP ^e (0.2)	-78	1 : 12	50 ^c

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Produit de départ récupéré partiellement.

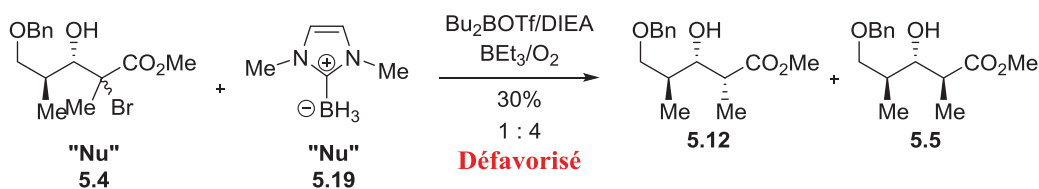
^d TDT = *tert*-dodecanethiol. ^e SMDP = Methyl-5-*tert*-butylthiophenol.

Le Schéma 6.6 illustre le principe de catalyse d'inversion de polarité avec le substrat **5.4** et le NHC-borane **5.19**.^{241a} Selon notre hypothèse, le précurseur radicalaire **5.4** devrait démontrer un caractère plutôt nucléophile à l'état de transition (« Nu »). D'autre part, le NHC-borane **5.19** possède également un caractère nucléophile à l'état de transition (« Nu »).

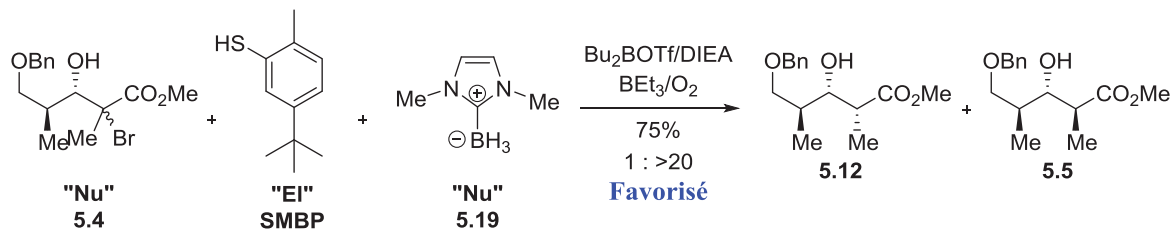
Ces effets polaires défavorables conduisent à une grande énergie d'activation lors du transfert d'hydrogène (Schéma 6.6, **A.**). Expérimentalement, nous avons pu confirmer cette hypothèse étant donné que la majorité du produit de départ a été récupéré lorsqu'aucun additif n'était ajouté (Tableau 6.8, entrée 1). Le réactif SMBP devrait quant à lui posséder un caractère plutôt électrophile à l'état de transition (« EI »).²²⁶ Cette particularité lui permet de transférer favorablement un atome d'hydrogène au précurseur **5.4** étant donné que les effets polaires sont cette fois-ci favorables (Schéma 6.6, **B.**). Par la suite, le NHC-borane transfère à son tour un atome d'hydrogène au SMBP, car ils ont tous deux des effets polaires favorables. Par conséquent, la vitesse globale d'une réaction va être plus rapide avec deux étapes comportant des énergies d'activation basses (**B.**), plutôt qu'une seule étape possédant une énergie d'activation beaucoup plus élevée (**A.**).

Schéma 6.6 Illustration de la PRC avec le substrat **5.4** et le NHC-borane **5.19**

A.



B.

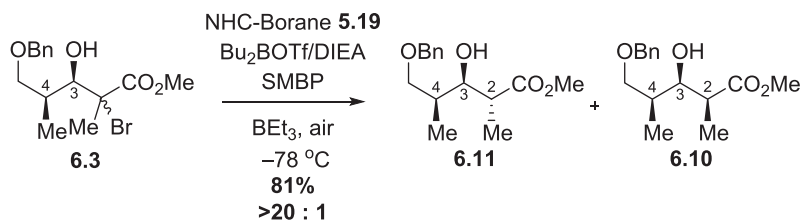


"Nu" = Caractère plutôt nucléophile à l'état de transition

"EI" = Caractère plutôt électrophile à l'état de transition

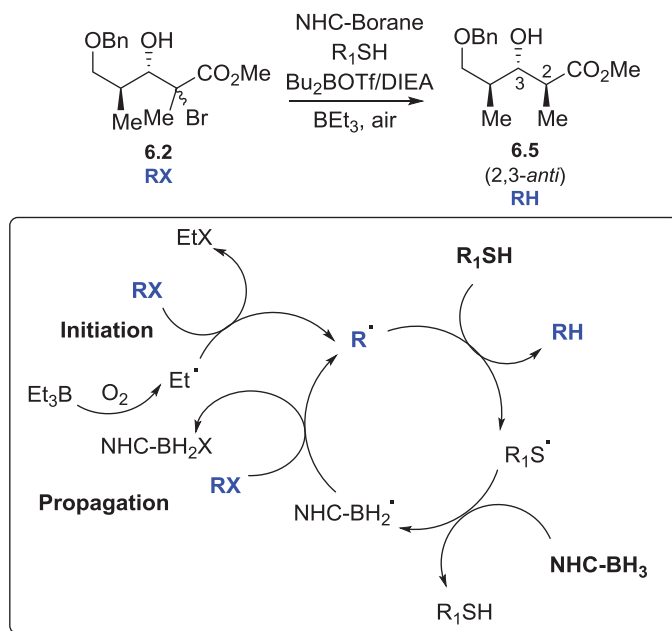
L'utilisation de NHC-borane associé à la PRC nous a permis de développer un protocole sans étain pour accéder à l'une des unités polypropionate les plus difficiles à synthétiser (2,3-*anti*-3,4-*anti*). La méthodologie a par la suite été appliquée à la synthèse de l'unité polypropionate (2,3-*anti*-3,4-*syn*). Les conditions optimisées décrites ci-dessus ont été appliquées à la réduction du précurseur **6.3** (Schéma 6.7). Lorsque la réaction est effectuée à –78 °C, le produit **6.11** a été obtenu dans un rendement de 81% et une excellente sélectivité.

Schéma 6.7 Synthèse de l'unité polypropionate 2,3-*anti*-3,4-*syn*

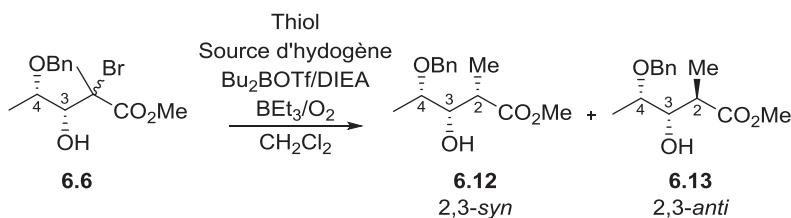


Le mécanisme possible menant au diastéréoisomère 2,3-*anti* (**5.5**) est illustré dans le Schéma 6.8. La première étape d'initiation impliquant la triéthylborane, l'air et le précurseur radicalaire **RX** se déroule comme décrit précédemment dans le Schéma 6.4 pour générer le radical **R•**. Par la suite, le transfert d'un atome d'hydrogène à **R•** s'effectue grâce au thiol (**R₁SH**) qui possède une meilleure affinité que le **NHC-BH₃** afin de générer le produit désiré (**RH**). Le radical thiyle **R₁S•** formé réagit rapidement avec le **NHC-BH₃** pour générer **R₁SH** et **NHC-BH₂•**, ce dernier permet par la suite de propager la chaîne radicalaire.

Schéma 6.8 Mécanisme réactionnel possible pour la formation du produit 2,3-*anti*



La méthodologie a par la suite été appliquée à la réduction radicalaire du précurseur **6.6** dans le but d'obtenir le diastéréoisomère 2,3-*anti* (Tableau 6.9). Les conditions développées précédemment n'ont pas permis de générer une sélectivité importante en faveur du produit 2,3-*anti* (entrées 1 et 2). Surpris par cette perte de sélectivité par rapport à Bu₃SnH qui permet de fournir d'excellentes sélectivités (entrée 6); nous avons initialement émis l'hypothèse que l'encombrement stérique du NHC-borane ou du thiol ne permettait pas d'apporter suffisamment de discrimination faciale lors de l'état de transition. De ce fait, un NHC-borane plus encombré (Figure 6.6, **5.16**) a alors été essayé.

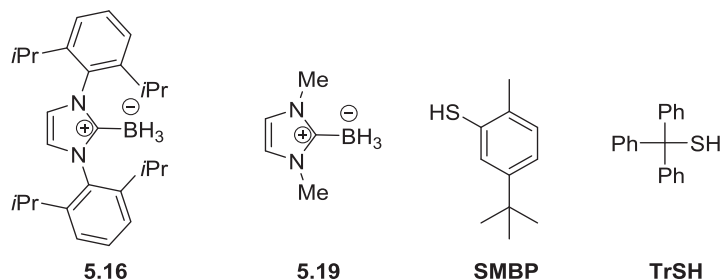
Tableau 6.9 Réduction radicalaire du substrat **6.6** en vue de l'obtention du produit 2,3-*anti*

Entrée	Source d'hydrogène	Thiol	Temp. (°C)	Ratio ^a 6.12 : 6.13	Rend. ^b (%)
1	5.19	SMBP	-78	1 : 3	50
2	5.19	SMBP	-10	1 : 3	70
3	5.16	SMBP	-78	-	- ^c
4	5.16	SMBP	-10	1 : 3	70
5	5.19	TrSH	-78	1 : 2	56
6	Bu₃SnH	-	-78	1 : >20	65

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Produit de départ observé, car le NHC-borane **5.4** n'est pas soluble dans le CH₂Cl₂ à -78 °C.

Lorsque la réaction est effectuée à -78 °C, le NHC-borane (**5.16**) a montré une très faible solubilité dans le CH₂Cl₂. Toutefois, lorsque la réaction est effectuée à -10 °C, la solubilité s'est vu nettement améliorée. Malgré cela, aucune amélioration au niveau de la sélectivité n'a pu être observée (entrée 3 et 4). Par la suite, l'encombrement stérique du thiol transférant l'atome d'hydrogène au précurseur radicalaire a été mis en cause. De ce fait, un thiol plus encombré (Figure 6.6, TrSH) a alors été utilisé, mais encore une fois le ratio ne s'est pas vu être amélioré (entrée 5). La réduction radicalaire du substrat **6.6** pour accéder sélectivement au produit 2,3-*anti* en présence de NHC-borane n'a pas été élucidée. Dans le futur, des calculs par DFT des états de transition avec l'utilisation d'un NHC-borane et d'un thiol pourraient potentiellement donner une explication concernant cette perte de ratio.

Figure 6.6 Structure des NHC-boranes et des thiols utilisés lors de la catalyse d'inversion de polarité



Le Tableau 6.10 résume la stratégie développée en utilisant les NHC-boranes pour la synthèse des quatre différents motifs propionates. Il est intéressant de souligner que ces réactions ont également bien fonctionné en utilisant d'autres thiols, tels que le *tert*-dodécylmercaptan ainsi que différents NHC-boranes, comme le réactif **5.4**, attestant la nature générale de notre découverte.

Tableau 6.10 Récapitulatif du transfert d'hydrogène utilisant les NHC-boranes permettant l'accès aux quatre unités polypropionate stéréotriades

Entrée	Additif	Solvant	Ratio ^a	Rend. ^b (%)	
<p>5.4 → 5.12 + 5.5</p>	1	MgBr ₂ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	>20 : 1	81
<p>6.2 → 6.10 + 6.11</p>	2	DIEA/Bu ₂ BOTf/SMBP	toluène	1 : >20	75
<p>6.2 → 6.10 + 6.11</p>	3	MgBr ₂ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	>20 : 1	75
<p>6.2 → 6.10 + 6.11</p>	4	DIEA/Bu ₂ BOTf/SMBP	toluène	1 : >20	81

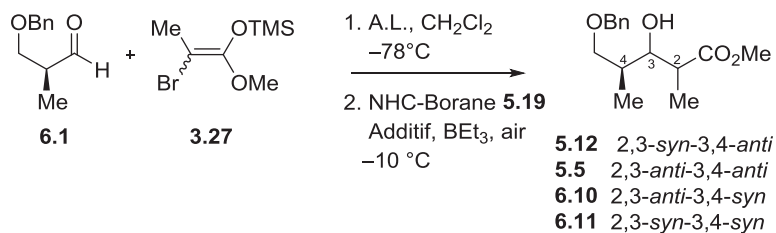
^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés.

6.4 Séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire

La séquence permettant l'accès aux différentes unités polypropionate s'effectue après une réaction d'aldolisation de Mukaiyama suivi d'une réduction radicalaire. L'objectif était de rendre la séquence réactionnelle plus facile d'utilisation en supprimer l'usage d'hydrure d'étain, mais également en réduisant la longueur de cette séquence. Nous avons précédemment vu que les NHC-boranes pouvaient remplacer Bu_3SnH en générant les quatre unités polypropionate stéréotriades avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités. Dans un but de raccourcir la séquence réactionnelle générant les unités polypropionate, nous nous sommes intéressés à réaliser les deux réactions dans une séquence tandem afin de générer directement les unités polypropionate à partir d'un même aldéhyde benzylé *alpha* chiral (**6.1**).

Nous avons commencé par réaliser cette séquence réactionnelle avec l'utilisation d'un acide bidentate ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$) qui permet de catalyser l'aldolisation et Mukaiyama ainsi que la réduction radicalaire en un seul pot (Tableau 6.11). En premier lieu, l'aldéhyde de départ (**6.1**) a été utilisé brut (après l'oxydation de Swern) étant donné que ce dernier était pur par analyse RMN ^1H . L'aldolisation de Mukaiyama a été effectuée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, après 3 h de réaction, l'aldéhyde était toujours présent en grande quantité. C'est pourquoi plus d'énolate (**3.27**) et plus d'acide de Lewis ont été ajoutés. Après 3 h, seulement une faible quantité d'aldéhyde supplémentaire avait été convertie (entrée 1). L'utilisation d'un aldéhyde brut a initialement été remise en cause, de ce fait, ce dernier a été purifié sur silice afin d'éliminer les produits secondaires issus de l'oxydation de Swern. Cet aldéhyde pur (**6.1**) a par la suite été soumis aux mêmes conditions.

Tableau 6.11 Séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire



Entrée	A.L.	Additif	Ratio ^a	Rend ^b
			5.12 : 5.5 : 6.10 : 6.11	(%)
1	MgBr ₂ ·OEt ₂	-	-	N.D ^c
2	MgBr ₂ ·OEt ₂	-	20 : 1 : 0 : 0	56 ^d
3	Et ₂ BOTf	SMBP (0.8)	-	N.D ^d
4	Bu ₂ BOTf	SMBP (0.8)	-	N.D ^d

^a Ratio des produits déterminé selon l'analyse ¹H RMN du mélange réactionnel brut. ^b Rendement des produits isolés. ^c Aldéhyde utilisé brut. ^d Aldéhyde utilisé pur.

Nous avons pu observer une complète consommation de ce dernier après seulement 3 h de réaction. Par la suite, le réactif NHC-borane (**5.19**) est ajouté suivi de la BEt₃. Après 4 h de réaction, le composé **5.12** a été obtenu dans un rendement de 56% avec une excellente sélectivité aussi bien pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama que pour le transfert d'hydrure (entrée 2).

Ensuite, nous voulions accéder au produit *anti-anti* (**5.5**) grâce à une séquence tandem. L'acide de Lewis Et₂BOTf a alors été investigué afin de catalyser l'aldolisation de Mukaiyama et former par la suite un borinate *in situ* sur l'hydroxyle en C3 en vue d'effectuer une réduction radicalaire médiée par un NHC-borane et un thiol (SMBP, catalyse d'inversion de polarité). Lors de la réaction d'aldolisation, l'aldéhyde de départ a été consommé après seulement 1 h. La réduction radicalaire n'a cependant pas permis de former le produit désiré. En effet, seulement des produits de dégradation ont été observés (entrée 3). La raison de cette dégradation n'a pas

été identifiée, il est cependant possible que l'acide de Lewis Et_2BOTf en soit responsable. De ce fait, un acide de Lewis moins puissant et plus encombré tel que le Bu_2BOTf a été étudié. Le Bu_2BOTf possède l'avantage d'être commercialement disponible. Cependant, il possède une réactivité inférieure à l' Et_2BOTf , ce qui a pour conséquence d'allonger le temps de réaction de l'aldolisation de mukaiyama. Le problème majeur de cette réaction intervient lors de la réduction radicalaire. Après 3 h de réduction radicalaire, l'analyse ^1H RMN du brut réactionnel a montré la disparition du produit d'aldolisation, mais le produit désiré n'a pas été formé. De plus, la disparition des protons aromatiques laisse suggérer une dégradation de la molécule lors de la réduction radicalaire (entrée 4). L'accès aux produits **6.10** et **6.11** dans une séquence tandem impliquant l'utilisation de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ n'a pas été investiguée étant donné que ce dernier réagit avec les NHC-boranes et empêche ainsi la réduction radicalaire d'être effectuée.

Ces analyses préliminaires de réaction en tandem n'ont pas permis de fournir tous les diastéréoisomères désirés. D'autres conditions devront être développées afin d'accéder sélectivement aux autres motifs en séquence tandem. En revanche, une méthode efficace sans étain a été développée afin d'accéder au produit 2,3-*syn*-3,4-*anti* en créant deux centres stéréogéniques en un seul pot avec un bon rendement et une excellente sélectivité.

6.5 Conclusion et perspectives

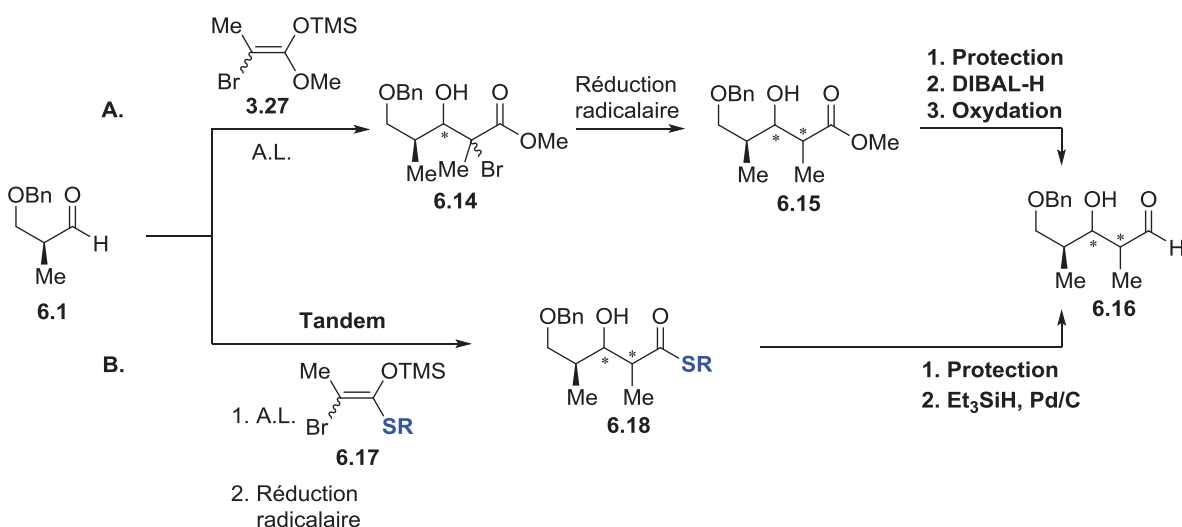
La méthodologie développée au cours de cette seconde partie de thèse est la première application des NHC-boranes pour effectuer un transfert d'hydrogène radicalaire diastéréosélectif. Nous avons appliqué celle-ci pour la synthèse d'unités polypropionate où nous

avons démontré que l'utilisation d'acide de Lewis doux pouvait étendre la portée des NHC-boranes dans des réactions de transfert radicalaire d'hydrogène. Cette méthodologie permet de fournir d'excellentes sélectivités pour le motif 2,3-*syn*. La réduction radicalaire diastéréosélective conduisant à l'isomère 2,3-*anti* peut être obtenue en combinant l'efficacité des NHC-boranes comme propagateur de chaîne avec celle des dérivés de thiol pour effectuer un transfert d'hydrogène efficace (catalyse d'inversion de polarité). Grâce aux conditions développées, nous avons illustré la versatilité de notre méthodologie afin de synthétiser les quatre unités polypropionate stéréotriades possibles en utilisant des réactions radicalaires. Il s'agit également de la première réaction radicalaire combinant un acide de Lewis et un NHC-borane afin d'augmenter sa réactivité. Ce travail fournit une nouvelle stratégie de synthèse pour les réactions radicalaires stéréosélectives sans l'utilisation de réactifs à base d'étain. Nous supposons que la stéréosélectivité de cette réaction peut être expliquée d'une manière similaire à la réduction effectuée avec Bu₃SnH (Section 5.2.1 et 5.2.3). Toutefois, des études théoriques (DFT) seront effectuées à l'avenir pour démontrer ce point. Les travaux décrits dans ce chapitre ont abouti à la publication d'un article scientifique dans *The Journal of Organic Chemistry*.⁷

Notre méthodologie permet de construire plusieurs fragments polypropionate avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités. Le problème de l'utilisation de l'hydrure d'étain ayant été résolu, d'autres améliorations pourront toutefois être adressées dans le futur. Par exemple, la longueur de la séquence d'itération nécessite un total de cinq réactions (aldol, réduction radicalaire, protection, réduction et oxydation) (Schéma 6.9, **A.**). Cette séquence pourrait être réduite à un total de trois réactions en mettant au point une séquence tandem (aldol – réduction radicalaire, **B.**) en utilisant un énolate thioester (**6.17**). Pour que cette itération soit

efficace, il faudrait premièrement vérifier que les précurseurs halogénés possédant un thioester en *alpha* réagissent de façon similaire aux précurseurs halogénés **6.14**. Ensuite, il serait intéressant de mettre au point une séquence tandem permettant de sauver une étape afin de générer le composé **6.18** en un seul pot. Par la suite, la transformation du thioester **6.18** en aldéhyde **6.16** pourrait s'effectuer en seulement deux étapes contre trois étapes pour le composé **6.15**. Cette séquence permettrait de synthétiser deux centres stéréogéniques en un seul pot, et chaque réaction tandem serait séparée de seulement deux étapes.

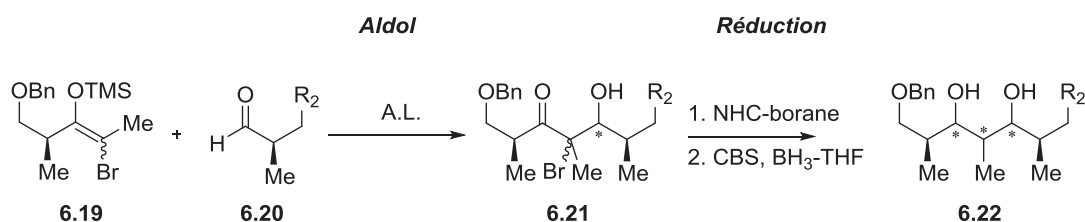
Schéma 6.9 Approche visant à réduire la longueur de la séquence d'itération



D'autre part, la méthodologie développée par notre laboratoire se base sur une approche linéaire afin de synthétiser les unités polypropionate. Par conséquent, il serait intéressant de développer une stratégie convergente de façon à rendre la méthodologie plus versatile (Schéma 6.10). Une réaction d'aldolisation de Mukaiyama entre l'énolate **6.19** et l'aldéhyde **6.20** permettrait de synthétiser le précurseur radicalaire **6.21**. Par la suite, il serait intéressant d'étudier la réduction radicalaire de cette cétone *alpha* halogénée (**6.21**). Les NHC-boranes ont

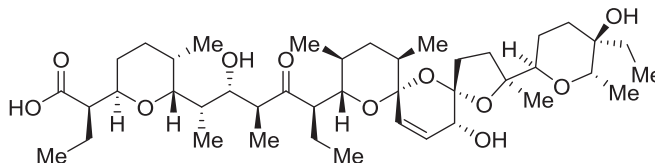
déjà été utilisés pour réduire des halogènes en *alpha* de cétones (sans création de centres stéréogéniques).^{240,250} Par conséquent, l'étude des NHC-boranes en tant que réducteurs diastéréosélectifs d'halogènes en *alpha* de cétones pourrait ouvrir une nouvelle application des NHC-boranes en chimie radicalaire stéréosélective.

Schéma 6.10 Approche convergente, réduction en *alpha* d'une cétone



Dans une perspective plus large, après avoir étudié le potentiel des NHC-boranes, il serait intéressant d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale d'une molécule biologiquement active telle que la salinomycine (Figure 6.7). En effet, de récentes études ont permis de montrer que la salinomycine pouvait tuer à la fois les cellules souches de cancer et les cellules cancéreuses résistantes aux thérapies actuelles.²⁵¹ C'est pourquoi le développement d'une synthèse efficace de la salinomycine ou d'ionophores simplifiés pourrait mener au développement d'un nouveau médicament anticancéreux.

Figure 6.7 Structure de la Salinomycine



Références

1. Pili, B.; Bourgaux, C.; Amenitsch, H.; Keller, G.; Lepêtre-Mouelhi, S.; Desmaële, D.; Couvreur, P.; Ollivon, M. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2010**, *1798*, 1522.
2. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2013**, *12*, 447.
3. Tambutet, G.; Becerril-Jimenez, F.; Dostie, S.; Simard, R.; Prevost, M.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5698.
4. a) Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prevost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 64; b) Brazeau, J.-F.; Guilbault, A.-A.; Kochuparampil, J.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 36.
5. a) Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 299; b) Luft, J. A. R.; Winkler, T.; Kessabi, F. M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8175; c) Reginato, G.; Catalani, M. P.; Pezzati, B.; Di Fabio, R.; Bernardelli, A.; Curcuruto, O.; Moro, E.; Pozzan, A.; Mordini, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 398; d) Peterson, P. W.; Shevchenko, N.; Breiner, B.; Manoharan, M.; Lufti, F.; Delaune, J.; Kingsley, M.; Kovnir, K.; Alabugin, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15617; e) Harris, T.; Gomes, G. d. P.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6007; f) Curran, D. P.; McFadden, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7741; g) Coussanes, G.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 878.
6. a) Ueng, S. H.; Solovyev, A.; Yuan, X.; Geib, S. J.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M.; Newcomb, M.; Walton, J. C.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11256; b) Curran, D. P.; Solovyev, A.; Makhlof Brahmi, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacote, E. *Angew Chem Int Ed Engl* **2011**, *50*, 10294.
7. Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11427.
8. Butterworth, P. J. *Cell Biochem. Funct.* **2005**, *23*, 293.
9. Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 370.
10. a) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799; b) Bijvoet, J. M. *Nature* **1954**, *173*, 888.
11. Marquez, V. E.; Lim, M.-I. *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1.
12. Avery, O. T.; MacLeod, C. M.; McCarty, M. *J. Exp. Med.* **1944**, *79*, 137.
13. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737.
14. Galmarini, C. M.; Jordheim, L.; Dumontet, C. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2003**, *3*, 717.

15. a) Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. *Lancet Oncol.* **2002**, *3*, 415; b) Secrist, J. A. *Nucleic Acids Symposium Series* **2005**, *49*, 15; c) Galmarini, C. M.; Popowycz, F.; Joseph, B. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1072.
16. a) Herdewijn, P. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 235; b) Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 39.
17. Bray, F.; Ren, J.-S.; Masuyer, E.; Ferlay, J. *Int. J. Cancer* **2013**, *132*, 1133.
18. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2015
19. Yokota, J. *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 497.
20. Longley, D. B.; Harkin, D. P.; Johnston, P. G. *Nat. Rev. Cancer.* **2003**, *3*, 330.
21. Cascinu, S.; Silva, R. R.; Barni, S.; Labianca, R.; Frontini, L.; Piazza, E.; Pancera, G.; Giordani, P.; Giuliadori, L.; Pessi, M. A.; Fusco, V.; Luporini, G.; Cellerino, R.; Catalano, G. *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 1595.
22. Nakamura, J.; Horimoto, T.; Hirayama, R.; Mukai, T.; Nakashima, M.; Sasaki, H.; Nishida, K. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 1761.
23. a) Malet-Martino, M.; Martino, R. *The Oncologist* **2002**, *7*, 288; b) Tsume, Y.; Hilfinger, J. M.; Amidon, G. L. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 717.
24. Rider, B. J. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Elsevier: New York, 2007, p 1.
25. a) Gurion, R.; Vidal, L.; Gafter-Gvili, A.; Belnik, Y.; Yeshurun, M.; Raanani, P.; Shpilberg, O. *Haematologica* **2010**, *95*, 303; b) Stresemann, C.; Lyko, F. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 8.
26. Bergman, A. M.; Kuiper, C. M.; Myhren, F.; Sandvold, M. L.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2004**, *23*, 1523.
27. a) Miwa, M.; Ura, M.; Nishida, M.; Sawada, N.; Ishikawa, T.; Mori, K.; Shimma, N.; Umeda, I.; Ishitsuka, H. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1274; b) Schüller, J.; Cassidy, J.; Dumont, E.; Roos, B.; Durston, S.; Banken, L.; Utoh, M.; Mori, K.; Weidekamm, E.; Reigner, B. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *45*, 291.
28. Chu E., DeVita V. T., Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual, Jones & Bartlett, 2007
29. Bilimoria, K. Y.; Bentrem, D. J.; Ko, C. Y.; Ritchey, J.; Stewart, A. K.; Winchester, D. P.; Talamonti, M. S. *Cancer* **2007**, *110*, 738.

30. Mackey, J. R.; Mani, R. S.; Selner, M.; Mowles, D.; Young, J. D.; Belt, J. A.; Crawford, C. R.; Cass, C. E. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4349.
31. Van Rompay, A. R.; Johansson, M.; Karlsson, A. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 562.
32. a) Wang, J.; Lohman, G. J. S.; Stubbe, J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 14324; b) Minami, K.; Shinsato, Y.; Yamamoto, M.; Takahashi, H.; Zhang, S.; Nishizawa, Y.; Tabata, S.; Ikeda, R.; Kawahara, K.; Tsujikawa, K.; Chijiwa, K.; Yamada, K.; Akiyama, S.-i.; Pérez-Torras, S.; Pastor-Anglada, M.; Furukawa, T.; Yasuo, T. *J. Pharmacol. Sci.* **2015**, *127*, 319; c) Aye, Y.; Li, M.; Long, M. J. C.; Weiss, R. S. *Oncogene* **2015**, *34*, 2011.
33. Elledge, S. J.; Zhou, Z.; Allen, J. B. *Trends Biochem. Sci* **1992**, *17*, 119.
34. Kolberg, M.; Strand, K. R.; Graff, P.; Kristoffer Andersson, K. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **2004**, *1699*, 1.
35. Heinemann, V.; Xu, Y. Z.; Chubb, S.; Sen, A.; Plunkett, W.; Hertel, L. W.; Grindey, G. B.; Heinemann, V. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 533.
36. Gandhi, V.; Legha, J.; Chen, F.; Hertel, L. W.; Plunkett, W. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4453.
37. Huang, P.; Chubb, S.; Plunkett, W. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 6110.
38. a) Habiro, A.; Tanno, S.; Koizumi, K.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Osanai, M.; Mizukami, Y.; Okumura, T.; Kohgo, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *316*, 71; b) Koizumi, K.; Tanno, S.; Nakano, Y.; Habiro, A.; Izawa, T.; Mizukami, Y.; Okumura, T.; Kohgo, Y. *Anticancer Res.* **2005**, *25*, 3347.
39. Rudin, D.; Li, L.; Niu, N.; Kalari, K. R.; Gilbert, J. A.; Ames, M. M.; Wang, L. *J. Drug Metab. Toxicol.* **2011**, *2*, 1.
40. a) Giovannetti, E.; Del Tacca, M.; Mey, V.; Funel, N.; Nannizzi, S.; Ricci, S.; Orlandini, C.; Boggi, U.; Campani, D.; Del Chiaro, M.; Iannopolo, M.; Bevilacqua, G.; Mosca, F.; Danesi, R. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 3928; b) Farrell, J. J.; Elsaleh, H.; Garcia, M.; Lai, R.; Ammar, A.; Regine, W. F.; Abrams, R.; Benson, A. B.; Macdonald, J.; Cass, C. E.; Dicker, A. P.; Mackey, J. R. *Gastroenterology* **2009**, *136*, 187.
41. Sabini, E.; Ort, S.; Monnerjahn, C.; Konrad, M.; Lavie, A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2003**, *10*, 513.
42. Ohhashi, S.; Ohuchida, K.; Mizumoto, K.; Fujita, H.; Egami, T.; Yu, J.; Toma, H.; Sadatomi, S.; Nagai, E.; Tanaka, M. *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 2205.
43. Artin, E.; Wang, J.; Lohman, G. J. S.; Yokoyama, K.; Yu, G.; Griffin, R. G.; Bar, G.; Stubbe, J. *Biochemistry* **2009**, *48*, 11622.

44. a) Wang, C., Zhang, W., Fu, M., Yang, A., Huang, H., Xie, J. *Oncology Reports* **2015**, *33.1*, 383-390; b) Fan, P.; Liu, L.; Yin, Y.; Zhao, Z.; Zhang, Y.; Amponsah, P. S.; Xiao, X.; Bauer, N.; Abukiwan, A.; Nwaeburu, C. C.; Gladkich, J.; Gao, C.; Schemmer, P.; Gross, W.; Herr, I. *Cancer Lett.* **2016**, *373*, 130.
45. Bergman, A. M.; Pinedo, H. M.; Talianidis, I.; Veerman, G.; Loves, W. J. P.; van der Wilt, C. L.; Peters, G. J. *Br. J. Cancer* **2013**, *88*, 1963.
46. *Gemcitabine Dosage*, [<https://www.drugs.com/dosage/gemcitabine.html>], (Page consultée le 07 mars 2017).
47. Yang, J.; Lee, H.; Hyung, W.; Park, S. B.; Haam, S. *J. Microencapsulation* **2006**, *23*, 203.
48. Yang, J.; Park, S. B.; Yoon, H.-G.; Huh, Y. M.; Haam, S. *Int. J. Pharm.* **2006**, *324*, 185.
49. Patra, C. R.; Bhattacharya, R.; Wang, E.; Katarya, A.; Lau, J. S.; Dutta, S.; Muders, M.; Wang, S.; Buhrow, S. A.; Safgren, S. L.; Yaszemski, M. J.; Reid, J. M.; Ames, M. M.; Mukherjee, P.; Mukhopadhyay, D. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 1970.
50. Stella, B.; Arpicco, S.; Rocco, F.; Marsaud, V.; Renoir, J.-M.; Cattel, L.; Couvreur, P. *Int. J. Pharm.* **2007**, *344*, 71.
51. Dasari, M.; Lee, S.; Sy, J.; Kim, D.; Lee, S.; Brown, M.; Davis, M.; Murthy, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3300.
52. Dasari, M.; Acharya, A. P.; Kim, D.; Lee, S.; Lee, S.; Rhea, J.; Molinaro, R.; Murthy, N. *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 4.
53. a) Salazar, R.; Morales, S.; Gil-Martín, M.; Aguirre, E.; Oaknin, A.; Garcia, M.; Callies, S.; Wickremsinhe, E. R.; Benhadji, K. A.; Llombart, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2014**, *73*, 1205; b) Infante, J. R.; Benhadji, K. A.; Dy, G. K.; Fetterly, G.; Ma, W. W.; Bendell, J.; Callies, S.; Adjei, A. A. *Invest. New Drugs* **2015**, *33*, 432.
54. McGuigan, C.; Murziani, P.; Slusarczyk, M.; Gonczy, B.; Vande Voorde, J.; Liekens, S.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7247.
55. Slusarczyk, M.; Lopez, M. H.; Balzarini, J.; Mason, M.; Jiang, W. G.; Blagden, S.; Thompson, E.; Ghazaly, E.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1531.
56. Camerman, A.; Mastropaolo, D.; Camerman, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1987**, *84*, 8239.
57. a) Ren, J.; Esnouf, R. M.; Hopkins, A. L.; Jones, E. Y.; Kirby, I.; Keeling, J.; Ross, C. K.; Larder, B. A.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1998**, *95*, 9518; b) Meyer, P. R.; Matsuura, S. E.; Mian, A. M.; So, A. G.; Scott, W. A. *Molecular Cell* **1999**, *4*, 35.

58. a) Hart, G. J.; Orr, D. C.; Penn, C. R.; Figueiredo, H. T.; Gray, N. M.; Boehme, R. E.; Cameron, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1688; b) Coates, J. A.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Jowett, A. J.; Jowett, M. I.; Pearson, B. A.; Penn, C. R.; Rouse, P. L.; Viner, K. C.; Cameron, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 733.
59. Dennis C. Liotta, Raymond F. Schinazi, Woo-Baeg Choi, 1990, Emory University, US7468436 B2
60. a) Schinazi, R. F.; McMillan, A.; Cannon, D.; Mathis, R.; Lloyd, R. M.; Peck, A.; Sommadossi, J. P.; St Clair, M.; Wilson, J.; Furman, P. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2423; b) Schinazi, R. F.; Lloyd, R. M.; Nguyen, M. H.; Cannon, D. L.; McMillan, A.; Ilksoy, N.; Chu, C. K.; Liotta, D. C.; Bazmi, H. Z.; Mellors, J. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 875; c) Maserati, R.; De Silvestri, A.; Uglietti, A.; Colao, G.; Di Biagio, A.; Bruzzzone, B.; Di Pietro, M.; Re, M. C.; Tinelli, C.; Zazzi, M. *AIDS* **2010**, *24*, 1013.
61. Masho, S. W.; Wang, C.-L.; Nixon, D. E. *Ther. Clin. Risk. Manag.* **2007**, *3*, 1097.
62. Fung, J.; Lai, C.-L.; Seto, W.-K.; Yuen, M.-F. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 2715.
63. Ruiz-Sancho, A.; Sheldon, J.; Soriano, V. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2007**, *7*, 751.
64. Fung, A.; Jin, Z.; Dyatkina, N.; Wang, G.; Beigelman, L.; Deval, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 3636.
65. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
66. a) Wójtowicz-Rajchel, H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 11; b) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
67. Michael, M. *Curr. Drug Metab.* **2000**, *1*, 67.
68. Bolton, J. L.; Trush, M. A.; Penning, T. M.; Dryhurst, G.; Monks, T. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 135.
69. Wu, Y.-J.; Davis, C. D.; Dworetzky, S.; Fitzpatrick, W. C.; Harden, D.; He, H.; Knox, R. J.; Newton, A. E.; Philip, T.; Polson, C.; Sivarao, D. V.; Sun, L.-Q.; Tertyshnikova, S.; Weaver, D.; Yeola, S.; Zoeckler, M.; Sinz, M. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3778.
70. Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.
71. Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141.

72. Leeson, P. *Nature* **2012**, *481*, 455.
73. a) Ruiz-Cabello, J.; Barnett, B. P.; Bottomley, P. A.; Bulte, J. W. M. *NMR Biomed.* **2011**, *24*, 114; b) Pettersson, M.; Hou, X.; Kuhn, M.; Wager, T. T.; Kauffman, G. W.; Verhoest, P. R. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5284; c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
74. Wilson, L. J.; Hager, M. W.; El-Kattan, Y. A.; Liotta, D. C. *Synthesis* **1995**, *1995*, 1465.
75. Vorbruggen, H., Ruh-Pohlenz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 2001.
76. Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
77. Hanessian, S.; Condé, J. J.; Lou, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5865.
78. Sujino, K.; Sugimura, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1883.
79. Trost, B. M.; Murayama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6529.
80. Hager, M. W.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5117.
81. Chapdelaine, D.; Cardinal-David, B.; Prévost, M.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17242.
82. Dostie, S.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Tanveer, K.; Andrella, N.; Rostami, A.; Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10769.
83. Teruaki, M.; Koichi, N.; Kazuo, B. *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011.
84. a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095; b) Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, E.N. Jacobsen, Eds, 1999, Vol 3, Chap. 29.1, p997-1066; c) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929; d) Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schäckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett* **2009**, *2009*, 174.
85. Matsuo, J.-i.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109.
86. Beutner, G. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086.
87. Kan, S. B. J.; Ng, K. K. H.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097.
88. a) Shambayati, S.; Schreiber, S. L. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1, édité par B. M. Trost, Pergamon: Oxford, **1993**; Chapitre 1.10, p. 283; b) Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570; c) Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.

89. a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
90. Lee, J. M.; Helquist, P.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973.
91. Heathcock, C. H. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, D.J., Ed.; Chap. 2, Academic : New York, **1984**, Vol. 3, 111.
92. a) Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655; b) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327; c) Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 797; d) Gennari, C.; Grazia Beretta, M.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893.
93. Denmark, S. E.; Lee, W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707.
94. Lee, J. M.; Helquist, P.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973.
95. a) Teruaki, M.; Atsuro, I.; Shinji, S.; Ryuichiro, H.; Shu, K. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1015; b) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; c) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
96. Sai, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7091.
97. a) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812; b) Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 874; c) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754; d) Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2439.
98. a) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205; b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199.
99. Anh, N. T.; Eisenstein, O., *Nouv. J. Chim. – New J. Chem.* **1977**, *1* (1), 61–70.
100. Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
101. a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828; b) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 477; c) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8561.
102. a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847; b) Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 281.
103. Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462.
104. Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.

105. a) Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1245; b) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761; c) Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.
106. a) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748; b) Stocker, J. H.; Sidisunthorn, P.; Benjamin, B. M.; Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3913.
107. Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
108. a) Anh, N. T. In *Organic Chemistry Syntheses and Reactivity*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1980, p 145; b) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145–162.
109. a) Denissova, I.; Barriault, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105; b) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473; c) Das, J. P.; Chechik, H.; Marek, I. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128; d) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295; e) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 181.
110. Duplessis, M.; Waltz, M.-E.; Bencheqroun, M.; Cardinal-David, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3148.
111. a) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269; b) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825.
112. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
113. a) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037; b) Gilboa, N.; Wang, H.; Houk, K. N.; Marek, I. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)* **2011**, *17*, 8000.
114. a) Manthorpe, J. M.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2091; b) Burke, E. D.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 405.
115. a) Sklute, G.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4642; b) Kolodney, G.; Sklute, G.; Perrone, S.; Knochel, P.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9291; c) Minko, Y.; Pasco, M.; Lercher, L.; Botoshansky, M.; Marek, I. *Nature* **2012**, *490*, 522.
116. a) Knochel, P.; Chou, T. S.; Chen, H. G.; Yeh, M. C. P.; Rozema, M. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5202; b) Knochel, P.; Jeong, N.; Rozema, M. J.; Yeh, M. C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6474.
117. Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
118. Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911.
119. 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; b) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallee, J. F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*,

- 4912; c) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallee, J. F.; Slassi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166; d) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1995**, *1995*, 449.
120. a) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528; b) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852.
121. Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776.
122. a) Nishida, M.; Ueyama, E.; Hayashi, H.; Ohtake, Y.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6455; b) Mero, C. L.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5155; c) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Law, K.-L.; Zhu, N.-Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10465.
123. a) Cardinal, David, B. Création de centres stéréogéniques sur des molécules acycliques par contrôle du substrat: synthèse de centres quaternaires et d'analogues de nucléosides. Thèse de Ph.D (Université de Montréal), 2008; b) Cardinal-David, B.; Brazeau, J.-F.; Katsoulis, I.; Guindon, Y. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1939.: 2013.
124. Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253.
125. a) Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298; b) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500; c) Koreeda, M.; George, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8098.
126. a) Craig, D.; Reader, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6585; b) Sieburth, S. M.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5279.
127. Duplessis, M., mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, **2005**.
128. Renaud, P., Beauseigneur, A., Brecht-Forster, A., et al. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *79*, 223
129. Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, *09*, 213.
130. Prevost, M.; St-Jean, O.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12433.
131. a) Guindon, IRCM, Patent US8361988B2 (**2013**) ; b) Guindon, IRCM, Patent US8846636B2 (**2014**)
132. Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1124.
133. Damaraju, V. L.; Mowles, D.; Smith, K. M.; Yao, S. Y. M.; Young, J. D.; Marquez, V. E.; Cass, C. E. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2774.
134. Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205.
135. Harvey, S. C.; Prabhakaran, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6128.

136. Ludek, O. R.; Marquez, V. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8461.
137. a) Thompson, A.; Marquez, V. E. In *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: 2001; b) Marquez, V. E.; Schroeder, G. K.; Ludek, O. R.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Wolfenden, R. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28*, 614.
138. a) Ketkar, A.; Zafar, M. K.; Banerjee, S.; Marquez, V. E.; Egli, M.; Eoff, R. L. *Biochemistry* **2012**, *51*, 9234; b) Kim, T.; Barchi Jr, J. J.; Marquez, V. E.; Shapiro, B. A. *J. Mol. Graphics Modell.* **2011**, *29*, 624.
139. Nakamura, T.; Zhao, Y.; Yamagata, Y.; Hua, Y.-j.; Yang, W. *Nature* **2012**, *487*, 196.
140. Zheng, F.; Fu, L.; Wang, R.; Qing, F.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 163.
141. Le nucléoside a été cristallisé sous forme de sel avec l'acide *R*-camphorsulfonique. Dans un souci de visibilité afin de mettre en évidence la conformation du nucléoside, seulement le nucléoside a été représenté dans la Figure 3.6. (cf. partie expérimentale pour le rayon-X complet)
142. de Sousa Cavalcante, L.; Monteiro, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *741*, 8.
143. Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 943.
144. Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256.
145. Downey, A. M.; Richter, C.; Pohl, R.; Mahrwald, R.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4604.
146. a) Mochirian, P.; Godin, F.; Katsoulis, I.; Fontaine, I.; Brazeau, J.-F.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7654; b) Brazeau, J.-F.; Guilbault, A.-A.; Kochuparampil, J.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 36; c) Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 64; d) Denissova, I.; Maretti, L.; Wilkes, B. C.; Scaiano, J. C.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2438.
147. a) Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 462; b) House, H. O.; Auerbach, R. A.; Gall, M.; Peet, N. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 514; c) House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2361; d) Okabayashi, T.; Iida, A.; Takai, K.; Nawate, Y.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8142.
148. a) Tallmadge, E. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13087; b) Amstutz, R.; Bernd Schweizer, W.; Seebach, D.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2617; c) Houghton, M. J.; Biok, N. A.; Huck, C. J.; Algera, R. F.; Keresztes, I.; Wright, S. W.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4149.

149. a) Liotta, C. L.; Caruso, T. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1599; b) Kurts, A. L.; Genkina, N. K.; Macias, A.; Beletskaya, L. P.; Reutov, O. A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4777; c) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5471.
150. a) Zhang, P.; Iding, H.; Cedilote, M.; Brunner, S.; Williamson, T.; Cleary, T. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 305; b) Kita, Y.; Yasuda, H.; Tamura, O.; Itoh, F.; Ya, Y. K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5777; c) Dong, S.; Parker, G. D.; Tei, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2429; d) Paquette, L. A.; Parker, G. D.; Tei, T.; Dong, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7125.
151. a) Ghosh, A. K.; Kass, J.; Anderson, D. D.; Xu, X.; Marian, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4811; b) Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2843.
152. Curti, C.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Sartori, A.; Rassu, G.; Auzzas, L.; Roggio, A.; Pinna, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 225.
153. Chou, T. S.; Heath, P. C.; Patterson, L. E.; Poteet, L. M.; Lakin, R. E.; Hunt, A. H. *Synthesis* **1992**, *1992*, 565.
154. Guindon, Y.; US Patent No: 8846636B2: 2014.
155. Tambutet, G.; Becerril-Jiménez, F.; Dostie, S.; Simard, R.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5698.
156. a) Pankiewicz, K. W.; Krzeminski, J.; Ciszewski, L. A.; Ren, W. Y.; Watanabe, K. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 553; b) Kawasaki, A. M.; Casper, M. D.; Freier, S. M.; Lesnik, E. A.; Zounes, M. C.; Cummins, L. L.; Gonzalez, C.; Cook, P. D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 831; c) Liotta, D., Painter, G., Bluemling, G.R. 2014, Emory University, US, WO2014/124430 A1; d) Bonate, P. L.; Arthaud, L.; Cantrell, W. R.; Stephenson, K.; Secrist, J. A.; Weitman, S. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 855.
157. Dostie, S.; Prévost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7176.
158. Dostie, S.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Tanveer, K.; Andrella, N.; Rostami, A.; Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**.
159. a) Li, H.; Belyk, K. M.; Yin, J.; Chen, Q.; Hyde, A.; Ji, Y.; Oliver, S.; Tudge, M. T.; Campeau, L.-C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13728; b) Ćorić, I.; Vellalath, S.; Müller, S.; Cheng, X.; List, B. In *Inventing Reactions*; Goossen, L. J., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**, p 165.
160. a) Hertel, L. W. US19870058219, 1989; b) Chou, T. S.; Poteet, L. M.; Kjell, D. P.; Grossman, C. S.; Hertel, L. W.; Holmes, R. E.; Jones, C. D.; Mabry, T. E. EP0577303 B1, 1997.
161. a) Tatsuo, O.; Hideki, K.; Koichi, N. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 801; b) Teruaki, M.; Noriyuki, H.; Minoru, N.; Hiromi, U. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 99.

162. a) Chi-Yuan Chu, W.-D. L., Wensen Li, Chan Kou Hwang, Pharmaessentia Corporation, 2009; US0124797 A1: 2009; b) Chien, C.; Chien, P. S.; Hwang, C. K.; Pharmaessentia Corp., EP2508528 B1: 2012.
163. a) Ko, Y.-J.; Shim, S.-B.; Shin, J.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 609; b) Pedersen, C. M.; Nordstrøm, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9222; c) Bohé, L.; Crich, D. *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 48; d) Prévost, M.; St-Jean, O.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12433.
164. Hubbard, A. J.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Nucleic Acids Res.* **1984**, *12*, 6827.
165. a) Bohe, L.; Crich, D. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 99; b) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.
166. a) Fumino, K.; Stange, P.; Fossog, V.; Hempelmann, R.; Ludwig, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12439; b) Winstein, S.; Robinson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 169; c) Winstein, S.; Klinedinst, P. E.; Robinson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 885.
167. a) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738; b) Westaway, K. C. *Advances in Physical Organic Chemistry, Vol 41*, **2006**, 41, 217.
168. a) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83; b) Seeman, J. I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.
169. Guindon, Y.; U.S. Patent No. US8361988 B2: 2013.
170. Global Burden of Disease Cancer, C. *JAMA oncology* **2015**, *1*, 505.
171. a) Solaini, G.; Sgarbi, G.; Baracca, A. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* **2011**, *1807*, 534; b) Jang, M.; Kim, S. S.; Lee, J. *Exp Mol Med* **2013**, *45*, e45.
172. Vander Heiden, M. G.; Cantley, L. C.; Thompson, C. B. *Science (New York, N.Y.)* **2009**, *324*, 1029.
173. a) DeBerardinis, R. J.; Lum, J. J.; Hatzivassiliou, G.; Thompson, C. B. *Cell Metab.* **2008**, *7*, 11; b) Koppenol, W. H.; Bounds, P. L.; Dang, C. V. *Nat. Rev. Cancer.* **2011**, *11*, 325; c) Vander Heiden, M. G.; Cantley, L. C.; Thompson, C. B. *Science* **2009**, *324*, 1029.
174. Zachar, Z.; Marecek, J.; Maturo, C.; Gupta, S.; Stuart, S. D.; Howell, K.; Schauble, A.; Lem, J.; Piramzadian, A.; Karnik, S.; Lee, K.; Rodriguez, R.; Shorr, R.; Bingham, P. M. *J. Mol. Med.* **2011**, *89*, 1137.
175. Stuart, S. D.; Schauble, A.; Gupta, S.; Kennedy, A. D.; Keppler, B. R.; Bingham, P. M.; Zachar, Z. *Cancer Metab.* **2014**, *2*, 4.

176. Pardee, T. S.; Lee, K.; Luddy, J.; Maturo, C.; Rodriguez, R.; Isom, S.; Miller, L. D.; Stadelman, K. M.; Levitan, D.; Hurd, D.; Ellis, L. R.; Harrelson, R.; Manuel, M.; Dralle, S.; Lysterly, S.; Powell, B. L. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 5255.
177. Guindon, IRCM, Patent application US 62/218,233
178. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2013**, *12*, 447.
179. a) McGuigan, C.; Harris, S. A.; Daluge, S. M.; Gudmundsson, K. S.; McLean, E. W.; Burnette, T. C.; Marr, H.; Hazen, R.; Condreay, L. D.; Johnson, L.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3504; b) McGuigan, C.; Thiery, J.-C.; Daverio, F.; Jiang, W. G.; Davies, G.; Mason, M. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3219.
180. Ross, B. S.; Ganapati Reddy, P.; Zhang, H.-R.; Rachakonda, S.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8311.
181. Carreau, J.-P. In *Methods Enzymol.*; Academic Press: 1979; Vol. Volume 62, p 152.
182. a) Shi, L.; Tu, B. P. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2015**, *33*, 125; b) Reed, L. J. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 40; c) Packer, L.; Witt, E. H.; Tritschler, H. J. *Free Radic. Biol. Med.* **1995**, *19*, 227.
183. a) Gibson, F. S.; Gupta, D.; Shorr, R.; Rodriguez, R. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 855; b) Koufaki, M.; Calogeropoulou, T.; Detsi, A.; Roditis, A.; Kourounakis, A. P.; Papazafiri, P.; Tsiakitzis, K.; Gaitanaki, C.; Beis, I.; Kourounakis, P. N. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4300.
184. a) Schupke, H.; Hempel, R.; Peter, G.; Hermann, R.; Wessel, K.; Engel, J.; Kronbach, T. *Drug Metab. Dispos.* **2001**, *29*, 855; b) Biewenga, G. P.; Haenen, G. R. M. M.; Bast, A. *Gen. Pharmacol.* **1997**, *29*, 315.
185. Deer, E. L.; Gonzalez-Hernandez, J.; Coursen, J. D.; Shea, J. E.; Ngatia, J.; Scaife, C. L.; Firpo, M. A.; Mulvihill, S. J. *Pancreas* **2010**, *39*, 425.
186. Moon, S.-U.; Kim, J. W.; Sung, J. H.; Kang, M. H.; Kim, S.-H.; Chang, H.; Lee, J.-O.; Kim, Y. J.; Lee, K.-W.; Kim, J. H.; Bang, S.-M.; Lee, J. S. *Cancer Res Treat* **2015**, *47*, 501.
187. a) Ruoho, A. E.; Kiefer, H.; Roeder, P. E.; Singer, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1973**, *70*, 2567; b) Smith, E.; Collins, I. *Future med. chem.* **2015**, *7*, 159; c) Sadakane, Y.; Hatanaka, Y. *Anal. Sci.* **2006**, *22*, 209.
188. a) Dorman, G.; Prestwich, G. D. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5661; b) Bandyopadhyay, S.; Bong, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 751.
189. Sumranjit, J.; Chung, S. *Molecules* **2013**, *18*, 10425.

190. Wilkinson, M. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232.
191. a) Bayley, H.; Staros, J. V. In *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V. Ed., Academic Press Inc.: New York, **1984**, p 9. ; b) Plate, M. S. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 193.
192. a) Grisant, N. P.; Platz, M. S. In *Adv. Phys. Org. Chem.*; Academic Press: 2001; Vol. Volume 36, p 255; b) Ozawa, K.; Ishida, T.; Fuke, K.; Kaya, K. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *150*, 249; c) Gritsan, N. P.; Yuzawa, T.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5059.
193. Sinz, A. *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, *25*, 663.
194. Kotzyba-Hibert, F.; Kapfer, I.; Goeldner, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1296.
195. Wang, Y.; Xiang, J.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 613.
196. a) Hosoya, T.; Hiramatsu, T.; Ikemoto, T.; Nakanishi, M.; Aoyama, H.; Hosoya, A.; Iwata, T.; Maruyama, K.; Endo, M.; Suzuki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 637; b) Abdelkarim, H.; Brunsteiner, M.; Neelarapu, R.; Bai, H.; Madriaga, A.; van Breemen, R. B.; Blond, S. Y.; Gaponenko, V.; Petukhov, P. A. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2538; c) Kempf, K.; Raja, A.; Sasse, F.; Schobert, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455.
197. Szychowski, J.; Mahdavi, A.; Hodas, J. J. L.; Bagert, J. D.; Ngo, J. T.; Landgraf, P.; Dieterich, D. C.; Schuman, E. M.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18351.
198. Shah, L.; Laughlin, S. T.; Carrico, I. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5186.
199. Yoshida, S.; Misawa, Y.; Hosoya, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3991.
200. Neelarapu, R.; Holzle, D. L.; Velaparthi, S.; Bai, H.; Brunsteiner, M.; Blond, S. Y.; Petukhov, P. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4350.
201. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1959.
202. Kevin Ii, D. A.; Meujo, D. A. F.; Hamann, M. T. *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4*, 109.
203. Guindon, Y.; Brazeau, J.-F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2599.
204. 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.
205. Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1019.
206. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

207. a) Hart, D. J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749; b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B., *Stereochemistry of radical reactions : concepts, guidelines, and synthetic applications*. VCH: Weinheim, NY, 1996; 280 pages
208. Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845.
209. Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiron, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.
210. Godin, F.; Duplessis, M.; Buonomano, C.; Trinh, T.; Houde, K.; Chapdelaine, D.; Rodrigue, J.; Boutros, A.; Guindon, Y. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 974.
211. Godin, F.; Prévost, M.; Gorelsky, S. I.; Mochirian, P.; Nguyen, M.; Viens, F.; Guindon, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9308.
212. a) Godin, F.; Prévost, M.; Viens, F.; Mochirian, P.; Brazeau, J.-F.; Gorelsky, S. I.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6075; b) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.
213. Guindon, Y.; Lavallee, J. F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701.
214. Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W., *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (1), 89–96.
215. Godin, F.; Mochirian, P.; St-Pierre, G.; Guindon, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 709.
216. Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
217. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
218. Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
219. a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746; b) Würtz, S.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523; c) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978; d) Lutters, D.; Severin, C.; Schmidtman, M.; Müller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6061.
220. Ueng, S.-H.; Makhoulouf Brahmî, M.; Derat, É.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10082.
221. Kuhn, N.; Henkel, G.; Kratz, T.; Kreutzberg, J.; Boese, R.; Maulitz, A. H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2041.
222. a) Ueng, S.-H.; Solovyev, A.; Yuan, X.; Geib, S. J.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Newcomb, M.; Walton, J. C.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*,

- 11256; b) Chu, Q.; Makhlouf Brahmi, M.; Solovyev, A.; Ueng, S.-H.; Curran, D. P.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12937.
223. Chatgililoglu, C. *Organosilanes in Radical Chemistry*. John Wiley & Sons: Chichester, UK, **2004**; 240 p.
224. a) Ueng, S.-H.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3002; b) Solovyev, A.; Ueng, S.-H.; Monot, J.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2998.
225. Brahmi, M. M.; Monot, J.; Desage-El Murr, M.; Curran, D. P.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6983.
226. Pan, X.; Lacôte, E.; Lalevée, J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5669.
227. Monot, J.; Brahmi, M. M.; Ueng, S.-H.; Robert, C.; Murr, M. D.-E.; Curran, D. P.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4914.
228. Tehfe, M.-A.; Makhlouf Brahmi, M.; Fouassier, J.-P.; Curran, D. P.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Lalevée, J. *Macromolecules* **2010**, *43*, 2261.
229. Curran, D. P.; Solovyev, A.; Makhlouf Brahmi, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10294.
230. a) Solovyev, A.; Chu, Q.; Geib, S. J.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15072; b) Lindsay, D. M.; McArthur, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2474.
231. Merling, E.; Lamm, V.; Geib, S. J.; Lacôte, E.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2690.
232. Lamm, V.; Pan, X.; Taniguchi, T.; Curran, D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 675.
233. Taniguchi, T.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4540.
234. Pan, X.; Boussonnière, A.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14433.
235. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
236. Solovyev Andrey, Ph.D. Thesis University of Pittsburgh, **2011**.
237. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.
238. Kawamoto, T.; Okada, T.; Curran, D. P.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2144.
239. Kawamoto, T.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8617.
240. Ueng, S.-H.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M.; Curran, D. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3415.

241. a) P. Roberts, B. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25; b) Crich, D.; Grant, D.; Krishnamurthy, V.; Patel, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 453.
242. a) Curran, D. P. Radical Cyclizations and Sequential Radical Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis - Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Elsevier: Oxford (UK), **1991**, Vol. 4, Chapter 4.2; pp. 779–831; b) Denisov, E. T.; Denisova, T. G.; Pokidova, T. S. *Handbook of Free Radical Initiators*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2005**; 904 p.
243. Pour une revue des différentes méthodologies pour l'élaboration de motifs polypropionates, voir : a) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.-E.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620; b) Li, J.; Menche, D. *Synthesis* **2009**, 14, 2293; c) Turks, M.; Laclef, S.; Vogel, P., Construction of Polypropionate Fragments in Natural Product Synthesis. In *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc. 2013, pages 271–318
244. "Selected Diastereoselective Reaction – Free Radical Additions and cyclizations", Y. Guindon, F. Godin, P. Mochirian, M. Prévost. In *Comprehensive Chirality*, H. Yamamoto, E. Carreira; Eds. Elsevier: Oxford, UK, **2012**.
245. Russell Bowman, W.; Krintel, S. L.; Schilling, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 585.
246. Ioannis, N. L.; Perchyonok, V. T. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1075.
247. McArthur, D.; Butts, C. P.; Lindsay, D. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6650.
248. Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan Eoin, M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 223.
249. Monot, J.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 709.
250. a) Nanni, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2417; b) Giese, B.; Bulliard, M.; Dickhaut, J.; Halbach, R.; Hassler, C.; Hoffmann, U.; Hinzen, B.; Senn, M. *Synlett* **1995**, 1995, 116.
251. Naujokat, C.; Steinhart, R. *J. Biomed. Biotechnol.* **2012**, 2012, Article ID 950658.

Partie expérimentale

Instrumentation

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère d'azote ou d'argon dans des verres séchés à la flamme en utilisant des techniques de seringue standard. Tous les solvants anhydres ont été séchés avec des tamis moléculaires de 4 Å avant utilisation. Les tamis moléculaires de 4 Å (billes de 1 à 2 mm) ont été activés par chauffage à 180 ° C pendant 48 heures sous vide avant d'ajouter à de nouvelles bouteilles de solvant purgé avec de l'argon.

Lorsque mentionné, les produits réactionnels ont été purifiés par chromatographie éclair sur un gel de silice (porosité : 60 Å, taille : 40–75 µm) avec des solvants de grade HPLC, en utilisant une pression d'air comprimé. Certains produits ont également été purifiés à l'aide d'un appareil de type Biotage Isolera One (version 1.3.6). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F254 de gel de silice 60 sur aluminium (EMD Chemicals Inc.). Après élution, les produits ont d'abord été révélés par lampe UV, puis par une solution aqueuse de molybdate d'ammonium ou de permanganate de potassium.

Les **analyses de masse** de basse (SM) et de haute résolution (SMHR) ont été réalisées par la *Plateforme de découvertes en protéomique* à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Les spectres ont été enregistrés sur un appareil LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher) avec un mode d'ionisation par électro-ébulisateuseur (ESI) couplé à un piège à ions (IT). Quant aux

composés cristallins, ils ont été soumis à une analyse par diffraction de rayons X à l'Université de Montréal.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre FTIR sur support NaCl et les signaux sont rapportés en cm^{-1} .

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à température ambiante sur des spectromètres RMN Varian 500 MHz. Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique en ppm par rapport au solvant résiduel (CDCl_3 δ 7,26 ppm), multiplicité (s = singulet, apps = singulet apparent, d = doublet, appd = doublet apparent, dd = doublet de doublets, doublet de doublets de doublets, t = triplet, appt = triplet apparent, td = triplet de doublets, apptd = doublet triplet apparent, m = multiplet), constantes de couplage (Hz) et intégration. Les grandes valeurs J (supérieures à 18 Hz) résultent du couplage $^1\text{H}\text{-F}$.

Les assignations **RMN ^{13}C** ont été effectuées sur la base du déplacement chimique et de la multiplicité et ont été confirmées par des expériences de corrélation $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ bidimensionnelles (gHMQC et/ou gHMBC). Les grandes valeurs J (supérieures à 18 Hz) résultent d'un couplage $^{13}\text{C}\text{-F}$ ou $^{13}\text{C}\text{-P}$.

Les **rotations spécifiques** ($[\alpha]^{25}_{\text{D}}$) (moyenne de 5 déterminations) ont été mesurés à température ambiante à partir de la raie D de sodium (589 nm) en utilisant le CH_2Cl_2 comme solvant sauf indication contraire et calculée en utilisant la formule $\alpha_{\text{D}} = (100)\alpha_{\text{obs}}/(l \cdot (c))$, où

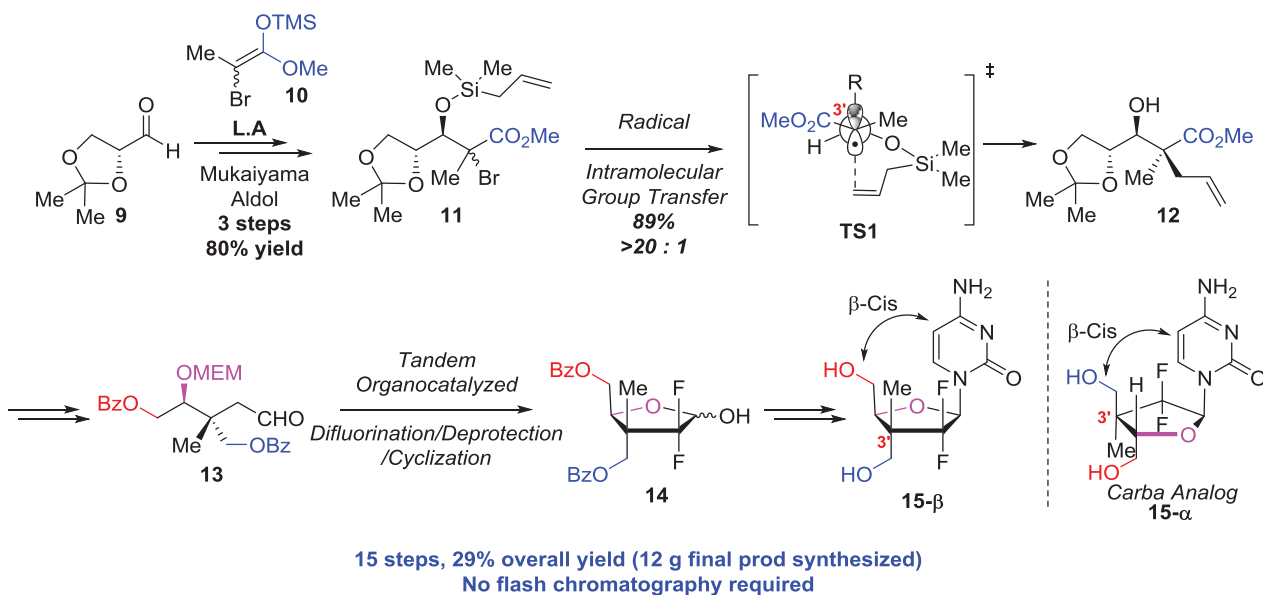
$c = (\text{g de substrat} / 100 \text{ mL de solvant})$ et $l = 1 \text{ dm}$. Les valeurs sont arrondies pour refléter l'exactitude des concentrations mesurées (la principale source d'erreur).

Tel que permis par le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat* de l'Université de Montréal, la partie expérimentale a été rédigée en anglais et est présentée à l'Annexe B.

Annexe A :

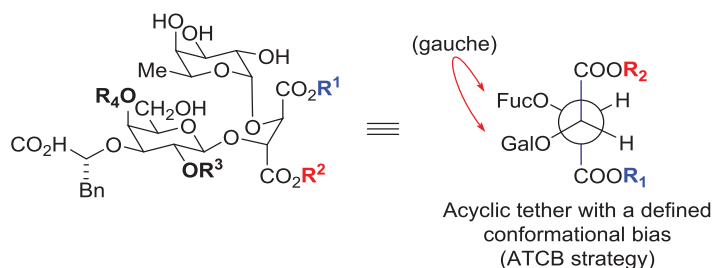
Contribution à l'avancement des connaissances

1. Tambutet, G.; Becerril-Jimenez, F.; Dostie, S.; Simard, R.; Prevost, M.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5698



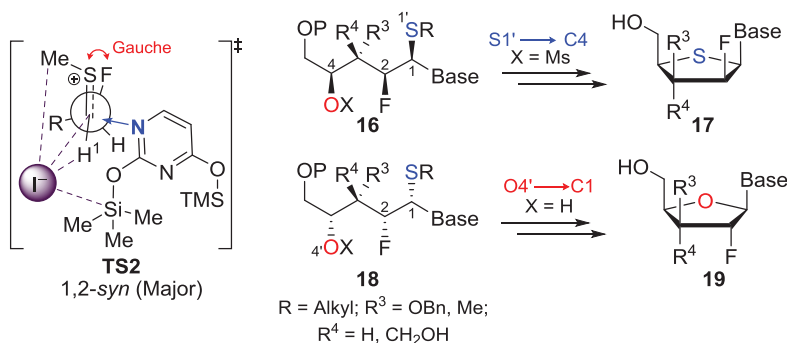
This manuscript describes the versatility of a radical-based approach for the creation of stereogenic all-carbon quaternary centers, and its application in the synthesis of a new class of nucleoside analogues. Starting from chiral glycerinaldehyde **9**, we have applied a Mukaiyama aldolization to generate radical precursor **11** in 80% yield over 3 steps. Initiated by BEt_3 , an intramolecular group transfer reaction takes place through transition state **TS1** to lead stereoselectively, after a fluorine treatment, to **12** bearing an all-carbon quaternary center in 89% yield with very high selectivity. After functionalization, the requisite aldehyde **13** was obtained. Using an organocatalyzed electrophilic fluorination, we were able to generate in a single step the lactol **14**. After Vorbruggen coupling and subsequent deprotection of the benzoate groups, a mixture of α and β anomers **15** was obtained. Overall, this efficient multigram scale synthesis allowed for the synthesis of 12 g of the final nucleosides in 29% yield over 15 steps with no flash chromatography required.

2. Calosso, M.; Tambutet, G.; Charpentier, D.; St-Pierre, G.; Vaillancourt, M.; Bencheqroun, M.; Gratton, J. P.; Prevost, M.; Guindon, Y. *ACS Med Chem Lett* **2014**, *5*, 1054



We designed and synthesized novel sialyl Lewis X molecules having E- and P-selectins blocking activity both *in vitro* and *in vivo*. The GlcNAc component of the selectin ligand sialyl Lewis X was replaced by an acyclic tether that links two saccharide units. The minimization of intramolecular dipole–dipole interactions and the gauche effect may be at the origin of the conformational bias imposed by this acyclic tether. The stereoselective synthesis of these molecules, their biochemical and biological evaluations using surface plasmon resonance spectroscopy (SPR), and *in vivo* assays are described. Because the structure of our analogues differs from the most potent E-selectin antagonists reported, our acyclic analogues offer new opportunities for chemical diversity.

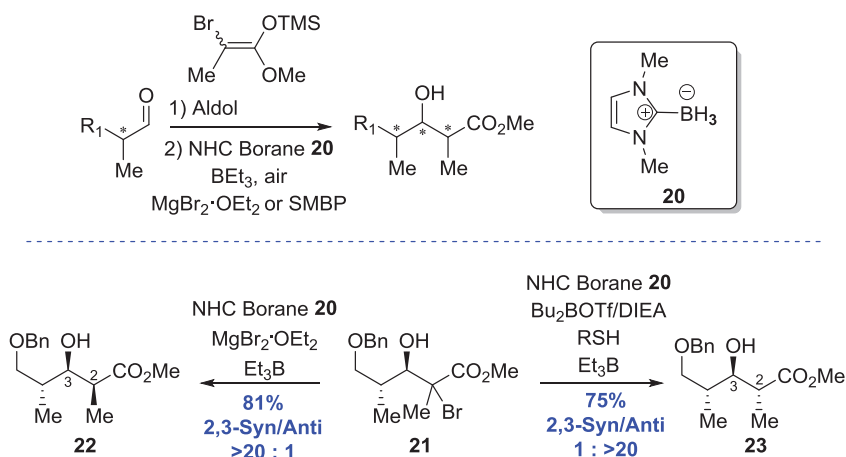
3. Dostie, S.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Tanveer, K.; Andrella, N.; Rostami, A.; Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10769.



Nucleoside analogues bearing a fluorine in the C2'-position have been synthesized by S_N2-like cyclizations of acyclic thioaminal precursors. This strategy provides access to two

scaffolds, D-1',2'-trans furanosides (**19**) and D-1',2'-cis thiofuranosides (**17**), that are difficult to generate using the standard paradigms of nucleoside synthesis. The addition of silylated nucleobases onto model C2-fluorinated dithioacetal substrates resulted in 1,2-*syn* diastereoselectivity consistent with a gauche conformational preference between the C2-F and S-alkyl moiety (**TS2**). A new series of analogues bearing a C3' all-carbon quaternary center along with a C2'-F atom have also been synthesized using this approach and are being investigated as potential antimetabolites.

4. Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11427.



Reported herein is the first stereocontrolled synthesis of propionates using *N*-heterocyclic carbene (NHC) boranes. All of the four propionate diastereomers can be accessed through an aldol reaction followed by a stereoselective radical-based reduction in which the NHC-borane serves as the hydrogen donor, thus obviating the use of tin-based reagents. The 2,3-*syn* isomer (**22**) is obtained by combining an NHC-borane and a Lewis acid ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$), which lowers the radical SOMO and controls the trajectory of the reducing agent. Using a reversed polarity approach, the 2,3-*anti* isomer (**23**) is obtained where the presence of a thiol accelerates the atom transfer step.

**Annexe B : Partie expérimentale
et caractérisation**

Procédures générales

Preparation of silylated nucleobases¹ – To a suspension of the nucleobase in HMDS (2.7 equiv.) under inert atmosphere was added $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.1 equiv.). The reaction mixture was heated at 180 °C until a clear solution was obtained. Upon cooling to 25 °C, the solution was placed under high vacuum for ~1 hour to remove excess HMDS. A solution of the silylated nucleobase was made in DCM or DCE (0.60 – 1.0 M).

General Procedure A – Synthesis of lipoate analogues. To racemic or (*R*)-lipoic acid (1 equiv.) was added a 0.5 M aqueous solution of NaOH (1 equiv.) at room temperature and stirring was continued for 15 minutes. The reaction mixture was then heated to 50 °C before careful addition of NaBH_4 (1 equiv.) in 5 portions over 1 hour. A 1 M aqueous solution of NaOH (2 equiv.) was then added at 50 °C before slow addition of the appropriate substituted benzyl bromide (2 equiv.). Stirring was maintained at 50 °C for 2 hours before the reaction mixture was cooled to 0 °C. Concentrated HCl was added until pH=1. EtOAc was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding lipoate analogue that was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc 8:2→6:4).

General Procedure B – Synthesis of gem dimethyl lipoate analogues. To a solution of diol (1 equiv.) and Et_3N (2.5 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.2 M) at 0 °C, MsCl (2.5 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 0 °C before addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the dimesylate that was used without purification. To a suspension of NaH (60% wt in oil, 2.2 equiv.) in anhydrous DMF (0.2 M) at 0 °C, the corresponding thiol (2.2 equiv.) was added dropwise and stirred for 1 hour. A solution of the crude dimesylate (1 equiv.) in DMF (0.5 M) was cannulated onto the sodium thiolate reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture was brought to 85 °C and stirred for 18 hours at that temperature. After the reaction mixture was brought back to room temperature, brine was added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (x3) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and

concentrated *in vacuo* to afford the dithioether that was used without purification. To a solution of the crude dithioether (1 equiv.) in THF (0.15 M) and MeOH (0.1 M) at 0 °C, a 1M aqueous solution of NaOH (2 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. The reaction mixture was heated to 85 °C for 18 hours. After cooling the reaction mixture at 0 °C, a 6N aqueous solution was added until pH=2 followed by addition of brine. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3) and the combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding lipoate analogue, which was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc 9:1→6:4 +0.5% formic acid).

General Procedure C – Introduction of two phosphoramidates. To a solution of the corresponding nucleoside (1 equiv.) in anhydrous DMF (0.1 M) at 25 °C was added *t*BuMgCl (2.4 equiv.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes before the addition of a solution of phosphoramidate (2.4 equiv.). After 16 hours at 25 °C, 0.5 M of MeOH was added and the mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel flash chromatography (MeOH:DCM gradient) followed by C18 reverse phase flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided the bis prodrug.

General Procedure D – Introduction of one phosphoramidate. To a solution of the corresponding nucleoside (1 equiv.) in anhydrous DMF (0.1 M) at 25 °C was added *t*BuMgCl (1.1 equiv.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes before the addition of a solution of phosphoramidate (1.1 equiv.). After 16 hours at 25 °C, 0.5 M of MeOH was added and the mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel flash chromatography (MeOH:DCM gradient) followed by purification by C18 reverse phase flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided the mono prodrug.

General procedure E – NAs and lipoate coupling. To a solution of the corresponding lipoate (1.1 equiv.) in anhydrous DMF (0.1 M) at room temperature, DIEA (2 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. HATU (1.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour before addition of the nucleoside (1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to afford the corresponding nucleoside-lipoate analogue. Purification by

flash chromatography (normal phase MeOH:DCM gradient) followed by purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O→MeCN) gave the target lipoyl amide.

General Procedure F – Diastereoselective hydrogen atom transfer for the synthesis of the 2,3-*syn* diastereomer (Endocyclic Effect). To a stirred solution of the appropriate α -bromoesters (1.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (0.1 M) at the corresponding temperature (See Table 6.2) was added the corresponding Lewis acid (3.5 equiv. for Me₃Al and 5 equiv. for MgBr₂•OEt₂). The reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature before adding NHC-borane **5.19** (1.2 equiv.), BEt₃ (0.4 equiv. of a 1.0 M solution in hexanes) and air (for 100 μ L of BEt₃, 1 ml of air was added in the solution via syringe). The resulting suspension was stirred at the corresponding temperature, then 0.2 equiv. of BEt₃ followed by air was added every 45 minutes until the reaction was judged complete by TLC (around 2-3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred for an additional 15 minutes. A saturated solution of NH₄Cl was added to the reaction mixture followed by evaporation of CH₂Cl₂ *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x). The organic layer was successively washed with NaHCO₃ sat. solution and brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 70:30) to afford the desired compound.

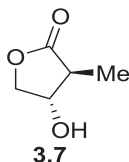
Note: Radical propagation is more efficient in toluene, but due to the low solubility of MgBr₂•OEt₂ in toluene at low temperatures, the synthesis of the 2,3-*syn* diastereomers was done in CH₂Cl₂.

General Procedure G – Diastereoselective hydrogen atom transfer for the synthesis of the 2,3-*anti* diastereomer (Acyclic Effect). To a stirred solution of the appropriate α -bromoesters (1.0 equiv.) in dry toluene (0.1 M) at –40 °C, iPr₂NEt (1.5 equiv.) and Bu₂BOTf (1.3 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at –40 °C before adjusting to the corresponding temperature (See Table 6.8). Addition of SMBP (0.8 equiv.), NHC-borane **5.19** (1.5 equiv.), BEt₃ (0.4 equiv. of a 1.0 M solution in hexanes) and air (for 100 μ L of BEt₃, 1 ml of air was added in the solution via syringe). The resulting suspension was stirred at the corresponding temperature, then 0.2 equiv. of BEt₃ with air was added every 45 minutes until

the reaction was judged complete by TLC (around 1-3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred for an additional 15 minutes. The reaction mixture was brought to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, and MeOH (0.1 M) was added slowly keeping the internal temperature below $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring 5 minutes, H_2O_2 (30%, 1.5 mL/mmol of starting material) was added very slowly, again keeping the internal temperature below $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 minutes then warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. H_2O was poured into the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with ether (3 x) and the organic layer was successively washed with NaHCO_3 sat. solution and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (Hexanes: Et_2O 70:30) to afford the desired compound.

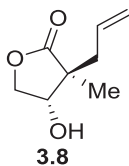
Section expérimentale du chapitre 3

(3*S*,4*S*)-4-Hydroxy-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one



A solution of LDA was prepared by the addition of a 2.4 M solution of n-BuLi in hexanes (26 mL, 62 mmol) to a cold ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (9.1 mL, 65 mmol) in dry THF (0.3 M, 70 mL). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 minutes, a solution of (*S*)- β -hydroxy- γ -butyrolactone (2 mL, 25.0 mmol) in anhydrous THF (25 mL, 1 M) was added. Stirring was maintained for 10 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and for 2 hours at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Upon cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, MeI (2.4 mL, 37 mmol) as a solution in anhydrous THF (12.5 mL, 2 M) was added and stirred for 2.5 hours at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched with formic acid (10 mL) and warmed to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ with stirring for 16 hours. The reaction mixture was concentrated, filtered through a silica pad eluting with 100% EtOAc and re-concentrated. PPTS (2.3 g) was added to the crude mixture dissolved in MeOH (100 mL) to remove the TMS protecting group with stirring for 2 hours at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ followed by evaporation. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc, 20:80) provided the known compound **3.7** (2 g, 69%). ^1H chemical shifts were identical to those previously reported by Shioiri *et al.*² $R_f = 0.36$ (Hexanes/EtOAc, 20:80); **Formula:** $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$; MW: 116.1152 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.47 – 4.42 (m, 1H), 4.26 (appq, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm. (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*).

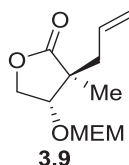
(–)-(3*S*,4*S*)-3-Allyl-4-hydroxy-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3.8**)



To a solution of DIPA (6.4 mL, 45 mmol) in anhydrous THF (45 mL, 1.0 M) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (18 mL, 45 mmol, 2.5 M solution in Hexanes) was added. The reaction mixture was stirred at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes. Upon cooling to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, **3.7** (2.1 g, 18 mmol) as a solution in anhydrous THF (36 mL, 0.5 M) was added and stirred for 2 hours at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of allyl bromide (2.5 mL, 29 mmol) and DMI (4.4 mL, 40 mmol) in anhydrous THF (36 mL, 0.80 M) was added with stirring for 2 hours at $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was quenched with 6N HCl (10 mL) and concentrated. The aqueous layer was extracted with isopropyl acetate (4x) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc, 20:80), provided **3.8** (1.55 g, 55%).

$R_f = 0.45$ (Hexanes/EtOAc, 20:80); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -12$ ($c = 1.0$, CDCl_3); **Formula** : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$; **MW** : 156.1791 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3456, 3079, 2979, 2931, 1756, 1641 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.83–5.72 (m, 1H), 5.21–5.14 (m, 2H), 4.47–4.34 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.37–2.27 (m, 2H), 1.23 (s, 3H) ppm, (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 180.75, 132.36, 120.09, 72.88, 72.01, 47.14, 40.54, 15.83 ppm; **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] : 179.0679, found: 179.0677 (-0.88 ppm).

(+)-(3*S*,4*S*)-3-Allyl-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (3.9)

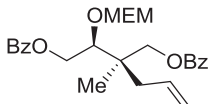


To a solution of **3.8** (4.6 g, 30 mmol) in DCE (150 mL, 0.2 M) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added 2,6-lutidine (7.2 mL, 61 mmol) and MEM-Cl (5.3 mL, 45 mmol). The reaction was then heated to $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 hours. After evaporation of the volatiles, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 40:60) to afford **3.9** (6.2 g, yield = 85%).

$R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc, 40:60); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +19$ ($c 1.0$, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$; **MW** : 244.2870 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3080, 2890, 1775, 1640, 1455, 1116 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.82 – 5.70 (m, 1H), 5.22 – 5.13 (m, 2H), 4.77 (dd, $J = 22.2, 7.1$ Hz, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 8.4, 4.0$

Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.35 (ddd, $J = 21.9, 14.0, 7.4$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.69, 132.56, 120.02, 95.64, 77.94, 71.81, 70.26, 67.74, 59.31, 46.34, 40.60, 16.74; HRMS calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 267.1209; found 267.1204 (0.61 ppm).

(-)-(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2-methylbutane-1,4-diyl dibenzoate (3.10)

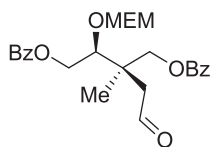


3.10

To a solution of LiAlH_4 (4.0 g, 105 mmol) in THF (96 mL, 1 M) at 0 °C was added dropwise a solution of **3.9** (33.3 g, 96 mmol) in THF (96 mL, 1 M). The mixture was stirred to 0 °C for 15 minutes and then $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (38.4 g) was added slowly. The mixture dissolved in Et_2O , filtered on a pad of Celite[®], evaporated and was used as crude. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (0.3 M, 320 mL) and DMAP (2.2 g, 12.6 mmol), pyridine (62 mL, 504 mmol) and BzCl (24.4 mL, 211 mmol) were added at 0 °C. The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. Ethylenediamine (2.1 mL, 44.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ EtOAc , 80:20) to afford **3.10** as a colorless oil (37.2 g, yield = 85%).

$R_f = 0.3$ (hexanes/ EtOAc , 80:20); $[\alpha]_D^{25} -53$ (c 1.0, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_7$; **MW** : 456.21 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 292, 1719, 1451, 1272, 1176, 1112 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz), δ 8.10 – 8.00 (m, 4H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 5.98 – 5.84 (m, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 166.5, 133.5, 133.2, 133.2, 130.3, 130.1, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 118.9, 97.0, 80.4, 71.8, 68.4, 68.1, 65.7, 59.1, 41.2, 39.1, 19.4 ppm; **HRMS** calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$: [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 479.2040; found: 479.2042 (0.43 ppm).

(-)-(2*R*,3*S*)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2-methyl-2-(2-oxoethyl)butane-1,4-diyl dibenzoate (3.11)

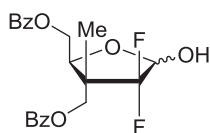


3.11

To a CH₂Cl₂ solution (250 mL, 0.15 M) of the protected triol **3.10** (17.6 g, 38.5 mmol) at -78 °C, ozone was bubbled for 4 hours. Et₃N (10.7 mL, 77 mmol) was added before warming to room temperature followed by evaporation. The crude product was purified by flash chromatography using a gradient (Hexanes/EtOAc 80:20) to give the desired product **3.11** (15.9 g, yield = 90%).

R_f = (hexanes/EtOAc, 80:20); **[α]²⁵_D** -10 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₅H₃₀O₈; **MW** : 458.19 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2932, 1720, 1599, 1451, 1314, 1273 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.11 – 7.83 (m, 3H), 7.67 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 4H), 4.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (dd, *J* = 5.4, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.84 – 2.45 (m, 2H), 1.33 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 200.9, 166.5, 166.3, 133.4, 133.4, 129.9, 129.8, 129.8, 128.7, 128.7, 128.7, 96.7, 79.3, 71.7, 68.8, 68.3, 64.7, 59.2, 48.9, 41.9, 19.8 ppm; **HRMS** calcd for: [M+Na]⁺: 481.1832; found: 481.1830 (-0.50 ppm).

(+)-[(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-5-hydroxy-3-methyl-3-(propionoxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]methyl benzoate (3.12a,b)



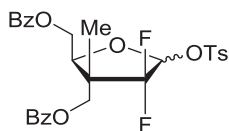
3.12a,b

A slurry of THF/*i*PrOH (10:1, 75 mL, 0.8 M) containing *DL*-Proline (11.2 g, 126 mmol) and NFSI (61.7 g, 195 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour. Aldehyde **3.11** (29 g, 63 mmol) in a THF/*i*PrOH solution (10:1, 75 mL, 0.8 M) was cannulated into the reaction mixture at room temperature. Stirring was continued overnight. The reaction was then heated to reflux

for 16 hours. Upon cooling to room temperature Et₃N (3mL/mmol of aldehyde) was added and stirring was continued for 1 hour at which time a precipitate was formed. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] with 100% Et₂O. The solids were washed with Et₂O and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in Et₂O and washed successively with HCl 6N (2x) and with a saturated brine solution. The aqueous phases were extracted with Et₂O (4x). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was dissolved in Et₂O and filtered through a pad of silica (Hexanes/EtOAc 80:20) to give the desired lactol **3.12a,b** in a ~1 : 1 (α : β) ratio of anomers as a pale yellow oil (21.8 g, yield = 85%).

R_f = 0.23 (hexanes/EtOAc, 70:30); [α]²⁵_D +7 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₁H₂₀F₂O₆; **MW** : 406.12 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} ; 3440, 2962, 1722, 1451, 1272, 1093 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.03 (m, 8H_{a,b}), 7.59 (s, 4H_{a,b}), 7.46 (m, 8H_{a,b}), 5.47 (s, 1H_a), 5.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H_b) 4.75 – 4.42 (m, 10H_{a,b}), 3.85 (s, 1H_a), 3.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H_b), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H_a), 1.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H_b) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 166.3, 166.2, 134.37, 134.23, 133.63, 133.62, 133.5, 129.97 (2C), 129.91, 129.89, 129.66, 128.72, 128.73 (2C), 128.67, 128.63, 127.97, 127.87, 125.12 (dd, *J* = 268.6, 253.2 Hz), 125.08 (dd, *J* = 269.3, 250.6 Hz), 97.21 (dd, *J* = 42.4, 23.5 Hz), 96.45 (dd, *J* = 41.0, 22.6 Hz), 79.82, 79.75, 65.91 (d, *J* = 10.5 Hz), 65.76 (d, *J* = 9.0 Hz), 63.9, 63.8, 47.37 (dd, *J* = 20.5, 19.3 Hz), 46.83 (dd, *J* = 20.4, 19.2 Hz), 12.3, 12.2 ppm (*J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: [M+Na]⁺: 429.1120; found: 429.1115 (–1.13 ppm).

(+)-[(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-3-methyl-3-(propionoxymethyl)-5-(*p*-tolylsulfonyloxy) tetrahydrofuran-2-yl] methyl benzoate (3.13a,b**)**



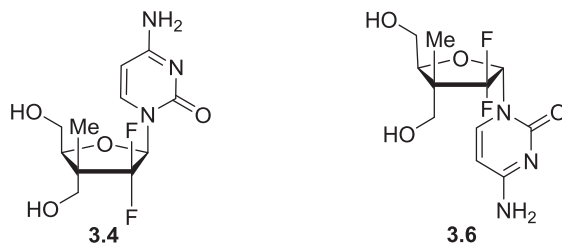
3.13a,b

To a CH₂Cl₂ solution (180 mL, 0.3 M) of the lactol **3.12a,b** (22.0 g, 54.1 mmol) at 0 °C under argon was added successively Et₃N (22.1 mL, 162.3 mmol) and TsCl (10.8 g, 54.1 mmol). After 5 minutes at 0 °C, the reaction was brought to room temperature and stirred for 16 hours, and evaporated. The residue was dissolved in Et₂O and washed with 1 M HCl and then with a saturated brine solution. The aqueous phases were extracted with Et₂O (4x). The combined

organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc 80:20→60:40) to give the tosylate **3.13a,b** (27.9 g, yield = 91%) in ~1 : 1 ratio.

R_f = 0.2 (hexanes/EtOAc, 80:20); **[α]²⁵_D** +48 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₈H₂₆F₂O₈S; **MW** : 560.13 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3070, 1724, 1600, 1451, 1377, 1315, 1271, 1192 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.91 (m, 8H_{a,b}), 7.86 – 7.78 (m, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 2H_{a,b}) 7.65 – 7.55 (m, 4H_{a,b}), 7.52 – 7.40 (m, 10H_{a,b}), 7.27 – 7.20 (m, 4H_{a,b}), 6.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H_a), 5.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H_b), 4.53 – 4.26 (m, 4H_{a,b}), 4.03 (dd, *J* = 11.8, 7.6 Hz, 2H_{a,b}), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H_{a,b}), 2.51 (s, 2H_{a,b}), 2.32 (s, 3H_a), 2.19 (s, 3H_b), 1.43 – 1.32 (m, 6H_{a,b}) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.11, 166.09, 166.05, 165.95, 145.75, 145.51, 134.47, 134.31, 133.72, 133.69, 130.09, 130.08, 129.96, 129.92, 129.90, 129.53, 129.48, 129.43, 128.82, 128.79, 128.77, 128.10, 128.02, 124.75 (dd, *J* = 273.1, 255.0 Hz), 124.73 (dd, *J* = 273.6, 252.0 Hz), 100.39 (appddd, *J* = 14.4, 13.2, 2.0 Hz), 100.01 (appddd, *J* = 14.1, 13.0, 2.0 Hz), 82.69 (d, *J* = 4.2 Hz), 81.91 (d, *J* = 4.2 Hz), 65.83 (d, *J* = 7.0 Hz), 65.23 (d, *J* = 11.2 Hz), 63.86, 63.10, 47.23 (dd, *J* = 20.6, 19.2 Hz), 46.35 (dd, *J* = 19.3, 18.7 Hz), 21.81, 21.78, 12.59, 12.14 (d, *J* = 12.0 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'.* *J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: [M+Na]⁺: 583.1208; found: 583.1210 (0.22 ppm).

(+)-(1R)-1-[(2R,4R,5S)-3,3-Difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]-4-amino-1H-pyrimidin-2-one (3.4) and **(-)-(1S)-1-[(2S,4R,5S)-3,3-Difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]-4-amino-1H-pyrimidin-2-one (3.6)**



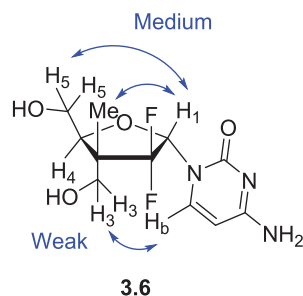
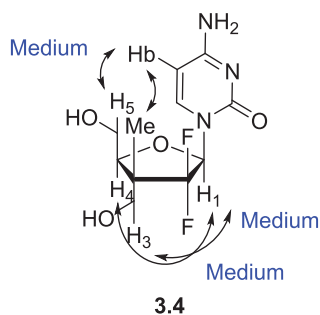
To a solution of bis-silylated N-Ac-Cytosine (11 mL, 1 M solution in DCE, 11 mmol) in DCE (25 mL, 0.2 M) was added TMSOTf (2.43 mL, 13.4 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour before the tosylate **3.13a,b** (3.15 g, 5.6 mmol) was cannulated into the

reaction mixture. The reaction was heated at reflux for 16 hours. After the reaction was brought to room temperature, and washed with water (2x). The aqueous phases were extracted with EtOAc (4x) and the organic phases were combined and dried over MgSO₄. Evaporation of the volatiles provided a crude 1 : 1 mixture of the corresponding protected nucleoside which was used as such for the next step. To a MeOH solution (0.1 M) of the crude mixture (2.4 g) at room temperature under argon MeONa (2.5 mL, 11 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. Formic acid was added until neutral pH. Evaporation provided a residue that was purified by C18 reverse flash chromatography using H₂O/MeOH gradient (100:0 → 80:20) to give **3.4** (580 mg, 36%) and **3.6** (575 mg, 36%) as white powders.

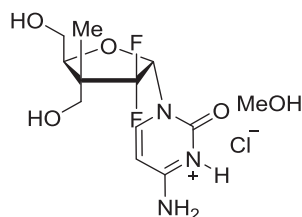
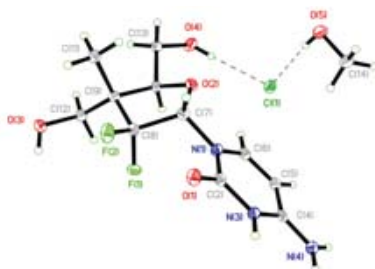
***β*-anomer (3.4):** [α]²⁵_D +69 (c 1.0, MeOH); **Formula** C₁₁H₁₅F₂N₃O₄; **MW** : 291.2513 g/mol; IR (neat) ν_{\max} 3418, 2523, 2074, 1650, 1499 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 3.88 – 3.65 (m, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 167.68, 158.07, 142.94 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.02 (dd, *J* = 260.9, 259.9 Hz), 95.95, 86.35 (dd, *J* = 39.5, 20.7 Hz), 83.62 (d, *J* = 4.7 Hz), 65.49 (d, *J* = 6.8 Hz), 62.36, 49.92 (appt, *J* = 19.1 Hz), 11.10 (d, *J* = 10.9 Hz) ppm; **HRMS** calcd for [M+H]⁺ :292.1098 found :292.1102 (+1.36 ppm).

***α*-anomer (3.6):** [α]²⁵_D -32 (c 1.0, MeOH); **Formula** C₁₁H₁₅F₂N₃O₄; **MW** : 291.2513 g/mol; IR (neat) ν_{\max} 3338, 3201, 1649, 1492, 1132 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 167.66, 158.04, 142.53 (d, *J* = 2.6 Hz), 127.81 (dd, *J* = 266.6, 258.6 Hz), 96.21, 86.15 (d, *J* = 4.7 Hz), 85.09 (dd, *J* = 39.4, 20.2 Hz), 62.89 (d, *J* = 9.8 Hz), 62.05, 50.72 (appt, *J* = 18.4 Hz), 12.36 (d, *J* = 5.7 Hz) ppm; **HRMS** calcd for [M+H]⁺ :292.1098 found :292.1105 (+2.39 ppm).

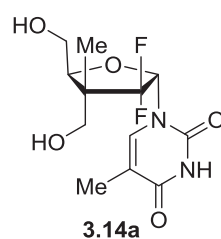
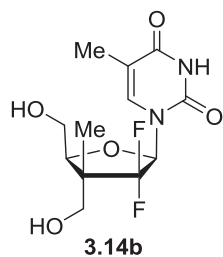
Proof of structure for the relative stereochemistry of nucleoside analogues **3.4** and **3.6** were provided by NOESY experiments which are detailed below.



The X-ray structure shown below confirms the stereochemistry of compound **3.6**



(+)-1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (3.14b) and **(+)-1-((2*S*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (3.14a)**



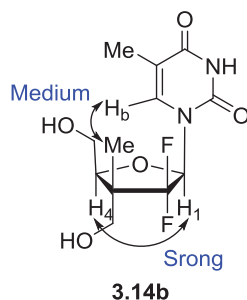
To a solution of bis-silylated thymine (0.79 mL, 0.75 M solution in DCE, 0.59 mmol) in DCE (25 mL, 0.2 M) was added TMSOTf (0.12 mL, 0.64 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour before the tosylate **3.13a,b** (150 mg, 0.268 mmol) was cannulated into the reaction mixture. The reaction was heated at reflux for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was washed with water (2x). The aqueous phases extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were dried over MgSO₄. Evaporation provided a 1 : 1 mixture of the corresponding protected nucleoside which was used as such for the next step. To a MeOH solution (0.1 M) of the crude mixture of the protected nucleoside at room

temperature under argon was added MeONa (62 μ L, 0.268 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. Formic acid was added until neutral pH. Evaporation provided a residue that was purified by C18 reverse flash chromatography using H₂O/MeOH gradient (100:0 \rightarrow 80:20) to give **3.14b** (29 mg, 35%) and **3.14a** (25 mg, 30%) as white powders.

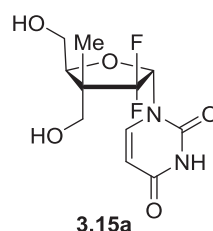
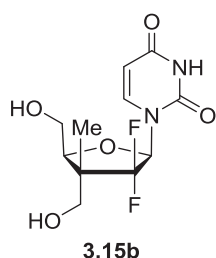
β -anomer (3.14b): $R_f = 0.18$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D +26$ (c 0.4, MeOH); **Formula:** C₁₂H₁₆F₂N₂O₅; **MW** : 306.26 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3362, 1675, 1450, 1275 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.31 (dd, $J = 13.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.80 (qd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 166.09, 152.36, 138.21 (d, $J = 4.0$ Hz), 126.90 (appt, $J = 260.9$ Hz), 111.12, 85.42 (dd, $J = 39.4, 20.1$ Hz), 83.79 (d, $J = 6.0$ Hz), 65.79 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz), 62.38, 49.67, 12.41, 11.04 (d, $J = 11.6$ Hz) ppm (J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₁₂H₁₆F₂N₂O₅Na [M+Na]⁺: 329.0919; found 315.0918 (–0.35 ppm).

α -anomer (3.14a): $R_f = 0.18$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D +14$ (c 0.7, MeOH); **Formula:** C₁₂H₁₆F₂N₂O₅; **MW** : 306.26 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3362, 1675, 1450, 1275 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.36 (dd, $J = 13.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 166.17, 152.35, 137.71 (d, $J = 3.3$ Hz), 127.9 (dd, $J = 262.1, 260.4$ Hz), 111.46, 86.37 (d, $J = 4.8$ Hz), 85.53 (dd, $J = 37.7, 20.2$ Hz), 63.00, 62.92, 62.15, 50.59 (appt, $J = 18.2$ Hz), 12.09 (d, $J = 11.0$ Hz) ppm (J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₁₂H₁₆F₂N₂O₅Na [M+Na]⁺: 329.0919; found 315.0919 (–0.13 ppm).

Proof of structure for the α : β relative stereochemistry of nucleoside analogues **3.14b** was provided by NOESY experiments which are detailed below.



(+)-1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (3.15b) and (-)-1-((2*S*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (3.15a)



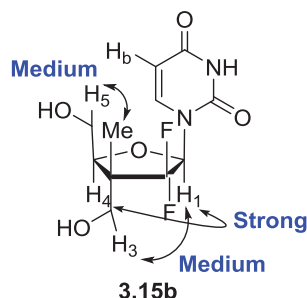
To a solution of bis-silylated uracil (11 mL, 1 M solution in DCE, 11 mmol) in DCE (25 mL, 0.2 M) was added TMSOTf (2.17 mL, 12 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour before the tosylate **3.13a,b** (2.8 g, 5 mmol) was cannulated into the reaction mixture. The reaction was heated at reflux for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was washed with water (2x) and the aqueous phases extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were dried over MgSO₄. Evaporation provided a 1 : 1 mixture of the corresponding protected nucleoside which was used as such for the next step. To a MeOH solution (0.1 M) of the crude mixture of the protected nucleoside (2.2 g) at room temperature under argon was added MeONa (2.5 mL, 11 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Formic acid was added until neutral pH. Evaporation provided a residue that was purified by C18 reverse flash chromatography using H₂O/MeOH gradient (100:0 → 80:20) to give **3.15b** (420 mg, 29%) and **3.15a** (430 mg, 30%) as white powders.

***β*-anomer (3.15b):** $R_f = 0.15$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D +49$ (c 1.0, MeOH); **Formula:** C₁₁H₁₄F₂N₂O₅; **MW :** 292.23 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3381, 1689, 1463, 1278 cm⁻¹; **¹H NMR** (500

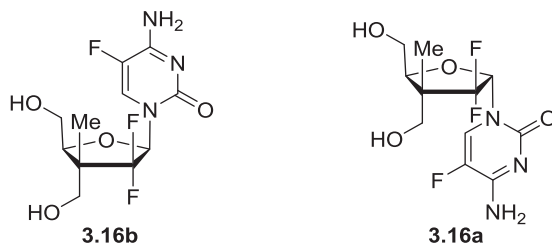
MHz, CD₃OD) δ 7.83 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 3H), 3.55 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 165.87, 152.17, 142.69 (d, $J = 3.5$ Hz), 126.90 (m), 102.45, 85.62 (dd, $J = 39.4, 20.2$ Hz), 83.93 (d, $J = 4.8$ Hz), 65.70 (d, $J = 8.3$ Hz), 62.35, 49.89 (appt, $J = 18.5$ Hz), 10.99 (d, $J = 11.0$ Hz) ppm (J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for: C₁₁H₁₄F₂N₂O₅Na [M+Na]⁺: 315.0763; found 315.0765 (+0.62 ppm).

α -anomer (3.15a): $R_f = 0.15$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D -27$ (c 1.0, MeOH); **Formula:** C₁₁H₁₄F₂N₂O₅; **MW:** 292.23 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3360, 1674, 1454, 1271 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) 7.63 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 13.5, 4.6$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.90 – 3.56 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 165.83, 152.10, 142.26 (d, $J = 3.1$ Hz), 127.84 (dd, $J = 265, 260$ Hz), 102.69, 86.48 (d, $J = 4.8$ Hz), 85.74 (dd, $J = 37.9, 20.2$ Hz), 62.96 (d, $J = 9.7$ Hz), 62.08, 50.66 (appt, $J = 18.3$ Hz), 12.34 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz) ppm; **HRMS** calcd for: C₁₁H₁₄F₂N₂O₅Na [M+Na]⁺: 315.0763; found 315.0760 (–0.93 ppm).

Proof of structure for the α : β relative stereochemistry of nucleoside analogue **3.15b** was provided by NOESY experiments which are detailed below.



(+)-4-amino-1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-one (**3.16b**) and (-)-4-amino-1-((2*S*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-one (**3.16a**)



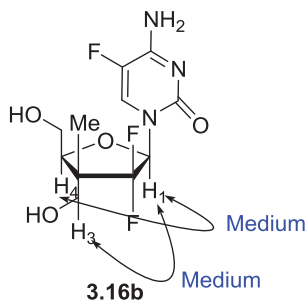
To a solution of bis-silylated 5-F-Cytosine (11 mL, 1.0 M solution in DCE, 11 mmol) in DCE (25 mL, 0.2 M) was added TMSOTf (2.2 mL, 12 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour before the tosylate **3.13a,b** (2.8 g, 5 mmol) was cannulated into the reaction mixture. The reaction mixture was heated to reflux for 16 hours. After the reaction mixture was brought to room temperature, the organic phase washed with water (2x) and the aqueous phases were extracted with EtOAc (4x). Organic phases were dried over MgSO₄. Evaporation provided a 1 : 1 mixture of the corresponding protected nucleoside which was used as such for the next step. To a MeOH solution (0.1 M) of the crude mixture of the protected nucleoside (2.4 g) at room temperature under argon was added MeONa (2.5 mL, 11 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Formic acid was added until neutral pH. Evaporation provided a residue that was purified by C18 reverse flash chromatography using H₂O/MeOH gradient (100:0 → 80:20) to give **3.16b** (426 mg, 28%) and **3.16a** (420 mg, 28%) as white powders.

β-anomer (3.16b): $R_f = 0.10$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D +58$ (c 1.0, MeOH); **Formula:** C₁₁H₁₄F₃N₃O₄; **MW** : 309.245 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3338, 3193, 1685, 1610, 1511, 1130 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.02 – 7.97 (m, 1H), 6.36 – 6.31 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 4H), 3.55 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.15 – 1.06 (m, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 159.85 (d, $J = 14.2$ Hz), 156.51, 138.21 (d, $J = 242.7$ Hz), 129.51, 128.99, 128.63, 127.39 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.13 (d, $J = 2.8$ Hz) 126.91, 124.83, 86.45 (dd, $J = 38.7, 20.4$ Hz), 83.91 (d, $J =$

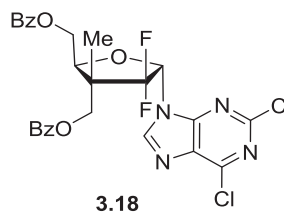
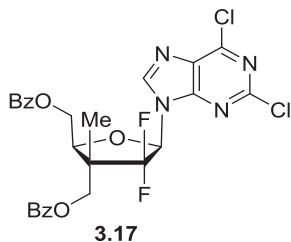
5.4 Hz), 65.76 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 62.36, 49.89 (t, $J = 19.0$ Hz), 11.08 (d, $J = 11.0$ Hz) ppm (The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine on the base and at C2'. J values result from $^{13}\text{C}-\text{F}$ coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.0828; found 332.0827 (-0.62 ppm).

α -anomer (3.16a): $R_f = 0.10$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -16$ (c 1.0, MeOH); **Formula:** $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$; **MW** : 309.245 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3343, 3199, 1685, 1610, 1512, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81 – 7.73 (m, 1H), 6.42 – 6.35 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.88 – 3.63 (m, 4H), 1.25 (s, 3H) ppm (Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 159.79 (d, $J = 14.2$ Hz), 156.36, 138.30 (d, $J = 243.3$ Hz), 127.79 (dd, $J = 266.9, 258.5$ Hz), 126.58 (d, $J = 2.3$ Hz), 86.62, 86.46, 86.32, 86.14, 62.95 (d, $J = 9.7$ Hz), 62.06, 50.64 (appt, $J = 18.4$ Hz), 12.31 (d, $J = 5.2$ Hz) ppm (The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine on the base and at C2'. J values result from $^{13}\text{C}-\text{F}$ coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.0828; found 332.0823 (-1.72 ppm).

Proof of structure for the α : β relative stereochemistry of nucleoside analogue **3.16b** was provided by NOESY experiments which are detailed below.



(+)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(2,6-dichloro-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)bis(methylene) dibenzoate (**3.17**) and (–)-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2,6-dichloro-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)bis(methylene) dibenzoate (**3.18**)



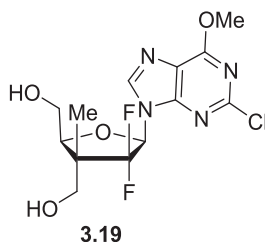
To a solution of PPh₃ (167 mg, 0.64 mmol) and 2,6-chloroadenine (121 mg, 0.64 mmol) in anhydrous THF (3.2 mL, 0.2 M) at 25 °C was added diethyl azodicarboxylate (0.10 mL, 0.640 mmol) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 15 minutes before the addition of **3.12a,b** (200 mg, 0.492 mmol). After 16 hours at 25 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification and separation by flash chromatography (AcOEt:Hexanes gradient) provided a 1 : 1 mixture of **3.17** (78 mg, 28%) and **3.18** (80 mg, 28%).

β-anomer (3.17): $R_f = 0.20$ (Hexanes:EtOAc); $[\alpha]^{25}_D +8$ (*c* 4.0, MeOH); **Formula** : C₂₆H₂₀F₂Cl₂N₄O₅F₂; **MW**: 576.07 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2356, 1722, 1593, 1357 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 31.9, 16.0, 7.5 Hz, 4H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 166.00, 165.88, 153.73, 153.24, 152.26, 144.24, 144.19, 133.87, 133.68, 130.56, 129.76, 129.70, 129.03, 128.89, 128.84, 128.68, 83.53 (dd, *J* = 37.8, 20.7 Hz), 79.71 (d, *J* = 4.7 Hz), 66.16 (dd, *J* = 6.4, 3.4 Hz), 63.08, 47.49 (t, *J* = 20.0 Hz), 11.57 (d, *J* = 10.7 Hz) ppm (*J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₂₆H₂₀F₂Cl₂N₄O₅F₂Na [M+Na]⁺: 599.0671 ; found 599.0656 (–2.44 ppm).

α-anomer (3.18): $R_f = 0.20$ (Hexane:EtOAc 9:1) ; $[\alpha]^{25}_D -14$ (*c* 1.0, MeOH); **Formula** : C₂₆H₂₀F₂Cl₂N₄O₅F₂; **MW** : 576.07 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 1727, 1580, 1271 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 4H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.42

(m, 4H), 6.66 (dd, $J = 14.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 4H), 1.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.95, 165.79, 153.67, 153.03, 152.32, 144.06, 144.02, 133.64, 133.62, 130.66, 129.72, 129.71, 129.67, 129.02, 128.95, 128.84, 128.84, 128.66, 128.61, 84.05 (dd, $J = 37.4, 21.1$ Hz), 81.97 (d, $J = 5.0$ Hz), 63.50 (d, $J = 8.6$ Hz), 62.91, 48.63 (t, $J = 20.0$ Hz), 12.99 (d, $J = 8.5$ Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'. J values result from $^{13}\text{C}-\text{F}$ coupling and were assigned when possible*); HRMS calcd for: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 599.0671 ; found 599.0662 (-1.46 ppm).

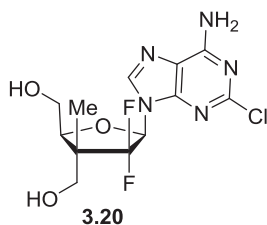
(+)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(2-chloro-6-methoxy-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)dimethanol (3.19**)**



To a solution of **3.17** (53 mg, 0.13 mmol) in MeOH (1.3 mL, 0.1 M) was added MeONa (0.037 mL, 0.16 mmol, 4.4 M solution) at 25 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours before the addition of formic acid to neutral pH. *In vacuo* concentration and purification by flash chromatography (MeOH:DCM gradient) provided **3.19** (31 mg, 94%) as a white powder.

$R_f = 0.20$ (EtOAc:MeOH 9:1) ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +13$ (c 1.1, MeOH) ; **Formula** : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{ClN}_4\text{O}_4$; **MW** : 364.73 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3344, 2946, 1598, 1465, 1388 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.30 – 4.02 (m, 4H), 3.95 – 3.70 (m, 4H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 1.18 (appd, $J = 2.7$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) 162.61, 154.71, 154.23, 144.01, 127.05 (appt, $J = 246.7$ Hz), 120.87, 86.01 (dd, $J = 39.0, 20.5$ Hz), 84.62 (d, $J = 4.9$ Hz), 66.09 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Hz), 62.65, 55.75, 49.72 (t, $J = 18.9$ Hz), 10.97 (d, $J = 10.6$ Hz) ppm (*J values result from $^{13}\text{C}-\text{F}$ coupling and were assigned when possible*); HRMS calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.0642; found 387.0638 (-1.07 ppm).

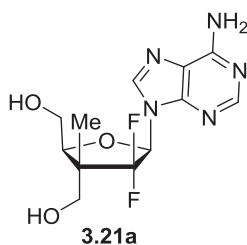
(+)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-amino-2-chloro-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)dimethanol (3.20**)**



Purine **3.19** (40 mg, 115 μmol) was dissolved in MeOH (1.2 mL, 0.1M) in a glass pressure vessel that was sealed with a PTFE bushing and the resulting solution was saturated with NH_3 gas. The reaction mixture was stirred at 95 $^\circ\text{C}$ for 16 hours before being concentrated *in vacuo*. Purification by C18 reverse flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **3.20** (28 mg, 73%) as a white foam.

$R_f = 0.10$ (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D +5$ (c 1.8, MeOH); **Formula** : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}$; **MW**: 349.0753 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3350, 2948, 1590, 1462, 1385 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 4H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 158.16, 155.65, 151.99, 141.68 (d, $J = 3.7$ Hz), 126.05, 118.80, 85.92 (dd, $J = 38.7, 20.4$ Hz), 84.39 (d, $J = 4.9$ Hz), 66.13, 62.70, 49.68 (t, $J = 18.2$ Hz), 11.03 (d, $J = 10.5$ Hz) ppm (J values result from ^{13}C – F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.0654; found 372.0640 (–1.34 ppm).

(+)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)dimethanol (3.21a**)**

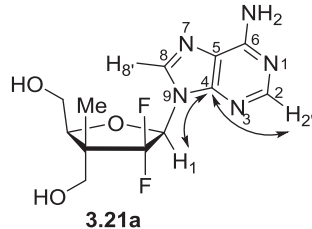
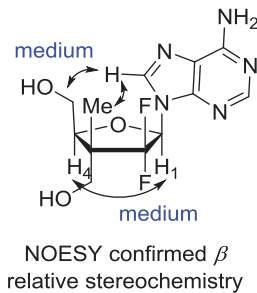


To a solution of **3.20** (45 mg, 129 μmol) in MeOH (1.3 mL, 0.1M) was added Pd on activated carbon (45 mg, wt/wt) Inert gas atmosphere was purged by 3 cycles of vacuum–H₂ gas before stirring the reaction mixture at 25 °C until judged complete by TLC. The mixture was filtered on a pad of Celite[®], washed thoroughly with hexanes and the filtrate concentrated *in vacuo*. Purification by C18 reverse flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **3.21a** (36 mg, 88%) as a white foam.

R_f = 0.10 (EtOAc:MeOH 9:1); [α]^{25D} +2 (*c* 0.9, MeOH) ; **Formula** : C₁₂H₁₅F₂N₅O₃; **MW**: 315.114 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3327, 1647, 1475, 1051 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 4H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 158.16, 155.65, 151.99, 141.68 (d, *J* = 3.7 Hz), 126.05, 118.80, 85.92 (dd, *J* = 38.7, 20.4 Hz), 84.39 (d, *J* = 4.9 Hz), 66.13, 62.70, 49.71 (t, *J* = 18.0 Hz), 11.03 (d, *J* = 10.5 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₁₂H₁₅F₂N₅O₃Na [M+Na]⁺: 338.1035; found 338.1026 (–2.85 ppm).

Proof of N9 regiochemistry of the purine ring was determined from HMQC and HMBC experiments in DMSO.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.34 – 8.26 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41 (s, 2H, NH₂), 6.44 (dd, *J* = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H) (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO) δ 156.05, 152.99, 149.47, 139.41 (d, *J* = 4.8 Hz), 125.00 (appt, *J* = 259.9 Hz), 118.21, 83.32 (dd, *J* = 38.9, 19.8 Hz), 82.36, 64.22, 60.88 (d, *J* = 15.0 Hz), 47.95 (t, *J* = 19.5 Hz), 10.56 (d, *J* = 10.8 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*).



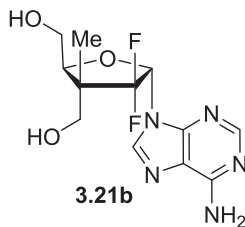
From HMQC

H₈' (8.31 ppm) ↔ C₈ (139.4 ppm)
H₂' (8.16 ppm) ↔ C₂ (152.99 ppm)

From HMBC

H₁ (6.65 ppm) ↔ C₈ (149.47 ppm)
H₁ (6.65 ppm) ↔ C₄ (139.39 ppm)
H₈' (8.31 ppm) ↔ C₅ (118.21 ppm)
H₈' (8.31 ppm) ↔ C₄ (149.47 ppm)
H₂' (8.16 ppm) ↔ C₄ (149.47 ppm)
H₂' (8.16 ppm) ↔ C₆ (156.05 ppm)

(-)-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)dimethanol (3.21b**)**

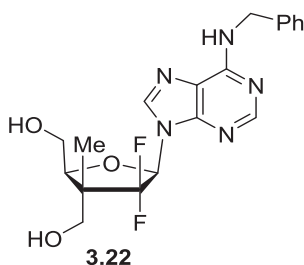


To a solution of **3.18** (80 mg, 138 μ mol) in MeOH (1.3 mL, 0.1 M) MeONa (37 μ l, 0.16 mmol, 4.4 M solution) was added at 25 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours before the addition of formic acid to neutral pH. After evaporation of volatiles, the crude mixture was dissolved in MeOH (1.2 mL, 0.1M) in a glass pressure vessel which was sealed with a PTFE bushing and the resulting solution was saturated with NH₃ gas. The reaction mixture was stirred at 95 °C for 16 hours before being concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (1.3 mL, 0.1M) and treated with Pd on activated carbon (60 mg, wt/wt). Inert gas atmosphere was purged by 3 cycles of vacuum–H₂ gas before stirring the reaction mixture at 25 °C until judged complete by TLC. The mixture was then filtered onto a pad of Celite[®], washed thoroughly with hexanes and the filtrate concentrated *in vacuo*. Purification by C18 reverse flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **3.21b** (30 mg, 70%) as a white foam over 3 steps.

R_f = 0.10 (EtOAc:MeOH 9:1); [α]_D²⁵ –15 (*c* 0.4, MeOH) ; **Formula** : C₁₂H₁₅F₂N₅O₃; **MW**: 315.114 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2980, 1704, 1221, 1035 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 4H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not*

observed due to exchange with deuterated solvent); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 157.41, 154.25, 150.80, 141.13, 127.35, 119.67, 86.23, 85.30 (dd, $J = 32.3, 27.3$ Hz), 63.10, 62.06, 50.86, 12.35, (d, $J = 10.5$ Hz) ppm (J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 338.1035; found 338.1029 (-1.85 ppm).

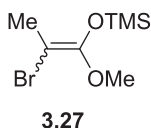
(-)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)dimethanol (3.22)



To a solution of PPh_3 (168 mg, 0.640 mmol) and 6-chloropurine (100 mg, 0.640 mmol) in anhydrous THF (3.2 mL, 0.2 M) at 25 °C was added diethyl azodicarboxylate (10 μl , 0.640 mmol) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 15 minutes before the addition of **3.12a,b** (200 mg, 0.492 mmol). After 16 hours at 0 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification and separation by flash chromatography (AcOEt:Hexanes) provided a 1 : 1 mixture of α : β anomers. Only the beta anomer was isolated for the next reaction (61 mg) as a white foam with impurities from the decomposition of the diethyl azodicarboxylate reagent. To a solution of the crude intermediate (61 mg, 0.112 mmol) in a glass pressure vessel that was sealed with a PTFE bushing, in *i*PrOH was added benzylamine (18 μl , 0.169 mmol) and DIEA (59 μl , 0.337 mmol) under an inert atmosphere. The reaction mixture was then stirred at 50 °C for 48 hours before being concentrated *in vacuo*. The mixture was then dissolved in MeOH (0.5 ml) and treated with MeONa (12.7 μl of 4.4 M solution in MeOH, 56.2 μmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours before the addition of enough formic acid to reach a neutral pH. *In vacuo* concentration and purification by C18 reverse flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **3.22** (28 mg, 14% over 3 steps) as a white powder.

$R_f = 0.10$ (EtOAc:MeOH 9:1); **Formula:** C₁₉H₂₁F₂N₅O₃; **MW:** 405.40 g/mol; $[\alpha]_D^{25} -6$ (c 1.0, MeOH); **IR** (neat) ν_{\max} 3296, 2937, 1623 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 156.14, 154.11, 150.07, 141.06 (d, $J = 4.2$ Hz), 140.18, 129.54, 128.50, 128.21, 126.16, 124.1, 86.16 (dd, $J = 39.7, 20.2$ Hz), 84.44 (d, $J = 5.1$ Hz), 66.14 (dd, $J = 7.8, 3.4$ Hz), 62.74, 49.70 (t, $J = 18.8$ Hz), 45.0, 11.09 (d, $J = 10.5$ Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for C₁₉H₂₂N₅O₃F₂ [M+H]⁺ : 406.1691, found : 406.1683 (–0.6 ppm).

((2-bromo-1-methoxyprop-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilane (3.27)¹

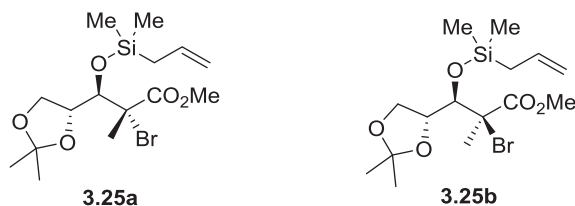


A solution of LDA was prepared by the addition of a 2.3 M solution of *n*-BuLi in hexanes (217 mL, 500 mmol) to a cold (–78 °C) solution of *i*-Pr₂NH (84 mL, 600 mmol) in dry THF (700 mL). After being stirred for 60 minutes at –78 °C, a solution of methyl 2-bromopropionate (57 mL, 500 mmol) was added dropwise (over 45 minutes). The reaction mixture was stirred for 45 minutes before the dropwise addition of DMI (44 mL, 400 mmol). After stirring for 1 minute, Me₃SiCl (70 mL, 550 mmol) was slowly added. The mixture was slowly warmed to 25 °C, stirred at this temperature for 1 hour and then filtered and concentrated. The residue was dissolved in hexanes, and the resultant solution was filtered on Celite[®]. After concentration, the desired enoxysilane **3.27** (110 g, 91% yield) was obtained as a colorless liquid (mixture of *E* and *Z* isomers, and ~90% of O-silylated material) that was used without further purification. ¹H chemical shift were identical to those previously reported for the same compound by Guindon *et al.*³

E-enoxysilane: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

Z-enoxysilane : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

(+)-(2R,3R)-methyl 3-((allyldimethylsilyl)oxy)-2-bromo-3-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylpropanoate (3.25a) and **(+)-(2S,3R)-methyl 3-((allyldimethylsilyl)oxy)-2-bromo-3-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylpropanoate (3.25b)**

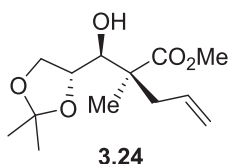


To a solution of aldehyde **3.26** (22 g, 169 mmol) (reported previously in the literature)⁴ in CH_3CN (330 mL, 0.5 M) at 0 °C was added $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (45 g, 169 mmol) and enoxysilane **3.27** (41 mL, 169 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 hours prior to addition of water (300 mL). The mixture was extracted with EtOAc (1x), dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Coevaporation with toluene (2x) in order to remove excess of enoxysilane gave intermediates (3,4-*anti* : 3,4-*syn*) in a 12 : 1 ratio as a pale yellow oil (for ratio determination, see stereochemical proof section). The crude mixture was then used as such for next reaction. To a solution of crude aldol adduct (61 g) in THF (330 mL, 0.5M) at 0 °C was added HF-pyridine (8.2 mL, 340 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature before being treated with a cold saturated aqueous solution of NaHCO_3 followed by separation of the organic phase and drying with (MgSO_4). The crude mixture (43.0 g) was dissolved in CH_2Cl_2 (360 mL, 0.4 M) at 0 °C and treated with imidazole (30 g, 507 mmol) and allylchlorodimethylsilane (26 mL, 202 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight before being treated with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ EtOAc , 80:20) to give a mixture of bromide adducts **3.25a** : **3.25b** in a ~1 : 1 ratio as a pale yellow oil (53.4 g, yield = 80% over 3 steps) (the minor product from the aldol reaction was not separable at this step).

3.25a. $R_f = 0.50$ (hexanes/EtOAc, 80:20); $[\alpha]^{25}_D +2$ (c 1.5, CHCl₃); **Formula** C₁₅H₂₇BrO₅; **MW** 395.3614 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2987; 1746; 1253; 1054 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.87 – 5.62 (m, 1H), 5.12 – 4.74 (m, 2H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.66 (bs, 1H), 1.65 (bs, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 133.9, 114.2, 108.0, 76.8, 75.7, 64.3, 61.0, 53.4, 26.2, 25.3, 24.4, 23.5, -1.4, -1.6; **HRMS** calcd for: C₁₅H₂₇BrNaO₅ [M+Na]⁺: 417.0703; found : 417.0709 (1.36 ppm).

3.25b. $R_f = 0.40$ (hexanes/EtOAc, 80:20); $[\alpha]^{25}_D +8$ (c 3.1, CHCl₃); **Formula** C₁₅H₂₇BrO₅; **MW** : 395.3614 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2988; 1744; 1256; 1107 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.96 – 5.71 (m, 1H), 5.05 – 4.83 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.26 (dapp, $J = 18.0$ Hz, 6H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 133.9, 114.3, 109.8, 78.5, 76.3, 68.1, 64.8, 52.9, 26.1, 25.6, 25.0, 22.3, -1.1, -1.3; **HRMS** calcd for: C₁₅H₂₇BrNaO₅ [M+Na]⁺: 417.0703; found : 417.0706 (0.63 ppm).

(+)-(S)-methyl 2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-2-methylpent-4-enoate (3.24)

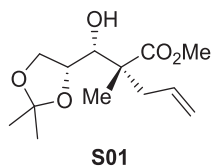


To a solution of **3.25a,b** (10.1 g, 25.5 mmol) in toluene (25 mL, 1.0 M) at 0 °C was added BEt₃ (25 mL, 1 M) with a syringe pump over 4 hours at 0 °C. After completion of the reaction, ethanolamine (4.6 mL, 75 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min before it was transferred into a plastic flask and treated with Et₃N·3HF (17 mL, 37.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was cannulated into a cold solution of saturated NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1x), dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 60:40) to give product **3.24** (5.6 g, yield = 85%).

$R_f = 0.10$ (hexanes/Et₂O, 70:30); $[\alpha]^{25}_D +5$ (c 1.7, CHCl₃); **Formula** C₁₃H₂₂O₅; **MW** 258.3108 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3481, 2986, 2950, 1724, 1456, 1372, 1258 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz,

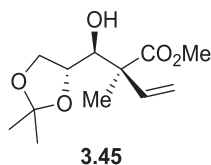
CDCl₃) δ 5.85 – 5.66 (m, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.28 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (dd, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 134.0, 118.4, 109.0, 66.9, 51.82, 51.81, 49.7, 41.3, 26.5, 25.4, 16.69, 16.67; HRMS calcd for: C₁₃H₂₂NaO₅ [M+Na]⁺: 281.1359; found 281.1364 (1.78 ppm).

(+)-(R)-methyl-2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-2-methylpent-4-enoate (S01) (mino product from aldol was separable at this step)



S01. *R_f* = 0.2 (hexanes/Et₂O, 60:40); [α]²⁵_D +3 (c 0.9, CHCl₃); **Formula** C₁₃H₂₂O₅; **MW** 258.3108 g/mol; **IR** (neat) *v*_{max} cm⁻¹ 2979, 2350, 1733, 1653, 1556, 1212; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.67 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 2.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H) 2.58 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 1.23 – 1.20 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 133.9, 118.5, 109.9, 75.2, 73.3, 67.6, 51.9, 50.6, 41.1, 26.4, 25.9, 17.5; **HRMS** calcd for: [M+Na]⁺:281.1367; found :281.1365 (−0.70 ppm).

(−)-Methyl (S)-2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-2-methylbut-3-enoate (3.45)

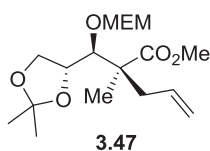


To a solution of **3.44a,b** (200 mg, 0.52 mmol) in toluene (5.0 mL, 1.0 M) at 0 °C was added BEt₃ (5.0 mL, 1 M) with a syringe pump over 3 hours at 0 °C. After completion of the reaction, ethanolamine (0.1 mL, 1.5 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 minutes before it was transferred into a plastic flask and treated with Et₃N·3HF (0.3 mL, 37.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was cannulated into a cold solution of saturated NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1x), dried (MgSO₄),

filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 65:35) to give product **3.45** (100 mg, yield = 78%).

R_f = 0.3 (hexanes/EtOAc, 65:35); $[\alpha]^{25}_D$ -12 (c 1.1, CH₂Cl₂); **Formula** C₁₂H₂₀O₅; **MW** 244.28 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3483, 2986, 2952, 1722, 1454, 1368, 1255 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (ddd, J = 17.6, 13.8, 10.8 Hz, 1H), 5.41 – 5.17 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 3H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 174.99, 138.37, 117.28, 110.14, 109.12, 76.09, 75.63, 67.23, 52.35, 26.44, 25.40, 15.19; **HRMS** calcd for: C₁₃H₂₂NaO₅ [M+Na]⁺: 267.1203; found 267.1203 (+0.03 ppm).

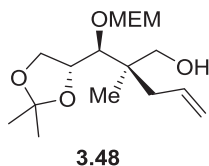
(-)-(S)-methyl 2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((2-methoxyethoxy) methoxy) methyl)-2-methylpent-4-enoate (3.47)



To a solution of **3.24** (2.7 g, 10.4 mmol) in DCE (50 mL, 0.2 M) at 0 °C was added 2,6-lutidine (3.6 mL, 30.5 mmol) and MEM-Cl (1.8 mL, 15 mmol). The reaction was heated to 50 °C for 16 hours. After evaporation, the crude product obtained was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 90:10) to give **3.47** (3.44 g, yield = 95%).

R_f = 0.22 (hexanes/EtOAc, 90:10); $[\alpha]^{25}_D$ -5 (c 3.3, CHCl₃); **Formula** C₁₇H₃₀O₇; **MW** 346.4159 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2989; 2893; 1753; 1454; 1368; 1218; 1024 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.73 – 5.49 (m, 1H), 5.12 – 4.96 (m, 2H), 4.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 3H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.63 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.46 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 133.5, 118.6, 108.7, 98.1, 83.9, 76.4, 71.8, 68.2, 66.8, 59.2, 51.7, 50.4, 42.1, 26.2, 25.0, 15.3; **HRMS** calcd for: C₁₇H₃₀NaO₇ [M+Na]⁺: 369.1883; found 369.1889 (+1.31 ppm).

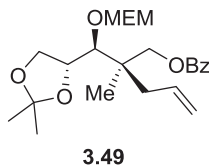
(+)-(R)-2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((2-methoxyethoxy)methoxy)methyl)-2-methylpent-4-en-1-ol (3.48)



To a solution of LiAlH_4 (4.0 g, 105 mmol) in THF (96 mL, 1 M) at 0 °C was added dropwise a solution of **3.47** (33.3 g, 96 mmol) in THF (96 mL, 1 M). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (38.4 g) was added slowly. The mixture dissolved in Et_2O was filtered on a pad of Celite[®] to give **3.48** (28.3 g, yield = 93 %).

R_f = 0.11 (hexanes/ EtOAc , 70:30); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ +30 (c 1.6, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_6$; **MW** 318.4058 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3489; 3074; 2982; 2884; 1456; 1370; 1030 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.88 – 5.76 (m, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 3H), 4.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.96 (m, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H), 3.96 – 3.91 (m, J = 2.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 134.1, 118.0, 107.8, 98.2, 82.5, 76.5, 71.8, 68.2, 67.4, 65.2, 59.2, 41.7, 38.7, 26.4, 25.1, 19.6; **HRMS** calcd for: $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.1940; found 341.1943 (0.88 ppm); **Elemental analysis**: calcd: C 60.35 H 9.50, found C 59.97 H 9.48

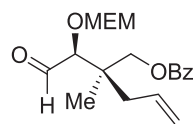
(–)-(R)-2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((2-methoxyethoxy)methoxy)methyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (3.49)



To a solution of **3.48** (2.9 g, 9.1 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL, 0.75 M) was added DMAP (0.2 g, 1.8 mmol), pyridine (5.5 mL, 72 mmol) and BzCl (1.1 mL, 10.92 mmol) at 0 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 16 hours. Ethylene diamine (0.4 mL, 6.37 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ EtOAc , 80:20) to give **3.49** as a colorless oil (3.29 g, yield = 95 %).

$R_f = 0.22$ (hexanes/EtOAc, 80:20); $[\alpha]^{25}_D -17$ (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₃H₃₄O₇; **MW** 422.51 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} ; 2930, 1720, 1451, 1370, 1273, 1113 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 5.94 – 5.80 (m, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.40 (dd, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 133.6, 133.2, 130.4, 129.7, 128.6, 118.9, 108.2, 98.3, 82.1, 76.3, 71.9, 68.5, 68.3, 65.7, 59.2, 41.1, 39.4, 26.5, 25.1, 19.4; **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₄O₇Na [M+Na]⁺:445.2197; found :445.2194 (–0.59 ppm).

(–)-(R)-2-((S)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2-oxoethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (3.51)



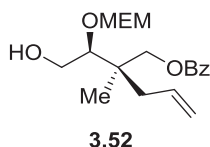
3.51

To a solution of **3.49** (27.0 g, 63.9 mmol) in THF-Et₂O 1:4 (320 mL, 0.2 M) was added H₅IO₆ (21.8 g, 95.8 mmol) at 0 °C, then the reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. Na₂SO₄ 2 M was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x) and combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 70:30) to give **3.51** as a colorless oil (22.4 g, quantitative yield).

$R_f = 0.2$ (Hexanes/EtOAc, 80:20); $[\alpha]^{25}_D -1$ (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₁₉H₂₆O₆; **MW** 350.40 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} ; 3070, 2973, 1717, 1451, 1370, 1270, 1111 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.84 – 9.72 (m, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 5.92 – 5.76 (m, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.34 (bs, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz,

CDCl₃) δ 203.0, 166.3, 133.4, 132.8, 130.0, 129.7, 128.7, 119.7, 96.7, 86.0, 71.6, 68.1, 67.6, 59.2, 42.7, 38.4, 19.1; **HRMS** calcd for: 373.1622 [M+Na]⁺: 373.1625; found: (+0.80 ppm).

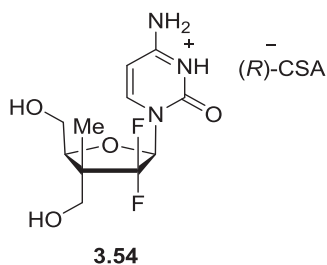
(+)-(R)-2-((S)-2-hydroxy-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)ethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (3.52)



To a solution of **3.51** (22.4 g, 63.9 mmol) in THF (213 mL, 0.3 M) at -40 °C was added LiBH₄ 2 M (38 mL, 76.7 mmol), the reaction was stirred for 1 hour. NH₄Cl was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x) and combined organic fractions were washed with a saturated solution of NaCl, and dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 70:30) to give **3.52** as a colorless oil (22.2 g, yield = 98 %).

R_f (hexanes/EtOAc, 80:20); [α]_D²⁵ +33 (c 0.3, CH₂Cl₂); **Formula** C₁₉H₂₈O₆; **MW** : 352.42 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3462, 3075, 1718, 1449, 1363, 1273 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 2.35 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 133.6, 133.2, 130.3, 129.7, 128.7, 118.7, 98.1, 89.3, 71.7, 68.6, 67.9, 62.8, 59.2, 41.1, 38.9, 19.8 ppm; **HRMS** calcd for [M+Na]⁺: 375.1778; found: 375.1782 (+1.03 ppm).

(-)-(1R)-1-[(2R,4R,5S)-3,3-Difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]-4-amino-1H-pyrimidin-2-one D-(+)-monocamphorsulfonate (3.54)

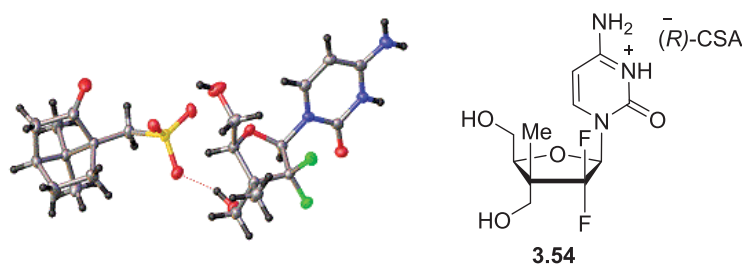


To a solution of bis-silylated N-Ac-Cytosine (15 mL, 1 M solution in DCE, 15 mmol) was added TMSOTf (3.6 mL, 16 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour before the tosylate **3.13a,b** (4.2 g, 7.55 mmol) was cannulated into the reaction mixture. The reaction was heated to reflux for 16 hours. After the reaction was brought to room temperature, the organic phase was washed with water (2x) and the aqueous phases extracted with EtOAc (4x). The organic phases were dried over MgSO₄. Evaporation provided a 1 : 1 mixture of the corresponding protected nucleoside which was used as such for the next step. To a MeOH solution (0.1 M) of the crude mixture of the protected nucleoside at room temperature under argon was added MeONa (3.6 mL, 16 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. Formic acid was added until neutral pH. To a solution of crude unprotected nucleoside (**3.4** and **3.6**) (2.2 g, 7.55 mmol) at 25°C in THF (26.5 mL, 0.28 M) was added (*R*)-CSA (1.9 g, 8.3 mmol). The reaction was warmed to 85°C for 1 hour prior to addition of H₂O (2.4 mL, 3.1 M). The reaction mixture was stirred for 20 minutes at 85 °C and then at 25 °C for 24 hours. The crystals formed were washed with THF, 1,4-dioxane and then Et₂O to give pure β-(*R*)-CSA-nucleoside crystals **3.54** (750 mg, 19%) as a white powder after the first crystallization. The filtrate (containing a mixture of β and α) was concentrated and coevaporated with THF (2x) then a second crystallization was performed to provide pure β-(*R*)-CSA-nucleoside crystals **3.54** (320 mg, 10%) as a white powder. After 2 crystallizations, 1.07 g of pure β-(*R*)-CSA-Nucleoside was obtained in 29% yield over 3 steps.

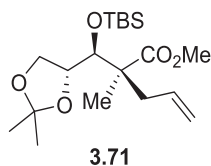
mp: +274.9°C; **[α]²⁵_D** -9 (c 0.4, DMSO); **Formula:** C₂₁H₃₁F₂N₃O₈S; **MW:** 523.18 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 1711, 1535, 1277cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 – 7.85 (m, 1H), 6.43 – 5.87 (m, 2H), 4.25 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 1.11 – 0.96 (m, 6H), 0.75 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange*)

with deuterated solvent); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 216.06, 159.66, 147.77, 144.46, 125.53 (m), 94.41, 84.22 (dd, $J = 39.8, 20.8$ Hz), 82.97 (d, $J = 4.6$ Hz), 64.11 (d, $J = 9.5$ Hz), 60.57, 58.15, 48.07 (appt, $J = 18.9$ Hz), 47.13, 46.89, 42.19 (d, $J = 13.0$ Hz), 26.40, 24.14, 20.02, 19.52, 10.38 (d, $J = 10.6$ Hz) ppm (J values result from ^{13}C - F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_8\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 546.1692; found 546.1687 (-0.98 ppm);

The X-ray structure shown below confirms the stereochemistry of compound **3.54**



(-)-Methyl(*S*)-2-((*S*)-((tert-butyldimethylsilyloxy)((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2-methylpent-4-enoate (**3.71**)

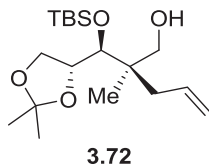


To a solution of **3.24** (1.41 g, 5.46 mmol) in CH_2Cl_2 (55 mL, 0.1 M) at 0 °C was added 2,6 lutidine (1.6 mL, 13.65 mmol) and TBSOTf (1.9 mL, 8.19 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 16 hours. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , followed by separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with Et_2O , dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ Et_2O , 60:40) to give product **3.71** (2 g, quantitative yield).

$R_f = 0.30$ (hexanes/ Et_2O , 60:40); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$; **MW** 372.57 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2985, 2858, 1733, 1472 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.70 – 5.58 (m, 1H), 5.10 – 4.88 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 7.3$ Hz,

1H), 3.66 (s, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 2H) 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 175.24, 133.74, 118.34, 108.42, 77.80, 66.86, 66.84, 51.49, 51.47, 51.26, 42.91, 26.34, 26.29, 26.17, 24.98, 18.62, 14.59, -3.18, -3.62 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.2224, found 395.2224 (-0.0035 ppm).

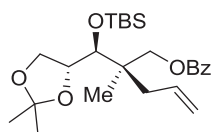
(+)-(R)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2-methylpent-4-en-1-ol (3.72)



To a cooled (-78 °C) solution of ester (870 mg, 2.33 mmol) in dry THF (24 mL, 0.1 M) was added a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (5.8 mL). The mixture was stirred for 2 hours at -78 °C or until the ester was completely consumed, as verified by TLC. The reaction mixture was treated first with the dropwise addition of MeOH at -78 °C until gas evolution ceased, followed by a saturated potassium sodium tartrate solution (Rochelle's salt). The mixture was stirred 1 hour at room temperature (or until clarification of phases) followed by separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x) and the combined organic fractions were dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ Et_2O , 60:40) to give product **3.72** (700 mg, yield = 87%).

$R_f = 0.30$ (hexanes/ Et_2O , 60:40); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +22$ (c 1.0, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$; **MW** 344.56 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3472, 2962, 2850, 2333, 1733, 1472 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.90 – 5.77 (m, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 3H), 2.13 (ddd, $J = 53.7, 13.7, 7.5$ Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (appd, $J = 2.2$ Hz, 12H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.57, 134.41, 118.11, 108.20, 77.87, 76.02, 67.53, 66.27, 42.61, 39.87, 39.87, 26.46, 25.24, 18.75, 18.59, 18.58, -2.95, -3.76 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.2275, found 368.2276 (+0.14 ppm).

(+)-(R)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (3.73)

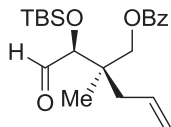


3.73

To a solution of **3.72** (0.36 g, 1.03 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL, 0.2 M) was added DMAP (25 mg, 0.206 mmol), pyridine (0.70 mL, 8 mmol) and BzCl (0.15 mL, 1.2 mmol) at 0 °C, the reaction was then warmed to room temperature and stirred for 16 hours. Ethylene diamine (50 μL, 0.72 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 90:10) to give **3.73** as a colorless oil (497 mg, yield given).

R_f 0.25 (hexanes/EtOAc, 90:10); [α]_D²⁵ +14 (c 4.3, DCM); **Formula** C₂₅H₄₀O₅Si; **MW**: 448.67 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3074, 2931, 1723, 1472, 1272 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.16 – 5.02 (m, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.8, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.53, 166.52, 133.83, 133.19, 130.52, 130.51, 129.72, 128.67, 118.72, 107.78, 76.18, 75.84, 68.58, 65.27, 41.70, 39.34, 26.49, 26.34, 24.91, 19.74, 18.81, –2.78, –4.07; **HRMS** calcd for: C₂₅H₄₀O₅SiNa [M+Na]⁺: 471.2537, found: 471.2551 (+2.99 ppm).

(R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxoethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (S02)



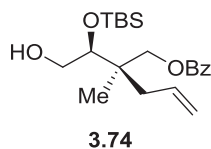
S02

To a solution of **3.73** (253 mg, 0.564 mmol) in THF–Et₂O 1:4 (3.0 mL, 0.2 M) was added H₅IO₆ (195 mg, 0.84 mmol) at 0 °C, then the reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. Na₂SO₄ 2 M was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x) and combined organic fractions

were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 70:30) to give **S02** as a colorless oil (212 mg, yield given).

R_f = 0.3 (hexanes/EtOAc, 90:10); **Formula** C₂₁H₃₂O₄Si; **MW**: 376.57 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} ; 3075, 29955, 2858, 1726, 1470, 1270 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 9.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 204.00, 166.28, 133.34, 133.09, 130.11, 129.76, 128.76, 119.53, 81.09, 81.09, 67.20, 67.18, 43.41, 37.95, 25.97 (3C), 19.05, 18.36, -4.14, -4.95; **HRMS** calcd for: C₂₁H₃₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 399.1962, found: 399.1960 (-0.50 ppm).

(-)-(R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxyethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl)-benzoate (3.74)

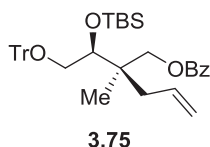


To a solution of **S02** (0.2 g, 0.53 mmol) in THF (2.0 mL, 0.3 M) at -40 °C was added LiBH₄ 2 M (318 μ L, 0.63 mmol). The reaction was stirred for 1 hour. NH₄Cl was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x) and combined organic fractions were washed with a saturated solution of NaCl, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 70:30) to give **3.74** as a colorless oil (0.2 g, yield = 98 %).

R_f = 0.25 (hexanes/EtOAc, 90:10); **[α]²⁵_D** -2 (c 2.2, DCM); **Formula** C₂₁H₃₄O₄Si; **MW**: 378.58 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3516, 3074, 2930, 1722, 1275 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.87 (appddt, *J* = 18.6, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 5.19 – 4.88 (m, 2H), 4.41 – 4.09 (m, 2H), 3.95 – 3.61 (m, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.62,

134.24, 133.18, 130.55, 129.71, 128.68, 118.35, 77.1, 68.73, 63.84, 41.60, 39.21, 26.25 (3C), 19.73, 18.59, -3.62, -4.59; **HRMS** calcd for: C₂₁H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺: 401.2118, found: 401.2109 (-2.39 ppm).

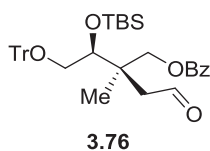
(+)-(R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(trityloxy)ethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl benzoate (3.75)



To a solution of **3.74** (175 mg, 0.46 mmol) in CH₂Cl₂ (2.3 mL, 0.2 M) at 25 °C was added DMAP (12 mg, 23 μmol), NEt₃ (71 μL, 0.5 mmol) and TrCl (143 mg, 0.5 mmol). The reaction was stirred for 16 hours. NH₄Cl was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x) and combined organic fractions were washed with a saturated solution of NaCl, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 80:20) to give **3.75** as a colorless oil (196 mg, yield = 68 %).

R_f = 0.3 (hexanes/Et₂O, 80:20); [α]_D²⁵ +3 (c 17, DCM); **Formula** C₄₀H₄₈O₄Si; **MW**: 620.90 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} cm⁻¹ 3058, 2929, 1721, 1449, 1274; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 8.09 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 8H), 7.41 – 7.20 (m, 9H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 5.16 – 4.95 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.57, 144.18 (3C), 134.58, 133.08, 130.84, 129.77 (2C), 129.15 (5C), 128.68 (3C), 128.02 (6C), 127.28 (3C), 118.07, 87.90, 76.22, 68.99, 66.74, 41.96, 38.96, 26.32 (3C), 19.19, 18.58, -3.35, -4.64; **HRMS** calcd for C₄₀H₄₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 643.3214, found: 643.3177 (-5.76 ppm).

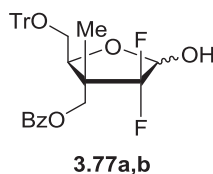
(-)-(2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-2-(2-oxoethyl)-4-(trityloxy)butyl benzoate (3.76)



To a CH₂Cl₂ solution (70 mL, 0.02M) of the protected triol **3.75** (830 mg, 1.34 mmol) at -78 °C, ozone was bubbled over 4 hours. Et₃N (375 μL, 2.67 mmol) was added before warming to room temperature. Evaporation provided the crude compound which was purified by flash chromatography (Hexanes/Et₂O 90:10) to provide product **3.76** (695 mg, yield = 83%).

R_f = 0.2 (hexanes/Et₂O, 90:10); [**α**]²⁵_D -4 (c 25, CH₂Cl₂); **Formula** C₃₉H₄₆O₅Si; **MW** 622.87 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3060, 2954, 2740, 2254, 1722, 1490 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.17 – 8.02 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 6H), 7.48 (appt, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.56 (appddd, *J* = 81.9, 15.3, 2.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (d, *J* = 43.0 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) 201.54, 166.37, 143.95 (3C), 133.32, 130.43, 129.80, 129.09 (6C), 128.77, 128.16 (6C), 127.46, 88.16, 75.64, 69.35, 66.22, 60.57, 60.55, 48.52, 42.89, 26.26 (3C), 20.17, 20.16, 18.48, 14.51, -3.61, -4.62 ppm; **HRMS** calcd for C₃₉H₄₆O₅SiNa [M+Na]⁺: 645.3006, found 645.3000 (-1.04 ppm).

((2*S*,3*R*)-4,4-difluoro-5-hydroxy-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl benzoate (3.77a,b**)**

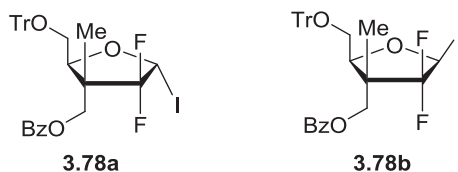


A THF/*i*PrOH slurry (10:1; 5 mL, 0.2 M) of *DL*-Proline (195 mg, 1.67 mmol) and NFSI (1.06 g, 3.33 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour. The aldehyde **3.76** (695 mg, 1.11 mmol) in a THF/*i*PrOH solution (10:1; 5 mL, 0.2 M) was cannulated into the slurry at room temperature. Stirring was continued at this temperature for 16 hours, before adding Et₃N (3mL/mmol of aldehyde). Stirring was continued for 1 hour at which time a precipitate was formed. The reaction mixture was filtered on a pad of Celite[®] with Et₂O. The solids were washed with Et₂O followed by evaporation. The residue was dissolved in Et₂O and washed with brine. The aqueous phases were extracted with Et₂O (2 times), dried over MgSO₄ and evaporated. To a solution of the crude difluorinated aldehyde (884 mg, 1.11 mmol) in dry THF (5 mL, 0.2 M) was added molecular sieves (885 mg, w/w) and a 1 M solution of TBAF in THF (1.6 mL, 1.6 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 2 hours then treated

with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , and concentrated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with Et_2O and combined organic fractions were dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O , 85:15) to give **3.77a,b** in a 1 : 1 ratio (362 mg, yield = 60% over 2 steps) as a colorless oil.

$R_f = 0.2$ (hexanes/ Et_2O , 85:15); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +15$ (c 17, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_5$; **MW** 544.59 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3440, 3060, 1733, 1449, 1274 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (apptd, $J = 7.4, 6.8, 1.5$ Hz, 3H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 16H), 7.40 – 7.24 (m, 18H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 6H), 4.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 4H), 3.33 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 166.33, 166.32, 143.73, 143.64, 133.44, 129.93, 129.89, 129.05, 128.88, 128.82, 128.75, 128.22, 128.20, 128.12, 127.54, 127.47, 98.94, 97.51, 97.29, 97.12, 96.95, 96.78, 96.59, 96.47, 95.92, 87.95, 87.67, 80.70, 80.68, 80.51, 66.15, 66.06, 65.77, 65.71, 63.58, 63.02, 47.74, 47.59, 47.43, 46.72, 46.57, 26.14, 12.22 ppm (*J* values result from ^{13}C –*F* coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 567.1953, found 567.1951 (–0.36ppm).

((2*S*,3*R*)-4,4-difluoro-5-iodo-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl benzoate (3.78a,b)



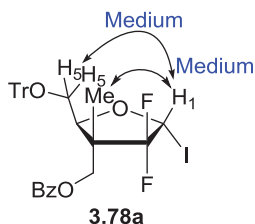
To a CH_2Cl_2 solution (2.3 mL, 0.1 M) of I_2 (81 mg, 0.31 mmol) in the dark, was added PPh_3 (100 mg, 0.37 mmol) and the mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C before addition of imidazole (112 mg, 1.64 mmol). After 5 minutes the lactol **3.77a,b** (127 mg, 0.234 mmol) was added. The reaction mixture was then heated to reflux for 16 hours. Upon cooling to 25 °C hexane was added and the reaction mixture was filtered on silica with Et_2O /Hexane (1 : 1). ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified iodide indicated ~6 : 1 diastereomeric ratio in

favor of the α -anomer. Purification by flash chromatography (Hexanes/Et₂O, 90:10), provided an inseparable mixture of iodide **3.78a,b** (94 mg, 62%).

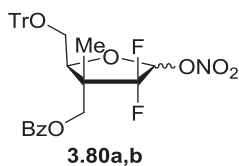
Note: The crude mixture was clean and could be used as crude. For characterization, a purification was required but decomposition was observed on silica.

R_f = 0.2 (hexanes/ Et₂O, 80:20); **Formula** C₃₃H₂₉F₂O₄I; **MW** 654.49 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3059, 1725, 1449, 1270 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 7.96 (m, 4H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 14H), 7.37 – 7.23 (m, 20H), 6.88 (dd, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H, α -anomer), 6.69 (dd, *J* = 15.2, 2.6 Hz, 1H, β -anomer), 4.50 (ddd, *J* = 48.4, 11.5, 1.2 Hz, 4H), 4.43 – 4.37 (m, 4H), 3.64 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 2H, β -anomer), 3.35 – 3.25 (m, 2H, α -anomer), 1.45 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.15 (β -anomer), 166.12 (α -anomer), 143.59 (β -anomer), 143.54 (α -anomer), 133.54 (β -anomer), 133.45 (α -anomer), 129.91 (β -anomer), 129.89 (β -anomer), 129.78 (α -anomer), 128.83, 128.79, 128.77, 128.74, 128.27, 128.26, 127.55, 127.53, 126.18, 124.09, 87.71, 85.59, 83.30, 69.94, 69.71, 69.62, 69.39, 66.06, 65.99, 65.84, 65.76, 62.15, 61.66, 49.25, 49.09, 48.93, 41.01, 12.43, 12.34 ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'*. *J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₃₃H₂₉F₂O₄INa [M+Na]⁺: 677.0970, found 677.0958 (–1.93 ppm).

Proof of structure for the relative stereochemistry of nucleoside analogue **3.78a** was provided by NOESY experiments which are detailed below. Analysis of the unseparable 6 : 1 iodide mixture.



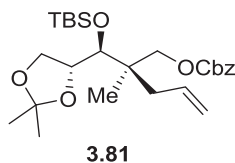
(4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl nitrate (3.80a,b)



By product **3.80a,b** was obtained in a 4 : 1 ratio in Table 3.8 entry 7.

R_f = 0.3 (hexanes/ Et₂O, 90:10); **Formula** C₃₃H₂₉F₂O₇N; **MW** : 589.59 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3059, 2941, 1725, 1664, 1449, 1271 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H_a), 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 2H_b), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H_{a,b}), 7.48 – 7.42 (m, 14H_{a,b}), 7.36 – 7.30 (m, 12H_{a,b}), 7.30 – 7.24 (m, 6H_{a,b}), 6.34 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H_{a,b}), 6.28 (d, J = 10.0 Hz, 2H_{a,b}), 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H_a), 4.46 (appdt, J = 21.1, 6.7 Hz, 2H_b), 4.37 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 2H_{a,b}), 3.53 (m, 2H_{a,b}), 3.23 (dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 2H_{a,b}), 1.18 (d, J = 1.4 Hz, 3H_b), 1.11 (d, J = 3.5 Hz, 3H_a) ppm; **HRMS** calcd for: C₃₃H₂₉F₂O₄INa [M+Na]⁺: 612.1804, found 612.1816 (+1.97 ppm).

(+)-Benzyl((R)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2-methylpent-4-en-1-yl) carbonate (3.81)

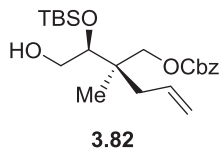


To a solution of **3.72** (651 mg, 1.89 mmol) in CH₂Cl₂ (510 mL, 0.2 M) at 0 °C was added DMAP (0.543 mg, 3.77 mmol) and Cbz-Cl (0.40 mL, 2.84 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 16 hours. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, followed by separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 80:20) to give product **3.81** (700 mg, yield = 82%).

R_f = 0.22 (hexanes/Et₂O, 80:20); $[\alpha]_D^{25}$ +10 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₆H₄₂O₆Si; **MW** : 480.70 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3064, 2955, 1748, 1265 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.34 (m, 5H) 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 3H), 4.30 (ddd, J = 8.2, 6.2, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 2.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 53.9, 13.6, 7.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (appd, J = 1.7 Hz, 12H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 155.37, 135.68, 135.53, 133.74,

128.77, 128.69, 128.66, 128.47, 128.44, 118.59, 107.81, 76.13, 75.70, 71.51, 69.91, 69.70, 65.45, 41.65, 39.07, 26.47, 26.34, 24.95, 19.35, 18.77, -2.83, -4.14 ppm; HRMS calcd for C₂₆H₄₂O₆SiNa [M+Na]⁺: 501.2643, found 501.2652 (+1.84 ppm).

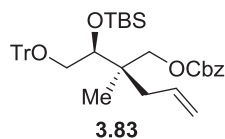
(+)-Benzyl((R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxyethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl) carbonate (3.82)



To a solution of **3.81** (400 mg, 0.88 mmol) in THF-Et₂O 1:4 (4 mL, 0.2 M) was added H₅IO₆ (302 mg, 1.36 mmol) at 0 °C, then the reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. Na₂SO₄ 2 M was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x) and combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. To the crude aldehyde in THF (1 mL, 0.2 M) at -40 °C was added LiBH₄ 2 M (0.122 mL, 0.24 mmol) and the reaction was stirred for 1 hour. NH₄Cl was slowly added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The combined organic fractions were washed with a saturated solution of NaCl, and dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 80:20) to give **3.82** as a colorless oil (300 mg, yield = 86 %).

R_f = 0.23 (hexanes/EtOAc, 80:20); [α]_D²⁵ +10 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₂₂H₃₆O₅Si; **MW** 408.61 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3543, 3072, 2955, 1748, 1267 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.34 (m, 5H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 155.41, 135.66, 134.13, 128.78, 128.69, 128.50, 118.25, 76.71, 71.95, 71.93, 71.92, 69.76, 69.73, 63.68, 41.51, 38.87, 26.21, 26.16, 19.31, 18.53, -3.75, -4.74 ppm; **HRMS** calcd for C₂₂H₃₆O₅SiNa [M+Na]⁺: 431.2224, found 431.2229 (+1.17 ppm).

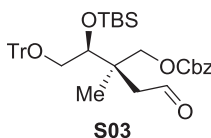
(+)-Benzyl((R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxyethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl) carbonate (3.83)



To a solution of **3.82** (4.83 g, 12.3 mmol) in CH₂Cl₂ (61 mL, 0.2 M) was added TrCl (3.76 g, 13.5 mmol), NEt₃ (1.83 mL, 13.5 mmol) and DMAP (300 mg, 2.46 mmol) at 25 °C and the reaction was stirred for 16 hours. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, followed by separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 90:10) to give **3.83** as a colorless oil (5.02 g, yield = 62 %).

R_f = 0.3 (hexanes/Et₂O, 90:10); **[α]²⁵_D** +0.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₄₁H₅₀O₅Si; **MW** : 650.93 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 2954, 1747, 1250 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.43 (m, 6H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 7H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 5.72 (ddt, *J* = 17.5, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 5.01 – 4.85 (m, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 69.0, 14.0, 7.6 Hz, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.30, 144.02 (2C), 135.69, 134.33, 128.99 (3C), 128.87, 128.81, 128.64, 128.50, 128.38, 128.33, 127.81 (3C), 127.06, 117.76, 87.68, 75.39, 72.17, 69.48, 66.35, 41.67, 38.27, 26.11 (3C), 18.75, 18.31, -3.66, -4.96 ppm; **HRMS** calcd for C₄₁H₅₀O₅SiNa [M+Na]⁺: 673.3320, found 671.3342 (+3.26 ppm).

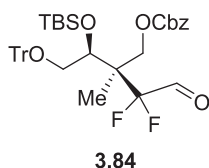
(-)-Benzyl((2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(2-oxoethyl)-4-(trityloxy)butyl) carbonate (S03)



To a CH₂Cl₂ solution (30 mL, 0.01M) of the protected triol **3.83** (186 mg, 0.29 mmol) at -78 °C, ozone was bubbled over 4 hours. Et₃N (81 μL, 0.58 mmol) was added before warming to room temperature. Evaporation provided the crude which was purified by flash chromatography (Hexanes/Et₂O 80:20) to provide product **S03** (166 mg, yield = 87%).

R_f = 0.2 (hexanes/Et₂O, 80:20); [**α**]²⁵_D -9 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₄₀H₄₈O₆Si; **MW** : 652.90 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 2946, 1747, 1260 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.37 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 7H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 4.31 – 4.12 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 71.0, 15.6, 2.7 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.06 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 201.66, 155.19, 147.11, 143.84, 143.80, 135.45, 129.00, 128.95, 128.84, 128.79, 128.64, 128.60, 128.16, 128.10, 128.07, 127.48, 127.34, 87.93, 74.86, 72.31, 69.95, 69.92, 65.87, 48.01, 42.61, 26.11 (3C), 19.82, 18.33, -3.81, -4.88 ppm; **HRMS** calcd for C₄₀H₄₈O₆SiNa [M+Na]⁺: 675.3112, found 675.3132 (+2.88 ppm).

(-)-Benzyl((R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(trityloxy)ethyl)-3,3-difluoro-2-methyl-4-oxobutyl) carbonate (3.84)

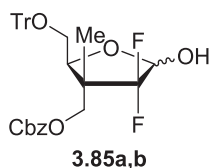


A THF/*i*PrOH slurry (10:1; 1.25 mL, 0.2 M) of *DL*-Proline (43 mg, 0.375 mmol) and NFSI (240 mg, 0.76 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour. The aldehyde **S03** (166 mg, 0.25 mmol) in a THF/*i*PrOH solution (10:1; 1.25 mL, 0.2 M) was cannulated into the slurry at room temperature. Stirring was continued for 16 hours, before adding Et₃N (3mL/mmol of aldehyde). After an additional 1 hour of stirring at room temperature a precipitate was formed. The reaction mixture was filtrated on a pad of Celite[®] (Et₂O) and the solids were washed with Et₂O followed by evaporation. The residue was dissolved in Et₂O and washed with brine. The aqueous phases were extracted with Et₂O (2 times). Organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated.

The crude was purified by flash chromatography (Hex/Et₂O 90:10) to give the desired product **3.84** (100 mg, yield = 58%).

R_f = 0.2 (hexanes/Et₂O, 80:20); $[\alpha]^{25}_D$ -13 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₄₀H₄₆F₂O₆Si; **MW** 688.88 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 2952, 1754, 1264 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 6.3, 3.6, 1.5 Hz, 8H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 6H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 5.28 – 5.15 (m, 2H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 3.57 (ddd, J = 10.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 10.7, 5.4, 3.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.77 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 188.51 (dd, J = 43.0, 28.4 Hz), 154.91, 143.79, 143.40, 135.35, 129.03 (3C), 128.90, 128.88, 128.82, 128.72, 128.05 (3C), 127.49, 127.38, 117.42 (dd, J = 256.6, 253.5 Hz), 88.37, 73.73 (d, J = 5.2 Hz), 70.17, 70.15, 67.90, 66.75 (d, J = 7.5 Hz), 50.84 (dd, J = 21.9, 19.6 Hz), 26.06 (3C), 18.41, 13.21, -4.11, -4.91 ppm (J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for C₄₀H₄₆F₂O₆SiNa [M+Na]⁺: 711.2924, found 711.2916 (-1.13 ppm).

(+)-Benzyl (((2S,3R)-4,4-difluoro-5-hydroxy-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (3.85a,b)

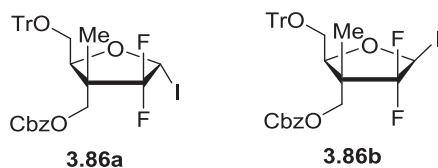


To a solution of **3.84** (1.68 g, 2.44 mmol) in dry THF (12 mL, 0.2 M) was added molecular sieves (1.7g, w/w) and a 1 M solution of TBAF in THF (3.42 mL, 3.42 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 2 hours then treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, and concentrated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with Et₂O and combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ Et₂O, 70:30) to afford **3.85a,b** (800 mg, yield = 57%) as a colorless oil.

R_f = 0.2 (hexanes/Et₂O, 70:30); $[\alpha]^{25}_D$ +12 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₃₄H₃₂F₂O₆; **MW** : 574.62 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3456, 1748, 1448, 1265 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.43 (m, 12H), 7.42 – 7.38 (m, 10H), 7.35 – 7.22 (m, 18H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.15 (m, 3H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 (appd, J = 11.1 Hz, 1H), 4.28 (appd, J = 11.1 Hz, 3H), 4.14

(t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 3H), 3.25 (dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.32, 154.89, 154.79, 143.65, 143.55, 135.21, 135.14, 133.96, 129.20, 129.14, 128.69 (m), 128.66, 128.62, 128.61, 128.34, 128.31, 127.95, 127.93 (m), 127.26, 127.19, 127.00, 125.36, 125.22, 123.22, 123.15, 96.88 (dd, $J = 42.4, 23.4$ Hz), 96.28 (dd, $J = 41.2, 23.2$ Hz), 87.71, 87.44, 80.08, 79.90, 69.98, 69.90, 68.94 (d, $J = 8.3$ Hz), 68.68 (d, $J = 9.8$ Hz), 63.34, 62.92, 60.47, 47.09 (t, $J = 19.5$ Hz), 46.52 (t, $J = 19.2$ Hz), 20.93, 14.17, 11.52 ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'. J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible*); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 597.2059, found 597.2073 (+2.33 ppm).

(+)-Benzyl (((2*S*,3*R*,5*S*)-4,4-difluoro-5-iodo-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (3.86a,b)



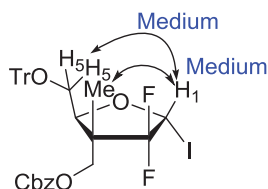
To a CH_2Cl_2 solution (8.7 mL, 0.1 M) of I_2 (287 mg, 1.13 mmol) in the dark, was added PPh_3 (365 mg, 1.32 mmol). The mixture was stirred for 30 min at 25°C before addition of imidazole. (414 mg, 6.1 mmol) After 5 min the lactol **3.85a,b** (500 mg, 0.87 mmol) was added. The reaction mixture was then heated to reflux for 16 hours. Upon cooling to 25°C , hexanes were added followed by filtration on silica with $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexane}$ (1:1) ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified iodide indicated ~6 : 1 diastereomeric ratio in favor of the α -anomer **3.86a**. Purification by flash chromatography ($\text{Hexanes}/\text{Et}_2\text{O}$, 90:10), provided an inseparable mixture of iodide **3.86a,b** (260 mg, 50%).

Note: The crude was really clean and can be used for the next step. For characterization, purification was required but decomposition was observed on silica.

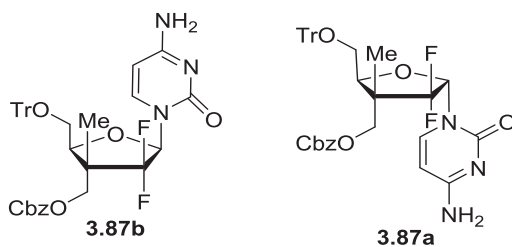
$R_f = 0.2$ ($\text{hexanes}/\text{Et}_2\text{O}$, 90:10); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +62$ (c 1.0, CH_2Cl_2); **Formula** $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{O}_5\text{I}$; **MW** : 684.51 g/mol; **IR (neat)** ν_{max} 3027, 1744, 1263 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.17 (m, 40H), 6.81 (dd, $J = 10.7, 5.9$ Hz, 1H, α -anomer), 6.61 (dd, $J = 14.3, 3.9$ Hz, 1H, β -

anomer), 5.17 (s, 4H), 4.48 – 4.18 (m, 6H), 3.55 (dd, $J = 10.3, 6.4$ Hz, 1H, β -anomer), 3.47 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H, α -anomer), 3.22 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, β -anomer), 0.97 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H, α -anomer) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.90, 147.11, 143.59, 143.54, 135.23, 128.97, 128.91, 128.87, 128.85, 128.81, 128.76, 128.70, 128.65, 128.22, 128.20, 128.16, 128.00, 127.99, 127.49, 127.46, 127.13, 125.90, 123.81, 87.68, 83.27, 70.26, 70.20, 69.72, 69.48, 69.41, 69.17, 69.09, 69.02, 63.53, 63.29, 63.23, 62.99, 62.00, 61.54, 48.86 (t, $J = 20.2$ Hz), 31.83, 29.95, 22.90, 14.82, 14.36, 11.98 (d, $J = 11.6$ Hz) ppm (The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'. J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{O}_5\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 707.1076, found 707.1083 (+0.87 ppm).

Proof of structure for the C1'-C2' relative stereochemistry of nucleoside analogue **386a** was provided by NOESY experiments which is detailed below.



((2*S*,3*R*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-3-methyl-2-((trityloxy)methyl) tetrahydrofuran-3-yl)methyl benzyl carbonate (3.87a,b)



To a MeCN solution (0.7 mL, 0.2 M) of the bis-silylated cytosine nucleobase (877 μL , 877 μmol) at room temperature under argon was added AgBF_4 (42 mg, 219 μmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes before a MeCN solution (0.7 mL, 0.2 M) of the iodide **3.86a,b** (100 mg, 146 μmol) was cannulated into the bis-silylated nucleobase. The reaction was

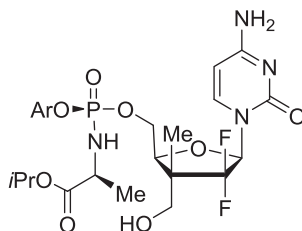
heated to reflux overnight. After the reaction was brought to room temperature, MeOH was added and the reaction mixture was filtrated through celite[®]. ¹H NMR spectroscopic analysis of the unpurified nucleoside indicated ~6 : 1 diastereomeric ratio in favor of the β -anomer **3.87b**. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/ MeOH, 90:10), provided an inseparable mixture of **3.87a,b** (45 mg, 46%).

Note: Deprotection of the **3.87a,b** mixture to known nucleosides **3.4** and **3.6** allowed the diastereomeric ratio to be confirmed.

R_f = 0.3 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10); [α]²⁵_D -3 (c 1.0, CH₂Cl₂); **Formula** C₃₈H₃₅F₂N₃O₆; **MW** : 667.70 g/mol; **IR (neat)** ν_{\max} 3322, 1747, 1647, 1258 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 2H), 7.53 – 7.13 (m, 42H), 6.43 (dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 1H, α -anomer), 6.27 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, β -anomer), 5.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, α -anomer), 5.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, β -anomer), 5.21 – 5.12 (m, 4H), 4.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, α -anomer), 4.42 – 4.21 (m, 6H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 1.05 (s, 3H, α -anomer), 0.98 (s, 3H, β -anomer) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 209.90, 167.78, 167.68, 157.96, 157.78, 157.23, 156.02, 155.99, 145.00, 144.84, 144.81, 144.71, 142.41, 142.16, 136.82, 136.80, 129.94, 129.90, 129.83, 129.79, 129.77, 129.60, 129.58, 129.55, 129.53, 129.51, 129.40, 129.30, 129.27, 129.25, 129.24, 129.16, 128.98, 128.97, 128.93, 128.90, 128.87, 128.84, 128.40, 128.36, 128.27, 128.22, 128.18, 96.29, 96.15, 89.00, 88.98, 88.96, 86.95, 86.78, 86.78, 86.63, 86.63, 86.47, 86.46, 86.36, 86.35, 86.19, 86.05, 85.89, 83.09, 81.15, 71.04, 71.02, 70.99, 70.97, 70.94, 69.81, 69.74, 68.30, 68.23, 63.80, 63.69, 30.61, 12.54, 11.69, 11.60 ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine at C2'. J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for C₃₈H₃₆F₂N₃O₆ [M+H]⁺: 668.2567, found 668.2586 (+2.89 ppm).

Section expérimentale du chapitre 4

(+)-Isopropyl((*S*)-(((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (**4.5**)

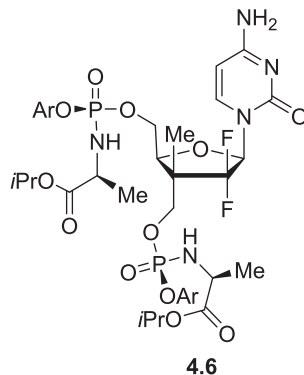


4.5

Product **4.5** as a colorless oil was obtained from **3.4** (50 mg, 0.171 mmol) according to general procedure **D**. Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **4.5** (48 mg, yield = 50 %).

R_f = 0.25 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** +8 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₂₃H₃₁F₂N₄O₈P; **MW** : 560.48 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3338, 2984, 1733, 1647, 1490, 1130 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.21 (m, 2H), 4.03 – 3.84 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 13.9 Hz, 3H), 1.29 – 1.18 (m, 6H), 1.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.4 (d, *J* = 5.7 Hz), 167.7, 158.0, 152.2 (d, *J* = 6.9 Hz), 143.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 130.8, 126.3, 125.45 (dd, *J* = 503.8, 239.3 Hz), 121.47 (d, *J* = 4.7 Hz), 96.2, 88.5, 85.9 (dd, *J* = 38.0, 20.2 Hz), 81.2 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz), 70.2, 67.3 (d, *J* = 5.1 Hz), 65.5 (dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz), 51.7, 21.96, 21.89, 20.5 (d, *J* = 6.3 Hz), 11.1 (d, *J* = 11.1 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₁F₂N₄O₈PNa [M+Na]⁺: 583.1739, found 583.1739 (–0.11 ppm).

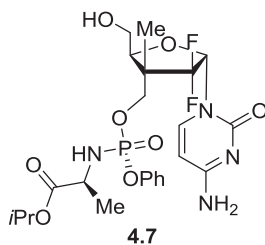
(+)-Isopropyl((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-((((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.6)



Product **4.6** was obtained from **3.4** (50 mg, 0.17 mmol) according to general procedure **C**. Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **4.6** (100 mg, yield = 71 %).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 95:5); [**α**]²⁵_D +21 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₇F₂N₅O₁₂P₂ **MW** : 829.72 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3194, 2982, 1717, 1651, 1491, 1209 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6. (dd, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 2H), 4.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 3H), 4.14 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 3H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 1.38 – 1.32 (m, 6H), 1.28 – 1.18 (m, 15H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.27 (d, *J* = 1.2 Hz), 174.23 (d, *J* = 1.4 Hz), 167.54, 157.67, 152.05 (d, *J* = 4.4 Hz), 151.99 (d, *J* = 4.5 Hz), 142.50, 130.83, 130.80, 128.04, 126.20, 125.95 (dd, *J* = 263.8, 261.6 Hz), 121.47 (dd, *J* = 10.5, 4.7 Hz), 96.34, 86.14 (dd, *J* = 39.7, 20.6 Hz), 80.41 (d, *J* = 6.1 Hz), 70.14, 70.13, 69.00, 68.95, 66.48, 66.44, 51.62 (d, *J* = 4.1 Hz), 49.70, 21.98, 21.96, 21.91, 21.90, 20.59 (d, *J* = 4.4 Hz), 20.54 (d, *J* = 4.5 Hz), 11.25 (d, *J* = 10.9 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₇F₂N₅O₁₂P₂Na [M+Na]⁺: 852.2556, found 852.2548 (+0.93 ppm).

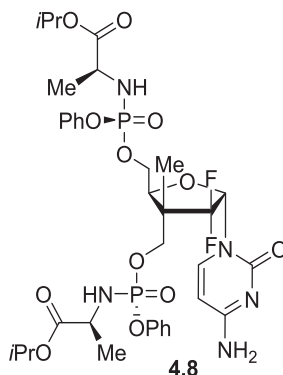
(–)-Isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.7)



To a solution of **4.16** (16 mg, 40.8 μmol) in anhydrous THF (0.2 mL) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ was added *t*BuMgCl (82 μl , 82 μmol , 1.0 M solution in THF) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes prior to the addition of a solution of **4.3** (37 mg in 0.3 mL of THF, 0.082 mmol). After 1 hour at $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.1 mL of MeOH was added and the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was then dissolved in 1 mL of DCM and treated with 0.5 mL of triflic acid at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under an inert atmosphere and maintained at that temperature for 5 minutes. *In vacuo* concentration of the reaction mixture and purification by C18 reverse phase flash chromatography (MeOH:H₂O gradient) provided **4.7** (12.3 mg, 54% over two steps) as a white foam.

R_f = 0.25 (EtOAc:MeOH 9:1); [α]²⁵_D -8 (*c* 1.0, MeOH); **Formula:** C₂₃H₃₁F₂N₄O₈P **MW** : 560.48 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3064, 2949, 1748, 1249 cm^{-1} ; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 6.42 (dd, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.31 (appt, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 9H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.37, 174.32, 167.76, 158.00, 152.10, 142.46, 130.79, 130.30, 128.62, 126.28, 125.85, 123.61, 121.56, 121.53, 96.27, 86.15 (dd, *J* = 36.0, 20.1 Hz), 84.61, 70.16, 67.33, 61.66, 51.56, 21.93, 21.89, 20.54, 20.49, 12.43 (d, *J* = 10.3 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₁F₂N₄O₈PNa [M+Na]⁺: 583.1739, found 583.1735 (-0.85 ppm).

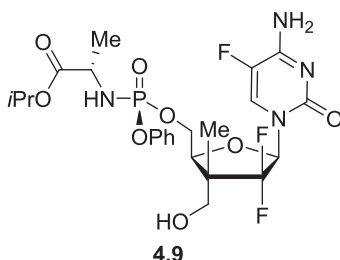
(-)-Isopropyl((((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-(((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.8**)**



Product **4.8** as a colorless oil was obtained from **3.6** (50 mg, 0.17 mmol) according to general procedure C. Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided (95 g, yield = 68 %).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** -1 (*c* 1.0, MeOH); **Formula:** C₃₅H₄₇F₂N₅O₁₂P₂; **MW** : 829.72 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3199, 2981, 1731, 1651, 1491, 1209 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 6H), 6.46 (dd, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 2H), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 4H), 4.14 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 6H), 1.27 – 1.19 (m, 15H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.33 (d, *J* = 5.3 Hz), 174.26 (d, *J* = 5.7 Hz), 167.60, 157.78, 152.06 (d, *J* = 7.0 Hz), 152.00 (d, *J* = 7.2 Hz), 142.31, 130.81, 130.80, 130.07, 126.25 (dd, *J* = 13.7, 0.9 Hz), 124.70, 121.45 (dd, *J* = 16.4, 4.7 Hz), 96.47, 86.01 (dd, *J* = 36.7, 20.3 Hz), 82.60 (d, *J* = 4.3 Hz), 70.14, 70.13, 67.02, 66.94, 66.46, 66.42, 51.57 (d, *J* = 5.0 Hz), 50.05, 22.00, 21.94, 21.91, 21.90, 20.55 (d, *J* = 2.9 Hz), 20.50 (d, *J* = 3.3 Hz), 12.53 (d, *J* = 10.9 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₇F₂N₅O₁₂P₂Na [M+Na]⁺: 852.2556, found 852.2573 (+1.85 ppm).

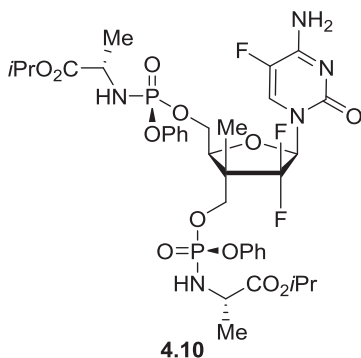
(+)-Isopropyl((S)-(((2S,3R,5R)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxypyrimidin-1(2H)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (4.9)



Product **4.9** as a colorless oil was obtained from **3.16b** (50 mg, 0.162 mmol) according to general procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided (40 mg, yield = 42%).

R_f = 0.25 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** +27 (*c* 0.7, MeOH); **Formula:** C₂₃H₃₀F₃N₄O₈P **MW :** 578.48 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3322, 2973, 2367, 1733, 1508, 1212 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.32 (d, *J* = 5.7 Hz), 159.88 (d, *J* = 14.4 Hz), 156.40, 152.14 (d, *J* = 7.0 Hz), 138.27 (d, *J* = 243.6 Hz), 130.79, 130.71, 127.16 (d, *J* = 3.3 Hz), 126.89 (d, *J* = 3.5 Hz), 126.23 (d, *J* = 1.4 Hz), 121.47 (d, *J* = 4.9 Hz), 86.07 (dd, *J* = 37.5, 20.4 Hz), 81.35, 70.15, 70.06, 67.31 (d, *J* = 5.8 Hz), 65.55, 51.64, 30.67, 21.95, 21.93, 21.88, 20.51 (d, *J* = 6.5 Hz), 11.05 (d, *J* = 10.9 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₀F₃N₄O₈PNa [M+Na]⁺: 601.1645; found 601.1635 (–1.73 ppm).

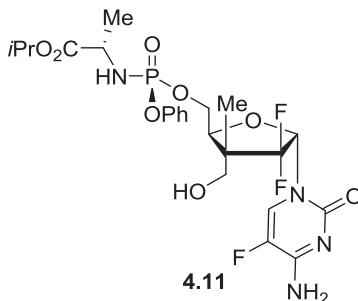
(+)-Isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-(((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.10**)**



Product **4.10** as a colorless oil was obtained from **3.16b** (50 mg, 0.162 mmol) according to general procedure C. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.10** (100 mg, yield = 72%).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D$ +12 (*c* 1.3, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₆F₃N₅O₁₂P₂ **MW** : 847.72 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3182, 2984, 1728, 1685, 1492, 1202 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.30 (ddd, *J* = 11.9, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 4.02 – 3.84 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 6H), 1.23 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 12H), 1.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.28 (d, *J* = 6.2 Hz), 159.98, 159.87, 156.22, 152.09 (d, *J* = 3.1 Hz), 152.04 (d, *J* = 3.1 Hz), 139.35, 137.40, 130.83 (m), 127.99, 126.70, 126.28 (d, *J* = 2.7 Hz), 121.51 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz), 86.30 (dd, *J* = 40.0, 21.0 Hz), 80.69, 80.57, 70.18, 70.16, 66.49, 51.66, 51.65, 21.96 (2C), 21.91, 21.89, 20.58 (d, *J* = 4.3 Hz), 20.53 (d, *J* = 4.4 Hz), 11.20 (d, *J* = 10.8 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₆F₃N₅O₁₂P₂Na [M+Na]⁺: 870.2462; found 870.2461 (–0.21 ppm).

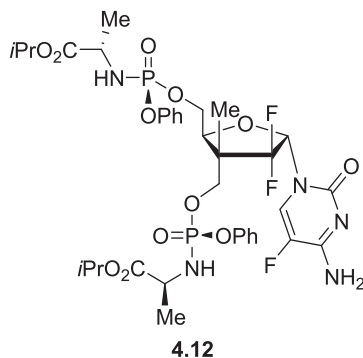
(-)-Isopropyl((S)-(((2S,3R,5S)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxypyrimidin-1(2H)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (4.11)



Product **4.11** as a colorless oil was obtained from **3.16a** (20 mg, 0.064 mmol) according to general procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.11** (18 mg, yield = 49%).

R_f = 0.25 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** -7 (*c* 1.1, MeOH); **Formula:** C₂₃H₃₀F₃N₄O₈P **MW** : 578.48 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3065, 2950, 1750, 1250 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.35 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 1.26 – 1.16 (m, 9H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.32 (d, *J* = 5.5 Hz), 159.88 (d, *J* = 14.2 Hz), 156.40, 152.14 (d, *J* = 6.9 Hz), 138.27 (d, *J* = 243.7 Hz), 130.79, 127.15 (d, *J* = 3.0 Hz), 126.89 (d, *J* = 3.0 Hz), 126.35 (dd, *J* = 262.1, 259.9 Hz), 126.23 (d, *J* = 1.2 Hz), 121.46 (d, *J* = 4.7 Hz), 86.07 (dd, *J* = 37.7, 20.2 Hz), 81.35, 70.15, 67.31 (d, *J* = 5.3 Hz), 65.53 (d, *J* = 5.4 Hz), 51.60, 49.81 (t, *J* = 19.3 Hz), 21.93, 21.88, 20.51 (d, *J* = 6.3 Hz), 11.05 (d, *J* = 11.1 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₁F₂N₄O₈PNa [M+Na]⁺: 601.1645; found 601.1643 (-0.36 ppm)

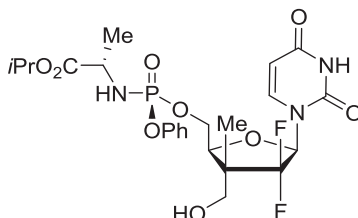
(-)-Isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-(((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.12)



Product **4.12** as a colorless oil was obtained from **3.16a** (25 mg, 0.08 mmol) according to general procedure C. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.12** (47 mg, yield = 69%).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** -7 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₆F₃N₅O₁₂P₂ **MW** : 847.71 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3188, 2978, 1734, 1690, 1491, 1211 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dd, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.10 (m, 6H), 6.42 (ddd, *J* = 13.6, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 3H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.99 – 3.80 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.26 – 1.18 (m, 15H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.38 (d, *J* = 5.6 Hz), 174.31 (d, *J* = 5.7 Hz), 159.96 (d, *J* = 14.2 Hz), 156.29, 152.10, 138.51 (d, *J* = 243.8 Hz), 130.83 (m), 126.70, 126.28 (d, *J* = 15.0 Hz), 121.58, 121.54, 121.44, 121.40, 86.19 (dd, *J* = 35.7, 19.0 Hz), 82.55, 82.51, 82.47, 70.18, 70.16, 67.08, 67.04, 66.43 (d, *J* = 6.1 Hz), 51.66, 22.00, 21.91, 20.54 (d, *J* = 3.8 Hz), 20.49 (d, *J* = 4.2 Hz), 12.56 ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₆F₃N₅O₁₂P₂Na [M+Na]⁺: 870.2426; found 870.2454 (-0.92 ppm).

(+)-Isopropyl ((S)-(((2S,3R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (4.13)

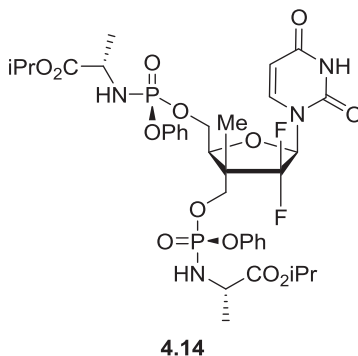


4.13

Product **4.13** as a colorless oil was obtained from **3.15b** (33 mg, 0.113 mmol) according to general procedure **D**. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.13** (20 mg, yield = 32%).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 9:1); **[α]²⁵_D** +12 (*c* 1.9, MeOH); **Formula**: C₂₃H₃₀F₂N₃O₉P; **MW** : 561.47 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3349, 2984, 1692, 1459, 1222 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 14.1, 5.2 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.33 (ddt, *J* = 17.9, 11.4, 8.9 Hz, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (dt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.32 (d, *J* = 5.9 Hz), 165.64, 152.17, 152.11, 152.05, 142.60 (d, *J* = 4.3 Hz), 130.84, 126.25, 121.47 (d, *J* = 11.4 Hz), 102.73, 85.21 (dd, *J* = 38.7, 20.0 Hz), 81.53, 81.48, 81.41, 70.21, 70.16, 67.24 (d, *J* = 6.1 Hz), 65.67, 65.58, 51.68, 49.68, 21.96, 21.89, 20.53 (d, *J* = 6.6 Hz), 10.97 (d, *J* = 11.4 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₃H₃₀F₂N₃O₉PNa [M+Na]⁺: 584.1580; found 584.1577 (–0.45 ppm).

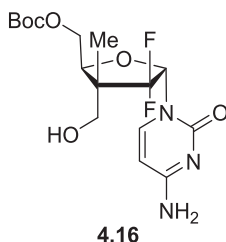
(-)-isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-2-(((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (**4.14**)



Product **4.14** as a colorless oil was obtained from **3.15b** (33 mg, 0.113 mmol) according to general procedure C. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.14** (50 mg, yield = 52%).

R_f = 0.3 (EtOAc:MeOH 9:1); $[\alpha]^{25}_D$ -3 (c 1.7, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₆F₂N₄O₁₃P₂ **MW** : 830.70 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3215, 2989, 1728, 1491, 1209 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.27 – 1.21 (m, 12H), 1.17 (d, J = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*). **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 173.10 (d, J = 5.6 Hz), 164.37, 150.93 (d, J = 5.4 Hz), 150.87 (d, J = 5.4 Hz), 150.7, 140.9, 129.7, 129.4, 125.1, 124.55, 124.5, 120.4 – 120.3 (m), 120.4, 120.3 (d, J = 4.8 Hz), 101.8, 84.3 (dd, J = 39.4, 20.2 Hz), 83.8 (d, J = 7.8 Hz), 79.6, 69.0 (d, J = 3.1 Hz), 68.8, 68.0 – 67.8 (m), 65.3 (d, J = 5.0 Hz), 50.5 (dd, J = 6.0, 1.1 Hz), 29.1 (d, J = 4.2 Hz), 20.82, 20.80, 20.7, 20.7, 19.4 (d, J = 6.3 Hz), 10.0 (d, J = 11.0 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₆F₂N₄O₁₃P₂Na [M+Na]⁺: 853.2397; found 853.2415 (+2.10 ppm).

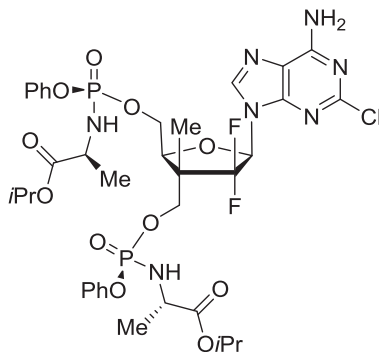
((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl tert-butyl carbonate (4.16)



To a solution of **3.6** (0.020 g, 0.069 mmol) in a 0.05 M KOH solution (1.4 mL,) at 25 °C was added Boc₂O (120 mg, 0.550 mmol) in 0.3 ml of dioxane. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes before extracting with AcOEt (3x). Evaporation and purification by flash chromatography (MeOH:DCM gradient) provided **4.16** (14.1 mg, 52%) as a white foam.

R_f = 0.3 (MeOH:DCM 9:1); **Formula**: C₁₆H₂₃F₂N₃O₆; **MW** : 391.37 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3354, 2980, 1743, 1654 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.8, 7.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 166.58, 156.87, 153.51, 141.45, 127.89, 95.04, 85.01 (dd, *J* = 37.0, 20.2 Hz), 82.24, 81.95 (d, *J* = 5.0 Hz), 66.05, 61.67 (d, *J* = 9.8 Hz), 49.57 (t, *J* = 18.2 Hz), 26.76 (3C), 11.41 ppm; **HRMS** calcd for: C₁₆H₂₃F₂N₃O₆Na [M+Na]⁺: 414.1447, found 414.1451 (+0.97 ppm).

(+)-isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-amino-2-chloro-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-2-(((*S*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.17)

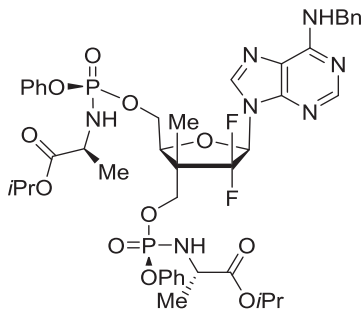


4.17

Product **4.17** as a colorless oil was obtained from **3.20** (16 mg, 0.044 mmol) according to general procedure **C**. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.17** (18 mg, yield = 46%).

R_f = 0.25 (EtOAc:MeOH 95:5); **[α]_D²⁵** +2 (*c* 1.0, DCM); **Formula**: C₃₆H₄₆ClF₂N₇O₁₁P₂; **MW** : 888.18 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3204, 2984, 1728, 1615, 1486 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 10H), 6.39 (dd, *J* = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 – 1.12 (m, 15H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*). **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.34 (d, *J* = 5.6 Hz), 174.28 (d, *J* = 5.9 Hz), 158.2, 156.0, 152.18 – 152.07 (m), 141.2, 130.9 (d, *J* = 4.6 Hz), 126.34, 126.27, 121.54 (d, *J* = 4.6 Hz), 121.46 (d, *J* = 4.7 Hz), 80.9 (m), 70.2, 66.7, 51.7, 21.95, 21.91, 21.89, 21.87, 20.7 (d, *J* = 6.6 Hz), 20.6 (d, *J* = 6.4 Hz), 11.1 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for C₃₆H₄₇N₇ClO₁₁F₂P₂ [M+H]⁺: 888.2465, found : 888.2461 (+0.1 ppm).

(–)-Isopropyl (((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-(benzylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-2-(((*R*)-(((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyl tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.18**)**

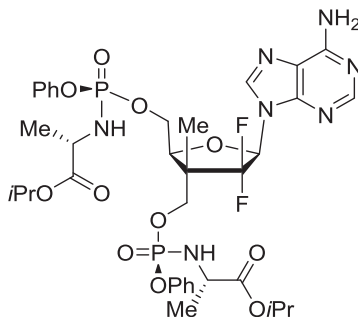


4.18

Product **4.18** as a colorless oil was obtained from **3.22** (18 mg, 0.043 mmol) according to general procedure C. Purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.18** (27 mg, yield = 65%).

R_f = 0.35 (EtOAc:MeOH 95:5); $[\alpha]_D^{25}$ –2 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₄₃H₅₃ClF₂N₇O₁₁P₂; **MW** : 943.86 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3210, 2980, 1731, 1608 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 15H), 6.50 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 2H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 3H), 1.21 – 1.10 (m, 12H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.3 (dd, *J* = 5.7, 1.7 Hz), 154.8 – 154.2 (m), 152.1 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz), 140.6 – 140.4 (m), 140.2, 130.9, 129.5, 128.5, 128.2, 126.3 (d, *J* = 6.9 Hz), 121.5 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz), 85.1 (dd, *J* = 41.4, 23.8 Hz), 81.0 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz), 70.1 (d, *J* = 4.1 Hz), 69.5 – 68.91 (m), 66.7 – 66.6 (m), 51.7 (d, *J* = 6.2 Hz), 21.9, 21.9 (d, *J* = 2.6 Hz), 20.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 20.6 (d, *J* = 6.3 Hz), 11.2 (d, *J* = 10.8 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for C₄₃H₅₄N₇O₁₁F₂P₂ [M+H]⁺ : 944.3325, found : 944.3301 (–2.0 ppm).

Isopropyl((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-2-((((*S*)-((*S*)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-3-methyltetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.19)

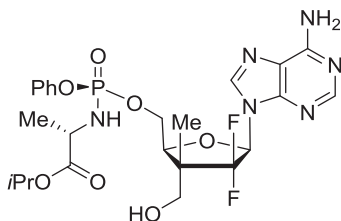


4.19

Product **4.19** (33 mg, yield = 50%) as a colorless oil was obtained from **3.21a** (25 mg, 0.79 mmol) according to general procedure C, and purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient).

R_f = 0.30 (EtOAc:MeOH 95:5); **Formula**: C₃₆H₄₇F₂N₇O₁₁P₂; **MW** : 853.75 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3210, 2980, 1731, 1608 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 2H), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.20 – 1.14 (m, 12H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **HRMS** calcd for C₃₆H₄₈N₇O₁₁F₂P₂ [M+H]⁺: 854.2855, found : 854.2837 (–1.4 ppm).

Isopropyl((((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.20)

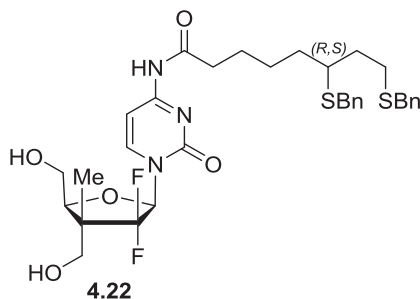


4.20

Product **4.20** as a colorless oil was obtained from **3.21a** (25 mg, 0.79 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse phase flash chromatography (H₂O:MeOH gradient) provided **4.20** (9 mg, yield = 20%).

R_f = 0.30 (EtOAc:MeOH 95:5); **Formula**: C₂₄H₃₁F₂N₆O₇P; **MW** : 584.51 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3188, 2975, 1735, 1592 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.57 (dd, *J* = 14.6, 5.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.62 – 4.59 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 9H). ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **HRMS** calcd for C₂₄H₃₂N₆O₇F₂P [M+H]⁺: 585.2038, found : 585.2018 (-2.5 ppm).

(+)-(R)-6,8-bis(benzylthio)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyl tetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)octanamide (4.22)

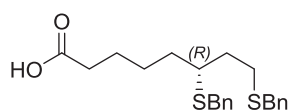


Product **4.22** was obtained from **3.4** (500 mg, 1.7 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.21** (730 mg, 1.9 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.22** (750 mg, yield = 62%).

R_f = 0.25 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** +22.4 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂; **MW**: 661.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3317, 2941, 1654, 1493, 1125 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.35 (dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 5H), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz,

2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H), 1.05 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 175.74, 164.69, 157.83, 146.62, 140.36, 140.21, 130.04, 130.00, 129.42, 129.39, 127.88, 127.84, 126.98, 98.00, 87.19 (dd, $J = 39.4, 21.0$ Hz), 84.45, 65.53, 62.31, 49.85, 45.18, 37.98, 36.94, 35.83, 35.70, 35.51, 29.57, 27.13, 25.62, 11.11 (d, $J = 11.0$ Hz) ppm (J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 684.2348; found 684.2333 (–2.21 ppm).

(+)-(R)-6,8-bis(benzylthio)octanoic acid (4.23)

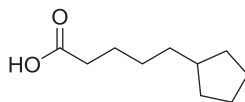


4.23

Product **4.23** as a colorless oil was obtained from (*R*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.23** (1.4 g, yield = 75%).

$R_f = 0.30$ (hexanes/EtOAc, 60:40); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +9$ (c 5.6, DCM); **Formula** : $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2$; **MW** : 388.58 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2919, 1706, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.39 – 7.23 (m, 10H), 3.69 (dd, $J = 12.7, 1.4$ Hz, 5H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.76 (appdtd, $J = 9.7, 7.1, 6.4, 3.7$ Hz, 2H), 1.62 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 1H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 179.98, 138.73, 138.60, 129.00, 128.95, 128.60, 128.56, 127.08, 127.05, 44.29, 36.51, 35.29, 34.56, 34.53, 34.00, 28.83, 26.16, 24.53 ppm; HRMS calcd for: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.1422, found 411.1411 (–2.84 ppm).

5-cyclopentylpentanoic acid (4.25)

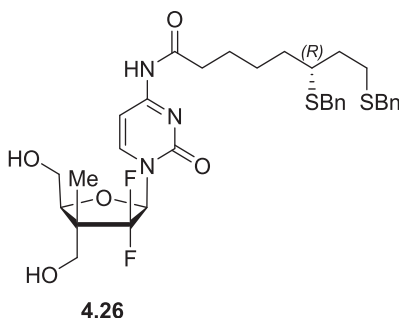


4.25

^1H chemical shift were identical to those previously reported for the same compound by Kourounakis *et al.*⁵

$R_f = 0.20$ (EtOAc); **Formula:** C₁₀H₁₈O₂; **MW:** 170.25 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 4H), 1.13 – 1.00 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*).

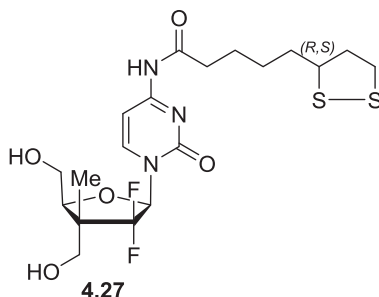
(+)-(R)-6,8-bis(benzylthio)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)octanamide (4.26)



Product **4.26** was obtained from **3.4** (150 mg, 0.51 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.23** (222 mg, 0.56 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.26** (209 mg, yield = 62%).

$R_f = 0.13$ (EtOAc + 4% MeOH); $[\alpha]^{25}_D +20$ (c 1.5, MeOH); **Formula:** C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂; **MW:** 661.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3317, 2941, 1654, 1493, 1125 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 10H), 6.40 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 4H), 3.59 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 2.52 – 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.37 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.7, 164.6, 157.8, 146.6, 140.3, 140.2, 130.05, 130.00, 129.48, 129.42, 127.9, 127.8, 127.0, 98.0, 87.17 (dd, $J = 39.6, 21.5$ Hz), 84.4, 65.47 (d, $J = 7.9$ Hz), 62.3, 49.9 (appt, $J = 18.9$ Hz), 45.2, 38.0, 37.0, 35.8, 35.7, 35.5, 29.6, 27.1, 25.6, 11.13 (d, $J = 10.7$ Hz) ppm (J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for : C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 684.2348; found 684.2370 (+0.57 ppm).

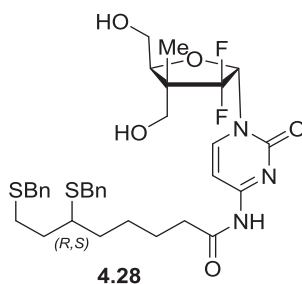
(+)-N-(1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide (4.27)



Product **4.27** was obtained from **3.4** (100 mg, 0.34 mmol), according to general procedure **E**, using (\pm) Lipoique acid (78 mg, 0.38 mmol) and purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.27** (114 mg, yield = 70%).

R_f = 0.20 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]^{25_D}** +36 (*c* 4.0, MeOH); **Formula**: C₁₉H₂₇F₂N₃O₅S₂; **MW**: 479.55 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2952, 2345, 1595, 1492 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.47 (dt, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 3H), 1.90 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 5H), 1.51 (dd, *J* = 14.8, 6.8 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.64, 164.65, 157.77, 146.57, 126.95 (appt, *J* = 262.2 Hz), 98.00, 87.15 (dd, *J* = 39.9, 20.3 Hz), 84.42, 65.50, 62.29, 57.47, 50.16 (appt, *J* = 19.3 Hz), 41.28, 39.35, 37.91, 35.74, 29.75, 25.62, 11.11 (d, *J* = 11.2 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₇H₄₄F₈N₃O₅S₂ [M+Na]⁺: 502.1252, found 502.1253 (+ 0.04 ppm).

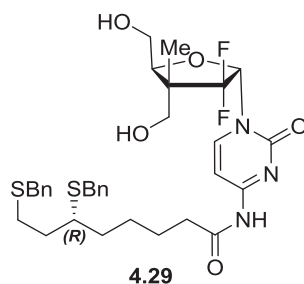
6,8-bis(benzylthio)-N-(1-((2*S*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyl tetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)octanamide (4.28)



Product **4.26** was obtained from **3.6** (217 mg, 0.76 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.21** (322 mg, 0.83 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.26** (272 mg, yield = 55%).

R_f = 0.25 (EtOAc + 4% MeOH); **Formula** : C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂; **MW** : 661.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3320, 2914, 1658, 1486, 1121 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 10H), 6.46 (dd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.71 (apps, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.64 (apps, 2H), 2.57 (appdt, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.49 (appt, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (appt, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 4H), 1.27 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.74, 164.76, 157.86, 146.14, 140.37, 140.22, 130.05, 130.00, 129.42, 129.39, 127.88, 127.85, 125.75, 98.12, 87.32 (dd, *J* = 39.1, 20.1 Hz), 86.71 (d, *J* = 5.0 Hz), 62.98 (d, *J* = 10.5 Hz), 62.07, 51.16, 45.16, 37.97, 36.93, 35.82, 35.70, 35.52, 29.56, 27.13, 25.62, 12.29 (d, *J* = 10.2 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for : C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 684.2348; found 684.2331 (-2.44 ppm).

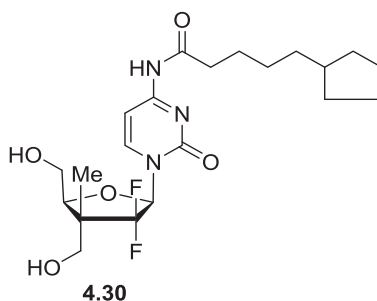
(-)-(R)-6,8-bis(benzylthio)-N-(1-((2S,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyl tetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)octanamide (4.29)



Product **4.29** was obtained from **3.6** (100 mg, 0.34 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.23** (147 mg, 0.38 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.29** (146 mg, yield = 65%).

R_f = 0.25 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** -4 (c 1.1, MeOH); **Formula** : C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂; **MW**: 661.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3317, 2914, 1658, 1486, 1121 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 3.65 (apps, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.27 (appdt, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 2.35 (appt, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.74, 164.76, 157.86, 146.14, 140.37, 140.22, 130.05, 130.00, 129.42, 129.39, 127.88, 127.85, 125.75, 98.12, 87.32 (dd, *J* = 39.1, 20.1 Hz), 86.71 (d, *J* = 5.0 Hz), 62.98 (d, *J* = 10.5 Hz), 62.07, 51.16, 45.16, 37.97, 36.93, 35.82, 35.70, 35.52, 29.56, 27.13, 25.62, 12.29 (d, *J* = 10.2 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for : C₃₃H₄₁F₂N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 684.2348; found 684.2337 (-1.60 ppm).

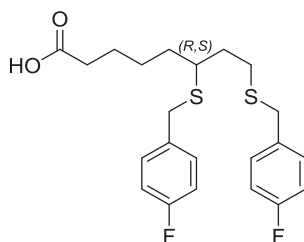
(+)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)-pentanamide (4.30)



Product **4.30** was obtained from **3.4** (37 mg, 0.1 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.25** (20 mg, 0.11 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.30** (32 mg, yield = 72%).

R_f = 0.18 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** +50.8 (c 1.0, MeOH); **Formula** : C₂₁H₃₁F₂N₃O₅; **MW** : 443.49 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2946, 2356, 1642, 1486 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 18.5, 12.1, 5.5 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 2.42 (appt, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 5H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.32 (apps, 5H), 1.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.98, 164.74, 157.86, 146.62, 126.98, 97.96, 87.15 (dd, *J* = 39.9, 20.3 Hz), 84.45, 65.53, 62.31, 50.20 (t, *J* = 19.1 Hz), 41.29, 38.19, 37.04, 33.71, 33.70, 29.35, 26.23, 26.11, 26.10, 11.09 (d, *J* = 10.5 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₂₁H₃₁F₂N₃O₅Na [M+Na]⁺: 466.2124, found 466.2120 (–0.80 ppm).

6,8-bis((4-fluorobenzyl)thio)octanoic acid (4.31)

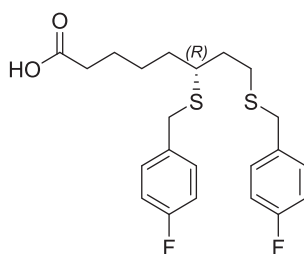


4.31

Product **4.31** as a colorless oil was obtained from (*R,S*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.31** (1.1 g, yield = 54%).

R_f = 0.32 (hexanes/EtOAc, 60:40); **Formula**: $C_{22}H_{26}F_2O_2S_2$; **MW**: 424.56 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2930, 1706, 1507, 1222 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.21 (m, 5H), 7.09 – 6.92 (m, 3H), 3.65 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 179.66, 161.97 (d, J = 245.5 Hz) 161.95 (d, J = 245.4 Hz), 134.38 (d, J = 3.3 Hz), 134.27 (d, J = 3.2 Hz), 130.52, 130.47, 130.46, 130.41, 115.52 (d, J = 4.4 Hz), 115.35 (d, J = 4.4 Hz), 44.26, 35.78, 34.57, 34.53, 34.44, 33.92, 28.81, 26.18, 24.53 ppm (*J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: $C_{22}H_{28}O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$: 447.1231; found 447.1229 (–0.72 ppm).

(+)-(*R*)-6,8-bis((4-fluorobenzyl)thio)octanoic acid (4.32)

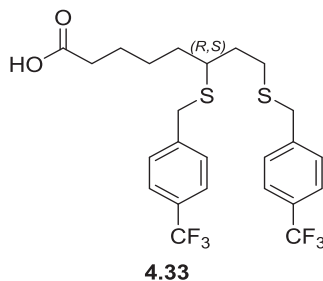


4.32

Product **4.32** as a colorless oil was obtained from (*R*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.32** (1.2 g, yield = 59%).

$R_f = 0.32$ (hexanes/EtOAc, 60:40); $[\alpha]^{25}_D +1$ (*c* 2.7, DCM); **Formula** : $C_{22}H_{26}F_2O_2S_2$; **MW** : 424.56 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2930, 1706, 1507, 1222 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (td, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 4H), 7.00 (q, $J = 8.8$ Hz, 4H), 3.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 4H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 179.60, 161.99 (d, $J = 245.5$ Hz), 161.97 (d, $J = 245.4$ Hz), 134.40 (d, $J = 3.3$ Hz), 134.28 (d, $J = 3.3$ Hz), 130.54, 130.49, 130.47, 130.42, 115.54 (d, $J = 4.4$ Hz), 115.37 (d, $J = 4.5$ Hz), 44.28, 35.80, 34.59, 34.55, 34.46, 33.89, 28.83, 26.20, 24.55 ppm (*J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: $C_{22}H_{28}O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$: 447.1234; found 447.1229 (-1.26 ppm).

6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (**4.33**)

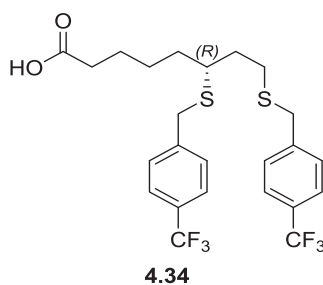


Product **4.33** as a colorless oil was obtained from (*R,S*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.34** (1.4 g, yield = 56%).

$R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc, 50:50); **Formula**: $C_{24}H_{26}F_6O_2S_2$; **MW**: 524.58 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2935, 1715, 1325, 1125 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 4H), 3.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.25 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 179.6, 143.0, 142.8, 129.3 (d, $J = 7.2$ Hz), 125.65, 125.62, 125.55, 125.52, 125.47, 110.1, 47.6,

44.4, 36.1, 34.8, 34.5, 34.3, 33.85, 28.9, 26.1, 24.5 ppm (*J* values result from ^{13}C -*F* coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.1170; found 547.11165 (-1.03 ppm).

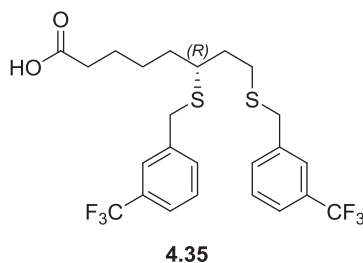
(+)-(R)-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (4.34)



Product **4.34** as a colorless oil was obtained from (*R*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.34** (1.5 g, yield = 60%).

R_f = 0.25 (hexanes/EtOAc, 50:50); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ +2 (*c* 2.5, DCM); **Formula**: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2$; **MW**: 524.58 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2935, 1715, 1325, 1125 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 4H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 4H), 3.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.25 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 179.6, 143.0, 142.8, 129.3 (d, *J* = 7.2 Hz), 125.65, 125.62, 125.55, 125.52, 125.47, 110.1, 47.6, 44.4, 36.1, 34.8, 34.5, 34.3, 33.85, 28.9, 26.1, 24.5 ppm (*J* values result from ^{13}C -*F* coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.1170; found 547.11165 (-1.03 ppm).

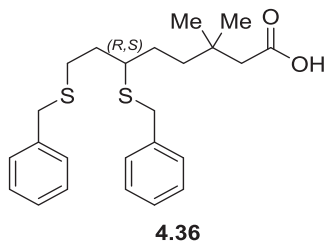
(-)-(R)-6,8-bis((3-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (4.35)



Product **4.35** as a colorless oil was obtained from (*R*)-lipoic acid (1 g, 4.8 mmol) according to general procedure **A**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.35** (1.6 g, yield = 61%).

$R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc, 50:50); $[\alpha]^{25}_D -16$ (c 1.1, DCM); **Formula:** $C_{24}H_{26}F_6O_2S_2$; **MW:** 524.58 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2925, 1708, 1330, 1123 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 4H), 3.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.25 (m, 2H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 179.66, 139.72, 139.56, 132.21 (d, $J = 8.0$ Hz), 130.98, 130.68, 128.96 (d, $J = 6.2$ Hz), 125.57 (d, $J = 3.9$ Hz), 125.51 (d, $J = 3.9$ Hz), 125.12, 123.91, 123.88, 123.84, 122.95, 44.31, 36.04, 34.80, 34.50, 34.27, 33.75, 28.82, 26.03, 24.34 ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine. J values result from $^{13}C-F$ coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: $C_{24}H_{26}F_6O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$: 547.1170; found 547.1174 (+0.54 ppm).

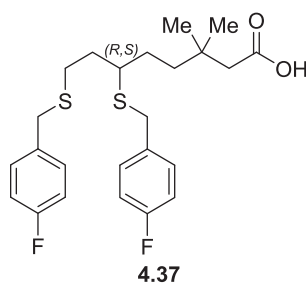
(*R,S*)-6,8-bis(Benzylthio)-3,3-dimethyloctanoic acid (4.36)



Product **4.36** as a colorless oil was obtained from diol **4.42** (500 mg, 2.15 mmol) according to general procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.36** (644 mg, yield = 72%).

R_f = 0.3 (Hexanes/EtOAc 60:40); **Formula**: $C_{24}H_{32}O_2S_2$; **MW**: 416.64 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2950, 2920, 1703, 1324 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.05 (m, 10H), 3.68 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 2.53 (dp, J = 18.5, 6.0, 5.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.75 (ddd, J = 11.9, 7.8, 5.7 Hz, 2H), 1.51 – 1.35 (m, 3H), 1.30 (dt, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) 177.60, 138.77, 138.67, 129.05, 128.99, 128.64, 128.60, 127.11, 127.07, 45.54, 45.07, 38.88, 36.53, 35.38, 34.32, 33.12, 29.33, 28.88, 27.35 (2C) ppm; **HRMS** calcd for: $C_{24}H_{32}O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$: 439.1736; found 439.1749 (+3.04 ppm).

6,8-bis((4-fluorobenzyl)thio)-3,3-dimethyloctanoic acid (**4.37**)

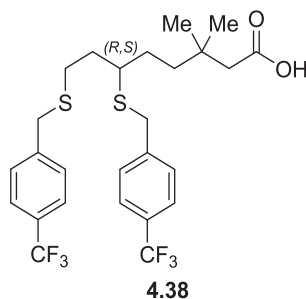


Product **4.37** as a colorless oil was obtained from diol **4.42** (250 mg, 1.07 mmol) according to general procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.37** (375 mg, yield = 77%).

R_f = 0.3 (Hexanes/EtOAc 60:40); **Formula**: $C_{24}H_{30}F_2O_2S_2$; **MW**: 452.62 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2960, 1725, 1325 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.79 – 3.64 (m, 4H), 2.62 – 2.46 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 178.35, 162.09 (d, J = 245.5 Hz), 162.08 (d, J = 245.4 Hz), 134.53 (d, J = 3.3 Hz), 134.44 (d, J = 3.3 Hz), 130.64, 130.58, 130.52, 115.56 (d, J = 21.4 Hz), 115.56 (d, J = 21.4 Hz), 45.73, 45.15, 38.87, 35.91, 34.70, 34.35, 33.22, 29.51, 29.01, 27.52 ppm (*J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned*

when possible); **HRMS** calcd for: C₂₄H₃₀F₂O₂S₂Na [M+Na]⁺: 475.1547; found 475.1551 (+0.75 ppm).

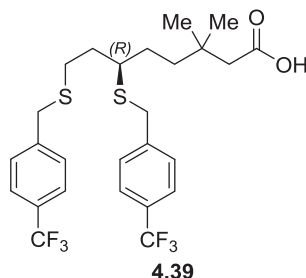
3,3-dimethyl-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (**4.38**)



Product **4.38** as a colorless oil was obtained from diol **4.42** (300 mg, 1.3 mmol) according to general procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.38** (512 mg, yield = 71%).

R_f = 0.3 (Hexanes/EtOAc 60:40); **Formula**: C₂₆H₃₀F₆O₄S₂; **MW**: 552.63 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2955, 2925, 1725, 1325 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.79 – 3.64 (m, 4H), 2.62 – 2.46 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 178.29, 143.01 (d, *J* = 1.3 Hz), 142.84 (d, *J* = 1.3 Hz), 129.65, 129.39, 124.27 (q, *J* = 272.0 Hz), 125.64, 125.61, 125.59, 125.56, 125.53, 125.35, 45.63, 45.24, 38.68, 36.20, 35.00, 34.15, 33.20, 29.46, 29.04, 27.55, 27.51 ppm (*J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₂₆H₃₀F₆O₂NaS₂ [M+Na]⁺: 575.1484; found 575.1492 (+1.39 ppm).

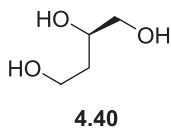
(-)-(R)-3,3-dimethyl-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (4.39)



Product **4.39** as a colorless oil was obtained from diol **4.42** (500 mg, 2.1 mmol) according to general procedure **B**. Purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) provided **4.39** (750 mg, yield = 64%).

R_f = 0.3 (Hexanes/EtOAc 60:40); $[\alpha]_D^{25}$ -19 (c 2.7, MeOH); **Formula:** C₂₆H₃₀F₆O₄S₂; **MW:** 552.63 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2957, 2930, 1703, 1324 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 7.61-7.55 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 4H), 3.74-3.67 (m, 4H), 2.58-2.47 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 178.29, 143.01 (d, J = 1.3 Hz), 142.84 (d, J = 1.3 Hz), 129.65, 129.39, 124.27 (q, J = 272.0 Hz), 125.64, 125.61, 125.59, 125.56, 125.53, 125.35, 45.63, 45.24, 38.68, 36.20, 35.00, 34.15, 33.20, 29.46, 29.04, 27.55, 27.51 ppm (J values result from ¹³C-F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₂₆H₃₀F₆O₂NaS₂ [M+Na]⁺: 575.1484; found 575.1490 (+1.09 ppm).

(+)-(R)-butane-1,2,4-triol (4.40)

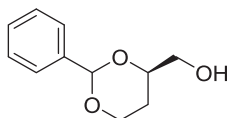


To a solution of *D*-Malic Acid (20.0 g, 149.1 mmol) in THF (250 mL, 0.6 M) under N₂ atmosphere was added B(OMe)₃ (65.0 mL, 583 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 hour. BH₃·Me₂S (34.0 mL, 354.0 mmol) was added dropwise at room temperature and stirring maintained for 16 hours. Co-evaporation with MeOH (3x) and toluene

(1x), afford the triol **4.40** which was used as a crude without purification. ^1H chemical shifts were identical to those previously reported by Jørgensen *et al.*⁶

$R_f = 0.10$ (EtOAc+5% MeOH); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +25$ (c 3.1, MeOH); **Formula:** $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$; **MW:** 106.12 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 3.78–3.68 (m, 3 H), 3.52–3.43 (m, 2 H), 1.78–1.70 (m, 1 H), 1.65–1.56 (m, 1H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 70.8, 67.6, 60.1, 37.2 ppm; **HRMS** calcd for: $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:129.0528; found 129.0530 (–1.54 ppm).

(–)-((4*R*)-2-Phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (4.41)

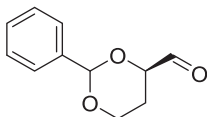


4.41

To a solution of crude **4.40** (150.0 mmol) and benzaldehyde dimethyl acetal (23.5 mL, 157.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (150 mL, 1 M) at 0 °C, under N_2 atmosphere, was added p -TsOH· H_2O (1.42 g, 7.5 mmol). The solution was brought to room temperature and stirring was maintained for 24 hours. Et_3N (2.1 mL, 15.0 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 minutes before evaporation. The crude was purified by flash chromatography on silica gel using (Hexanes/EtOAc 70:30→50:50) to give the desired product **4.41** (15.9 g, yield = 90%). ^1H , ^{13}C chemical shift and $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ were identical to those previously reported for the same compound.⁷

$R_f=0.12$ (Hexanes/EtOAc 70:30); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -10$ (c 1.1, CHCl_3); **Formula:** $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$; **MW:** 194.23 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2925, 1708, 1330, 1123 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.33 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 4.31 (ddd, $J = 11.4, 5.2, 1.3$, 1H), 4.09–3.92 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 2.04–1.83 (m, 1H), 1.51–1.41 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 128.9, 128.4 (2C), 126.1, 126.0, 101.3, 77.6, 66.6, 65.6, 26.8 ppm.

(4R)-2-Phenyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (4.42)

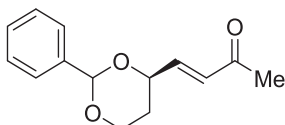


4.42

To a stirred suspension of Dess-Martin Periodinane (9.33 g, 22.0 mmol) and NaHCO_3 (16.8 g, 200.0 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL, 0.25 M) at room temperature was cannulated a solution of **4.41** (3.88 g, 20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL, 0.5 M). After 2 hours, volatiles were evaporated. Et_2O was added and the slurry was filtered on a short pad of silica gel (Et_2O). Evaporation of the solvents provided the unstable aldehyde that was used immediately in the next step.

R_f = 0.24 (Hexanes/ EtOAc 70:30). **Formula:** $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$. **MW:** 192.21 g/mol; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (s, 1H), 7.57–7.32 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 4.42–4.36 (m, 2H), 4.05 (ddd, J = 12.2, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.85–1.80 (m, 1H) ppm.

(+)-(E)-4-((4R)-2-Phenyl-1,3-dioxan-4-yl)but-3-en-2-one (4.43)

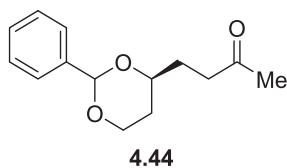


4.43

To a suspension of $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.92 g, 22.0 mmol) in anhydrous THF (60 mL, 0.3 M) at 0 °C was added dimethyl acetylmethylphosphonate (3.0 mL, 22.0 mmol) and the resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of crude **4.42** (20.0 mmol) in THF (20 mL, 1 M) was cannulated. After 15 minutes at 0 °C, the reaction was brought to room temperature and stirring was maintained for 5 hours before addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ EtOAc , 80:20) provided **4.43** (3.7 g, 80% over 2 steps). R_f = 0.11 (Hexanes/ EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{25} +4$ (c 1.8, CHCl_3); **Formula:** $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$; **MW:** 232.27 g/mol; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 16.1, 4.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.1, 1.6 Hz, 1H), 5.62, (s, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 4.39 – 4.32

(m, 1H), 4.06 (td, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 144.7, 138.2, 129.6, 129.2, 128.5, 126.2, 101.4, 75.7, 67.0, 30.9, 27.7 ppm; HRMS calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 255.0991; found 255.0992 (+0.39 ppm).

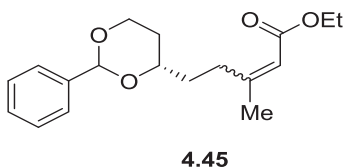
(+)-4-((4S)-2-Phenyl-1,3-dioxan-4-yl)butan-2-one (4.44)



To a solution of **4.43** (3.7 g, 16.0 mmol) and pyridine (0.7 mL, 11.0 mmol) in THF (32 mL, 0.5 M) at room temperature was added 10 wt. % Pd on activated carbon (400 mg). Inert gas atmosphere was purged by 3 cycles of vacuum / H_2 gas before stirring the reaction mixture until judged complete by TLC (18 hours). The mixture was then filtered on a pad of silica gel (Et_2O) and washed with Et_2O . The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Hexanes/ EtOAc , 80:20) provided **4.44** (3.7 g) that was used without further purification.

$R_f = 0.36$ (Hexanes/ EtOAc 70:30); $[\alpha]_D^{25} +6$ (c 1.5, CHCl_3); **Formula:** $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$; **MW:** 234.29 g/mol; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (td, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (td, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 138.9, 128.9, 128.4, 126.1, 101.3, 76.2, 67.1, 39.1, 31.5, 30.2, 29.9 ppm; HRMS calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257.1148, found 257.1149 (+0.18 ppm).

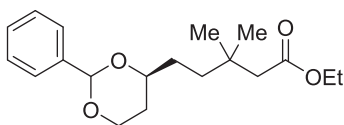
(Z) and (E)-Ethyl 3-methyl-5-((4S)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)pent-2-enoate (4.45)



To a solution of triethyl phosphonacetate (13.0 mL, 64.0 mmol) in anhydrous THF (65 mL, 0.25 M) at 0 °C was added a 1M THF solution of LiHMDS (64.0 mL, 64.0 mmol) and the resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of crude **4.44** (3.7 g, 16.0 mmol) in THF (15 mL, 1M) was cannulated. After 15 minutes at 0 °C, the reaction was brought to room temperature and the stirring was maintained 16 hours before addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford a 2 : 1 *E/Z* mixture of **4.45** (3.12 g, 64% over 2 steps) that was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc 80:20).

R_f = 0.42 (Hexanes/EtOAc 80:20); **Formula:** C₁₈H₂₄O₄; **MW:** 304.38 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.48 (m, 5H), 7.40 – 7.32 (m, 5H), 5.72 (appd, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 6H), 3.97 (td, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 14.9, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.53 (dd, *J* = 13.2, 1.1 Hz, 1H), 1.40 – 1.34 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H); ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.78, 166.33, 160.12, 159.30, 138.85, 138.70, 128.70, 128.61, 128.21, 128.16, 126.02, 125.99, 116.47, 115.88, 101.09, 76.23, 67.06, 66.94, 62.70, 61.56, 59.53, 59.49, 36.24, 34.93, 34.33, 33.86, 33.60, 31.28, 31.22, 29.07, 25.24, 18.85, 16.37, 16.32, 14.34, 14.10 ppm; **HRMS** calcd for: C₁₄H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 327.1565, found 327.1566 (+0.48 ppm).

(+)-Ethyl 3,3-dimethyl-5-((4*S*)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)pentanoate (4.46)



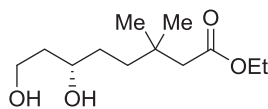
4.46

To a suspension of CuI (7.82 g, 41.1 mmol) in anhydrous Et₂O (40 mL, 1 M) at 0 °C was added a 1.6 M Et₂O solution of MeLi (51.4 mL, 82.2 mmol) and the resulting colorless mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C then brought to –78 °C. After 30 minutes at –78 °C, TMSCl (10.0

mL, 82.2 mmol) was added. After 15 minutes, a solution of **4.45** (3.13 g, 10.3 mmol) in THF (15 mL, 1.5 M) was added. The resulting yellow suspension was stirred at room temperature for 48 hours (formation of a black precipitate). The reaction mixture was quenched with NH₄Cl, filtered through a short silica gel pad (Et₂O) and extracted 2x Et₂O, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc, 80:20) provided **4.46** (3.16 g, 96%).

R_f = 0.14 (Hexanes/EtOAc 90:10); [α]²⁵_D +10 (*c* 2.5, CHCl₃); **Formula**: C₁₉H₂₈O₄; **MW**: 320.42 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 3H), 1.42 – 1.36 (m, 1H), 1.26 (td, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 6H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.27, 138.85, 128.64, 128.19, 126.03, 101.16, 77.85, 67.09, 59.93, 45.93, 37.08, 33.02, 31.34, 30.77, 27.35, 27.27, 14.33 ppm; **HRMS** calcd for: C₁₄H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 343.1882; found 343.1879 (–0.43 ppm).

(+)-(S)-Ethyl 6,8-dihydroxy-3,3-dimethyloctanoate (4.47)



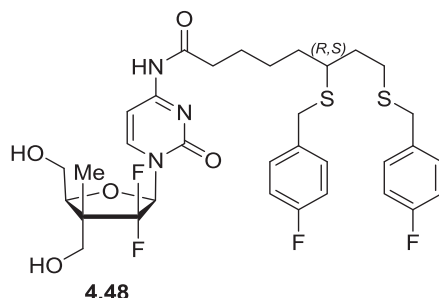
4.47

To a solution of **4.46** (3.0 g, 7.3 mmol) was added CH₃CO₂H/H₂O 9/1 (30 mL, 0.2 M) at 25 °C and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 60 °C before cooling to 25 °C and adding a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Hexanes/EtOAc 50:50→100 % EtOAc) provided **4.47** (1.35 g, 80%).

R_f = 0.25 (Hexanes/EtOAc 20:80); [α]²⁵_D +7 (*c* 1.5, DCM); **Formula**: C₁₂H₂₄O₄; **MW**: 232.32 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3390, 2941, 1731, 1232 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.97 – 3.83 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 3H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.28 (td, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 4H), 1.02 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.55, 72.46, 61.53, 60.06,

45.72, 38.24, 37.45, 33.04, 32.21, 27.44, 27.43, 14.28 ppm; **HRMS** calcd for: C₁₂H₂₄O₄Na [M+Na]⁺: 255.1566; found 255.1570 (+1.56 ppm).

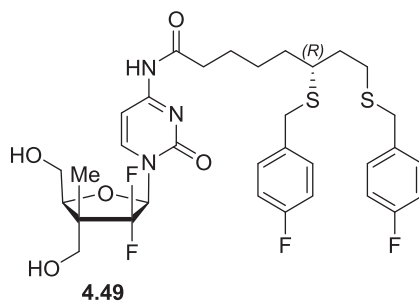
(+)-8-((1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)amino)-1,3-bis((4-fluorobenzyl)thio)-8-oxooctan-3-ide (4.48)



Product **4.48** was obtained from **3.4** (58 mg, 0.2 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.31** (222 mg, 0.22 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.48** (100 mg, yield = 72%).

R_f = 0.18 (EtOAc + 4% MeOH); [α]²⁵_D +22 (*c* 1.3, MeOH); **Formula**: C₃₃H₃₉F₄N₃O₅S₂; **MW**: 697.80 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3311, 2925, 1659, 1507, 1221 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, *J* = 13.8 Hz, 4H), 7.06 – 6.93 (m, 4H), 6.39 (dd, *J* = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.72 (appd, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.54 – 2.45 (m, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.30 (m, 4H), 1.09 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.77, 164.69, 163.20 (d, *J* = 243.9 Hz), 162.86 (d, *J* = 243.9 Hz), 157.84, 146.62, 136.34 (d, *J* = 3.5 Hz), 136.21 (d, *J* = 3.7 Hz), 131.73 (d, *J* = 8.4 Hz), 131.69 (d, *J* = 8.4 Hz), 127.05 (appt, *J* = 246.7 Hz), 116.04 (d, *J* = 21.7 Hz), 116.00 (d, *J* = 21.7 Hz), 98.00, 87.19 (dd, *J* = 39.4, 21.0 Hz), 84.41, 65.54, 62.30, 50.23, 45.14, 37.95, 36.09, 35.55, 35.51, 34.96, 29.52, 27.12, 25.61, 11.10 (d, *J* = 10.9 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₃H₃₉F₄N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 720.2159; found 720.2164 (+0.64 ppm).

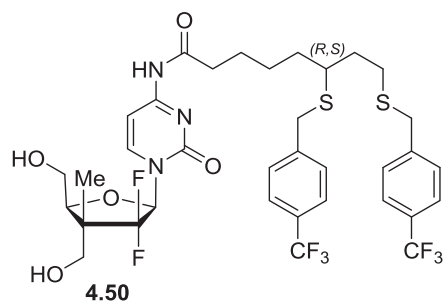
(+)-(R)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-6,8-bis((4-fluorobenzyl)thio)octanamide (4.49)



Product **4.49** was obtained from **3.4** (58 mg, 0.2 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.32** (222 mg, 0.22 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.49** (97 mg, yield = 70%).

R_f = 0.18 (EtOAc + 4% MeOH); [α]²⁵_D +21 (*c* 1.9, MeOH); **Formula**: C₃₃H₃₉F₄N₃O₅S₂; **MW**: 697.80 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3306, 2919, 1663, 1497, 1212 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.02 (m, 4H), 6.40 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.35 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 4H), 3.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.52 – 2.48 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.34 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.72, 164.69, 164.14, 163.20 (d, *J* = 243.9 Hz), 162.86 (d, *J* = 243.9 Hz), 157.83, 146.60, 136.34 (d, *J* = 3.1 Hz), 136.21 (d, *J* = 3.1 Hz), 131.74 (d, *J* = 5.2 Hz), 131.68 (d, *J* = 5.2 Hz), 129.25, 116.12 (d, *J* = 21.7 Hz), 115.95 (d, *J* = 21.7 Hz), 97.99, 87.19 (dd, *J* = 39.0, 20.6 Hz), 84.41, 65.53, 62.30, 50.20 (appt, *J* = 18.9 Hz), 45.17, 37.95, 36.09, 35.56, 35.52, 34.97, 29.53, 27.13, 25.61, 11.10 (d, *J* = 10.6 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₃H₃₉F₄N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 720.2159; found 720.2168 (+1.17 ppm).

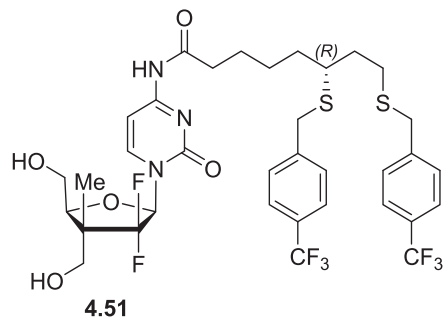
N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.50)



Product **4.50** was obtained from **3.4** (68 mg, 0.22 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.33** (125 mg, 0.25 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.50** (100 mg, yield = 57%).

R_f = 0.2 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** +15 (*c* 1.5, MeOH); **Formula:** C₃₅H₃₉F₈N₃O₅S₂; **MW:** 797.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3295, 2919, 1663, 1492, 1325, 1116 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.62 – 7.44 (m, 5H), 6.39 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 7H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.34 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.69, 164.68, 157.82, 146.61 (d, *J* = 2.3 Hz), 145.19 (d, *J* = 1.2 Hz), 145.06 (d, *J* = 1.2 Hz), 130.62, 130.58, 130.07 (q, *J* = 32.8 Hz, 2C), 126.29 (q, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 126.29 (appqd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2C), 125.69 (q, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 97.98, 87.18 (dd, *J* = 39.3, 21.1 Hz), 84.45, 65.52 (d, *J* = 12.5 Hz), 65.42, 62.30, 50.20 (appt, *J* = 18.9 Hz), 45.36, 37.92, 36.38, 35.46, 35.39, 35.21, 29.63, 27.06, 25.59, 11.09 (d, *J* = 10.6 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₀F₈N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 798.2276, found 798.2278 (+0.24 ppm).

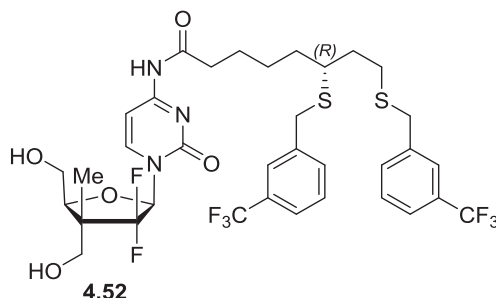
(+)-(R)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.51)



Product **4.51** was obtained from **3.4** (32 mg, 0.11 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.34** (58 mg, 0.12 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.51** (54 mg, yield = 62%).

R_f = 0.2 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** +17 (c 1.0, MeOH); **Formula**: C₃₅H₃₉F₈N₃O₅S₂; **MW** : 797.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3295, 2919, 1663, 1492, 1325, 1116 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.62 – 7.44 (m, 5H), 6.39 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 7H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.34 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.69, 164.68, 157.82, 146.61 (d, *J* = 1.8 Hz), 145.19 (d, *J* = 1.2 Hz), 145.06 (d, *J* = 1.2 Hz), 130.62, 130.58, 130.07 (appq, *J* = 32.8 Hz, 2C), 126.29 (q, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 126.29 (qd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2C), 125.69 (q, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 97.98 (2C), 87.18 (dd, *J* = 39.3, 21.1 Hz), 84.45, 65.52 (d, *J* = 9.2 Hz), 65.42, 62.30, 50.20 (appt, *J* = 18.9 Hz), 45.36, 37.92, 36.38, 35.46, 35.39, 35.21, 29.63, 27.06, 25.59, 11.09 (d, *J* = 10.6 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for : C₃₅H₄₀F₈N₃O₅S₂ [**M+H**]⁺: 798.2276; found 798.2268 (–1.04 ppm).

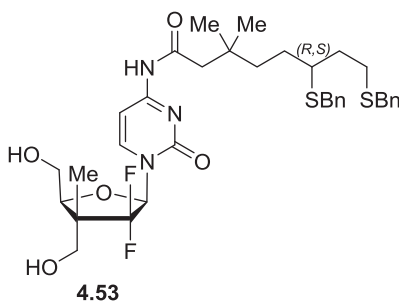
(R)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-6,8-bis((3-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.52)



Product **4.52** was obtained from **3.4** (32 mg, 0.17 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.35** (100 mg, 0.19 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.52** (96 mg, yield = 71%).

R_f = 0.2 (EtOAc + 4% MeOH); **Formula**: C₃₅H₃₉F₈N₃O₅S₂; **MW**: 797.82 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3290, 2915, 1660, 1495, 1116 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 7H), 6.40 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.35 (m, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 7H), 3.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.59 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.29 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.67, 164.70, 157.84, 146.60, 142.00, 141.85, 133.77 (d, *J* = 8.1 Hz), 133.75 (d, *J* = 8.1 Hz), 131.78 (q, *J* = 31.9 Hz), 131.70 (q, *J* = 31.9 Hz), 130.22, 130.21, 129.06, 126.6 (m, 2C), 125.75 (q, *J* = 269.7 Hz, 2C), 124.64, (m, 2C), 97.99, 87.19 (dd, *J* = 39.3, 20.9 Hz), 84.45, 65.52, 62.30, 50.20 (t, *J* = 18.8 Hz), 45.33, 37.91, 36.40, 35.55, 35.53, 35.28, 29.65, 27.13, 25.58, 11.10 (d, *J* = 10.7 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₀F₈N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 798.2276; found 798.2275 (–0.12 ppm).

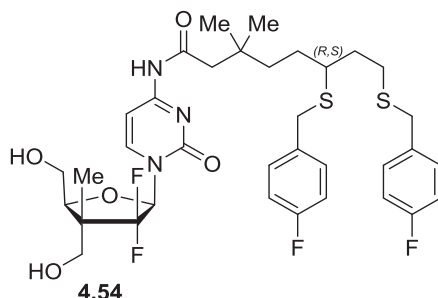
(+)-6,8-bis(benzylthio)-N-(1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyl tetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyloctanamide (4.53)



Product **4.53** was obtained from **3.4** (75 mg, 0.25 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.36** (116 mg, 0.28 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.53** (136 mg, yield = 79%).

R_f = 0.2 (EtOAc + 4% MeOH); [α]²⁵_D +12 (c 1.0, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₅F₂N₃O₅S₂; **MW** : 689.87 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3290, 2915, 1660, 1495, 1115 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 10H), 6.39 (dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.76 – 3.56 (m, 6H), 2.58 – 2.46 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.35, 164.60, 157.85, 146.63, 140.37, 140.24, 130.05, 130.00, 129.55, 129.43, 129.40, 127.88, 127.84, 97.99, 87.21 (dd, *J* = 39.3, 21.1 Hz), 84.46, 65.44, 62.31, 50.21 (appt, *J* = 19.3 Hz), 46.05, 39.84, 36.92, 35.95, 35.48, 34.71, 30.37, 30.36, 29.59, 27.84, 27.83, 11.12 (d, *J* = 10.5 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₅F₂N₃O₅S₂Na [M+Na]⁺: 712.2661; found 712.2654 (–1.01 ppm).

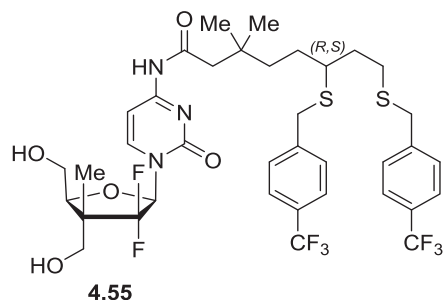
(+)-N-(1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-6,8-bis((4-fluorobenzyl)thio)-3,3-dimethyloctanamide (4.54)



Product **4.54** was obtained from **3.4** (50 mg, 0.17 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.37** (85 mg, 0.19 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.54** (89 mg, yield = 72%).

R_f = 0.22 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** +44 (*c* 0.2, MeOH); **Formula**: C₃₅H₄₃F₄N₃O₅S₂; **MW** : 725.86 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3064, 2307, 1653, 1508, 1116 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.04 – 6.97 (m, 4H), 6.39 (dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 3H), 2.30 (s, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 3H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.30, 164.57, 163.18 (d, *J* = 243.8 Hz, 2C), 157.81, 146.63, 136.34 (d, *J* = 3.0 Hz), 136.23 (d, *J* = 3.2 Hz), 131.74 (d, *J* = 6.7 Hz), 131.67 (d, *J* = 6.7 Hz), 126.97 (appt, *J* = 262.3 Hz), 116.13 (d, *J* = 21.6 Hz), 116.03 (d, *J* = 21.7 Hz), 97.97, 87.19 (dd, *J* = 39.1, 20.8 Hz), 84.44, 65.50, 62.29, 50.15 (appt, *J* = 19.3 Hz), 46.05, 39.76, 36.10, 35.36, 35.09, 34.70, 30.40, 29.62, 29.61, 27.89, 27.87, 11.11 (d, *J* = 10.4 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₅H₄₄F₄N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 726.2653; found 726.2667 (+1.90 ppm).

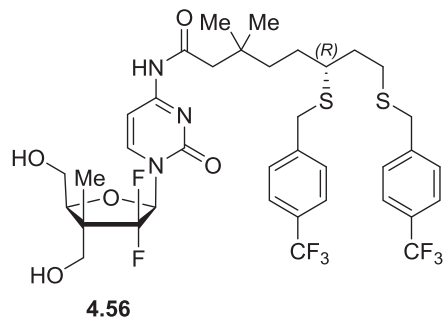
N-(1-((2*R*,4*R*,5*S*)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.55)



Product **4.55** was obtained from **3.4** (60 mg, 0.2 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.38** (120 mg, 0.22 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.55** (123 mg, yield = 75%).

R_f = 0.29 (EtOAc + 4% MeOH); **Formula** : C₃₇H₄₃F₈N₃O₅S₂; **MW**: 825.87 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 4H), 6.34 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 20.1, 12.9, 6.3 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 5H), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.32 (m, 3H), 1.27 (ddd, *J* = 13.3, 7.1, 2.7 Hz, 1H), 1.06 – 1.02 (m, 3H), 0.93 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.72, 164.57, 157.80, 146.63, 145.28, 145.08, 130.62, 130.56, 130.06 (q, *J* = 32.3 Hz), 129.99 (q, *J* = 32.3 Hz), 126.30 (appqd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 2C), 125.70 (q, *J* = 271.5 Hz, 2CF₃), 97.95, 87.18 (dd, *J* = 39.0, 20.7 Hz), 84.40, 65.51 (d, *J* = 8.7 Hz), 65.44, 62.28, 50.19 (appt, *J* = 19.0 Hz), 46.28, 39.64, 36.37, 35.43, 35.25, 34.68, 30.43, 30.40, 29.69, 27.92, 27.86, 11.09 (d, *J* = 10.7 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₇H₄₄F₈N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 826.2589; found 826.2607 (+2.12 ppm).

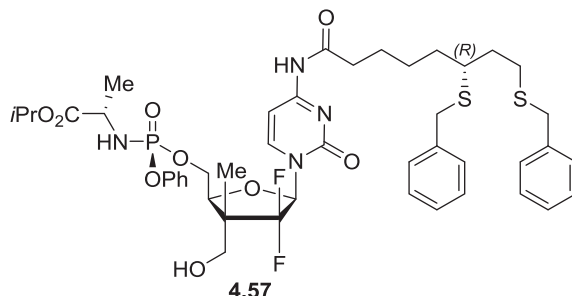
(-)-(R)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.56)



Product **4.56** was obtained from **3.4** (1.5 g, 5.2 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.39** (3 g, 5.7 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.56** (3 g, yield = 70%).

R_f = 0.29 (EtOAc + 4% MeOH); **[α]²⁵_D** -5 (c 1.2, MeOH); **Formula** : C₃₇H₄₃F₈N₃O₅S₂; **MW**: 825.87 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 2946, 1653, 1492, 1325, 1123 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 17.5, 6.8 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 6.34 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 19.0, 12.2, 5.7 Hz, 2H), 3.69 – 3.66 (m, 5H), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 174.17, 164.46, 157.69, 146.52, 145.22, 145.03, 130.51, 130.45, 130.02 (q, *J* = 32.3 Hz), 129.95 (q, *J* = 32.3 Hz), 126.25 (appqd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 2C), 125.65 (q, *J* = 271.5 Hz, 2CF₃), 97.84, 87.07, 84.29, 65.47 (d, *J* = 8.7 Hz), 65.44, 62.28, 50.19 (appt, *J* = 19.0 Hz), 46.28, 39.64, 36.35, 35.43, 35.25, 34.68, 30.43, 30.32, 29.66, 27.85, 27.83, 11.04 (d, *J* = 10.7 Hz) ppm; **HRMS** calcd for: C₃₇H₄₄F₈N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 826.2589; found 826.2607 (+2.12 ppm).

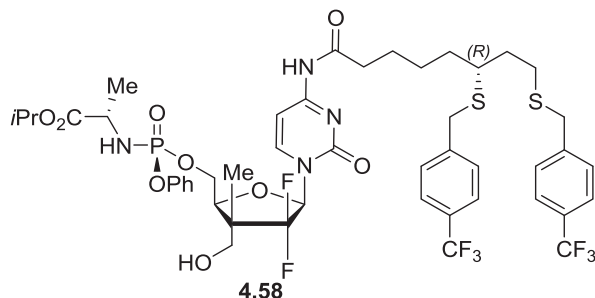
(+)-Isopropyl((S)-(((2S,3R,5R)-5-(4-(6,8-bis(benzylthio)octanamido)-2-oxypyrimidin-1(2H)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (4.57)



Product **4.57** (19 mg, yield = 47%) was obtained from **4.22** (24 mg, 0.043 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.23** (22 mg, 0.047 mmol) and purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN).

R_f = 0.3 (EtOAc); [α]²⁵_D +17 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₄₅H₅₇F₂N₄O₉PS₂; **MW**: 931.06 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3295, 2913, 1665, 1495, 1332 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 3H), 7.34 – 7.25 (m, 10H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 5H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.74, 174.33 (d, *J* = 5.7 Hz), 164.74, 157.76, 152.14 (d, *J* = 7.1 Hz), 146.62 (d, *J* = 2.3 Hz), 140.32, 140.16, 130.87, 130.07, 130.02, 129.45, 129.42, 127.93, 127.89, 126.30, 126.29, 98.24, 86.73 (dd, *J* = 37.9, 20.3 Hz), 81.99, 70.16, 67.24 (d, *J* = 5.4 Hz), 65.46 (d, *J* = 7.1 Hz), 51.68, 50.13 (t, *J* = 19.3 Hz), 45.43, 45.32, 37.91, 36.35, 36.34, 35.61, 35.46, 35.37, 35.21, 29.61, 27.30, 27.05, 26.15, 25.60, 21.98, 21.93, 21.90, 20.53 (d, *J* = 6.3 Hz), 11.10 (d, *J* = 10.5 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. J values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for : C₄₅H₅₈F₂N₄O₉PS₂ [M+H]⁺: 931.3345; found 931.3347 (+0.16 ppm).

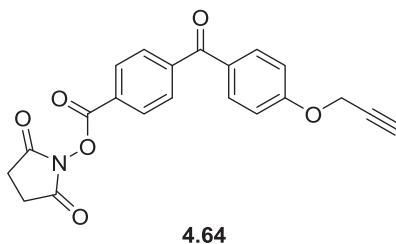
(+)-Isopropyl((*S*)-(((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-(6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamido)-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (4.58)



Product **4.58** was obtained from **4.5** (22 mg, 0.039 mmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.38** (26 mg, 0.043 mmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography (H₂O→MeCN) provided **4.58** (14 mg, yield = 33%).

R_f = 0.3 (EtOAc); [α]_D²⁵ +19 (*c* 1.0, MeOH); **Formula**: C₄₇H₅₅F₈N₄O₉PS₂; **MW**: 1067.05 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3290, 2910, 1660, 1492, 1325 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 5H), 7.50 (dq, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 5H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 4.97 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 8H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 3H), 1.36 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 175.67, 174.32 (d, *J* = 5.5 Hz), 164.71, 157.76, 152.12 (d, *J* = 7.1 Hz), 146.60 (d, *J* = 2.4 Hz), 145.09, 130.85, 130.64, 130.60, 130.06 (q, *J* = 31.8 Hz), 125.72 (q, *J* = 271.2 Hz), 128.44, 126.78, 126.35, 126.34, 126.31, 126.28, 126.26, 126.25, 126.23, 122.49, 121.46, 121.43, 98.21, 86.73 (dd, *J* = 37.9, 20.3 Hz), 81.99, 70.16, 67.24 (d, *J* = 5.4 Hz), 65.46 (d, *J* = 7.1 Hz), 51.68, 50.13 (t, *J* = 19.3 Hz), 45.43, 45.32, 37.91, 36.35, 36.34, 35.61, 35.46, 35.37, 35.21, 29.61, 27.30, 27.05, 26.15, 25.60, 21.98, 21.93, 21.90, 20.53 (d, *J* = 6.3 Hz), 11.10 (d, *J* = 10.5 Hz) ppm (The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine and phosphorus. *J* values result from ¹³C–F and ¹³C–P coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for : C₄₇H₅₆F₈N₄O₉PS₂ [M+H]⁺: 1067.3093; found 1067.3118 (+2.32 ppm).

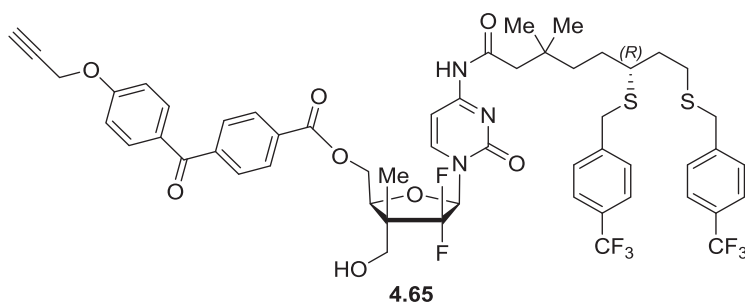
2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoyl)benzoate (4.64)



To a solution of **4.63**⁸ (480 mg, 1.71 mmol) in CH₂Cl₂, N-Hydroxysuccinimide (221 mg, 1.92 mmol) and EDC.HCl (368 mg, 1.92 mmol) were added at 25 °C and the solution was stirred for 16 hours before addition of water and Et₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hex/Et₂O 1:1→100% Et₂O) to give ester **4.64** (554 mg, 77%).

R_f=0.25 (Et₂O); **Formula**: C₂₁H₁₅NO₆; **MW**: 377.35 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3300, 1725, 1325, 1180 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.59 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 194.16, 169.02, 161.59, 161.28, 143.72, 132.54, 130.49, 129.98, 129.69, 127.71, 114.74, 77.60, 76.35, 55.95, 25.71 ppm; **HRMS** calcd for: C₂₁H₁₅NO₆Na [M+Na]⁺: 400.0791; found 400.0797 (+1.29 ppm).

(+)-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*R*)-3,3-dimethyl-6,8-bis((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)ctanamido)-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-4,4-difluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyl tetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoyl)benzoate (4.65)

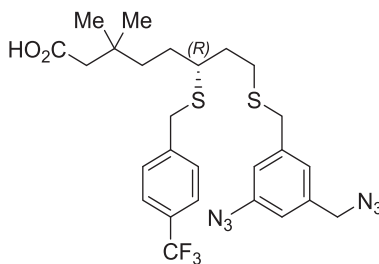


To a solution of **4.56** (45 mg, 54 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL, 0.1M) at 25 °C was added **4.64** (46 mg, 120 μ mol) and triethylamine (16.7 μ L, 120 μ mol). The reaction mixture was stirred at reflux

for 16 hours before addition of water and Et₂O. The aqueous layer was extracted with EtOAc (x2) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography normal phase (Hexanes:EtOAc gradient) and then purification by C18 reverse phase (H₂O/MeCN 80:20→100% MeCN) to give product **4.65** (27 mg, 46%)

R_f = 0.22 (EtOAc); [α]²⁵_D +19 (*c* 0.5, MeOH); **Formula**: C₅₄H₅₃F₈N₃O₈S₂; **MW**: 1088.13 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3300, 2935, 1725, 1325, 1180 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 4H), 7.61 – 7.52 (m, 4H), 7.52 – 7.42 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.51 (dd, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.84 (m, 1H) 4.78 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.65 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ 196.33, 174.30, 166.83, 164.60, 163.30, 157.76, 146.38, 145.28, 145.10, 143.73, 133.76, 133.61, 133.60, 133.57, 131.17, 131.16, 130.65, 130.64, 130.61, 130.58, 130.54, 130.49, 130.49, 130.49, 130.16, 130.15, 129.91, 129.89, 129.86, 129.84, 128.92, 128.22, 126.80, 126.79, 126.35, 126.34, 126.31, 126.29, 126.28, 126.26, 126.25, 115.90, 115.88, 98.01, 79.05, 77.53, 65.51, 56.87, 50.27, 46.23, 39.43, 36.32, 35.40, 35.18, 33.08, 30.79, 30.76, 30.47, 30.42, 29.63, 28.01, 28.00, 11.28 (d, *J* = 10.7 Hz) ppm (*The extra carbon peaks observed are due to coupling with fluorine. J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₅₄H₅₄F₈N₃O₈S₂ [M+H]⁺: 1088.3219, found 1088.3246 (+2.48 ppm).

(R)-8-((3-azido-5-(azidomethyl)benzyl)thio)-3,3-dimethyl-6-((4-trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoic acid (4.73)



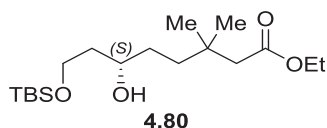
4.73

To a solution of **4.83** (116 mg, 0.250 mmol) in MeOH (2.5 mL, 0.1 M) at 25 °C was added MeONa (58 μ L, 0.250 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 hours before addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. To a suspension of NaH (60% wt in oil, 12 mg, 0.298 mmol) in anhydrous DMF (1.3 mL, 0.2 M) at 0 °C the crude thiol was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C. A solution of the crude mesylate **4.75** (70 mg, 0.248 mmol) in DMF (1.3 mL, 0.2 M) was cannulated onto the sodium thiolate reaction mixture at 0 °C. The reaction was brought to 25 °C and stirred for 16 hours. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, and brine. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*, and used as crude. To a solution of crude ester (50 mg, 84.1 μ M) in a mixture of THF/H₂O/MeOH (2:2:1, 0.1 M), was added LiOH.H₂O (5.3 mg, 126 μ M). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. HCl 1N was added until pH=2-3. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 70:30) to afford product **4.73** (60 mg, 41% over 3 steps).

R_f = 0.35 (Hexanes/Et₂O 70:30); **Formula:** C₂₆H₃₁F₃N₆S₂F₃O₂; **MW:** 580.68 g/mol; **IR** (neat) ν_{\max} 3333, 2545, 1555, 1325 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.69 (d, *J* = 26.8 Hz, 3H), 2.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 17.2, 6.5 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 31.9 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 18.2 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to*

exchange with deuterated solvent); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.76, 142.88, 142.87, 141.33, 140.91, 137.64, 129.20 (2C), 125.43 (q, $J = 4.0$ Hz), 124.97, 119.15, 117.24, 54.15, 45.34, 45.11, 38.48, 35.97, 34.78, 33.98, 32.97, 29.26, 28.87, 27.32, 27.30 ppm; J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible); HRMS calcd for: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OSiSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 603.1784, found 603.1751 (-5.47 ppm).

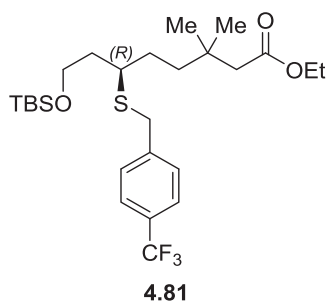
(-)-(*S*)-Ethyl 8-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-3,3-dimethyloctanoate (4.80**)**



To a solution of **4.47** (45 mg, 0.194 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C was added imidazole (20 mg, 0.291 mmol) and TBSCl (30 mg, 0.194 mmol), the solution was stirred at 0 °C for 3 hours and warm to 25 °C for 16 hours, before addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford **4.80** (47 mg, 70%) that was purified with flash chromatography (Hexanes/ Et_2O 80:20).

$R_f = 0.25$ (Hexanes/ Et_2O 70:30); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -20$ (c 2.5, DCM); **Formula:** $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$; **MW:** 346.58 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2950, 1725, 1323, 1121 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (qd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 3H), 1.35 – 1.30 (m, 1H), 1.26 (td, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 9H), 0.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.37, 72.84, 62.94, 59.90, 45.90, 38.16, 37.87, 33.03, 31.96, 27.36, 27.23, 25.85 (3C), 18.11, 14.32, -5.54, -5.58 ppm; **HRMS** calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 369.2431; found 369.2437 (+1.34 ppm).

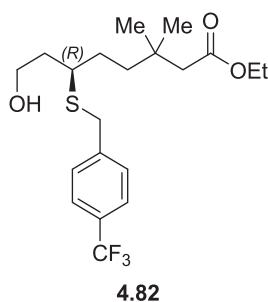
(-)-Ethyl (R)-8-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-6-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoate (4.81)



To a solution of **4.80** (400 mg, 1.15 mmol) in CH_2Cl_2 (5.77 mL, 0.2 M) at 25 °C was added NEt_3 (241 μL , 1.73 mmol) and MsCl (100 μL , 1.33 mmol). The reaction mixture was stirred for 45 minutes before addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, then dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding mesylate (450 mg) that was used as crude. To a solution of (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanethiol (0.216 mL, 1.4 mmol) in DMF (7 mL, 0.2 M) at 0 °C was added NaH (62 mg, 1.55 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes before addition of crude mesylate (450 mg). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours before addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford **4.81** (546 mg, 70 % over 2 steps) that was purified with flash chromatography (Hexanes/ Et_2O 90:10).

R_f = 0.25 (Hexanes/ Et_2O 90:10); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -126 (c 3.6, DCM); **Formula:** $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$; **MW:** 520.76 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2950, 1722, 1325, 1125 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 – 3.65 (m, 4H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.89 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 0.04 (d, J = 2.4 Hz, 6H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 172.12, 143.21, 129.19, 125.36 (q, J = 3.7 Hz), 125.24, 123.1, 60.36, 59.92, 45.87, 42.55, 38.69, 37.73, 34.76, 33.03, 29.20, 27.35, 27.31, 25.91 (3C), 18.25, 14.33, -5.34, -5.35 ppm (J values result from ^{13}C -F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 543.2546; found 543.2539 (-1.42 ppm).

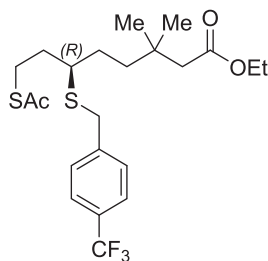
Ethyl (*R*)-8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoate (4.82)



To a solution of **4.81** (180 mg, 0.461 mmol) in THF (3.4 mL, 0.1 M) at 0 °C was added a 1 M solution of TBAF (0.518 mL, 0.518 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 2 hours before addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x2) and combined organic fractions were washed with brine, then dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford **4.82** (187 mg, quantitative yield) that was purified with flash chromatography (Hexanes/Et₂O 80:20).

R_f = 0.3 (Hexanes/Et₂O 80:20); **Formula:** C₂₀H₂₉F₃O₃S; **MW:** 406.50 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 2952, 1725, 1333, 1125 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12 (appqd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (appdt, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 0.99 – 0.95 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.19, 142.91, 129.22, 125.43 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.88, 123.03, 120.97, 118.81, 60.62, 60.00, 45.72, 43.37, 38.64, 36.93, 34.67, 33.06, 29.53, 27.45, 27.44, 14.32 ppm (*J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₂₀H₂₉F₃O₃SNa [M+Na]⁺: 429.1681, found 429.1681 (–0.27 ppm).

Ethyl (*R*)-8-(acetylthio)-3,3-dimethyl-6-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanoate (4.83**)**

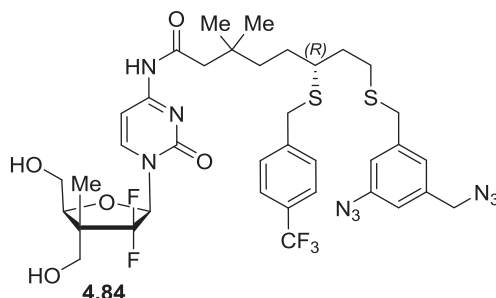


4.83

To a solution of the alcohol **4.82** (150 mg, 0.369 mmol) and Et₃N (77 μL, 0.443 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1.8 mL, 0.2 M) at 0 °C was added MsCl (34 μL, 0.443 mmol) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C before addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x1) and combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding mesylate that was used without purification. To a solution of the crude mesylate (160 mg, 0.330 mmol) in MeOH (3.3 mL, 0.1M) was added potassium thioacetate (45 mg, 0.396 mmol) at 25 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes and then treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The organic phase was separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes/Et₂O, 90:10) to give product **4.83** (116 mg, yield = 68% over 2 steps).

R_f = 0.2 (Hexanes/Et₂O 90:10); **Formula:** C₂₂H₃₁F₃O₃S₂; **MW:** 464.60 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3333, 2950, 1725, 1331 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 3H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 195.65, 172.07, 142.87, 129.34, 129.26, 129.22, 125.41(q, *J* = 4.0 Hz), 109.99, 59.94, 45.75, 45.16, 38.66, 34.47, 34.14, 33.02, 30.57, 29.09, 27.37, 27.36, 26.51, 14.31 (2C) ppm (*J* values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible); **HRMS** calcd for: C₂₂H₃₁F₃O₃S₂Na [M+Na]⁺: 487.1559; found 487.1571 (+2.45 ppm).

(+)-(R)-8-((3-azido-5-(azidomethyl)benzyl)thio)-N-(1-((2R,4R,5S)-3,3-difluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)octanamide (4.84)



Product **4.84** was obtained from **3.4** (11 mg, 38 μmol), according to general procedure **E**, using lipoate **4.73** (25 mg, 42 μmol). Purification by flash chromatography normal phase (MeOH:DCM gradient) and then purification by C18 reverse flash chromatography ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeCN}$) provided **4.84** (10 mg, yield = 31%).

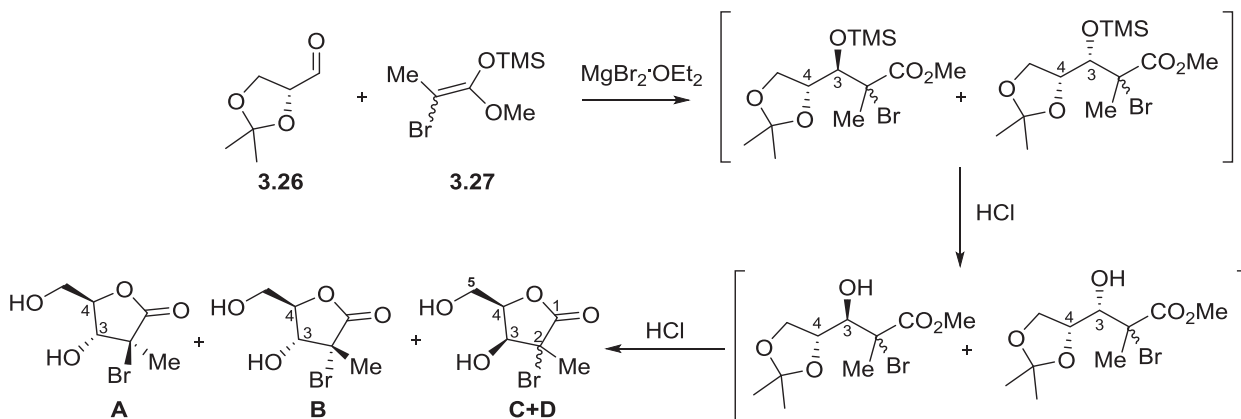
$R_f = 0.2$ (Hexanes/Et₂O 70:30); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +6$ (*c* 0.6, MeOH); **Formula:** C₃₇H₄₄F₅N₉S₂O₅; **MW:** 853.92 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} 3333, 2545, 1555, 1325, 1250 cm^{-1} ; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃CN) δ 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 3.71 (s, 4H), 3.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.62 – 2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 1.34 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.00 (s, 6H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₃CN) δ 173.35, 163.77, 155.99, 146.23, 145.13, 145.11, 143.03, 141.61, 139.16, 130.52 (2C), 126.30, 126.28, 126.26, 126.23, 120.01, 96.79, 86.50 (dd, *J* = 40.2, 21.3 Hz), 83.84, 65.02 (d, *J* = 10.5 Hz), 61.96, 54.52, 49.75 (t, *J* = 19.3 Hz), 48.70, 46.10, 39.44, 35.94, 35.02, 34.89, 34.38, 29.93, 29.40, 27.58, 27.55, 11.10 (d, *J* = 11.3 Hz) ppm (*J values result from ¹³C–F coupling and were assigned when possible*); **HRMS** calcd for: C₃₇H₄₅F₅N₉S₂O₅ [M+H]⁺: 854.2899; found 854.2850 (–5.7 ppm).

Stereochemical proof

In all cases, the selectivities were determined by ^1H NMR spectroscopy analysis of the unpurified reaction mixtures. The $\text{C}_1\text{--C}_4$ relative configurations of the synthesized nucleoside analogues were determined by relevant nuclear Overhauser effect (nOe) enhancements (2D NOESY), ^1H NMR coupling constant data and correlations of chemical shifts. The peaks in the ^1H NMR spectra were assigned using $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY experiments, chemical shifts, and coupling constants.

Procedure for the determination the C3-C4 diastereomeric ratio from the aldol reaction:

Isolation and characterization of lactones was performed by Fabiola Becerril. The aldol products obtained from the addition of **3.27** to aldehyde **3.26** provided mixtures of C3-O silylated product that were observed to decompose over silica gel. To determine the 3,4-relative diastereomeric ratio, non-selective reaction conditions were used to generate and characterize the four lactones (**A**, **B**, **C**, **D**) obtained after *in situ* deprotection of TMS group and acidic treatment.



Conditions leading to lactones B : A : C+D in 2.5 : 5.3 : 2.2 : 1 ratio:

Non-selective aldol to obtain, identify and characterize lactones A, B, C and D.

$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2.98 g, 11.52 mmol) was added to a solution of aldehyde **3.26** (500 mg, 3.84 mmol) in dry CH_2Cl_2 (19 mL) at 0°C , after 10 minutes neat enoxysilane (1.00 mL, 3.84 mmol)

was added via syringe dropwise for 1 minute. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, quenched by addition of 5 mL H₂O at 0 °C, diluted with EtOAc, washed with distilled water, dried over MgSO₄, and concentrated. HF-Pyridine (164 μL, 6.55 mmol) was added at 0 °C to the crude from the previous reaction in THF (7.30 mL). After 3 hours at 0 °C, the reaction was allowed to reach room temperature and stirred additionally for 4 hours. The mixture was diluted in ethyl acetate, washed with saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated. HCl 1 M (67 μL, 0.067 mmol) was added to a solution of the aldol adducts (20 mg, 0.067 mmol) in 135 μL of THF at room temperature. After 6.5 hours reaction, the mixture was diluted in EtOAc, and concentrated. ¹H-NMR of the crude showed a (2.5 : 5.3 : 2.2 : 1) ratio of lactones (**B** : **A** : **C+D**). The relative configurations of **A** and **B** were assigned by nOe correlations. This protocol therefore allowed to assign the ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of the four lactones to determine the level of selectivity of the aldol reaction.

Lactone	A (3,4- <i>anti</i>)	B(3,4- <i>anti</i>)	C(3,4- <i>syn</i>)	D(3,4- <i>syn</i>)
H-3 (ppm)	3.82	4.64	4.44	4.28
H-4 (ppm)	4.18	4.24	4.86-4.82	4.69-4.65
H-5 (ppm)	3.97 and 3.73	3.91 and 3.78	3.87	4.03-3.98
H-6 (ppm)	1.86	1.82	1.83	1.91
J ₃₋₄ (Hz)	8.4	6.3	3.3	5.9
C-1 (ppm)	174.42	175.69	175.81	175.84
C-2 (ppm)	62.39	61.44	61.03	61.94 (app)
C-3 (ppm)	74.36	77.96	77.32	75.36
C-4 (ppm)	84.25	86.09	83.37	83.51
C-5 (ppm)	59.89	58.82	57.45	61.30 (app)
C-6 (ppm)	24.44	22.26	20.83	26.46

Selective aldol reaction to determine 3,4-*anti*/3,4-*syn* ratio:

MgBr₂·OEt₂ (37 g, 142 mmol) was added to a solution of precooled aldehyde **3.26** (24 g, 185 mmol) in dry acetonitrile (710 mL) at 0 °C under Ar. After 15 minutes all the solids were in solution and neat enoxysilane (50.7 g, 142 mmol) was added via cannula during 10 minutes. The mixture was stirred for 23 hours at 0 °C, and quenched by addition of 200 mL cold H₂O at 0 °C. The mixture was diluted with EtOAc, and washed with 2 x 200 mL with distilled water.

The organic phase was dried over MgSO₄, and concentrated to produce clear brown oil (50.7g), which was used for the next step. HCl 12N (10 mL, 121.8 mmol) was added dropwise to a solution of aldol adducts (50.7 g, 137 mmol) in THF (275 mL, 0.5 M) at 0 °C and open atmosphere for 20 minutes. After 50 minutes the reaction was warmed to room temperature. After 5 hours, the reaction mixture was concentrated producing dark green oil that was passed through a silica pad and rinsed with a mixture of CH₂Cl₂:EtOAc (50:50) (200 mL). The produced dark brown solid was washed with hexanes, then x2 Hexanes:EtOAc (95:5) producing a clear brown solid (19 g, 59% over 2 steps). ¹H-NMR shows 3,4-*anti*: 3,4-*syn* products in a 12 : 1 ratio and 1 : 1.4 ratio of *anti*-products.

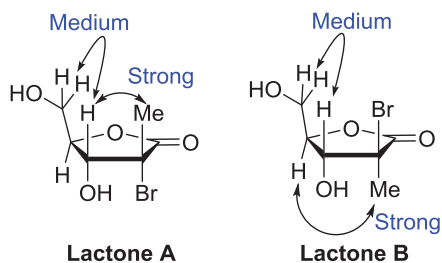
A: major lactone (3,4-*anti*)

Formula: C₆H₉BrO₄; **MW:** 225.03 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (ddd, *J* = 8.4, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*); **¹³C NMR** (126 MHz, CD₃OD) 174.42, 84.25, 74.28, 62.39, 59.89, 24.44. **IR (neat)** ν_{max}: 3408, 1771, 1642 cm⁻¹ **HRMS** m/z calcd for C₆H₁₀BrO₄ [M+H⁺]: 224.9759; found 224.9759; calcd for C₆H₉BrNaO₄ [M+Na⁺]: 246.9582; found: 246.9580.

B: minor lactone (3,4-*anti*)

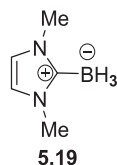
Formula: C₆H₉BrO₄; **MW:** 225.03 g/mol; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 4.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 6.3, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 1.82 (s, 3H) ppm (*Labile protons were not observed due to exchange with deuterated solvent*). **¹³C NMR** (126 MHz, CD₃OD) 175.69, 86.09, 77.96, 61.44, 58.82, 22.26.

Proof of structure for the C2:C3 and C3:C4 relative stereochemistry of lactones **A** and **B** were provided by NOESY experiments which are detailed below.



Section expérimentale des chapitres 5 et 6

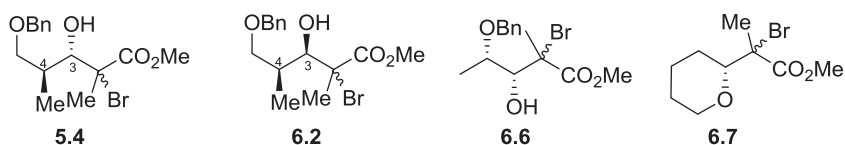
1,2-Dimethyl-1,2,4-triazol-3-ylidene borane (5.19)



Following a modified Curran's protocol,⁹ a solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (10 mL, 100 mmol) and iodomethane (2 equiv., 15 mL) in dry toluene (1.0 M, 100 mL) was stirred at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to 25 °C with vigorous stirring to break aggregates. After stirring for 1 hour at 25 °C, the solid was filtered and washed with toluene (2 x 50 mL). The solid was dried under vacuum for 3 hours and was used without further purification for the next step. To a solution of the crude (24 g, 100 mmol) in dry THF (0.5 M, 200 mL) at -78 °C, NaHMDS (1.2 equiv., 120 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 hour before slow addition of BH₃·NEt₃ (1.1 equiv., 16.4 mL). The mixture was then warmed to 25 °C and heated at reflux for 16 hours. After evaporation of volatiles *in vacuo.*, a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo.* The resulting solid was filtered and washed (3 x 50 ml) with cold Hexane/Et₂O (1:1) and dried under vacuum to afford **5.19** as a white powder (11 g, quantitative yield). ¹H and ¹³C NMR spectra correspond with those reported.¹⁰

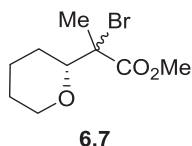
Formula C₅H₁₁BN₂; **MW** 109.97 g/mol; **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 6.79 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 1.01 (q, *J* = 86.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 172.0 (q, *J* = 50.3 Hz), 119.9, 35.9.

Synthesis of tertiary bromides 5.4, 6.2, 6.6 and 6.7



Preparation and characterization of **5.4**³, **6.2**¹¹ and **6.6**³ have been previously reported by our laboratory. The synthesis was done starting with racemic compounds.

(±)Methyl 2-bromo-2-((*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**6.7**)



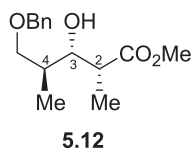
To a stirred suspension of Dess-Martin Periodinane (10g, 23.5 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL, 0.1 M) at room temperature was added 1,5-pentandiol (1 mL, 10.0 mmol), the reaction mixture was stirred for 1 hour. After evaporation of volatiles *in vacuo.*, a solution of NaOH 1M and Et₂O were added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (1x). The combined organic fractions were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo.* The corresponding acetal was used immediately in the next step. To a stirred suspension of crude acetal (1 g, 6.9 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL, 0.2M) at -78 °C, SnCl₄ (9 mL, 9 mmol, 1M) was added. After 2 hours, a solution of saturated solution of NaHCO₃ and Et₂O were added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x). The combined organic fractions were washed with

brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (Hexanes: Et_2O 90:10) provided **6.7** in 36% yield over 2 steps (900 mg) in a 1 : 1 mixture of diastereoisomers.

R_f = 0.25 (Hexanes: Et_2O , 90:10); **Formula** $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$; **MW** 251.12 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} = 3940, 2847, 1742, 1258 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 8H), 1.62 – 1.36 (m, 8H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 171.50, 170.99, 82.09, 81.45, 69.44, 69.37, 60.88, 53.34, 53.24, 26.90, 25.85, 25.74, 25.59, 23.89, 23.53, 23.34, 22.45, 22.44; **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.0097, found: 273.0098 (0.4 ppm).

Synthesis of polypropionate (**5.12**, **6.10**, **6.14**, **5.5** and **6.11**)

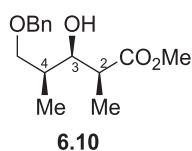
(\pm)Methyl (2*R*,3*S*,4*S*)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (**5.12**)



General Procedure F was followed using 1.18 g of **5.4**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a >20 : 1 mixture in favor of **5.12**. Purification by flash chromatography (Hexanes: Et_2O 70:30) provided **5.12** in 85% yield (700 mg).

The ^1H and ^{13}C NMR for compound **5.12** correspond to those previously reported by our lab.³ **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 137.8, 128.4, 127.74, 127.65, 75.9, 74.7, 73.5, 51.8, 42.5, 35.8, 13.9, 9.8.

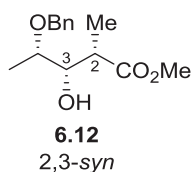
(\pm)Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (**6.10**)



General Procedure F was followed using 82 mg of **6.2**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a $>20 : 1$ mixture in favor of **6.10**. Purification by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 70:30) provided **6.10** in 75% yield (47 mg).

R_f = 0.37 (Hexanes:Et₂O, 80:20); **Formula** C₁₅H₂₂O₄; **MW** 266.33 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} = 3529, 2950, 1734, 1452, 1262 cm⁻¹; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 2.94 (bs, 1H) 2.68 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 138.0, 128.4, 127.7, 127.6, 76.8, 74.7, 73.4, 51.7, 43.1, 36.1, 13.3, 11.3; **HRMS** calcd for C₁₅H₂₃O₄ [M+H]⁺ : 267.1591, found: 267.1588 (-1.1 ppm).

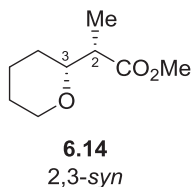
(±)Methyl (2S,3S,4S)-4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoate (6.12)



General Procedure F was followed using 110 mg of **6.6**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a $>20 : 1$ mixture in favor of **6.12**. Purification by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 70:30) provided **6.12** in 79% yield (65 mg).

The ^1H and ^{13}C NMR for compound **6.12** correspond to those previously reported by our lab.³ **R_f** = 0.27 (Hexanes:Et₂O, 80:20); **Formula** C₁₄H₂₀O₄; **MW** 252.31 g/mol; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 175.36, 138.19, 128.44, 128.01, 127.79, 76.00, 75.24, 71.13, 51.70, 42.35, 15.90, 12.45 ppm.

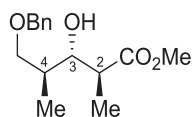
(±)methyl (S)-2-((R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.14)



General Procedure F was followed using 88 mg of **6.7**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a 12 : 1 mixture in favor of **6.14**. Purification by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 80:20) provided **6.14** in 85% yield (51 mg).

The ^1H NMR for compound **6.14** correspond to those previously reported by Whitney *et al.*¹² $R_f = 0.25$ (Hexanes:Et₂O, 90:10); **Formula** C₉H₁₆O₃; **MW** 172.22 g/mol; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 3.98 (dd, $J = 11.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 4H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 175.30, 78.86, 68.91, 51.72, 45.50, 29.45, 26.04, 23.50, 13.01; **HRMS** calcd for C₉H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ : 195.0991, found: 195.0990 (–0.77 ppm).

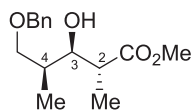
(±)Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (5.5)



General Procedure G was followed using 76 mg of **5.4**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a >20 : 1 mixture in favor of **5.5**. Purification by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 70:30) provided **5.5** in 75% yield (43 mg).

The ^1H and ^{13}C NMR for compound **5.5** correspond to those previously reported by our lab.³ **^1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.39 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61- 3.68 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.70- 2.79 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 138.0, 128.5, 128.4, 127.6, 73.6, 73.5, 73.3, 51.7, 43.1, 36.2, 14.9, 14.6.

(±)Methyl (2*R*,3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (6.11)



General Procedure G was followed using 195 mg of **6.2**. ^1H NMR spectroscopic analysis of the unpurified product indicated the formation of a >20 : 1 mixture in favor of **6.11**. Purification by flash chromatography (Hexanes:Et₂O 70:30) provided **6.11** in 81% yield (120 mg).

The ^1H and ^{13}C NMR for compound **6.11** correspond to those previously reported by our lab.¹¹ **R_f** = 0.17 (Hexanes:Et₂O, 70:30); **Formula** C₁₅H₂₂O₄; **MW** 366.33 g/mol; **IR** (neat) ν_{max} = 3504, 3063, 2973, 1736, 1456 cm⁻¹; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.04 (bs, 1H), 2.62 (qd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 138.3, 128.6, 127.9, 127.8, 74.9, 74.7, 73.6, 52.0, 43.5, 35.2, 14.4, 10.0.

Références : Partie expérimentale

1. Vorbruggen, H., Ruh-Pohlenz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 2001.
2. Hamada, Y.; Yokokawa, F.; Kabeya, M.; Hatano, K.; Kurono, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8297.
3. 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.
4. Schmid, C. R. B., J. D. *Org. Synth* **1995**, *72*, 6.
5. Koufaki, M.; Calogeropoulou, T.; Detsi, A.; Roditis, A.; Kourounakis, A. P.; Papazafiri, P.; Tsiakitzis, K.; Gaitanaki, C.; Beis, I.; Kourounakis, P. N. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4300.
6. Andersen, N. R.; Hansen, S. G.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3193.
7. Herradon, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2891.
8. a) Bandyopadhyay, S.; Bong, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 751; b) Wilkinson, M. *C. Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232.
9. Ueng, S.-H.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3002.
10. Gardner, S.; Kawamoto, T.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9794.
11. Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 64.
12. Gouzoules, F. H.; Whitney, R. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2024.