

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

NOUVELLE APPROCHE VERS DES 1-HOMONUCLÉOSIDES
ET DES INHIBITEURS BIFONCTIONNELS DE LA
GLUTAMINE PHOSPHORIBOSYLAMIDOTRANSFÉRASE
VIA DES CYCLOADDITIONS DE DIELS-ALDER.

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
SONIA BOURGEOIS

MAI 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique: Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi! »

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

La maîtrise représente pour moi le couronnement d'un cheminement universitaire qui m'a apporté et demandé beaucoup. Malgré tous les efforts que j'y ai investis, mon projet de recherche n'aurait pas été possible sans l'appui de ceux qui m'ont épaulée au cours des deux dernières années.

En premier lieu, je voudrais remercier mon directeur de recherche, le Dr. Daniel Chapdelaine, pour son attention et son soutien tout au long de ma maîtrise. Je voudrais aussi le remercier pour le temps qu'il m'a accordé, pour sa patience et pour avoir cru en mes capacités. De plus, les conseils judicieux qu'il m'a prodigués m'ont facilité grandement la tâche et m'ont permis d'aboutir à la production de ce mémoire.

De plus, je tiens à remercier tous les membres de l'équipe que j'ai côtoyée durant mes études. Un remerciement particulier à Helmi Zaghdane, François Masse ainsi qu'à mes stagiaires Marie Cretin, Caroline Forgues et Andréanne Provost. Également un merci à tous les professeurs de l'UQAM pour m'avoir aidée durant mon cheminement scientifique.

Je voudrais également remercier mon conjoint Pierre-Laurent, ma mère Suzanne, ainsi que mes amis pour le soutien moral qu'ils m'auront fourni tout au long de la réalisation de mes travaux.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------|
| LISTE DES FIGURES..... | viii |
| LISTE DES TABLEAUX..... | xi |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES | xiii |
| LISTE DES SYMBOLES..... | xvii |
| RÉSUMÉ | xvii |
| CHAPITRE I | |
| INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Le cancer et le VIH | 1 |
| 1.1.1 Le cancer | 1 |
| 1.1.2 Le VIH..... | 3 |
| 1.2 Structure, pouvoir pathogène et reproduction des virus..... | 3 |
| 1.3 Structure du projet de recherche | 5 |
| 1.4 Les nucléosides | 5 |
| 1.5 Les analogues de nucléosides et leurs applications..... | 9 |
| 1.6 Le métabolisme et le mécanisme d'action | 14 |
| 1.7 La synthèse des analogues 1'-homonucléosides..... | 16 |
| 1.8 La biosynthèse de <i>novo</i> des purines..... | 18 |
| 1.9 L'enzyme glutamine phosphoribosyl amidotransférase (APRT)..... | 21 |
| 1.10 Le mécanisme d'action de l'APRT | 23 |
| 1.11 Les inhibiteurs de l'APRT | 25 |
| 1.12 La synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT..... | 26 |
| CHAPITRE II | |
| SYNTHÈSE D'ANALOGUES 1'-HOMOCARBANUCLÉOSIDES VIA UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER | 29 |
| 2.1 Plan de synthèse des analogues 1'-homocarbannucléosides..... | 29 |
| 2.2 Formation de la lactone à 5 membres | 31 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.2.1 | Preuve de structure de la lactone : régiochimie..... | 39 |
| 2.2.2 | Preuve de structure de la lactone : stéréochimie | 43 |
| 2.3 | Ouverture de la lactone | 48 |
| 2.4 | Tentatives de couplage du mésylate avec la thymine | 60 |
| 2.5 | Conclusion partielle et travaux futurs | 65 |

CHAPITRE III

SYNTHÈSE D'INHIBITEURS BIFONCTIONNELS DE L'APRT VIA UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

| | | |
|-------|---|----|
| 3.1 | Plan de synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT | 67 |
| 3.2 | Modélisation d'inhibiteurs bifonctionnels | 68 |
| 3.3 | Synthèse d'un diénophile de type vinylphosphonate 47 | 81 |
| 3.4 | Tentatives de synthèse du diène : 3-méthoxyfurane | 82 |
| 3.4.1 | Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du 3-chloropropane-1,2-diol | 82 |
| 3.4.2 | Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du butyne-1,4-diol | 84 |
| 3.4.3 | Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du furane | 85 |
| 3.5 | Formation d'un cycloadduit avec le furane et le vinylphosphonate 47 et tentative de synthèse du précurseur d'ozonolyse 70 | 91 |
| 3.6 | Conclusion partielle et travaux futurs | 93 |

CHAPITRE IV

CONCLUSION.....

CHAPITRE V

MATÉRIEL ET MÉTHODES.....

| | | |
|-----|------------------------|-----|
| 5.1 | Généralités..... | 97 |
| 5.2 | Matériel utilisé | 100 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5.3 | Description des protocoles et caractérisation des produits pour la synthèse d'analogues 1'-homonucléosides | 102 |
| 5.3.1 | <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate de méthyle (1a) | 102 |
| 5.3.2 | <i>(rac)</i> -(3 <i>aS</i> *, 5 <i>R</i> *, 6 <i>aR</i> *)-5-(Hydroxyméthyl)-hexahydrocyclopenta[<i>c</i>]furan-1-one (7) | 103 |
| 5.3.3 | <i>(rac)</i> -(3 <i>aS</i> *, 5 <i>R</i> *, 6 <i>aR</i> *)-5-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-hexahydrocyclopenta[<i>c</i>]furan-1-one (4) | 105 |
| 5.3.4 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-4-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)- <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthylcyclopentanecarboxamide (23) | 107 |
| 5.3.5 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)- <i>N</i> -Benzyl-4-((<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)- <i>N</i> -méthylcyclopentanecarboxamide (25) | 111 |
| 5.3.6 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-4-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)- <i>N</i> -(1-phényléthyl)cyclopentanecarboxamide (26).. | 113 |
| 5.3.7 | <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 3 <i>aS</i> *, 5 <i>R</i> *, 6 <i>aR</i> *)-5-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]furan-1-ol (27) | 113 |
| 5.3.8 | <i>(rac)</i> -(<i>E</i>)-3-((1 <i>R</i> *, 2 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)-4-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)cyclopentyl)acrylate de méthyle (29) | 114 |
| 5.3.9 | <i>(rac)</i> -(<i>E</i>)-3-((1 <i>R</i> *, 2 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)-4-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-((méthylsulfonyloxy)méthyl)cyclopentyl)acrylate de méthyle (30) ... | 116 |
| 5.3.10 | <i>(rac)</i> -(<i>E</i>)-3-((1 <i>S</i> *, 3 <i>S</i> *)-3-((<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)acrylate de méthyle (32) | 117 |
| 5.3.11 | 5-Méthyl-2,4-bis-triméthylsilanyloxy-pyrimidine (33) | 119 |
| 5.4 | Description des protocoles et caractérisation des produits pour la synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT | 120 |
| 5.4.1 | (<i>2E</i>)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)acrylate d'éthyle (47) | 120 |
| 5.4.2 | <i>(rac)</i> -4-(Chlorométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (49) | 122 |
| 5.4.3 | <i>(rac)</i> -2,2-Diméthyl-4-méthylène-1,3-dioxolane (50) | 123 |
| 5.4.4 | <i>(rac)</i> -4-Méthoxy-4-(2,2-diméthoxyéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (51) | 124 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 5.4.5 | <i>(rac)</i> -2,4,4-Triméthoxytétrahydrofuranne (52) | 125 |
| 5.4.6 | <i>(E)</i> -2,3-Dibromobut-2-ène-1,4-diol (54) | 126 |
| 5.4.7 | 3,4-Dibromofurane (55) | 127 |
| 5.4.8 | 3-Bromofurane (56) | 128 |
| 5.4.9 | 4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0 ^{2,6}]déc-8-ène-3,5-dione (59) | 129 |
| 5.4.10 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *, 5 <i>S</i> *, 6 <i>S</i> *)-5-Méthoxy-6-phénylsélanyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (60) | 129 |
| 5.4.11 | <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-5-Méthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2,3-dicarboxylate de diméthyle (61) | 131 |
| 5.4.12 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *, 5 <i>S</i> *, 6 <i>S</i> *)-5-Chloro-6-(phénylsélanyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (65) | 133 |
| 5.4.13 | <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-5-Oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (67) | 134 |
| 5.4.14 | <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 2 <i>R</i> *, 3 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle (68a) et <i>(rac)</i> -(1 <i>R</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle (68b) | 136 |
| 5.4.15 | <i>(rac)</i> -(1 <i>S</i> *, 2 <i>S</i> *, 3 <i>S</i> *, 6 <i>R</i> *, 7 <i>R</i> *, 9 <i>S</i> *)-(5-Oxo-2-phénylsélanyl-4,8-dioxa-tricyclo[4.2.1.0 ^{3,7}]non-9-yl)-phosphonate de diisopropyle (71) | 138 |
| | RÉFÉRENCES ET NOTES | 140 |

LISTE DES FIGURES

| Figure | Page |
|--|------|
| 1.1 Développement du cancer..... | 2 |
| 1.2 Infection virale. ² | 4 |
| 1.3 Structure de la partie glucidique du nucléoside. ^{3,5} | 5 |
| 1.4 Structures des bases azotées des nucléosides. ^{3,4} | 6 |
| 1.5 Exemple de structure d'un nucléoside naturel. | 7 |
| 1.6 Exemples de structures des nucléosides-monophosphates. ^{3,4} | 7 |
| 1.7 Structure générale d'acide désoxynucléique (ADN)..... | 8 |
| 1.8 Exemples d'analogues de nucléosides à sucre modifié par remplacement..... | 10 |
| 1.9 Exemples d'analogues de nucléosides (série arabinoside) à sucre modifié par inversion de configuration en 2' | 10 |
| 1.10 Exemples d'analogues de nucléosides à sucre modifié par suppression de groupements hydroxyles. | 11 |
| 1.11 Le D- et le L-3TC, analogues de nucléosides à sucre modifié par remplacement d'un atome du cycle glycidique..... | 11 |
| 1.12 Le carbovir, un exemple d'analogue de nucléoside carbocyclique..... | 12 |
| 1.13 Exemples d'analogues de nucléosides à portion glucidique acyclique..... | 13 |
| 1.14 Exemples d'analogues de nucléosides à base modifiée. | 13 |
| 1.15 Exemple d'analogue de nucléoside à base synthétique..... | 14 |
| 1.16 Exemple d'analogue de nucléoside dont la partie glucidique et la base azotée ont été modifiées.. | 14 |
| 1.17 Métabolisme et mécanisme d'action général des analogues de nucléosides ... | 16 |
| 1.18 Différence entre un analogue de nucléoside et un analogue 1'-homonucléoside. | 12 |
| 1.19 Rétrosynthèse des 1'-homonucléosides dans la présente recherche. | 17 |
| 1.20 Biosynthèse <i>de novo</i> des purines..... | 20 |
| 1.21 Structure de l'enzyme APRT. | 20 |

| | | |
|------|--|----|
| 1.22 | Domaines de l'APRT..... | 20 |
| 1.23 | Chaînes de l'APRT..... | 21 |
| 1.24 | Les sites actifs d'une chaîne de l'APRT (à gauche) et une vue agrandie des sites actifs (à droite).. | 21 |
| 1.25 | Les structures de la glutamine et du PRPP..... | 22 |
| 1.26 | Première étape de la biosynthèse <i>de novo</i> des purines..... | 22 |
| 1.27 | État de transition du type concerté..... | 24 |
| 1.28 | Réactions dans les sites actifs de l'APRT et le « canal à ammoniac » séparant les sites actifs (boules bleues). | 24 |
| 1.29 | Exemples d'analogues de la glutamine..... | 25 |
| 1.30 | Exemples d'analogues du PRPP..... | 26 |
| 1.31 | Inhibiteur bifonctionnel potentiel de l'APRT..... | 27 |
| 1.32 | Rétrosynthèse des analogues bifonctionnels de l'APRT de la présente recherche..... | 28 |
| 2.1 | Plan de synthèse des analogues 1'-homocaranucléosides..... | 30 |
| 2.2 | Réaction de Diels-Alder..... | 31 |
| 2.3 | Combinaison liantes possibles pour la cycloaddition..... | 34 |
| 2.4 | Niveaux d'énergie du diène et du diénophile..... | 34 |
| 2.5 | Approches endo et exo de la cycloaddition de Diels-Alder..... | 34 |
| 2.6 | Ozonolyse de l'alcène 1a et réduction par NaBH ₄ | 34 |
| 2.7 | Mécanisme de la séquence de l'ozonolyse-réduction et de la formation possible des lactones 7 et 12..... | 34 |
| 2.8 | Réaction de protection de la fonction hydroxyle..... | 39 |
| 2.9 | Les informations obtenues par COSY (Figure 2.10) sont compatibles avec la structure de la γ -lactone 7-TBDPS et incompatibles avec la structure de la δ -lactone 12-TBDPS..... | 39 |
| 2.10 | Spectre RMN COSY de la γ -lactone 4..... | 40 |
| 2.11 | Spectre RMN HETCOR de la γ -lactone 4..... | 42 |
| 2.12 | Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H _{1α} | 44 |
| 2.13 | Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H _{1β} | 45 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.14 | Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H ₈ . | 46 |
| 2.15 | Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H _{3β} . | 47 |
| 2.16 | Effets nOe établissant la stéréochimie du composé 4. | 48 |
| 2.17 | Ouverture de la lactone avec un électrophile | 49 |
| 2.18 | Tentative d'ouverture de la lactone 4 avec du chlorotriméthylsilane (Me ₃ SiCl) et de l'iodure de sodium. | 49 |
| 2.19 | Tentative d'ouverture de la lactone 4 avec de l'iodotriméthylsilane dans le chloroforme deutéré. | 50 |
| 2.20 | Tentative d'ouverture de la lactone 4 avec du dibromure de triphénylphosphine. | 50 |
| 2.21 | Ouverture de la lactone avec un nucléophile et possibilité de piégeage de l'alcoolate avec un électrophile. | 51 |
| 2.22 | Tentative d'ouverture de la lactone 4 par saponification avec l'hydroxyde de sodium. | 51 |
| 2.23 | Tentative d'ouverture de la lactone avec du méthanolate de sodium en présence de chlorure de méthanesulfonyle. | 52 |
| 2.24 | Tentative d'ouverture de la lactone avec une amine. | 53 |
| 2.25 | Ouverture de la lactone avec une amine de Weinreb et tentative d'activation de l'alcool sous forme de méthanesulfonate. | 55 |
| 2.26 | Synthèse de l'amide tertiaire 25 dans les conditions de Weinreb. | 55 |
| 2.27 | Synthèse de l'amide secondaire 26 dans les conditions de Weinreb | 55 |
| 2.28 | Réduction de la lactone en lactol par le DIBAL-H. | 56 |
| 2.29 | Oléfination de Wittig du lactol 27 et isolation de l'hydroxyester α,β-insaturé 29. | 57 |
| 2.30 | Formation de l'hydroxyester α,β-insaturé 29. | 59 |
| 2.31 | Activation de l'alcool 29 sous forme de méthanesulfonate 30. | 60 |
| 2.32 | Tentative de couplage de la thymine par une réaction de substitution nucléophile avec le mésylate 30. | 61 |
| 2.33 | Produit secondaire lors de tentatives de couplage entre la thymine et le mésylate 30 en conditions basiques. | 62 |
| 2.34 | Formation du composé cyclopropanylé 32. | 63 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.35 | Silylation de la thymine. | 64 |
| 2.36 | Tentative de couplage de la thymine persilylée. | 64 |
| 3.1 | Plan de synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT. | 68 |
| 3.2 | Interactions de la glutamine et du PRPP avec l'enzyme..... | 70 |
| 3.3 | Évaluation de la distance entre la glutamine et le PRPP..... | 71 |
| 3.4 | Représentation générale d'analogues bifonctionnels à longueur de chaîne carbonée variée..... | 72 |
| 3.5 | Structures du PRPP et de l'analogue 41..... | 74 |
| 3.6 | Interactions entre l'inhibiteur 42 et l'enzyme APRT..... | 75 |
| 3.7 | Acides aminés de la pochette enzymatique..... | 76 |
| 3.8 | Acides aminés entourant la chaîne carbonée de l'inhibiteur bifonctionnel 42.. .. | 77 |
| 3.9 | Régions hydrophobes (en bleu), polaires (liens H, en jaune) et semi-polaires (en rouge) entourant l'inhibiteur bifonctionnel 42. | 77 |
| 3.10 | Acides aminés formant les régions hydrophobes (en bleu) et polaires (en jaune) autour de l'inhibiteur bifonctionnel 42..... | 78 |
| 3.11 | Inhibiteurs bifonctionnels potentiels possédant les meilleures interactions. .80 | |
| 3.12 | Synthèse du diénophile 47 | 81 |
| 3.13 | Première tentative de synthèse du méthoxyfurane 34 à partir du 3-chloropropane-1,2-diol..... | 82 |
| 3.14 | Deuxième tentative de synthèse du 3-méthoxyfurane 34 à partir du but-2-yne-1,4-diol. | 84 |
| 3.15 | Troisième tentative de synthèse du 3-méthoxyfurane 34 à partir du furane. .86 | |
| 3.16 | Mécanisme proposé pour la formation du composé 65. | 88 |
| 3.17 | Formation de la cétone 67. | 90 |
| 3.18 | Tentative de synthèse du cycloadduit 70 à partir du furane et du vinylphosphonate 47. | 91 |
| 3.19 | Le composé majoritaire 71 obtenu lors de la réaction de sélénylation de l'alcène 68..... | 92 |
| 3.20 | Mécanisme proposé pour la formation de la lactone 71..... | 92 |

LISTE DES TABLEAUX

| Tableau | Page |
|--|------|
| 2.1 Optimisation de la séquence d'ozonolyse-réduction..... | 37 |
| 2.2 Tentatives d'ouverture de la lactone avec la benzylamine et ses amidures de lithium et d'aluminium | 53 |
| 2.3 Optimisation de la réaction de réduction de la lactone | 57 |
| 2.4 Optimisation de l'oléfination de Wittig | 58 |
| 2.5 Tentative de couplage de la thymine par une réaction de substitution nucléophile avec le mésylate 30 | 62 |
| 3.1 Comparaison des valeurs de longueurs de liaison et d'angles des cinq modèles à longueur de chaîne carbonée variée..... | 73 |
| 3.2 Optimisation de la réaction d'addition menant au composé 60..... | 87 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

| | |
|-------|---|
| 3TC | 2',3'-didésoxy-3'-thiocytidine |
| AcOEt | Acétate d'éthyle |
| ACS | Grade de réactif de l'American Chemical Society |
| Ade | Adénine |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| AHN | Analogue 1'-homonucléoside |
| Ala | Alanine |
| AMP | Adénosine monophosphate |
| AN | Analogue de nucléoside |
| APRT | Amidophosphoribosyltransférase |
| APTS | Acide <i>para</i> -toluènesulfonique |
| aq. | Aqueux |
| Ara A | 9-arabinofuranosyladénine |
| Ara C | 1 β -arabinofuranosylcytosine |
| Arg | Arginine |
| ARN | Acide ribonucléique |
| Asn | Asparagine |
| Asp | Acide aspartique |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| Ax | Axial |
| AZT | 3'-azido-3'-désoxythymidine |
| BV | Basse vacante |
| BVDC | (<i>E</i>)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxycytosine |
| BVDU | (<i>E</i>)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |

| | |
|------------------------------------|---|
| CDCl ₃ | Chloroforme deutéré |
| CH ₃ CN | Acétonitrile |
| CH ₃ SO ₂ Cl | Chlorure de méthanesulfonyle |
| CHCl ₃ | Chloroforme |
| COSY | «Correlated spectroscopy» |
| Cys | Cystéine |
| Cyt | Cytosine |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène |
| DCM | Dichlorométhane |
| DDA | 2',3'-didésoxyadénosine |
| DDC | 2',3'-didésoxycytidine |
| DDI | 2',3'-didésoxyinosine |
| DEPT | «Distortionless enhancement by polarization transfer» |
| dGMP | Déoxyguanosine-3'-monophosphate |
| DH° | Énergie de dissociation de liaison |
| DHBG | 9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbutyl)guanine |
| DHPG | 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)guanine |
| DIBAL-H | Hydruure de diisobutylaluminium |
| DMF | Diméthylformamide |
| E ⁺ | Électrophile |
| EICAR | 1-(β-D-ribofuranosyl)-3-carboxyamide-5-éthynylimidazole |
| Éq. | Équivalent (ou équatorial en RMN) |
| Et ₂ O | Éther |
| EtOH | Éthanol |
| Gln | Glutamine |
| Gly | Glycine |
| GMP | Guanosine monophosphate |
| GMP | Guanosine monophosphate |
| Gua | Guanine |

| | |
|---|-------------------------------------|
| H ₂ O | Eau |
| H ₂ SO ₄ | Acide sulfurique |
| His | Histidine |
| HO | Haute occupée |
| I | Iode |
| ILE | Isoleucine |
| IMP | Inosine 5'-monophosphate |
| IRTF | Infrarouge à transformés de Fourier |
| K ₂ CO ₃ | Carbonate de potassium |
| K ₂ Cr ₂ O ₇ | Dichromate de potassium |
| KHMDS | Hexaméthylidisilazane de potassium |
| KOH | Hydroxyde de potassium |
| Leu | Leucine |
| Lys | Lysine |
| Me ₃ Al | Triméthylaluminium |
| Me ₃ SiCl | Chlorotriméthylsilane |
| Me ₃ SiI | Iodotriméthylsilane |
| MeNHOMe | N-méthoxyméthanamine |
| MeOH | Méthanol |
| MeONa | Méthanolate de sodium |
| MgSO ₄ | Sulfate de magnésium |
| MOE | «Molecular Operating Environment» |
| MsCl | Chlorure de méthanesulfonyle |
| NaBH ₄ | Borohydrure de sodium |
| NaI | Iodure de sodium |
| NaIO ₄ | Métapériodate de sodium |
| NaOH | Hydroxyde de sodium |
| n-BuLi | <i>N</i> -butyllithium |
| NH ₄ SO ₄ | Sulfate d'ammonium |

| | |
|-----------------------------------|--|
| nOe | «Nuclear Overhauser effect» |
| Ntn | Nucléophile <i>N</i> -terminal |
| Nu | Nucléophile |
| Ph | Phényle |
| PhCH ₂ NH ₂ | Benzylamine |
| Phe | Phénylalanine |
| PhSeCl | Chlorure de phénylsélényle |
| ppm | Partie par million |
| PRA | 5-phosphoribosyl-1-amine |
| Pro | Proline |
| PRPP | 5-Phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| Ser | Sérine |
| Sida | Syndrome d'immunodéficience acquise |
| SM | Spectrométrie de masse |
| T.P. | Température de la pièce |
| TBDMSCl | Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TBDPSCl | Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle |
| <i>t</i> -BuLi | <i>tert</i> -Butyllithium |
| THF | Tétrahydrofurane |
| Thr | Thréonine |
| Thy | Thymine |
| TMSCl | Chlorotriméthylsilane |
| Tyr | Tyrosine |
| UMP | Uridine-5'-monophosphate |
| Ura | Uracile |
| Val | Valine |
| VIH | Virus d'immunodéficience humaine |

LISTE DES SYMBOLES

| | |
|----------------|---|
| % | Pourcentage |
| cm | Centimètre |
| g | Gramme |
| h | Heure |
| M | Concentration (mol/L) |
| M ⁺ | Ion moléculaire (en SM) |
| m/z | Rapport masse/charge (en SM) |
| mg | Milligramme |
| MHz | Mégahertz |
| min | Minute |
| mL | Millilitre |
| mm | Millimètre |
| mmol | Millimole |
| mol | Mole |
| nm | Nanomètre |
| °C | Degré Celsius |
| pE | Point d'ébullition (°C) |
| pf | Point de fusion (°C) |
| R | Symbole de configuration absolue (<i>rectus</i> , latin, droit) |
| R _f | Facteur de rétention (en CCM) |
| S | Symbole de configuration absolue (<i>sinister</i> , latin, gauche) |
| α | Alpha |
| β | Béta |
| γ | Gamma |
| δ | Delta |
| π | Pi |

RÉSUMÉ

Les analogues de nucléosides font partie de l'arsenal contre le cancer, principale cause de décès au pays. Ces dérivés synthétiques, qui empêchent la prolifération des cellules malignes via l'inhibition d'enzymes (ex. : kinases et polymérase) impliquées dans la réplication de l'ADN, possèdent une courte demi-vie *in vivo*. Notamment, les phosphorylases clivent facilement le lien *N*-glycosidique. Un autre obstacle que rencontrent les analogues est la compétition que leur livrent les nucléosides naturels. Le mémoire porte sur des améliorations à 2 niveaux : la synthèse d'analogues stabilisés et la synthèse d'inhibiteurs de la biosynthèse des nucléosides puriques. Pour la première partie, la préparation de composés ayant un méthylène entre les sous-unités furannose et base nucléique, appelés 1'-homonucléosides, pourrait réduire l'instabilité métabolique. Aucune méthode stéréosélective n'existe pour préparer ces composés. La synthèse de 1'-homocaranucléosides a été amorcée, de façon stéréosélective, à partir du cycloadduit de Diels-Alder [4+2] *endo* issu du cyclopentadiène et de l'acrylate de méthyle. Ensuite, l'ozonolyse de l'alcène et la réduction *in situ* du dialdéhyde intermédiaire ont produit un diol, duquel un des hydroxyles a réagi par lactonisation sélective avec l'ester provenant du diénophile. L'autre hydroxyle (position 5') a été protégé sous forme d'éther silylé. Pour compléter la synthèse de 1'-homocaranucléosides, il fallait régénérer l'hydroxyle impliqué dans la lactone et l'activer pour faire le couplage avec une base nucléique. La lactone a donc été aminolysée mais il a été impossible d'isoler le mésylate dérivé de l'hydroxyamide obtenu. Alternativement, la lactone a été réduite en lactol, qui a été impliqué dans une réaction de Wittig, libérant ainsi l'alcool en position 1'-homo, qui a été activé sous forme de sulfonate. Diverses tentatives de couplage entre cet intermédiaire et la thymine sont restées sans succès jusqu'à maintenant. Pour la deuxième partie du mémoire, la préparation d'inhibiteurs bifonctionnels de l'enzyme amidophosphoribosyltransférase (APRT), mimant à la fois le ribose et la glutamine, a été envisagée. La stéréochimie 1,4-*cis* des dérivés tétrahydrofuranes serait assurée par une cycloaddition [4+2] impliquant un vinylphosphonate comme diénophile et le 3-méthoxyfurane comme diène. La préparation de ce dernier a été tentée de différentes manières. Deux méthodes connues de la littérature ont échoué. Une troisième méthode a été tentée, impliquant une cycloaddition [4+2] entre le furane et l'anhydride maléique, une éthérification suivie d'une rétrocycloaddition [4+2]. Après avoir rencontré de nombreuses difficultés, nous avons exploré la possibilité de synthétiser un intermédiaire requis pour les inhibiteurs, mais excluant le 3-méthoxyfurane.

Mots clés : analogues de nucléosides; nucléosides; 1'-homonucléosides; cycloaddition de Diels-Alder; inhibiteurs bifonctionnels; enzyme APRT; 3-méthoxyfurane.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Le cancer et le VIH

1.1.1 Le cancer

Le cancer est une cause majeure de décès actuellement dans le monde. Sur un total de 58 millions de décès enregistrés au niveau mondial en 2005, 7,6 millions, soit 13%, étaient dus au cancer. Les principaux types de cancer responsables de la mortalité sont le cancer du poumon (2,2 % des décès mondiaux), le cancer de l'estomac (1,7 % des décès mondiaux), le cancer du foie (1,1 % des décès mondiaux), le cancer du colon (1,1 % des décès mondiaux) ainsi que le cancer du sein (0,9 % des décès mondiaux). De plus, d'après les projections, le nombre des cas de cancer devrait continuer à augmenter dans le monde. Selon les estimations, 9 millions de personnes mourront d'un cancer en 2015 et 11,4 millions en 2030.¹

Le cancer est un terme général qui regroupe plus d'une centaine de maladies pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée et qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'une cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases. (**Figure 1.1**)

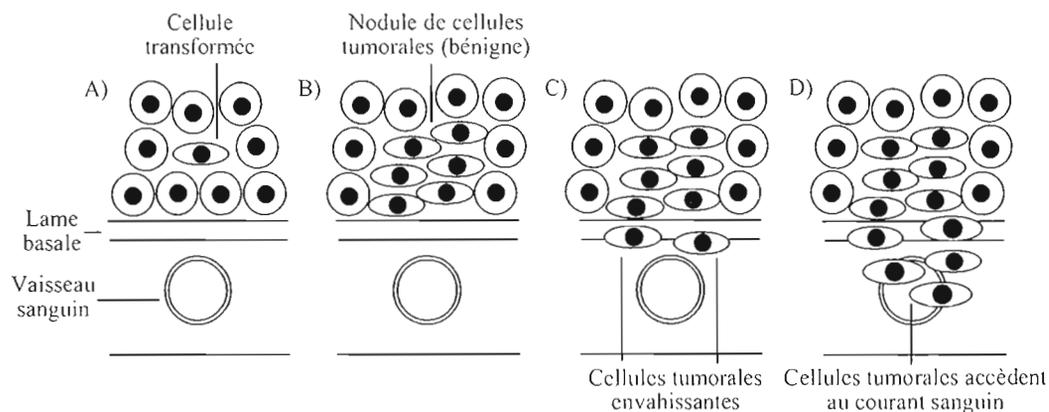


Figure 1.1 Développement du cancer.² A) Cellule transformée initiatrice, isolée au sein d'un tissu normal. B) La cellule initiatrice commence à se diviser pour former un nodule de cellules tumorales. Formation d'une tumeur délimitée donc encore bénigne C) Formation de tumeurs malignes lorsque les cellules tumorales envahissent la lame basale. D) Les cellules malignes atteignent le courant sanguin et formeront des métastases.

La connaissance actuelle des phénomènes biologiques et moléculaires contribuant au développement des cancers permet d'aborder le traitement des cancers en attaquant des cibles thérapeutiques. Tous les traitements du cancer s'appuient sur les spécificités des cellules cancéreuses, comme leur prolifération (chimiothérapie) ou leur instabilité génétique (radiothérapie) plus importantes que les cellules normales. La chimiothérapie est un type de traitement au moyen de médicaments qui peut ralentir ou bloquer le développement des cellules cancéreuses afin d'empêcher leur multiplication ou leur prolifération dans d'autres parties du corps. La radiothérapie se sert d'un certain type d'énergie provenant soit de rayons-X, de rayons gamma, d'électrons ou d'autres sources afin de détruire les cellules cancéreuses. Toutefois, en l'absence de cible vraiment spécifique, les dommages vont toucher aussi les cellules saines.

1.1.2 Le VIH

Le Sida ou Syndrome d'immunodéficience acquise représentait en 2006 environ 2,9 millions des décès mondiaux. De plus, 39,5 millions de personnes vivaient avec le Sida.³ L'agent pathogène qui cause le Sida est le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Celui-ci a été identifié pour la première fois en 1981. Le VIH attaque le système immunitaire, causant ainsi une maladie chronique progressive, rendant les gens qui en sont atteints vulnérables aux infections opportunistes et aux cancers.

Aujourd'hui, les traitements qui existent sont partiellement efficaces étant donné qu'ils retardent l'évolution de la maladie mais ne la guérissent pas. Dans l'attente d'un vaccin qui permettrait d'arrêter la propagation du Sida ou même de prévenir les infections, la vie des malades est prolongée par l'administration d'un mélange de médicaments (normalement trois : trithérapie) principalement constitués d'analogues de nucléosides.

1.2 Structure, pouvoir pathogène et reproduction des virus

Les virus sont des agents infectieux et leur structure, constituée de virions, est très simple. Le virus possède une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN), une coque protéique et même parfois une enveloppe, (c'est le cas du virus de l'hépatite B). Les virus se divisent en deux catégories : des virus à ADN et des virus à ARN (possédant eux-mêmes des sous-classes, dont les rétrovirus). Étant donné que les virus ne sont constitués que d'un simple acide nucléique protégé par un revêtement protéique, ils ne possèdent aucun matériel leur permettant de faire eux-mêmes leurs synthèses protéiques et de produire l'énergie nécessaire à leur réplication. Ainsi, leur seule façon de se reproduire est de parasiter les systèmes de synthèse de la cellule hôte. La reproduction d'un virus se fera selon le processus suivant : dans un premier temps, il s'accrochera à la cellule dont il voudra se servir pour sa reproduction.

Deuxièmement, le virus va pénétrer la membrane de la cellule afin de pouvoir libérer son génome. Troisièmement, le virus entamera la reproduction de son acide nucléique, étape dans laquelle certains enzymes seront impliqués et se différencieront selon le type d'acide nucléique contenu dans le virus. La reproduction de l'acide nucléique pourra être faite par les enzymes suivants : l'ADN-polymérase (dans le cas d'un virus à ADN), l'ARN-réplique (dans le cas d'un virus à ARN) ou un complexe enzymatique de transcriptase inverse, convertissant l'ARN viral en ADN (dans le cas d'un rétrovirus). Par la suite, le génome viral y sera transcrit sous forme d'acide ribonucléique messenger. C'est à partir de cette étape que le virus commencera à utiliser le système de synthèse de la cellule hôte afin de fabriquer les protéines utiles à la reproduction du virus. Le processus de reproduction du virus⁴ se terminera par l'assemblage de toutes les particules (**Figure 1.2**).

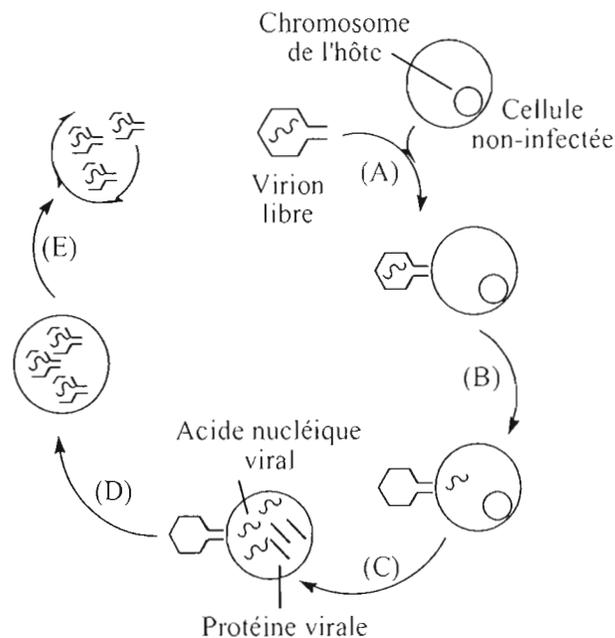


Figure 1.2 Infection virale.² (A) Adsorption du virion à la cellule hôte. (B) Entrée de l'acide nucléique viral. (C) Synthèse des protéines virales et répllication du matériel génétique. Dégradation du chromosome de la cellule hôte. (D) Assemblage des virions. (E) Mort de la cellule hôte et libération des virions.

1.3 Structure du projet de recherche

Le présent mémoire porte sur une recherche comportant deux volets : le premier volet consiste en la synthèse des analogues 1'-homonucléosides et le second a comme objectif de synthétiser des inhibiteurs bifonctionnels de l'enzyme APRT.

1.4 Les nucléosides

Les nucléosides, constituants fondamentaux de l'ADN et de l'ARN, jouent un rôle dans plusieurs processus biologiques. Ces molécules jouent un rôle primordial dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes. Les nucléosides découlent de la liaison covalente d'une partie glycidique, soit le ribose ou le désoxyribose, (Figure 1.3) avec une base azotée, soit purique ou pyrimidique (Figure 1.4).

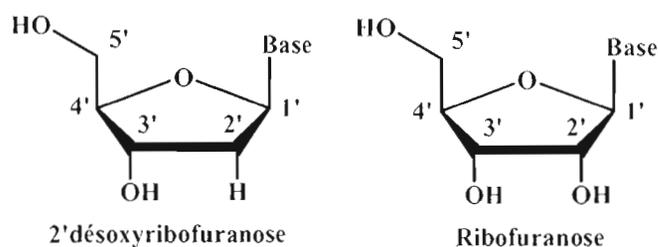


Figure 1.3 Structure de la partie glucidique des nucléosides.^{3,5}

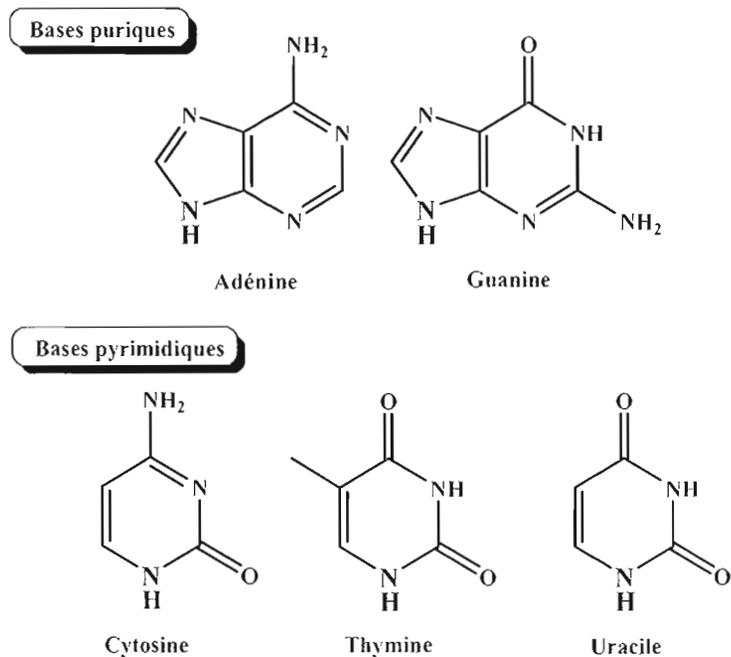


Figure 1.4 Structures des bases azotées des nucléosides. Azote de branchement indiqué en gras.^{3,4}

L'union entre la base azotée et la partie glucidique se fait par une liaison *N*-glycosidique, soit un lien entre le carbone anomérique et un azote de la base. Dans les nucléosides naturels, le sucre est de série énantiomère D et la stéréochimie de la liaison *N*-glycosidique est de type β (**Figure 1.5**).

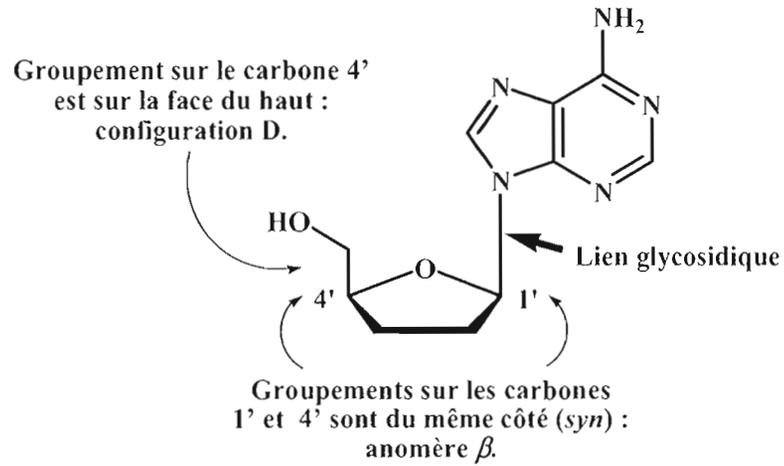


Figure 1.5 Exemple de structure d'un nucléoside naturel.

Les nucléosides-monophosphates, aussi appelés nucléotides, sont les esters phosphoriques des nucléosides. Les nucléotides sont donc formés de trois groupes essentiels soit un sucre, un groupe phosphate ainsi qu'une base azotée (Figure 1.6).

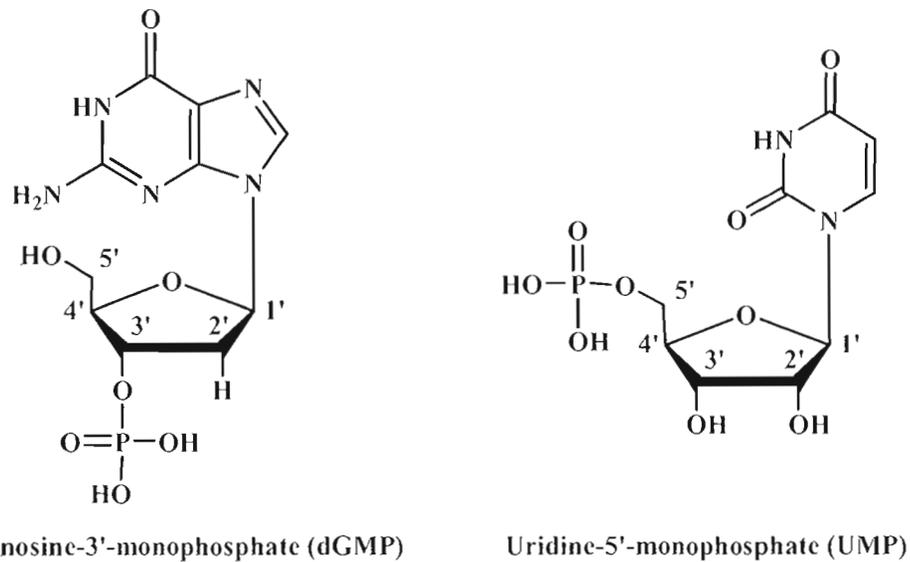


Figure 1.6 Exemples de structures des nucléosides-monophosphates.^{3,4}

La liaison entre les différents nucléotides sera créée lors de l'estérification des fonctions alcools en positions 3' et 5' du sucre par l'acide phosphorique. (**Figure 1.7**)

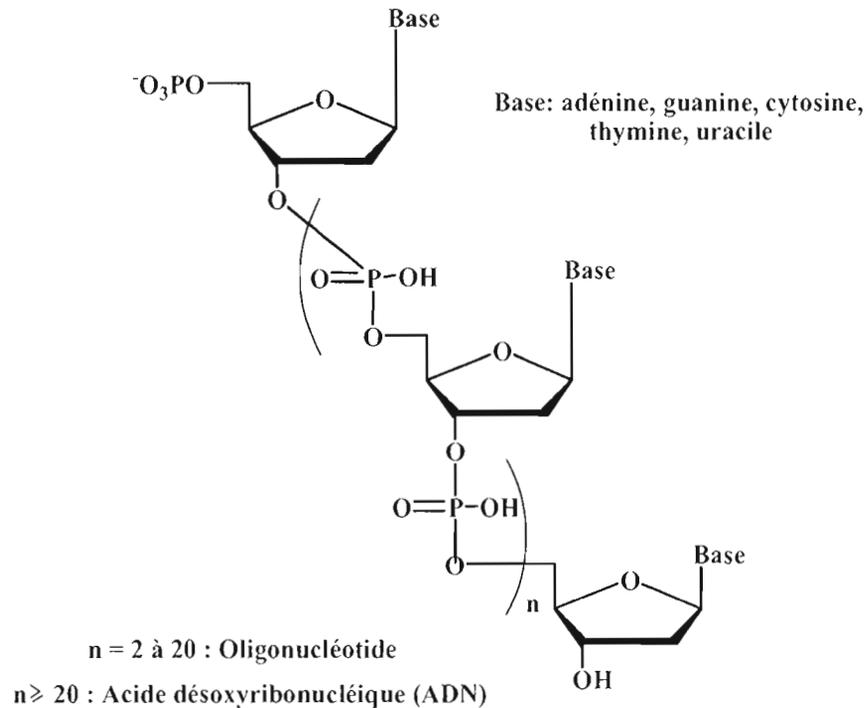


Figure 1.7 Structure générale d'acide désoxynucléique (ADN).

Les besoins de la cellule en nucléosides sont assurés de deux façons : 1) par la synthèse *de novo* durant laquelle les bases nucléiques (purines et pyrimidines) sont synthétisées à partir de précurseurs simples (ammoniac, ornithine) et 2) par recyclage des bases nucléiques provenant de la nourriture ou de la dégradation cellulaire de l'ADN.⁶ Le système de récupération est une des sources principales de production de nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ARN et l'ADN. En pharmacologie, ce système est ciblé pour pouvoir activer les pro-médicaments antiviraux par phosphorylation. Toutefois, la synthèse *de novo* est ciblée pour sa part en chimiothérapie anticancéreuse afin d'inhiber l'anabolisme des bases azotées puriques.⁵

1.5 Les analogues de nucléosides et leurs applications

Jusqu'à aujourd'hui, plusieurs chercheurs ont synthétisé des analogues de nucléosides dans un but thérapeutique.^{7,8,9} C'est l'apparition de nombreux cas de cancers et de nombreuses maladies virales qui explique la nécessité de rechercher des agents pouvant combattre les maladies en question, d'autant plus que les virus ont tendance à s'adapter et à résister aux antiviraux déjà connus.^{10,11,12,13} La recherche se faisant sur les analogues de nucléosides est donc encore très importante et actuelle. La connaissance du mode d'action et des limitations associées à l'utilisation de ces composés a permis le développement de nouvelles méthodes afin d'améliorer leur efficacité anticancéreuse et antivirale.

Les analogues de nucléosides sont des molécules très semblables aux nucléosides du point de vue fonctionnel et structural mais ils sont modifiés chimiquement par substitution, addition ou délétion de groupes ou d'éléments spécifiques. Les analogues sont donc conçus en modifiant les groupes essentiels des nucléosides, soient la partie glycidique et/ou la base azotée. Les modifications peuvent porter sur la structure du sucre par le remplacement, l'inversion de configuration, la suppression de groupements hydroxyles et sur le cycle lui-même par la substitution d'atomes qui le constituent ou par son ouverture.

Le remplacement des hydroxyles en position 2', 3' et 5' a été largement étudié dans les années passées. Il a conduit notamment à la synthèse de nombreux composés tels que la 5'-cyanoadénosine¹⁴, la 5'-éthynyladénosine⁶, la 3'-azido-3'-désoxythymidine (AZT)^{15,16,17,18} et la 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (gemcitabine),¹⁹ qui sont de très bons agents antiviraux et anticancéreux (**Figure 1.8**).

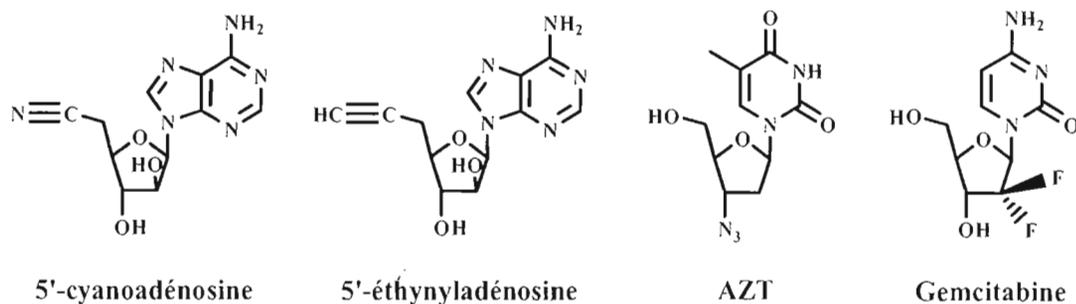


Figure 1.8 Exemples d'analogues de nucléosides à sucre modifié par remplacement.

L'inversion de la configuration du carbone en position 2' peut donner des composés possédant de très bonnes activités antivirale et anticancéreuse comme pour la 9- β -arabinofuranosyladénine (Ara A)²⁰, qui possède une grande activité antivirale (virus de l'herpès et virus de l'hépatite B) et la 1 β -arabinofuranosylcytosine (Ara C)²¹, qui possède une activité anti-tumorale (leucémie) (**Figure 1.9**).

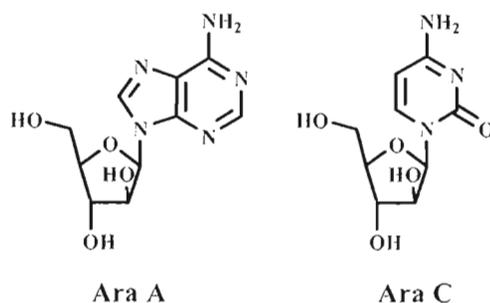


Figure 1.9 Exemples d'analogues de nucléosides (série arabinoside) à sucre modifié par inversion de configuration en 2'.

La suppression de groupements hydroxyles en position 2' et 3' a aussi été étudiée antérieurement. Elle a conduit à une nouvelle famille d'anti-rétroviraux²² tels que la 2',3'-didésoxyadénosine (DDA), la 2',3'-didésoxycytidine (DDC) et la 2',3'-didésoxyinosine (DDI) (**Figure 1.10**).

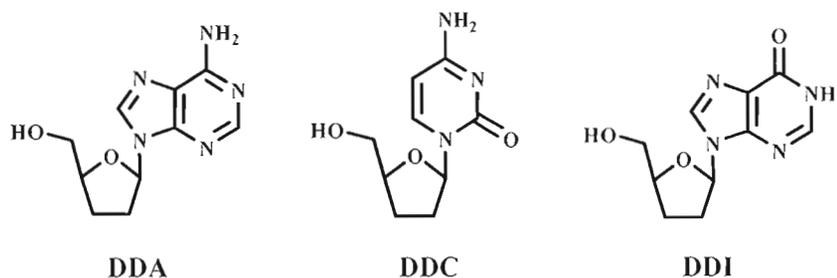


Figure 1.10 Exemples d'analogues de nucléosides à sucre modifié par suppression de groupements hydroxyyles.

Le remplacement d'un atome de carbone du cycle ribosique par un hétéroatome peut donner des composés possédant une très bonne activité antivirale, comme pour la 2',3'-didésoxy-3'-thiocytidine (3TC),^{23,24} qui possède une activité importante contre le VIH (**Figure 1.11**). Ce médicament anti-VIH fait partie de la combinaison appelée trithérapie.

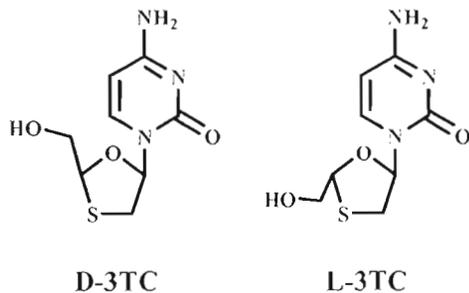
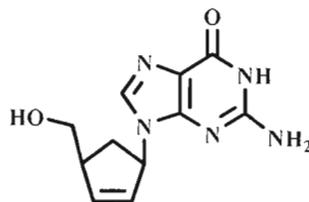


Figure 1.11 Le D- et le L-3TC, analogues de nucléosides à sucre modifié par remplacement d'un atome du cycle glycidique.

Il est possible aussi de remplacer l'atome d'oxygène dans le cycle glycidique par un atome de carbone. La majorité des analogues sont des oxanucléosides ($Z=O$) comme il a été montré dans les exemples ci-haut. Mais il existe aussi des analogues de nucléosides carbocycliques (carbanucléosides, $Z=CH_2$) tels que le carbovir, un composé anti-VIH (**Figure 1.12**).²⁵

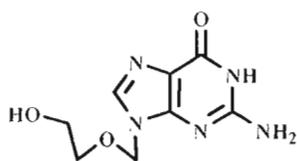


Carbovir

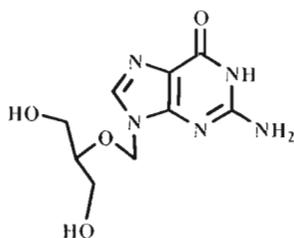
Figure 1.12 Le carbovir, un exemple d'analogue de nucléoside carbocyclique.

Ces analogues sont très intéressants étant donné leur potentiel comme agent antiviral (VIH et hépatite B).²⁶

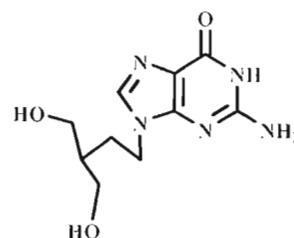
Depuis que l'antiviral acyclovir²⁷ a été découvert, de nombreux travaux ont été effectués pour la préparation de nucléosides acycliques. C'est ainsi qu'il y a eu la découverte de différents composés possédant une activité inhibitrice envers la réplication de divers types d'herpès. On retrouve par exemple la 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)guanine (DHPG)²⁸ et la 9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbutyl)guanine (DHBG).²⁹ (**Figure 1.13**)



Acyclovir



DHPG



DHBG

Figure 1.13 Exemples d'analogues de nucléosides à portion glucidique acyclique.

Les modifications peuvent aussi porter sur la structure de la base azotée, soit par ajout ou suppression de groupements fonctionnels sur une base naturelle ou la synthèse totale de nouveaux hétérocycles. L'ajout ou la suppression de groupements fonctionnels au niveau de la base azotée mène à des composés qui sont de puissants

agents antiviraux³⁰ tels que la (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine (BVDU) et la (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxycytosine (BVDC) (**Figure 1.14**).

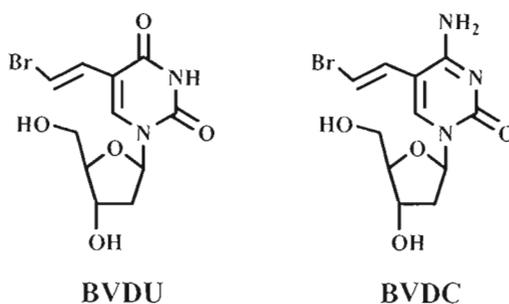


Figure 1.14 Exemples d'analogues de nucléosides à base modifiée.

Des analogues de nucléosides comportant une base modifiée ont été préparés en faisant tout simplement une synthèse totale de nouveaux hétérocycles comme par exemple la 1-(β-D-ribofuranosyl)-3-carboxamide-5-éthynylimidazole (EICAR)³¹ (**Figure 1.15**).

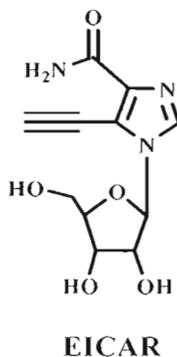
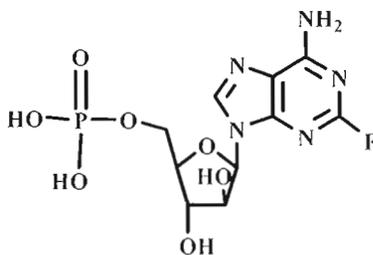


Figure 1.15 Exemple d'analogue de nucléoside à base synthétique.

Les modifications peuvent aussi porter à la fois sur la structure du sucre et sur la structure de la base azotée. Un exemple de ces modifications est la fludarabine,³² qui est un bon agent anti-leucémique (**Figure 1.16**).



Fludarabine

Figure 1.16 Exemple d'analogie de nucléoside dont la partie glycidique et la base azotée ont été modifiées.

1.6 Le métabolisme et le mécanisme d'action

Les analogues de nucléosides sont suffisamment semblables aux nucléosides physiologiques pour s'incorporer dans leur métabolisme et suffisamment différents pour le perturber. Les analogues de nucléosides présentés sont des pro-médicaments, inactifs en soi, qui doivent être activés dans l'organisme. En premier lieu, ils traversent la membrane cellulaire par le biais de transporteurs nucléosidiques et sont ensuite phosphorylés dans la cellule pour former les dérivés di- et triphosphates, qui sont des métabolites actifs. Les analogues vont exercer leur activité cytotoxique par interaction avec les enzymes du métabolisme des nucléosides et ultimement par incorporation dans l'ADN et l'ARN, induisant ainsi la mort de la cellule par apoptose³³ (**Figure 1.17**).

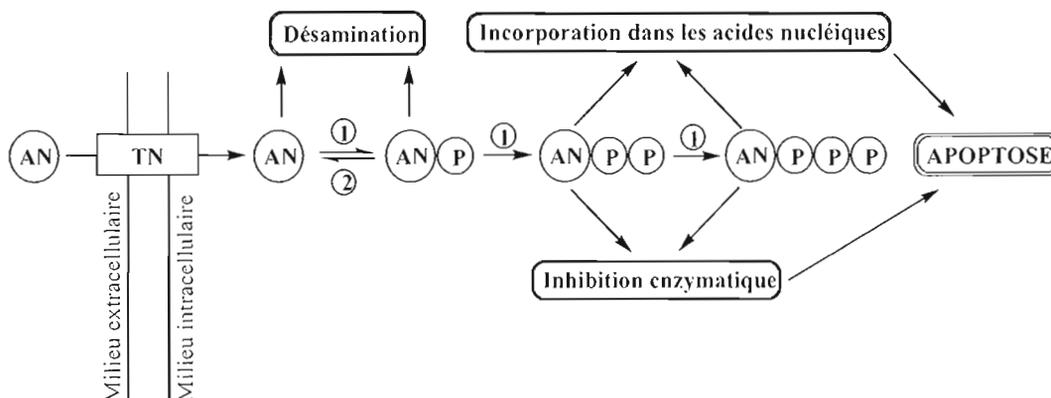


Figure 1.17 Métabolisme et mécanisme d'action général des analogues de nucléosides. 1 : nucléoside et nucléotide kinases; 2 : 5'-nucléotidases; AN : analogue de nucléoside; P : phosphate; TN : transporteur nucléosidique.³¹

Plus spécifiquement, l'action des analogues de nucléosides peut s'effectuer selon divers mécanismes : 1) par l'inhibition de l'ADN polymérase, enzyme responsable de la réplication de l'ADN. Cela empêche la réplication de l'ADN des cellules malignes ou la production du matériel génétique des rétrovirus à l'intérieur des cellules hôtes. 2) Une autre cible thérapeutique est l'inhibition de la transcription de l'ARN en ADN sous l'effet de la transcriptase inverse, responsable de la réplication des rétrovirus. 3) Un des événements les plus fascinants est l'incorporation par les enzymes polymérases dans le brin d'ADN naissant, stoppant la polymérisation de l'ADN, empêchant ainsi la prolifération de cellules cancéreuses ou l'invasion virale. 4) Finalement, en inhibant l'ADN polymérase virale c'est-à-dire en occupant le site actif lié à la compétition avec des substrats naturels.

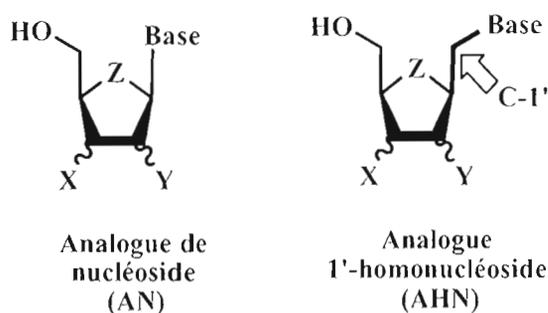
Les analogues des nucléosides sont donc d'importants agents anticancéreux et antiviraux qui rivalisent avec les substrats naturels au niveau des enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques, ce qui perturbe la synthèse de l'ADN et de

l'ARN, retarde la division des cellules cancéreuses et qui peut même avoir pour conséquence le déclenchement de l'apoptose.

1.7 La synthèse des analogues 1'-homonucléosides

Il a été démontré préalablement que les analogues de nucléosides présentent des intérêts biologiques importants. Cependant, ils possèdent une faiblesse qui est due à leur courte demi-vie *in vivo*, en raison de la dégradation enzymatique. Un des points sensibles des nucléosides et des analogues est le lien *N*-glycosidique, qui peut être clivé par hydrolyse acide ou par les enzymes phosphorylases.

Le but de cette recherche vise à palier cette faiblesse en faisant la synthèse de composés plus stables par l'insertion d'un méthylène entre les sous-unités furannose et base nucléique afin de synthétiser des composés 1'-homonucléosides (**Figure 1.18**).



Base: Ura, Cyt, Thy, Ade, Gua.

X, Y et Z = O, S, NH₂, CH₂

Figure 1.18 Différence entre un analogue de nucléoside et un analogue 1'-homonucléoside.

Ces composés sont d'un intérêt certain car quelques-uns des rares membres connus sont actifs contre le virus Herpes Simplex³⁴ ou encore inhibent des enzymes ARNt-synthétase.³⁵ Les approches connues de la littérature pour synthétiser ce type de

composés ne s'avèrent pas très versatiles. Les rares composés de 1'-homonucléosides connus de la littérature ont été préparés à partir du mannitol,^{36,37} donnant l'anomère α seulement, ou par homologation du ribose,^{38,39} donnant un mélange équimolaire des α et β . L'approche proposée pour cette recherche se veut plus versatile et surtout hautement stéréosélective.

Dans le laboratoire du professeur Daniel Chapdelaine, des travaux de recherche portent sur des analogues 1'-homonucléosides où $Z=O$ (oxanucléosides) et $Z=CH_2$ (carbanucléosides). La présente recherche porte sur les analogues de nucléosides carbocycliques ($Z=CH_2$).

Le premier but de cette recherche vise à faire la synthèse *de novo* des sous-unités pseudo-sucre de structures variées. Le deuxième but vise à contrôler la stéréochimie relative *syn* des carbones 1' et 4' afin d'obtenir des composés qui miment le mieux les anomères β , reconnus pour être les plus actifs. En débutant par une cycloaddition de Diels-Alder, il sera possible d'atteindre ces deux buts car la cycloaddition permet une bonne diversité de diénophiles et le contrôle de la stéréochimie est prévisible (**Figure 1.19**). En effet, la cycloaddition étant stéréospécifique (addition *cis*), il est certain que les carbones 1' et 4' seront *syn*. Le troisième but vise à effectuer le couplage de la base nucléique tardivement dans la synthèse afin d'effectuer des combinaisons avec diverses bases naturelles ou synthétiques.

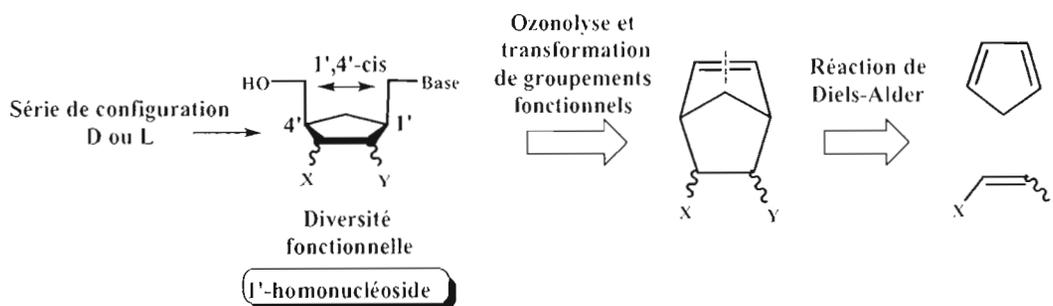


Figure 1.19 Rétrosynthèse des 1'-homonucléosides dans la présente recherche.

Un autre obstacle que rencontrent les analogues est la compétition que leur livrent les nucléosides naturels vis-à-vis des sites d'action anticipés. La prochaine section aborde le second projet de ce mémoire, soit la synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'enzyme amidophosphoribosyltransférase (APRT) pour diminuer la compétition entre les nucléosides naturels et les analogues.

1.8 La biosynthèse de *ново* des purines

La biosynthèse *de novo* des purines débute par le déplacement du groupement 1-pyrophosphate du 5-phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate (PRPP, premier substrat) par l'ammoniac (issu de la fonction amide de la chaîne latérale de la glutamine, deuxième substrat) sous l'action de l'enzyme glutamine phosphoribosyl amidotransférase (APRT). La 5-phosphoribosyl-1-amine (PRA) est ensuite acylée par la glycine afin de former le ribonucléotide de glycinamide. Ensuite, l'acide N₅-N₁₀-méthényl-tétrahydrofolique cède son groupe formyle au groupe aminé. L'amine est transformée par la suite en amidine. L'étape suivante est la fermeture du cycle à partir de l'amidine acyclique. Il y aura ensuite une carboxylation, suivie par l'introduction du groupe aminé de l'aspartate. L'acide N₁₀-formyl-tétrahydrofolique donne de nouveau son groupe formyle au groupe aminé. Finalement, l'azote de l'amide de cet intermédiaire se condense au groupe formyle et ferme le cycle pour donner l'inosine 5'-monophosphate (IMP). À la suite de réactions enzymatiques semblables à celles de la biosynthèse de l'IMP, il est possible d'obtenir la guanosine monophosphate (GMP) et l'adénosine monophosphate (AMP) à partir de l'IMP, qui sont deux des principaux nucléotides de purine (**Figure 1.20**).

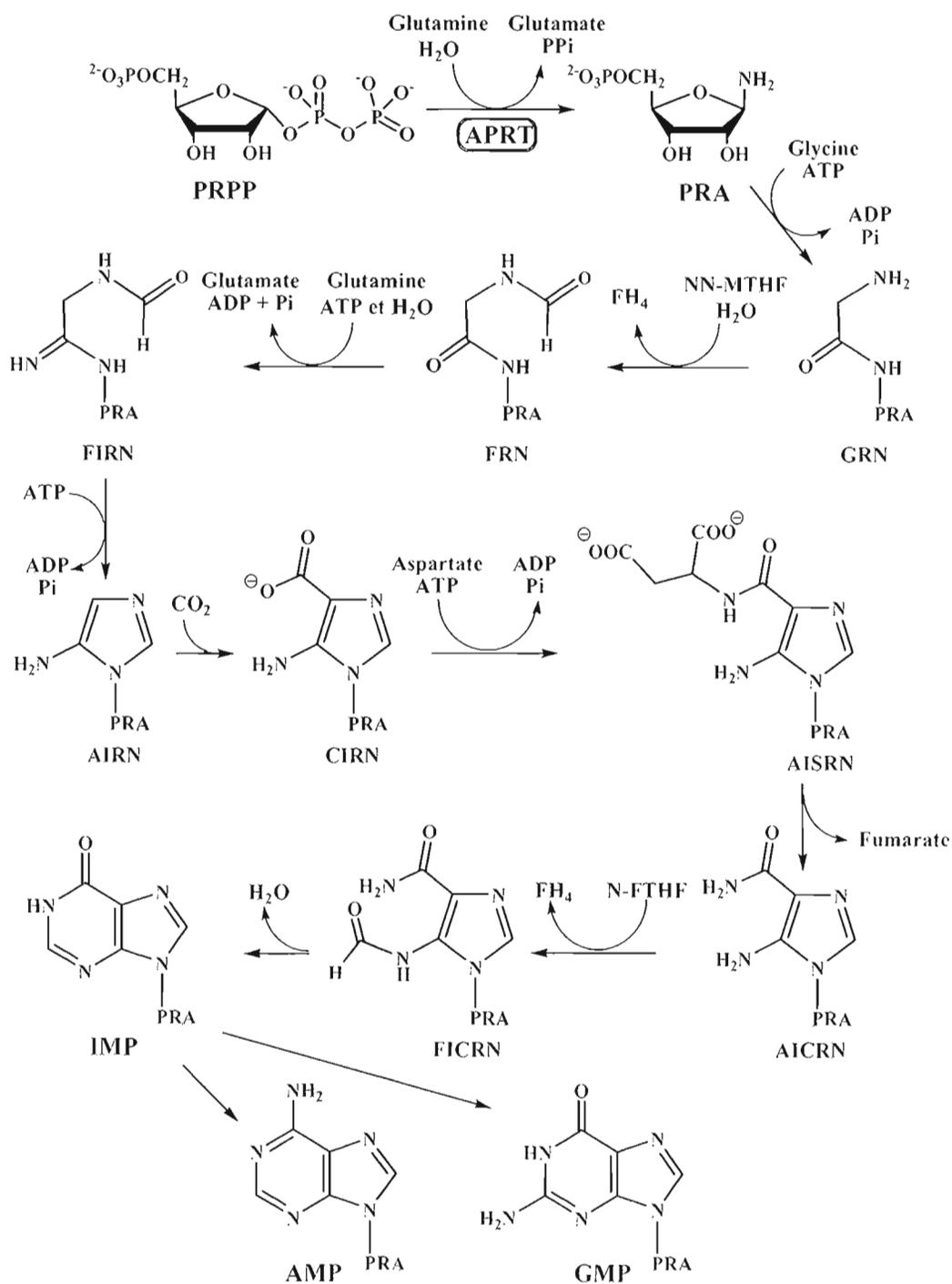


Figure 1.20 Biosynthèse *de novo* des purines. ATP : adénosine 5'-triphosphate, ADP : adénosine diphosphate, GRN : glycinamide ribonucléotide, NN-MTHF : acide

N_5 - N_{10} -méthényl-tétrahydrofolique, FH_4 : tétrahydrofolate, FRN : formylglycinamide ribonucléotide, FIRN : formylglycinamide ribonucléotide, AIRN : amino-imidazole ribonucléotide, CIRN : carboxy-amino-imidazole ribonucléotide, AISRN : amino-imidazole succinylcarboxamide ribonucléotide, AICRN : amino-imidazole carboxamide ribonucléotide, N-FTHF : acide N_{10} -formyl-tétrahydrofolique et FICRN : formamido-imidazole carboxamide ribonucléotide.

1.9 L'enzyme glutamine phosphoribosyl amidotransférase (APRT)

La glutamine phosphoribosyl amidotransférase (APRT) est une protéine du gène *purF*.⁴⁰ L'APRT est une molécule en forme de beigne tel que montré à la **figure 1.21**.

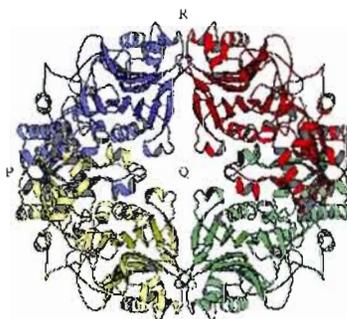


Figure 1.21 Structure de l'enzyme APRT.

L'enzyme APRT est un tétramère possédant quatre domaines (1eccA01, 1eccA02, 1eccB01 et 1eccB02) (**Figure 1.22**) et deux chaînes (**Figure 1.23**).⁴¹ Chacune des chaînes possède 21 hélices- α et 5 feuillets- β .

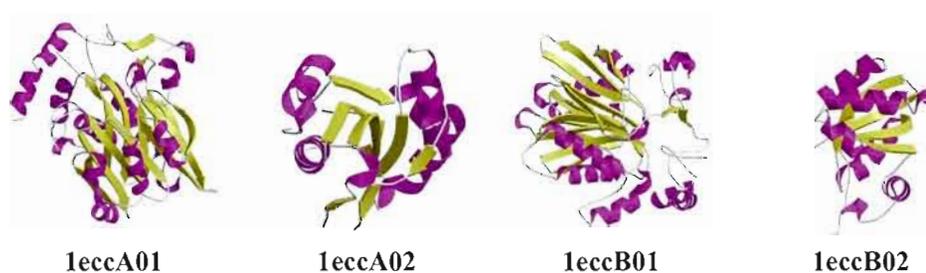


Figure 1.22 Domaines de l'APRT.

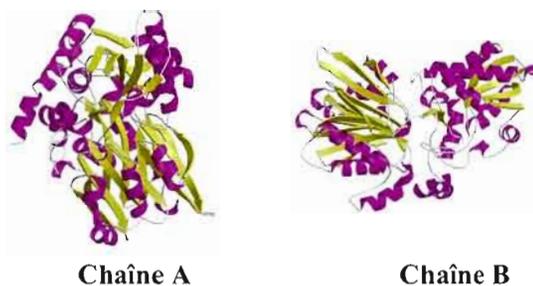


Figure 1.23 Chaînes de l'APRT.

Cette enzyme possède 2 sites actifs par chaîne : un site actif ayant pour substrat la glutamine et un site actif ayant pour substrat le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). (**Figure 1.24**) Les structures de la glutamine ainsi que celle du PRPP sont représentées à la **figure 1.25**.

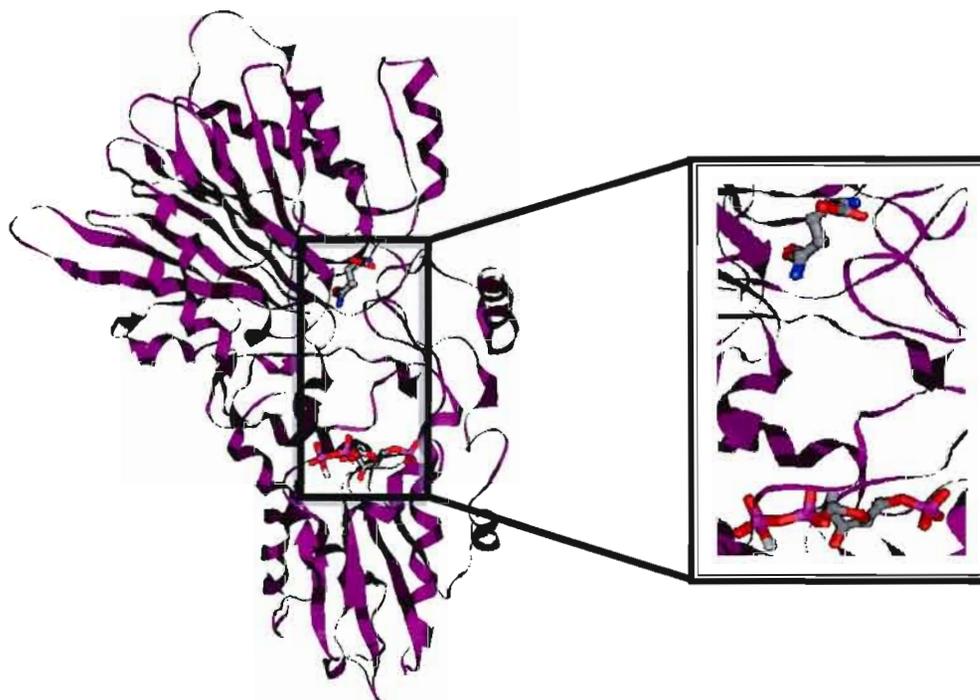


Figure 1.24 Les sites actifs d'une chaîne de l'APRT (à gauche) et une vue agrandie des sites actifs (à droite). La molécule du haut représente la glutamine et la molécule du bas le PRPP.

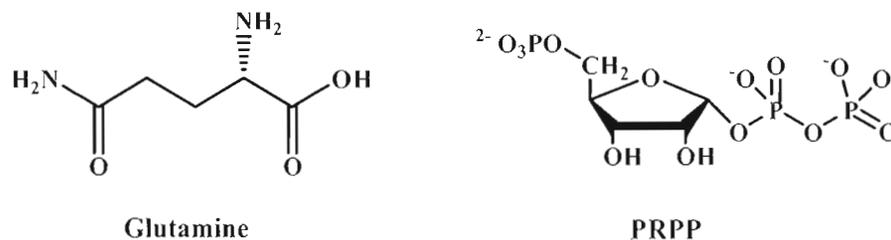


Figure 1.25 Les structures de la glutamine et du PRPP.

Cette enzyme catalyse une des premières étapes de la biosynthèse *de novo* des purines^{3,42} (**Figure 1.26**).

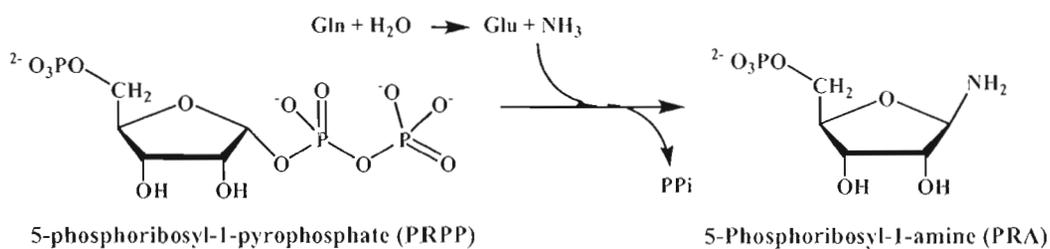
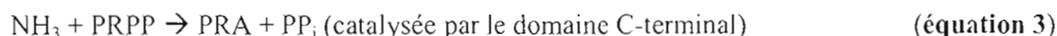


Figure 1.26 Première étape de la biosynthèse *de novo* des purines.

L'enzyme est un membre du sous-groupe Ntn, une famille nucléophile *N*-terminal de glutamine amidotransférase.⁴³ La réaction globale, montrée par l'équation 1, se produit en deux étapes, chacune prenant place dans des sites actifs différents, eux-mêmes situés dans deux domaines différents.⁴⁴ L'APRT est donc considérée comme une enzyme complexe car elle catalyse deux réactions⁴⁵ (Équations 2 et 3).

La source d'azote pour la réaction est le groupe amide de la chaîne latérale de la glutamine. Le domaine « *N*-terminal glutaminase » est responsable de l'hydrolyse de la glutamine (Équation 2). Une molécule d'ammoniac (NH_3), produite lors de

l'hydrolyse de la glutamine, réagit avec le PRPP au site actif dans le domaine « C-terminal PRTase »⁴⁶ (Équation 3).



1.10 Le mécanisme d'action de l'APRT

L'APRT appartient au grand groupe des amidotransférases, des enzymes biosynthétiques qui utilisent le groupe NH_2 de la fonction amide (chaîne latérale) de la glutamine pour le transférer à une autre molécule, ou substrat. Celui-ci est ainsi responsable de l'incorporation de l'azote réduit dans la biosynthèse de nombreux composés cellulaires. Ces enzymes doivent être d'une efficacité exemplaire, qui fait en sorte que l'azote organique, très précieux, ne se perde pas en cours de route. En effet, peu d'organismes vivants sont capables de fixer l'azote.

Le mécanisme réactionnel de l'APRT consiste en un déplacement nucléophile (concerté?) du groupe α -pyrophosphate en position anomérique par l'ammoniac, issu de la glutamine (qui est ainsi désaminée en acide glutamique), afin de donner le β -aminal PRA par inversion de configuration. Le mécanisme exact de cette double transformation est encore controversé. Un possible état de transition du type concerté, (**figure 1.27**) pour lequel la glutamine (sous une forme activée) fait elle-même la substitution sur le carbone anomérique du PRPP, a longtemps été postulé.

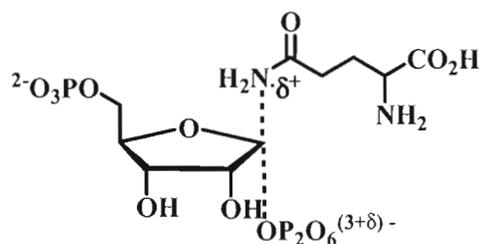


Figure 1.27 État de transition du type concerté.

Le processus en deux temps, durant lequel de l'ammoniac est d'abord produit à partir de la glutamine puis transporté jusqu'au PRPP activé, a été récemment proposé, basé sur le fait que dans l'enzyme cristallisé (avec et sans analogue de PRPP), les sites d'activation de la glutamine et du PRPP sont à 16-20 Å de distance⁴⁷ (**Figure 1.28**).

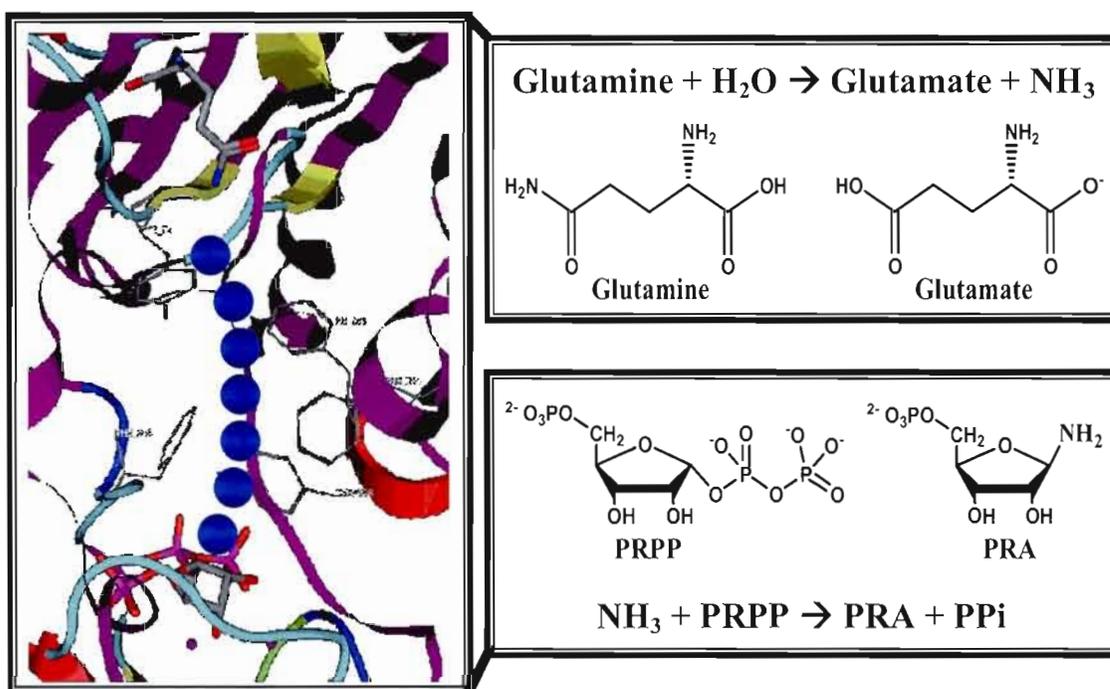


Figure 1.28 Réactions dans les sites actifs de l'APRT : hydrolyse de la glutamine et libération d'ammoniac ; réaction de l'ammoniac avec le PRPP pour donner le PRA. Le « canal à ammoniac » séparant les sites actifs est représenté par des sphères bleues.

La libération de NH_3 se fait par l'attaque du résidu thiol de la cystéine 1 sur la glutamine.⁴⁸ La liaison du PRPP, à l'autre site actif, active l'enzyme, qui permet à la cystéine 1 d'initier le transfert de NH_3 . L'hydrolyse de la glutamine dépend du PRPP et est couplée à la synthèse du PRA (5-phospho- β -D-ribosylamine), qui sera le précurseur des nucléosides puriques. Un canal dans lequel NH_3 est passé du domaine de la glutamine à celui du PRPP est ainsi formé. Le canal est formé de résidus acides aminés non-polaires; l'hydrophobicité de ces résidus exclut l'eau pendant la formation du canal (**Figure 1.28**) et prévient la protonation de l'ammoniac qui serait alors dépourvu de nucléophilie et ne pourrait donc servir dans la deuxième réaction enzymatique.

1.11 Les inhibiteurs de l'APRT

Quelques analogues de la glutamine, tels que le 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (K_i : 18 μM)^{49,50} et l'azaserine (K_i : 40 mM)³⁷ ainsi que des analogues du PRPP, tels l'AMP (K_i : 4,7 mM),³⁷ l'ADP (K_i : 4,1 mM),³⁸ l'allopurinol ribonucleotide (K_i : 5 mM)³⁸ et l'ATP (K_i : 11 mM)³⁸ inhibent l'APRT (**Figures 1.29** et **1.30**). Ces inhibiteurs sont soit d'origine naturelle, soit d'origine synthétique.

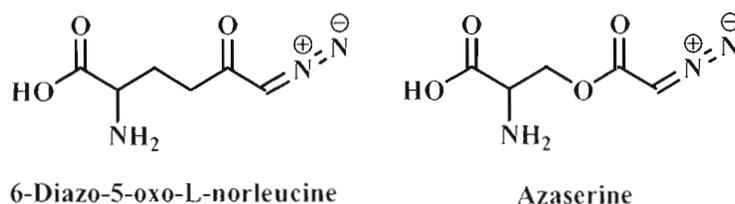


Figure 1.29 Exemples d'analogues de la glutamine.

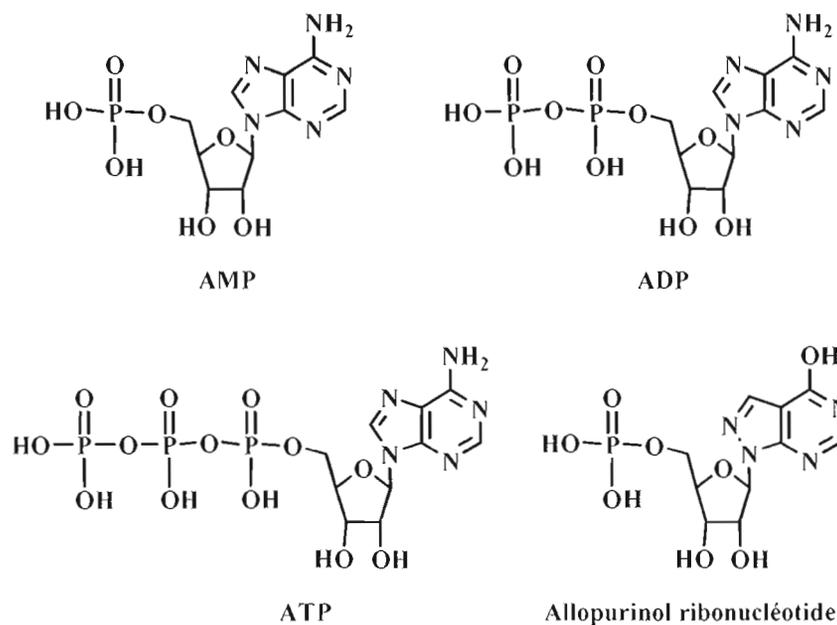


Figure 1.30 Exemples d'analogues du PRPP.

1.12 La synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT

Il a été démontré auparavant que l'enzyme APRT catalyse la transformation du 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate en 5-phosphoribosylamine, étape essentielle dans la biosynthèse *de novo* des nucléosides.⁵¹ L'inhibition de l'APRT est intéressante dans une optique thérapeutique car cela aurait pour effet de bloquer la synthèse *de novo* des purines et ainsi permettrait de diminuer la compétition qui existe entre les nucléosides naturels et les analogues de nucléosides vis-à-vis de leurs sites d'action anticipés (kinases, polymérase). Ceci permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement par les analogues de nucléosides anti-métabolites comme agents de chimiothérapie. Comme on sait que les analogues de nucléosides sont en constante compétition avec les nucléosides naturels vis-à-vis de leurs sites d'action anticipés (kinases, polymérase), il est raisonnable de penser que l'inhibition de la biosynthèse des nucléosides pourrait augmenter l'effet thérapeutique des anti-métabolites. Il

existe déjà des inhibiteurs pour cet enzyme mais aucun qui mime l'état de transition proposé à la **figure 1.27**. Il est plausible que des inhibiteurs bifonctionnels, qui bloqueraient les deux sites actifs en même temps, permettraient une meilleure inhibition de l'enzyme, qui résulterait d'une meilleure complexation (constantes d'association) due à l'addition des interactions favorables (ponts hydrogènes entre autres). Actuellement, il n'existe aucun inhibiteur bifonctionnel de l'APRT, mimant à la fois le PRPP et la glutamine. La synthèse de composés amidophosphonates comportant les pharmacophores importantes des deux substrats à la fois pourrait mener à la découverte d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT. (**Figure 1.31**)

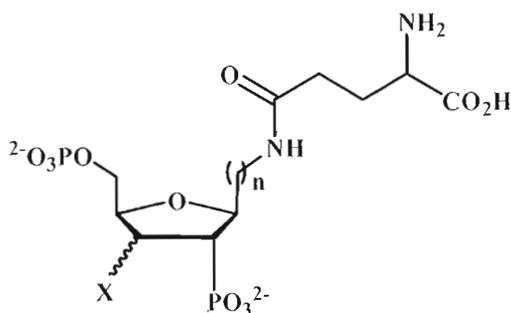


Figure 1.31 Inhibiteur bifonctionnel potentiel de l'APRT.

Ces inhibiteurs pourraient permettre une meilleure inhibition de l'enzyme et ils permettraient aussi de faire avancer les connaissances sur le mécanisme de la catalyse de cet enzyme. L'originalité du projet tient au fait qu'aucun inhibiteur de ce type, amidophosphonate, n'a été mis au point dans le passé pour inhiber l'APRT.

Le premier objectif de cette recherche vise à faire la synthèse de composés bifonctionnels possédant une chaîne carbonée de longueur appropriée pour inhiber l'enzyme. Le deuxième objectif vise à faire la synthèse d'inhibiteurs de structures diversifiées. Le troisième objectif vise à contrôler la stéréochimie relative *cis* des carbones 1' et 4' afin d'obtenir des composés qui mimeraient le mieux l'orientation

CHAPITRE II

SYNTHÈSE D'ANALOGUES 1'-HOMOCARBANUCLÉOSIDES VIA UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

La première partie de ce mémoire porte sur la synthèse des 1'-homologues de carbanucléosides afin d'obtenir de nouveaux composés anticancéreux et/ou antiviraux résistant à la dégradation enzymatique.

2.1 Plan de synthèse des analogues 1'-homocarbanucléosides

La synthèse des 1'-homologues de carbanucléosides **6** débiterait par une cycloaddition de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et un diénophile activé, l'acrylate de méthyle. (**Figure 2.1**) Il est connu dans la littérature⁵² qu'en conditions contrôlées par la cinétique, soit à basse température, il est possible d'obtenir sélectivement des cycloadduits de stéréochimie *endo*. L'optimisation des conditions de réaction permettrait, à cette étape-clé, de contrôler la configuration des trois centres chiraux du squelette des analogues convoités. Par la suite, l'ozonolyse de l'oléfine **1** et la réduction *in situ* du dialdéhyde intermédiaire **2** (évitant ainsi l'épimérisation des positions α -carbonyles), donnerait le diol **3**. Ensuite, les hydroxyles devraient se voir différenciés par lactonisation préférentielle⁵³ sur l'ester provenant du diénophile, afin d'obtenir la γ -lactone. L'alcool de position 5' serait protégé sélectivement pour donner le composé **4**. Il serait alors possible d'ouvrir la lactone et d'activer l'alcool de position 6' pour produire le composé **5** et ensuite permettre l'alkylation de la base nucléique désirée, par exemple la thymine dans le cas de l'analogue montré **6**. La base nucléique pourrait être utilisée telle quelle, en présence d'ions carbonate ou encore en utilisant la base sous une forme silylée, s'inspirant des *N*-glycosylations de Vorbrüggen.⁵⁴

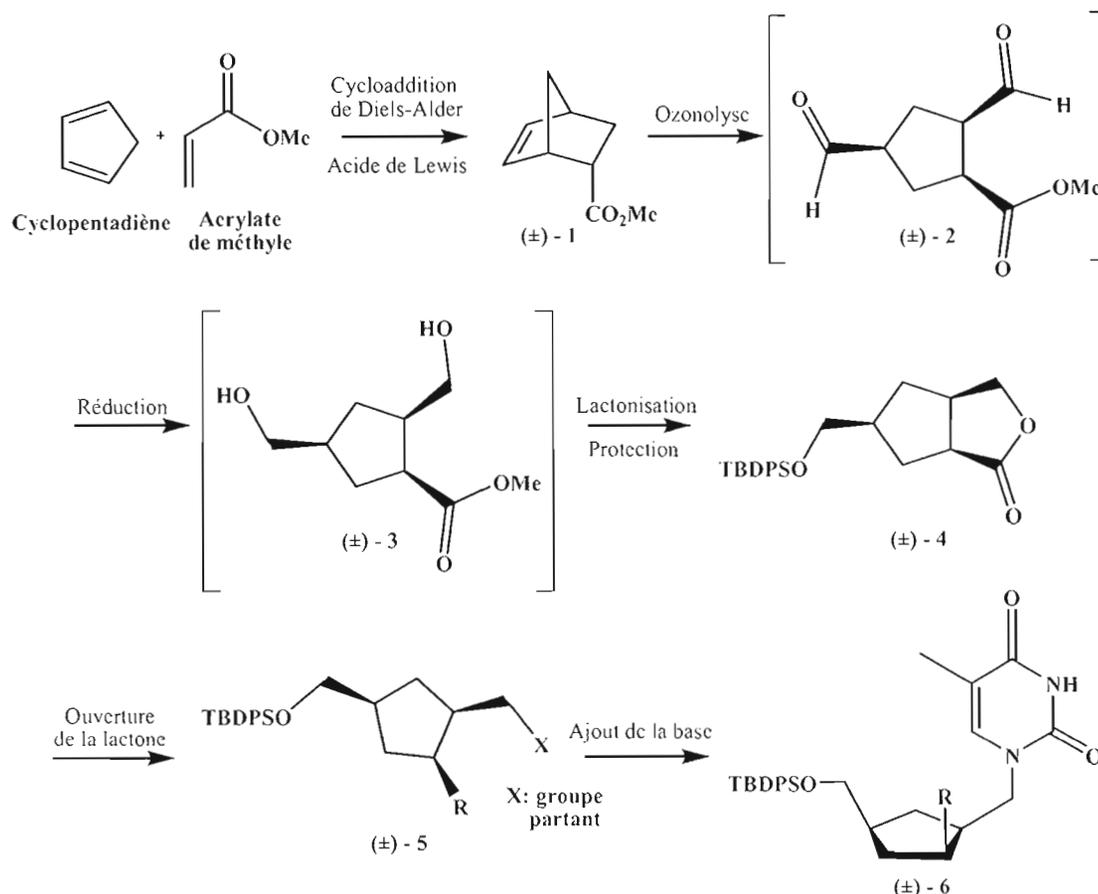


Figure 2.1 Plan de synthèse des analogues 1'-homocarbonyl nucléosides.

L'approche proposée est originale car la synthèse *de novo* des sous-unités sucre par une cycloaddition de Diels-Alder permettrait d'atteindre une grande diversité de composés, avec un contrôle prévisible de la stéréochimie. De plus, l'énantiosélectivité de la cyclisation pourrait être atteinte¹ soit par l'utilisation d'un auxiliaire chiral au niveau de l'ester du diénophile (en remplacement de l'ester méthylique), soit par catalyse asymétrique par un acide de Lewis chiral, ce qui permettrait éventuellement d'obtenir les sucres tant de configuration «naturelle» D que «non-naturelle» L, certains composés de cette dernière catégorie ayant fait leurs preuves en tant qu'agents antiviraux,⁵⁵ entre autres le 3TC. Dans un premier temps par contre, afin de

La cycloaddition de Diels-Alder, étant une addition *cis*, est une réaction doublement stéréospécifique parce que la configuration des centres chiraux formés (jusqu'à quatre) dépend de la géométrie du diène et du diénophile. La géométrie du diène peut être *trans,trans*, *cis,trans* ou *cis,cis* (comme dans le cas présent, étant donné que le diène est cyclique). La stéréochimie du diénophile est plus simple étant donné qu'il peut être de géométrie *cis* ou *trans* ou même ne pas posséder de géométrie (comme dans le cas présent). Lors de cette réaction pour laquelle les structures du diène et du diénophile sont assez simples, quatre produits sont obtenus, soit 2 énantiomères *endo* et 2 énantiomères *exo*, selon que le substituant sur le diénophile (ici l'ester méthylique) se trouve sur la face concave ou sur la face convexe du cyclohexène «bateau» en formation. La cycloaddition de Diels-Alder est une réaction concertée qui peut être expliquée par la théorie des orbitales moléculaires frontières. Lors d'une cycloaddition, il y a la formation de deux nouvelles liaisons et celles-ci se forment en même temps. Pour que cette formation ait lieu, il faut donc qu'une orbitale moléculaire pleine et une orbitale vide soient disponibles au bon endroit et avec la bonne symétrie. Deux possibilités existent et elles sont montrées à la **figure 2.3**.

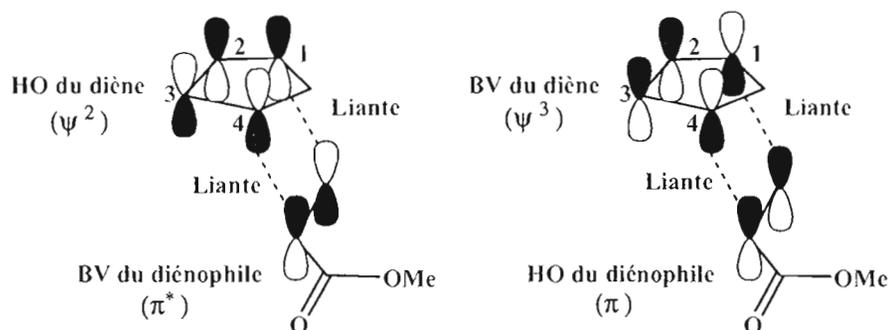


Figure 2.3 Combinaisons liantes possibles pour la cycloaddition.

Ces deux combinaisons permettent d'avoir la bonne symétrie pour effectuer la cycloaddition. Cependant, la réaction de Diels-Alder dans ce cas-ci utilise un diénophile portant des groupements conjugués et donc déficitaire en électrons ce qui

fait que la première combinaison (HO du diène et BV du diénophile) est préférée. Étant donné que le diénophile est déficitaire en électrons, il aura une BV de faible énergie et cela aura pour effet de donner un meilleur recouvrement lors de l'état de transition parce que c'est la combinaison dans laquelle la différence d'énergie HO-BV est la plus faible. (Figure 2.4)

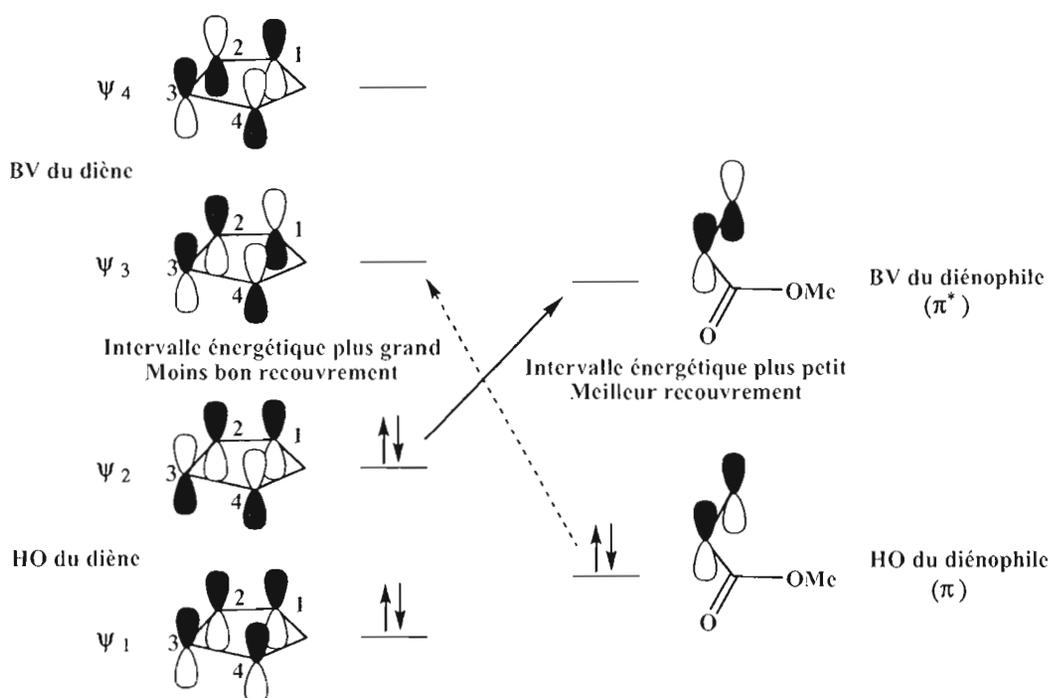


Figure 2.4 Niveaux d'énergie du diène et du diénophile.

L'utilisation de diénophile déficitaire en électrons a pour effet d'abaisser l'énergie de la BV de l'alcène en conjuguant la double liaison avec un groupement électro-attracteur, comme un groupement carbonyle dans ce cas-ci.

Lorsque le substituant est un groupe électro-attracteur conjugué, comme par exemple un carbonyle, le composé majoritaire (*endo*) est le produit cinétique de la réaction, phénomène qui est appelé règle *endo*.⁵⁶ Cette préférence est due à divers facteurs stériques et électroniques propres à l'état de transition de la cycloaddition. Dans l'état

de transition, il existe une interaction liante (souvent appelée interaction secondaire) entre le groupement carbonyle du diénophile et les orbitales π des carbones 2 ou 3 du diène. (Figure 2.5)

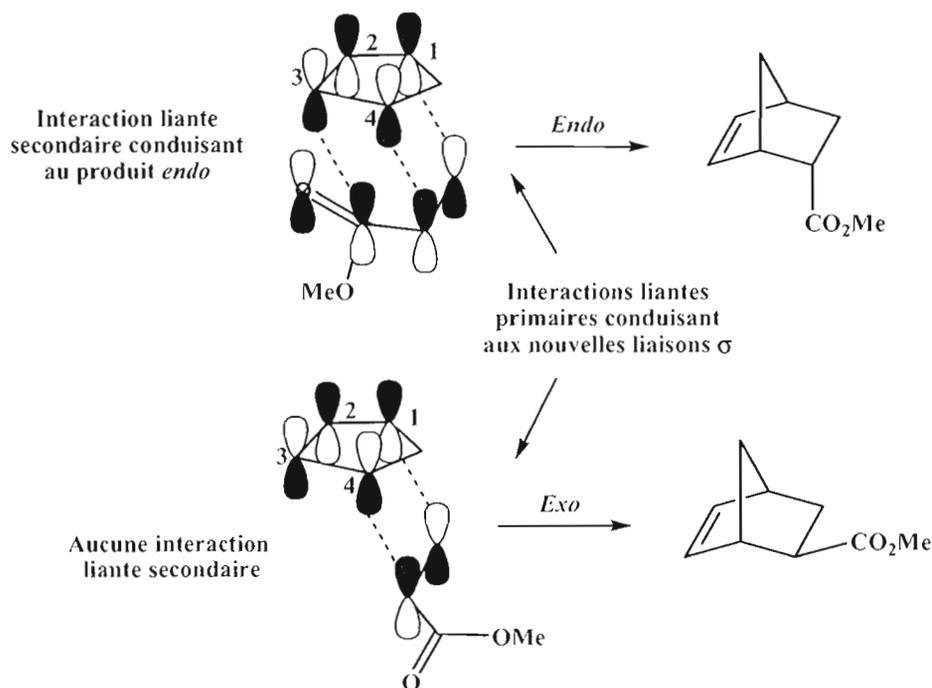


Figure 2.5 Approches *endo* et *exo* de la cycloaddition de Diels-Alder.

Le cycloadduit *endo* **1a** a donc été isolé par chromatographie et l'alcène a ensuite été clivé par une ozonolyse, suivie d'un traitement avec NaBH₄, ce qui a fourni la lactone **7**. (Figure 2.6)

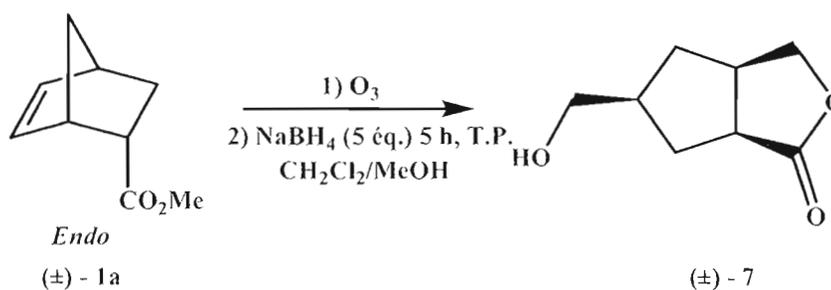


Figure 2.6 Ozonolyse de l'alcène **1a** et réduction par NaBH₄.

Au point de vue mécanistique, l'ozonolyse de l'alcène **1** devrait donner les intermédiaires monooxydialdéhydes **8** et **9**, qui devraient réagir avec du méthanol pour donner les hydroperoxyaldéhydes **10** et **11**, qui seraient par la suite réduits lors de l'ajout de NaBH₄ pour donner le diol **3**. (**Figure 2.7**) Le diol **3** n'est pas isolé tel quel parce que l'un des groupes hydroxyles vient substituer le méthanol, ce qui donne une lactone. En effet, le spectre RMN ¹H indique qu'il n'y a plus d'ester méthylique dans le mélange réactionnel brut. Par contre, la formation des deux régioisomères **7** et **12** est possible, étant donné que deux groupes hydroxyles sont présents. En effet, en supposant que l'alcool de droite réagisse, le processus serait une cyclisation 5-exo et formerait la γ -lactone (5 membres) **7**, tandis que l'alcool de gauche peut aussi réagir, cette fois via une cyclisation 6-exo, pour donner la δ -lactone (6 membres) **12**. Au regard du spectre RMN ¹H, il n'y a qu'une seule lactone formée, ce qui est très pratique : en effet, les hydroxyles se voient différenciés par cette lactonisation préférentielle sur l'ester provenant du diénophile.

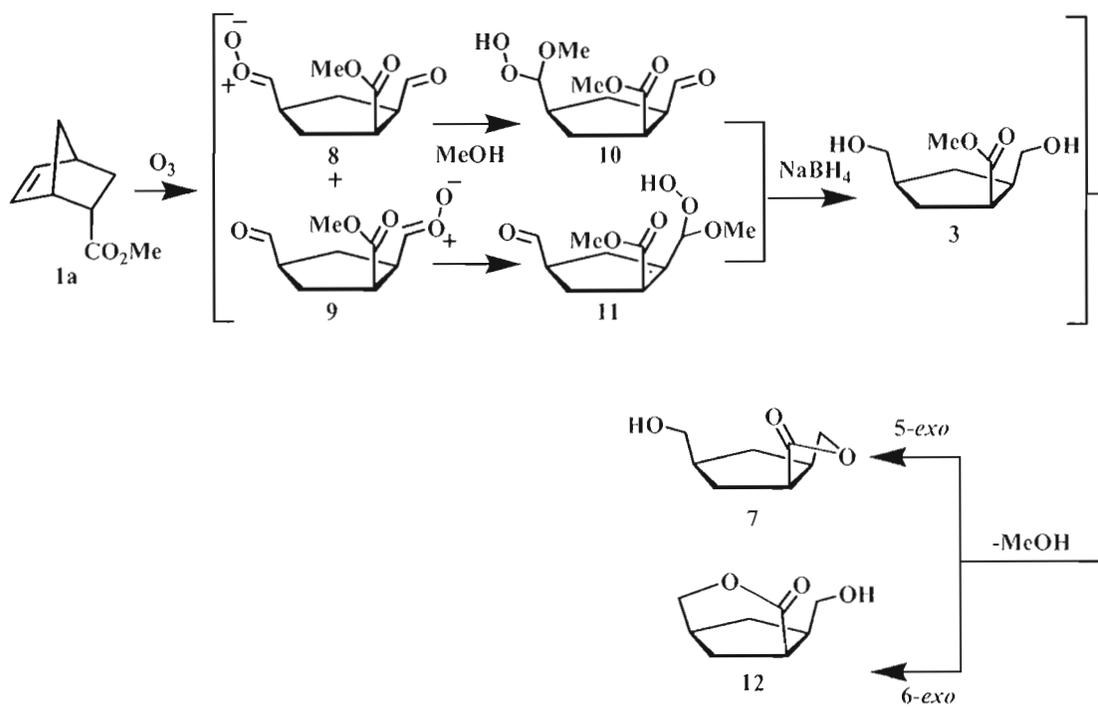


Figure 2.7 Mécanisme de la séquence de l’ozonolyse-réduction et de la formation possible des lactones **7** et **12**.

Comme la séquence des réactions impliquées s’effectue sans que l’on puisse isoler les intermédiaires réactionnels, l’optimisation du rendement a été plus difficile. Les résultats de l’optimisation de la séquence d’ozonolyse-réduction sont présentés au **tableau 2.1**.

Tableau 2.1 Optimisation de la séquence d'ozonolyse-réduction.

| Essai | Solvant MeOH/DCM | Concentration [1a] (M) | Température d'ozonolyse (°C) | Rendement (%) |
|----------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------|
| 1 | 1 : 4 | 0,05 | -78 | 56 |
| 2 | " | " | -50 | 48 |
| 3 | " | " | 0 | 27 |
| 4 | 1 : 1 | " | -78 | 60 |
| 5 | 7 : 3 | 0,05 | -78 | 70 |
| 6 | " | 0,02 | " | 28 |
| 7 | " | 0,10 | " | 34 |

Tout d'abord, lors de l'essai 1, l'ozonolyse du composé **1** a été effectuée à une température de -78°C dans un mélange de solvant MeOH/DCM (1 : 4) jusqu'à l'obtention d'une solution ayant une coloration bleu vif. Après avoir évacué tout l'ozone du mélange avec de l'azote, 5 éq. de NaBH_4 ont été ajoutés à la solution et la réaction a été agitée pour une période de 5 heures à la température de la pièce pour donner un rendement de 56%. Afin d'optimiser le rendement, dans un premier temps, la température lors de l'ozonolyse a été augmentée (essais 2 et 3) mais les rendements ont chuté et des produits de dégradation étaient obtenus en plus grande quantité. Dans un deuxième temps, la proportion des solvants a été changée, tel que reporté dans les essais 4 et 5. Le composé **1** étant peu soluble dans le méthanol, il était impossible de faire la réaction seulement dans le méthanol tel que mentionné par des méthodes de la littérature^{57,58}. La meilleure proportion a été de 7 : 3 (MeOH : DCM) pour un rendement de 70%. Finalement, la concentration a été diminuée jusqu'à 0,02M (essai 6) et augmentée jusqu'à 0,1M (essai 7) afin de déterminer son influence sur le rendement et celui-ci diminuait dans les deux cas donc la concentration idéale trouvée est 0,05M. La lactone **7** a été finalement obtenue avec un rendement optimal de 70%.

Une seule lactone a été obtenue, tel qu'observé sur le spectre RMN du brut réactionnel et après isolation chromatographique. Pour savoir laquelle a été obtenue, on a d'abord regardé le spectre infrarouge. Une bande carbonyle est observée à 1762 cm^{-1} , ce qui est caractéristique d'une γ -lactone, ou lactone à 5 membres. En effet, en raison de la tension de cycle engendrée par la contrainte d'un carbonyle dans un cycle à cinq membres, la fréquence d'élongation est plus élevée pour les γ -lactone ($1795\text{-}1760\text{ cm}^{-1}$) que pour les δ -lactones ($1750\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$).⁵⁹ Ce résultat trouvé avec le spectre infrarouge est conforme avec une étude d'Illuminati, qui avait remarqué que la vitesse de lactonisation est 100 fois plus rapide pour former des γ -lactones via cyclisation *5-exo* que des δ -lactone via cyclisation *6-exo*.⁵³ Malgré cela, il nous fallait une preuve de structure plus convaincante concernant la lactone obtenue, étant donné l'importance que cette différenciation de groupes hydroxyles représente. Ces données spectrales supplémentaires ont été recueillies à partir du prochain intermédiaire de synthèse, soit l'éther silylé.

À ce stade, la protection de l'alcool est importante afin d'éviter que le groupement hydroxyle ne réagisse durant la suite des manipulations. À la fin de la synthèse, le groupement hydroxyle devra être déprotégé car pour être actifs, les analogues de nucléosides doivent être phosphatés en 5' par des kinases *in vivo*. La fonction hydroxyle de la lactone **7** a été protégée avec l'aide du chlorure de *t*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCI) en présence d'imidazole pour donner l'éther silylé **4** avec un excellent rendement. (**Figure 2.8**)

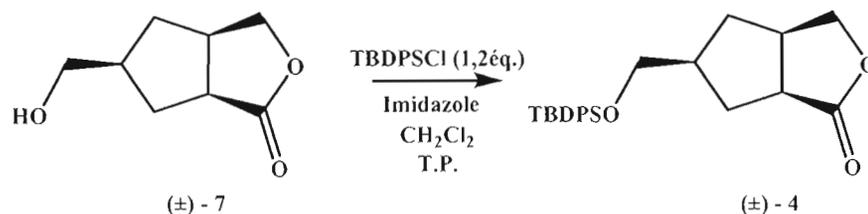


Figure 2.8 Réaction de protection de la fonction hydroxyle.

2.2.1 Preuve de structure de la lactone : régiochimie

La preuve de structure de la γ -lactone (par opposition à la δ -lactone aussi possible) a été effectuée par des études poussées de RMN. En effet, la régiochimie a été démontrée avec les relations de connectivité qui existe entre les protons. L'assignation des signaux RMN a été rendue possible par analyse des spectres RMN-1D ^1H , ^{13}C , DEPT ^{13}C ainsi que RMN-2D COSY (H-H) et HETCOR (H-C). En particulier, on observe sur le spectre COSY que le méthylène le plus déblindé, assigné comme étant la position 1 dans la structure 4, est couplé avec un méthyne (position 2), qui à son tour est couplé avec un méthylène (position 3) et un méthyne (position 6). (Figure 2.9 et 2.10) Ceci exclut la structure 12, étant donné que dans cette structure, le méthyne de position 2 devrait alors être couplé avec deux méthylènes, notamment les positions 3 et 6 sur la structure 12-TBDPS de la figure 2.9.



Figure 2.9 Les informations obtenues par COSY (Figure 2.10) sont compatibles avec la structure de la γ -lactone 4 et incompatibles avec la structure de la δ -lactone 12-TBDPS.

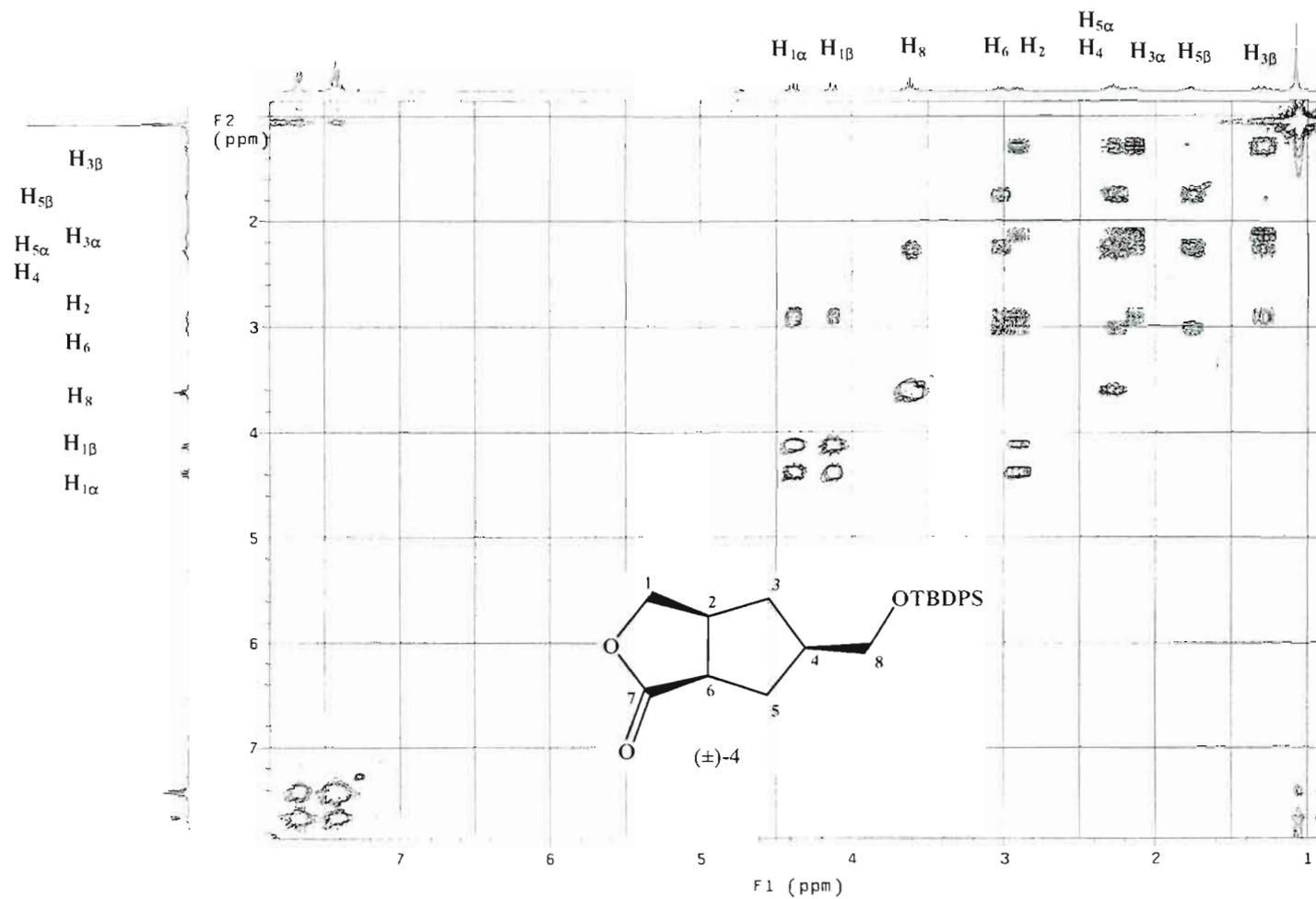


Figure 2.10 Spectre RMN-2D COSY de la γ -lactone 4.

Il est possible de confirmer l'analyse du spectre COSY avec les données du spectre HETCOR. On observe sur le spectre HETCOR que le H₃ (δ 2,17–2,12 (H_{3 α}); 1,34–1,24(H_{3 β})) est un CH₂ qui couple avec le C₃ (δ 36,0) et que le H₆ (δ 3,03–2,96) est un CH qui couple avec le C₆ (δ 44,9). (**Figure 2.11**) Les données obtenues par le spectre HETCOR sont en accord avec les données du spectre DEPT (non montré), qui nous a permis d'assigner les CH, CH₂ et CH₃.

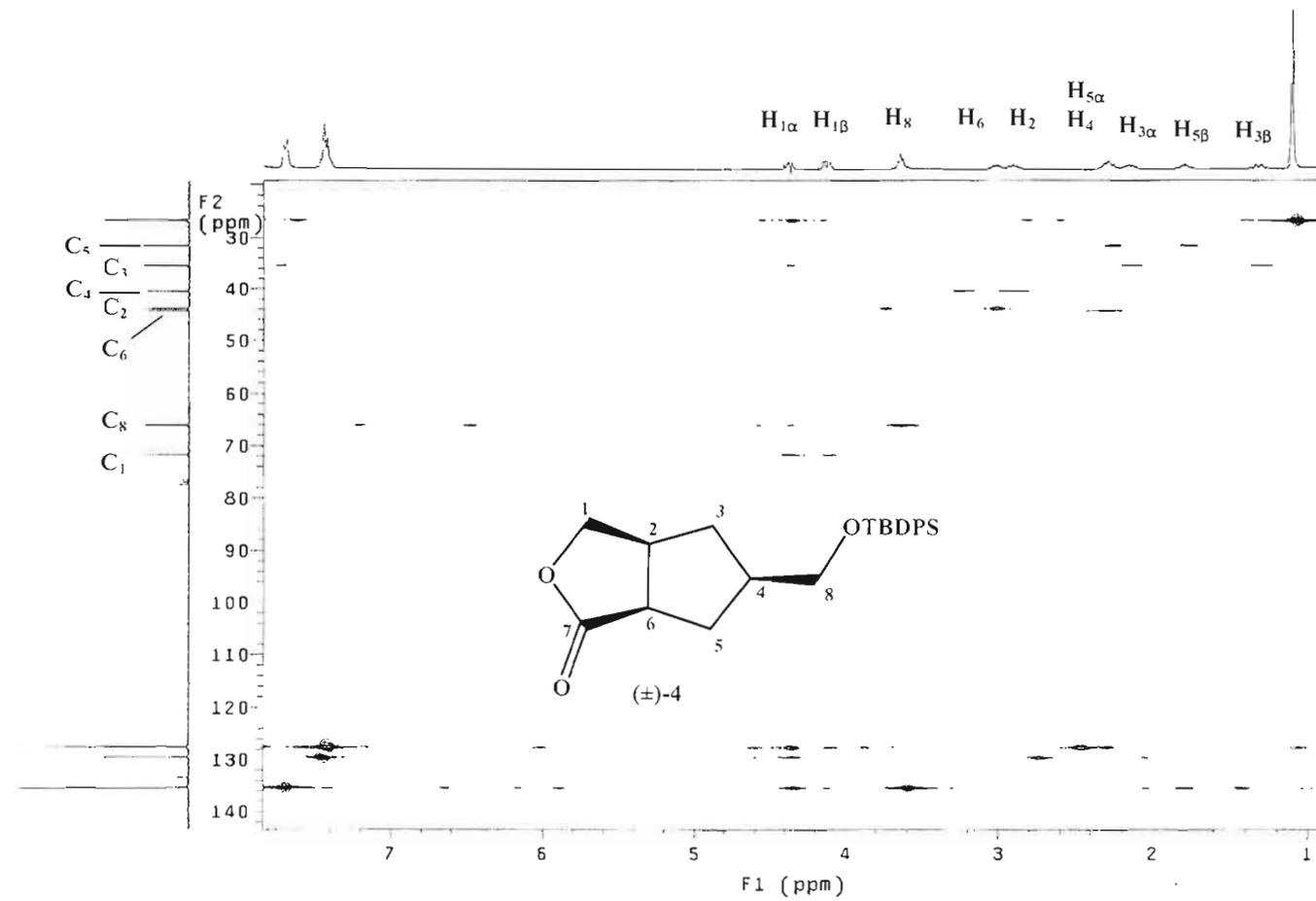


Figure 2.11 Spectre RMN-2D HETCOR de la γ -lactone 4.

2.2.2 Preuve de structure de la lactone : stéréochimie

Il était également requis de faire la démonstration de stéréochimie du composé **4** car même si celui-ci origine du cycloadduit de Diels-Alder *endo* connu, il est indispensable de s'assurer qu'il n'y a pas eu épimérisation d'un centre chiral lors de l'ozonolyse-réduction. La détermination de la configuration relative de la lactone **4** a été faite en ajoutant aux données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C des expériences de rehaussement de signal par effet nOe.

L'irradiation à la fréquence correspondant au signal $\text{H}_{1\alpha}$ entraîne une augmentation d'intensité des signaux des protons $\text{H}_{1\beta}$ et H_2 . (**Figure 2.12**) L'irradiation du signal $\text{H}_{1\beta}$ provoque une augmentation d'intensité des signaux des protons $\text{H}_{1\alpha}$ et $\text{H}_{3\beta}$. (**Figure 2.13**) Cela nous a donc permis de déterminer que des deux protons du méthylène 1, l'un ($\text{H}_{1\alpha}$) est à proximité du proton de jonction de cycle (H_2) tandis que l'autre ($\text{H}_{1\beta}$) est à proximité du méthylène 3, plus particulièrement du proton $\text{H}_{3\beta}$. Ensuite, l'irradiation des deux protons du signal du méthylène 8 provoque une augmentation d'intensité des signaux des protons $\text{H}_{3\beta}$, H_4 et $\text{H}_{5\beta}$. (**Figure 2.14**) Cela montre que le méthylène 8 est du même côté du cyclopentane que le proton $\text{H}_{3\beta}$, qui est aussi *cis* au méthylène 1, comme on venait de le montrer. Finalement, cette affirmation a été confirmée par le fait qu'un rehaussement des signaux $\text{H}_{1\beta}$, $\text{H}_{3\alpha}$ et H_8 est obtenu par l'irradiation de $\text{H}_{3\beta}$. (**Figure 2.15**) Ces observations supportent le fait que les méthylènes de positions 1 et 8 sont situés *cis*, du côté concave du système bicyclique [3.3.0].

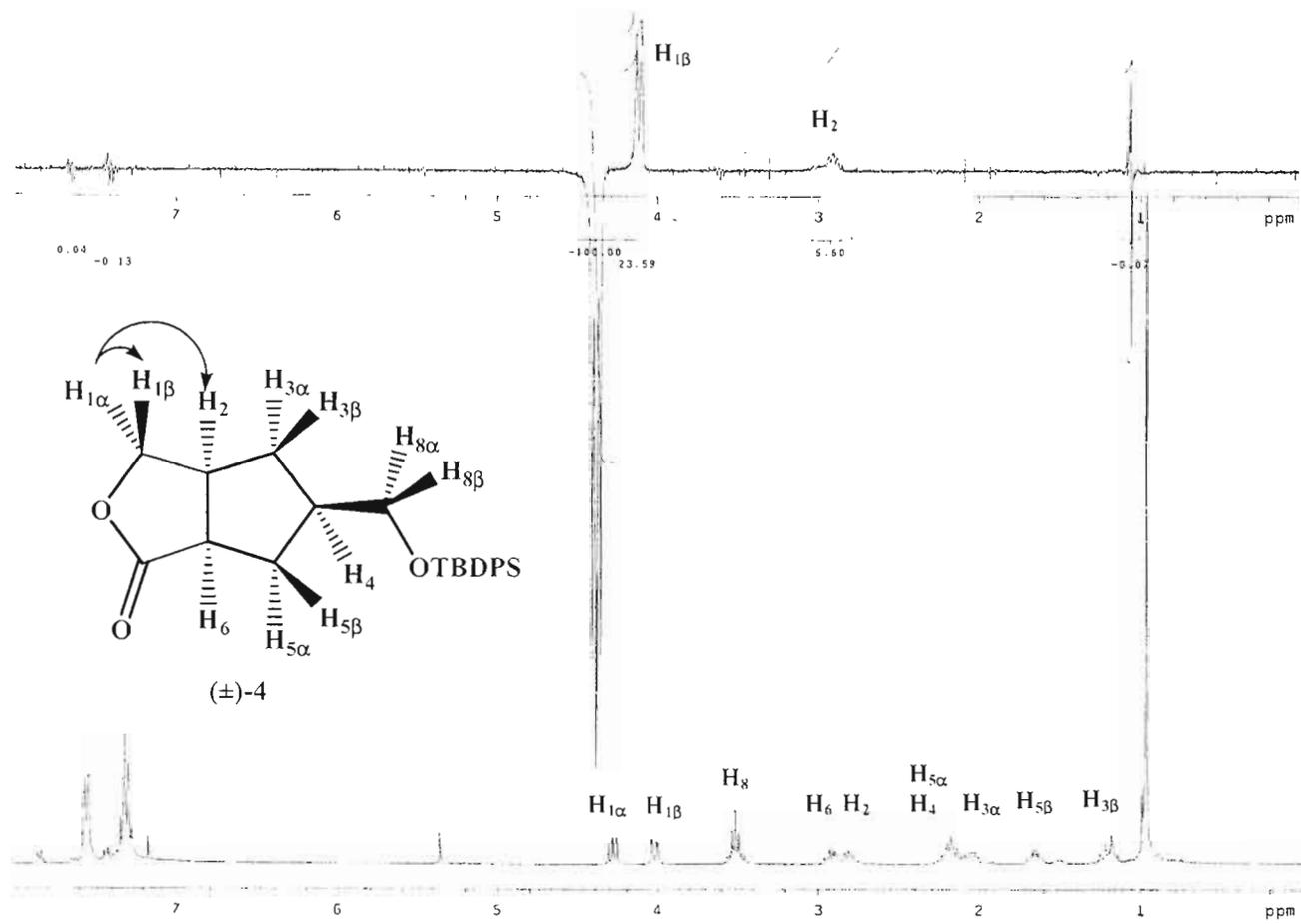


Figure 2.12 Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton $H_{1\alpha}$.

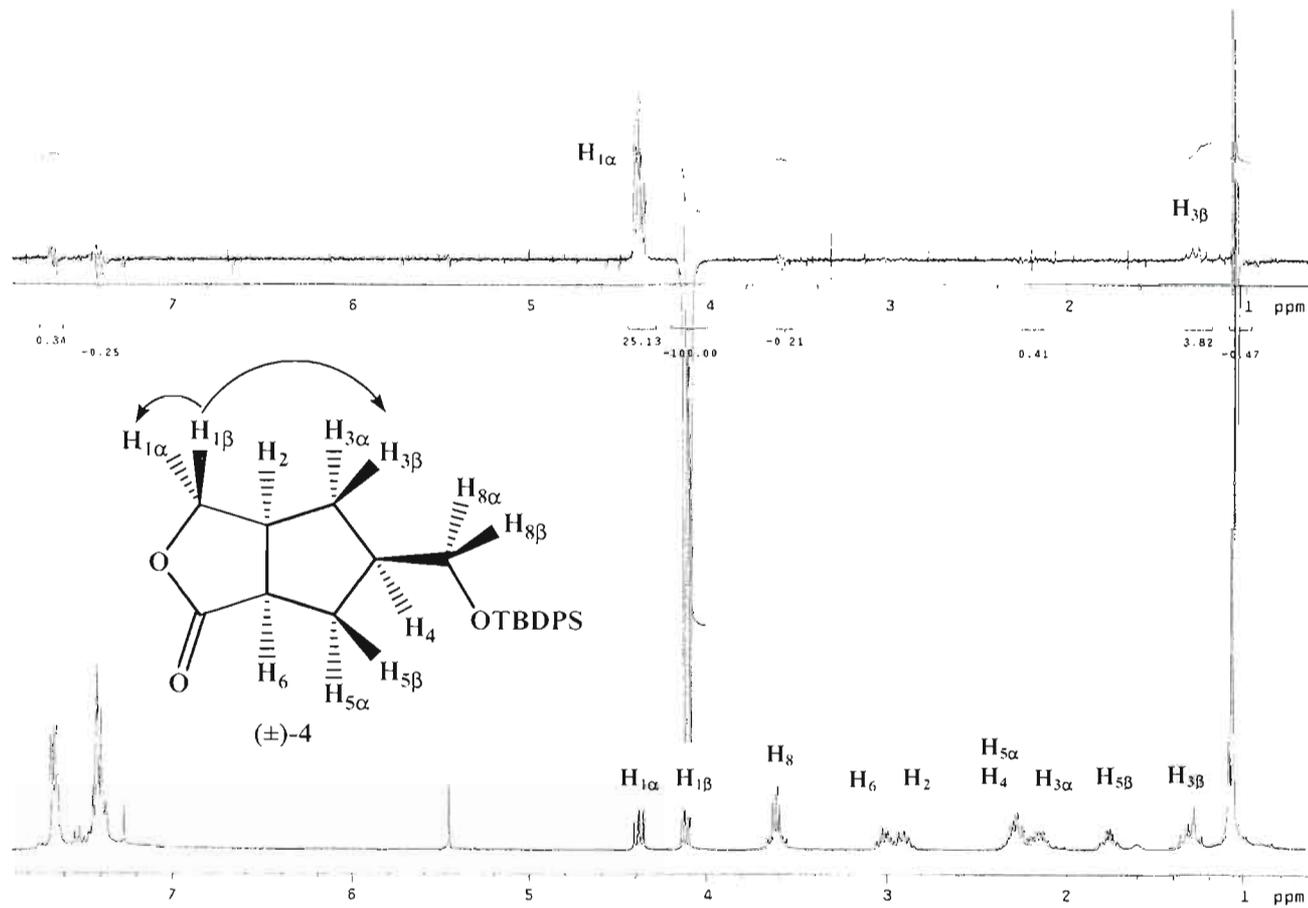


Figure 2.13 Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H_{1β}.

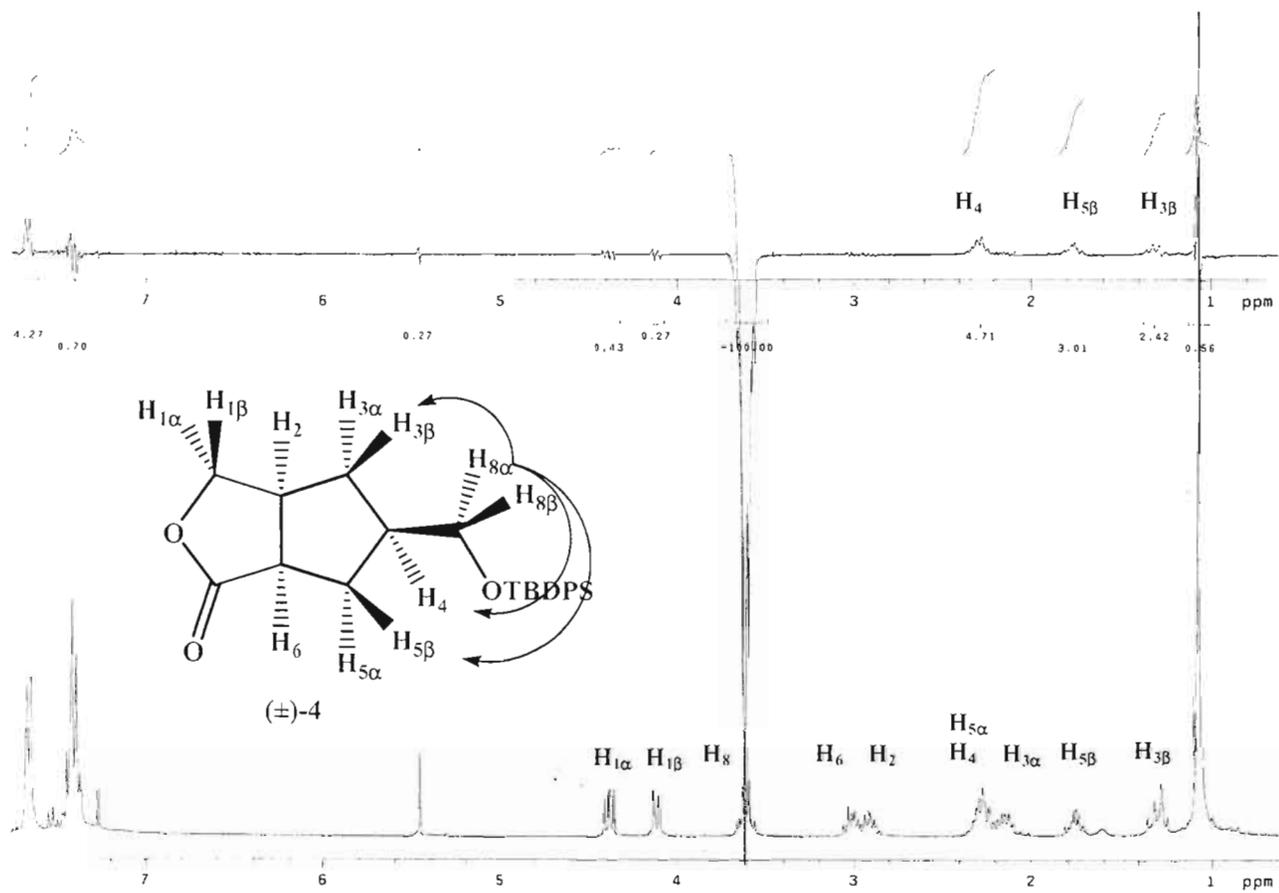


Figure 2.14 Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H₈.

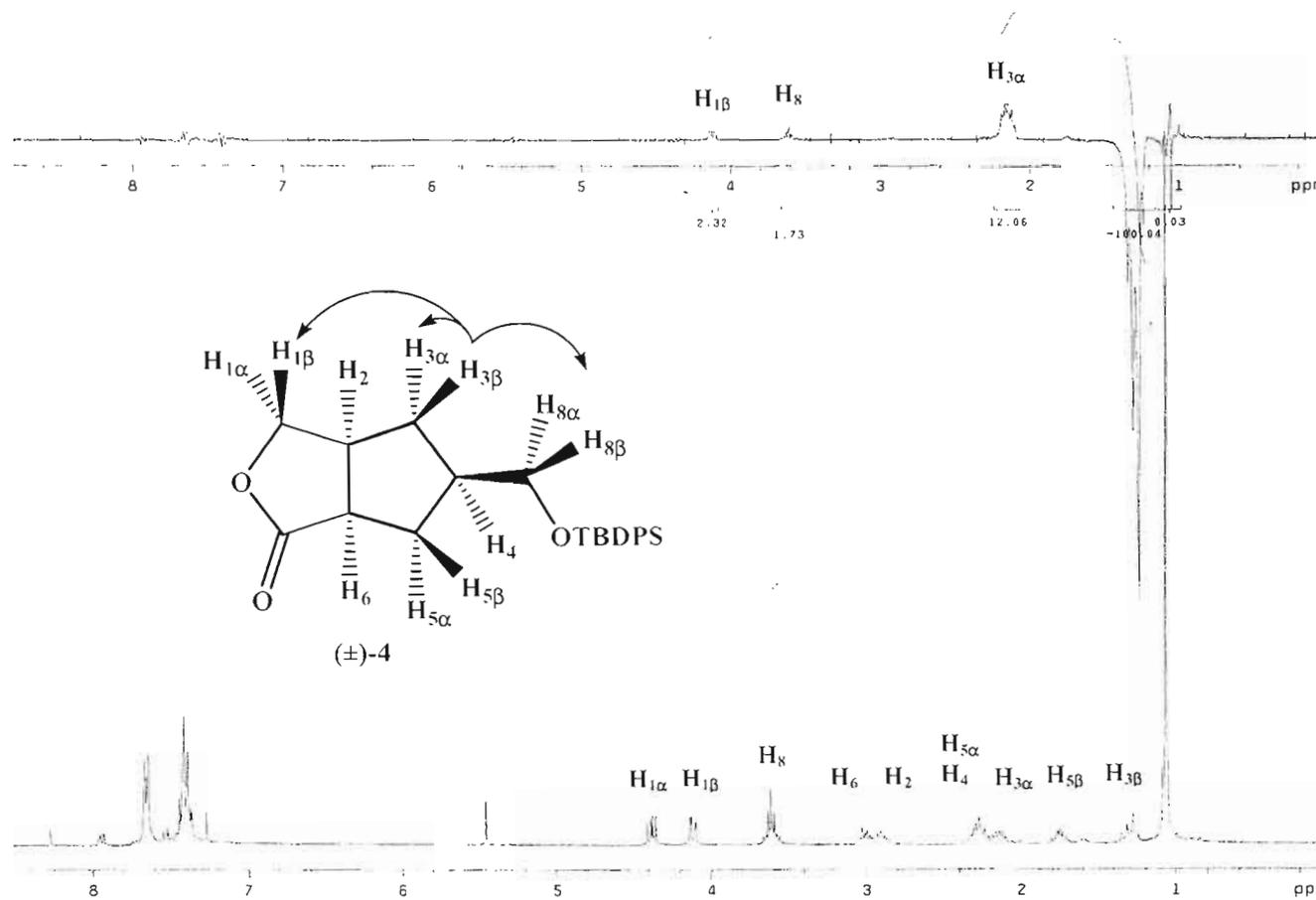


Figure 2.15 Spectre RMN nOe lors de l'irradiation du proton H_{3β}.

Voici un sommaire des effets nOe importants observés pour le composé **4**. (**Figure 2.16**)

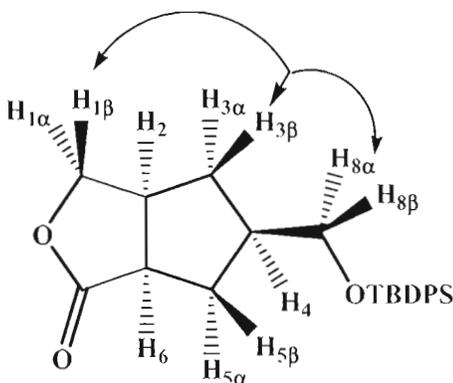


Figure 2.16 Effets nOe établissant la stéréochimie du composé **4**.

2.3 Ouverture de la lactone

L'ouverture de la lactone a fait l'objet de plusieurs essais. En effet, la lactone à 5 membres obtenue montre une grande stabilité et son ouverture se fait difficilement, comme il sera possible de le constater dans cette section.

Dans un premier temps, des essais ont été effectués en activant la lactone avec des électrophiles pour ensuite faire son ouverture avec des nucléophiles. L'avantage de cette façon de faire est que certains nucléophiles pourraient effectuer la substitution sur le carbone saturé de la lactone. Si ce nucléophile était un ion bromure ou iodure, on obtiendrait directement un halogénure tel que **14a** ou **14b**, intermédiaires très avancés dans la synthèse, qui seraient alors prêts à participer au couplage de la base. (**Figure 2.17**)

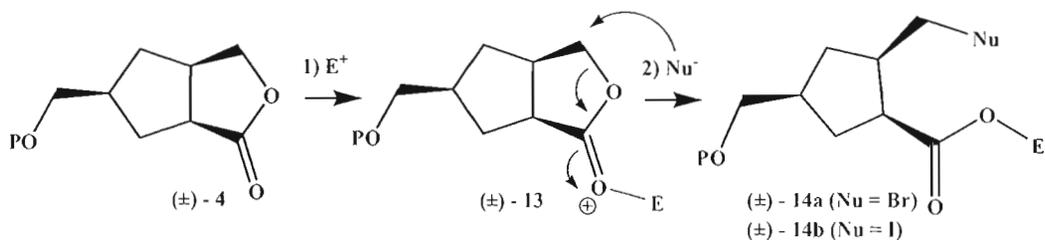


Figure 2.17 Ouverture de la lactone avec un électrophile

D'après les travaux d'Olah, l'ouverture de la lactone pourrait s'effectuer avec l'iodotriméthylsilane, préparé *in situ* à partir du chlorotriméthylsilane (Me₃SiCl) et de l'iodure de sodium.⁶⁰ (**Figure 2.18**) Par contre, lorsque le composé de départ **4** a été traité dans ces conditions, il est demeuré intouché et le composé **15** n'a donc pas été obtenu.

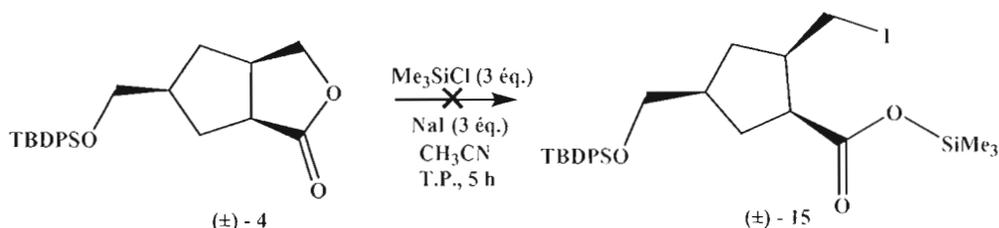


Figure 2.18 Tentative d'ouverture de la lactone **4** avec du chlorotriméthylsilane (Me₃SiCl) et de l'iodure de sodium.

Ce résultat permet de poser 2 hypothèses : soit la réaction ne s'est pas effectuée, soit elle s'est effectuée mais la lactone étant plus stable, elle se serait reformée à partir du composé **5** via l'hydrolyse de l'ester silylé lors du traitement aqueux. Pour lever cette ambiguïté, la réaction a été tentée à nouveau mais cette fois en utilisant de l'iodotriméthylsilane du commerce et du chloroforme deutéré comme solvant afin de suivre la réaction par spectroscopie RMN sans effectuer de traitement aqueux. (**Figure 2.19**) Encore une fois, le composé de départ **4** est demeuré inchangé, tel qu'observé par CCM et RMN ¹H.

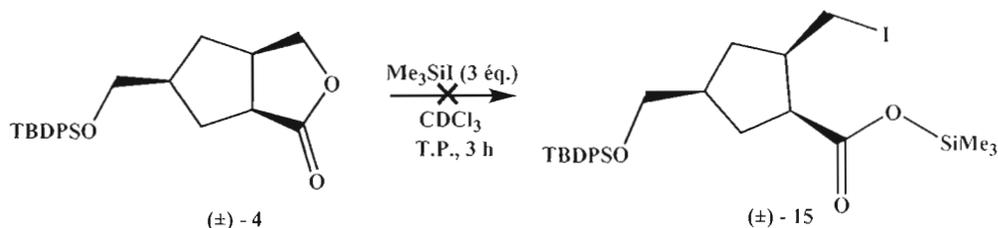


Figure 2.19 Tentative d'ouverture de la lactone **4** avec de l'iodotriméthylsilane dans le chloroforme deutéré.

Une autre méthode tirée de la littérature pour ouvrir des lactones utilisait cette fois le dibromure de triphénylphosphine comme électrophile et devait fournir le composé dibromé **16**.⁶¹ (**Figure 2.20**) Cette méthode aussi a laissé le composé de départ **4** inchangé.

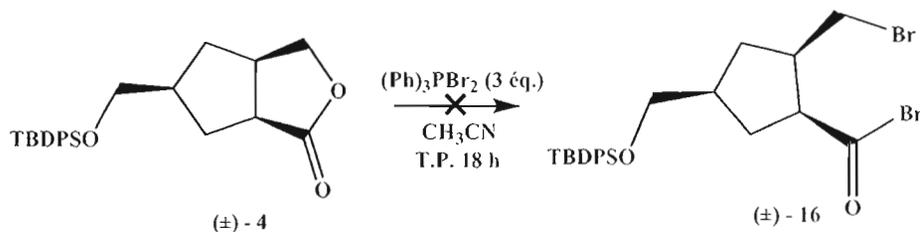


Figure 2.20 Tentative d'ouverture de la lactone **4** avec du dibromure de triphénylphosphine.

Étant donné les résultats obtenus, il était nécessaire de trouver d'autres méthodes pour ouvrir la lactone. Alors dans un deuxième temps, des essais ont été effectués pour ouvrir la lactone directement avec des nucléophiles forts. En effet, l'addition nucléophile (ex : alcool, amine) sur la lactone devrait fournir d'autres dérivés d'acides carboxyliques simultanément avec la libération de la fonction hydroxyle, qui devra ultérieurement être activée pour permettre le couplage de la base. Mais un problème subsiste car cette fonction hydroxyle peut facilement réagir de façon intramolécule avec le carbonyle et redonner la lactone, par expulsion du nucléophile sous forme cette fois de nucléofuge. Pour éviter ce retour en arrière, deux possibilités : ou bien on utilise un nucléophile très fort, ce qui implique aussi qu'il se

comporterait comme un mauvais nucléofuge, ou bien on piège l'alcool (ou alcoolate), formé par ouverture de la lactone, par un électrophile (E-X) sous une forme non nucléophile. (Figure 2.21)

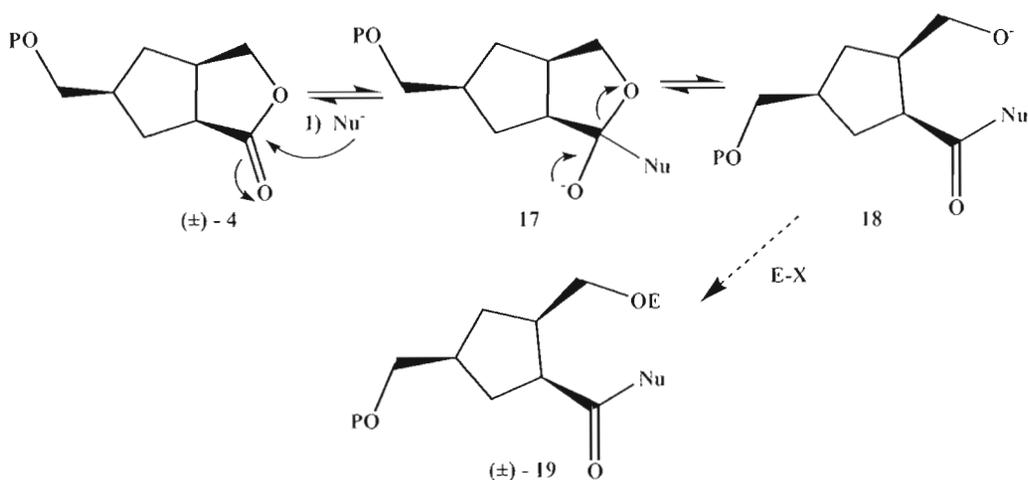


Figure 2.21 Ouverture de la lactone avec un nucléophile et possibilité de piégeage de l'alcoolate avec un électrophile.

Tout d'abord, une simple saponification de la lactone a été essayée en utilisant l'hydroxyde de sodium dans le méthanol (Figure 2.22). Toutefois, l'hydroxyacide attendu **20** n'a pas été observé. Encore une fois, deux hypothèses s'opposent : soit la lactone n'a pas réagi, soit la reformation de la lactone par la réaction inverse est rapide, dans le milieu réactionnel ou durant le traitement aqueux.

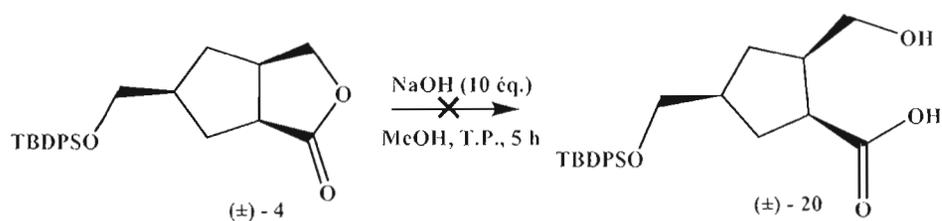


Figure 2.22 Tentative d'ouverture de la lactone **4** par saponification avec l'hydroxyde de sodium.

Une deuxième méthode essayée consistait à ajouter du méthanolate de sodium en léger excès dans l'éther, puis d'utiliser du chlorure de méthanesulfonyle pour piéger l'alcoolate généré et éviter une réversibilité de la réaction et la reformation de la lactone. (**Figure 2.23**) Le choix de l'éther comme solvant au lieu du méthanol avait pour but de favoriser la réaction du piégeage de l'alcool. Néanmoins, le seul produit obtenu a été le composé de départ **4**. Le résultat obtenu suggère encore deux hypothèses : non-réactivité de la lactone ou reformation de celle-ci par une attaque de l'alcoolate (postulé) qui se ferait plus rapidement sur l'ester (processus intramoléculaire) que sur le chlorure de méthanesulfonyle (processus intermoléculaire). Il se peut également que le méthanolate de sodium réagisse plus rapidement avec le chlorure de méthanesulfonyle qu'avec sur la lactone **4**.

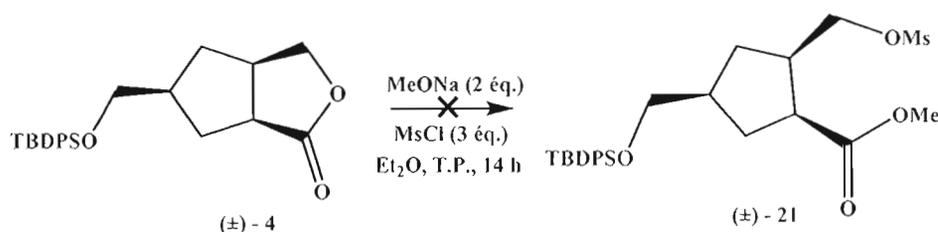


Figure 2.23 Tentative d'ouverture de la lactone avec du méthanolate de sodium en présence de chlorure de méthanesulfonyle.

Dans le but de favoriser la formation des produits d'ouverture de lactone, des essais ont été effectués cette fois pour obtenir ainsi des hydroxyamides avec, comme nucléophiles, des amines et des anions amidures. Trois raisons justifiaient ce choix : 1) les amidures sont des nucléophiles très puissants ; 2) les amidures étant de très mauvais nucléofuges, la réaction inverse, soit la relactonisation, serait peu probable ; 3) le lien C-N amide (DH : 415 kJ/mol)⁶² est plus fort que le lien C-O ester (DH : 400 kJ/mol)⁶³. Donc la réaction de conversion d'une lactone en hydroxyamide est favorisée par la thermodynamique (**Figure 2.24**).

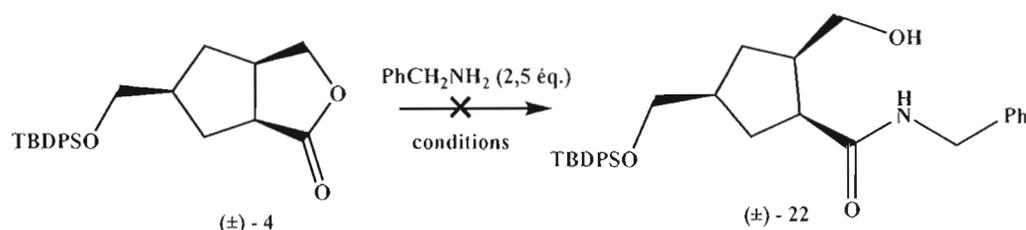


Figure 2.24 Tentative d'ouverture de la lactone avec une amine.

D'abord, l'aminolyse a été tentée avec la benzylamine dans le toluène, ce qui a laissé la lactone de départ **4** intouchée et ce, même en chauffant au reflux. (**Tableau 2.2**, essai 1) Afin de rendre le nucléophile plus fort, l'amidure de lithium (essai 2) a été formée *in situ* avec l'aide du *n*-butyllithium, puis la lactone **4** a été ajoutée. Cependant la lactone de départ **4** est toujours le seul composé présent. Une autre hypothèse a été mise de l'avant après cette autre réaction infructueuse : le carbonyle n'est peut-être pas assez réactif. Alors le DIBAL-H été utilisé (essai 3) afin de produire une amidure d'aluminium à partir de la benzylamine et de permettre aussi l'activation du carbonyle de la lactone par l'orbitale vacante de l'aluminium pour favoriser l'attaque du nucléophile.⁶³ Malgré tous ces efforts, le seul composé observé et isolé a toujours été la lactone de départ **4**.

Tableau 2.2 Tentatives d'ouverture de la lactone avec la benzylamine et ses amidures de lithium et d'aluminium.

| Essai | Additif | Solvant | Température | Temps de réaction |
|-------|--------------------------|---------|-------------|-------------------|
| 1 | aucun | Toluène | 70 °C | 3 h |
| | | | 120 °C | 8 h |
| 2 | <i>n</i> -BuLi (1,5 éq.) | THF | -78 °C | 30 min |
| | | | T.P. | 40 min |
| 3 | DIBAL-H (1,5 éq.) | THF | T.P. | 2 h |
| | | | 110 °C | 4 h |

Par la suite, une autre méthode a été tentée pour ouvrir la lactone en préparant un amide de type Weinreb selon des conditions trouvées dans la littérature⁶⁴ (**Figure 2.25**) Lorsque la lactone **4** a été traitée avec un excès de *N*-méthoxyméthanamine et de triméthylaluminium dans le dichlorométhane, l'amide **23** a été obtenu avec un très bon rendement. Ces conditions, développées par le groupe de Weinreb, permettent d'activer fortement le carbonyle des esters et lactones avec le triméthylaluminium, qui est un acide de Lewis très puissant. L'alcool primaire étant libéré, il restait à l'activer sous forme de méthanesulfonate pour permettre le couplage avec des bases nucléiques. Cependant lors du traitement de l'alcool **23** avec le chlorure de méthanesulfonyle **24** et la pyridine, la lactone s'est de nouveau reformée. Afin de déterminer si c'était la base qui causait la reformation de la lactone, la mésylation a été essayée aussi en n'utilisant que du chlorure de méthanesulfonyle mais dans ces conditions la lactone a aussi été isolée.

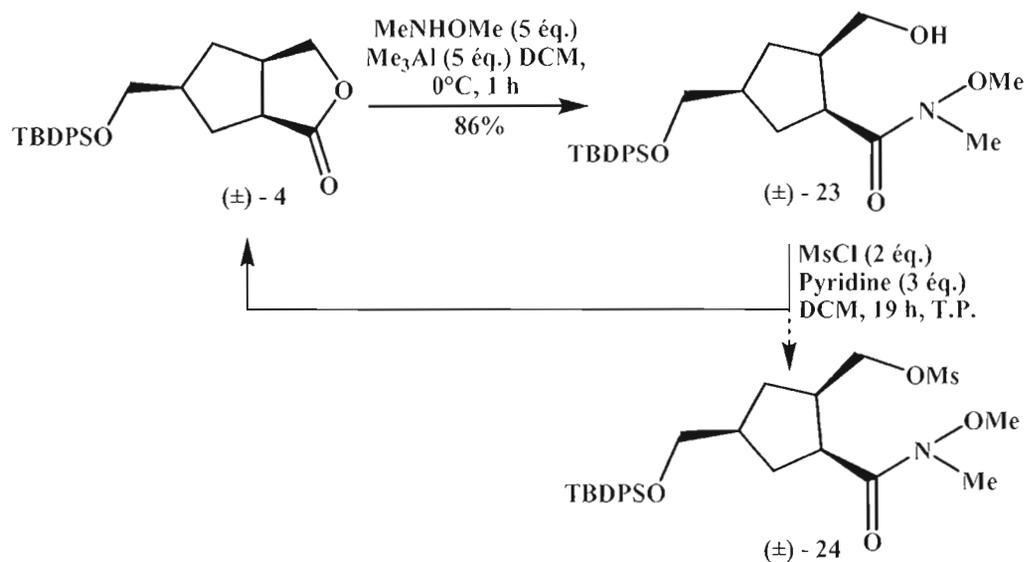


Figure 2.25 Ouverture de la lactone avec une amine de Weinreb et tentative d'activation de l'alcool sous forme de méthanesulfonate.

L'amide **26** a été obtenu avec un faible rendement de 34% et la réaction n'a pas encore été optimisée. La réaction d'activation de l'alcool a été tentée mais des produits de dégradation ont été obtenus et ce résultat semble dû au fait que le composé **26** n'est pas stable et qu'il s'est dégradé avant même que la réaction d'activation ne puisse s'effectuer.

Finalement, afin d'éviter tous les problèmes que causait l'ouverture de la lactone, celle-ci a été réduite en lactol. Cette réaction est irréversible donc il n'y a pas de chance de reformer la lactone. Cette réduction a été effectuée avec du DIBAL-H dans le dichlorométhane pour donner le lactol **27**. (**Figure 2.28**)

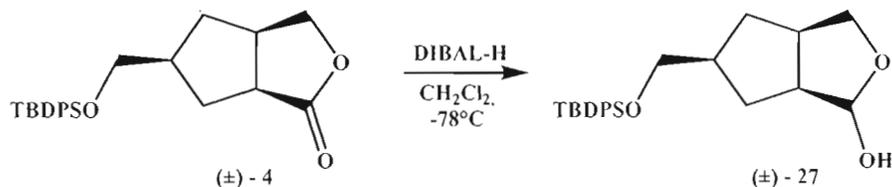
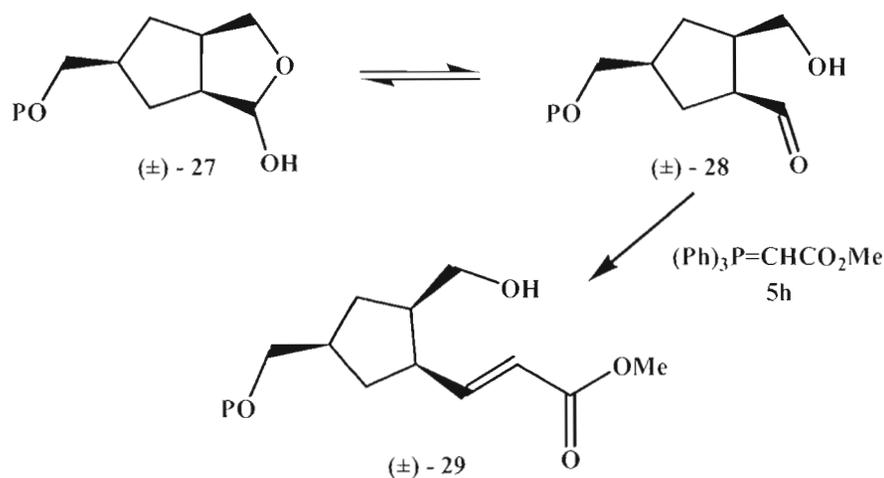


Tableau 2.3 Optimisation de la réaction de réduction de la lactone.

| Essai | DIBAL-H (éq.) | Temps de réaction | Rendement (%) |
|-------|---------------|-------------------|---------------|
| 1 | 1,2 | 1 h | 15 |
| 2 | 3,0 | 1 h | 65 |
| 3 | 3,0 | 5h30 | 80 |

Afin de pouvoir faire l'insertion de la base azotée, il fallait tout d'abord faire l'ouverture du lactol et ensuite faire l'activation de la fonction hydroxyle. L'ouverture du lactol a été effectuée avec la méthode de l'oléfination de Wittig. Le lactol **27** étant en équilibre dynamique avec l'hydroxyaldéhyde **28**, le triphénylphosphoranylidèneacétate de méthyle a pu réagir avec l'aldéhyde pour former l'hydroxyester α,β -insaturé **29**. (Figure 2.29)

**Figure 2.29** Oléfination de Wittig du lactol **27** et isolation de l'hydroxyester α,β -insaturé **29**.

Le phosphorane, réagissant seulement avec la forme aldéhyde, draine l'équilibre vers la forme ouverte du lactol. En optimisant la réaction, un rendement de 85% a été obtenu (**Tableau 2.4**).

Tableau 2.4 Optimisation de l'oléfination de Wittig.

| Essai | Phosphorane (éq.) | Solvant | Température | Rendement de 29 (%) |
|-------|-------------------|-------------------|-------------|---------------------|
| 1 | 1,3 | Benzène | 90 °C | 44 |
| 2 | 1,8 | " | " | 55 |
| 3 | 1,8 | CHCl ₃ | 70 °C | 74 |
| 4 | 2,0 | " | " | 85 |

Tout d'abord, l'oléfination de Wittig a été effectuée à 90°C (reflux du benzène) en utilisant un léger excès (1,3 équivalents) de réactif phosphorane (essai 1). Le mélange a été chauffé durant 5 h pour donner un rendement de 44%. Afin d'optimiser le rendement, dans un premier temps, la quantité de phosphorane a été augmentée à 1,8 équivalent, ce qui a permis d'augmenter légèrement le rendement à 55% (essai 2). À ce moment, il est apparu évident que si on poussait les conditions de réaction, soit en augmentant la quantité de phosphorane ou le temps de chauffage, la consommation du substrat (lactol) s'accroissait mais il ne se formait pas plus d'alcène désiré. C'était le symptôme d'une dégradation, du substrat ou du produit final, ou des deux, qui était en compétition avec la réaction d'oléfination. Alors le solvant a été changé pour le chloroforme afin de faire la réaction à plus basse température et ainsi tenter d'éviter la (les) réaction(s) de dégradation. En diminuant la température à 70°C (reflux du chloroforme), le rendement a augmenté à 74% (essai 3). Finalement, la quantité de phosphorane a été augmentée à 2 équivalents, ce qui a permis d'avoir un rendement optimal de 85% (essai 4).

Lors de la réaction de l'oléfination de Wittig, il est possible d'obtenir deux intermédiaires oxaphosphétanes : *cis* et *trans* (avec leurs énantiomères respectifs). (Figure 2.30) Lorsque le phosphorane est un ylure stabilisé comme dans ce cas-ci, la stabilité de celui-ci rend réversible la réaction menant à l'oxaphosphétane. La stéréosélectivité de cette étape est alors contrôlée par la thermodynamique, permettant aux diastéréoisomères de l'oxaphosphétane de s'interconvertir afin de permettre d'obtenir celui qui est le plus stable, soit l'oxaphosphétane *trans*, qui comporte moins d'encombrement stérique. L'élimination permet alors d'obtenir l'isomère *E* de façon très majoritaire ou de façon spécifique comme dans le cas présent.

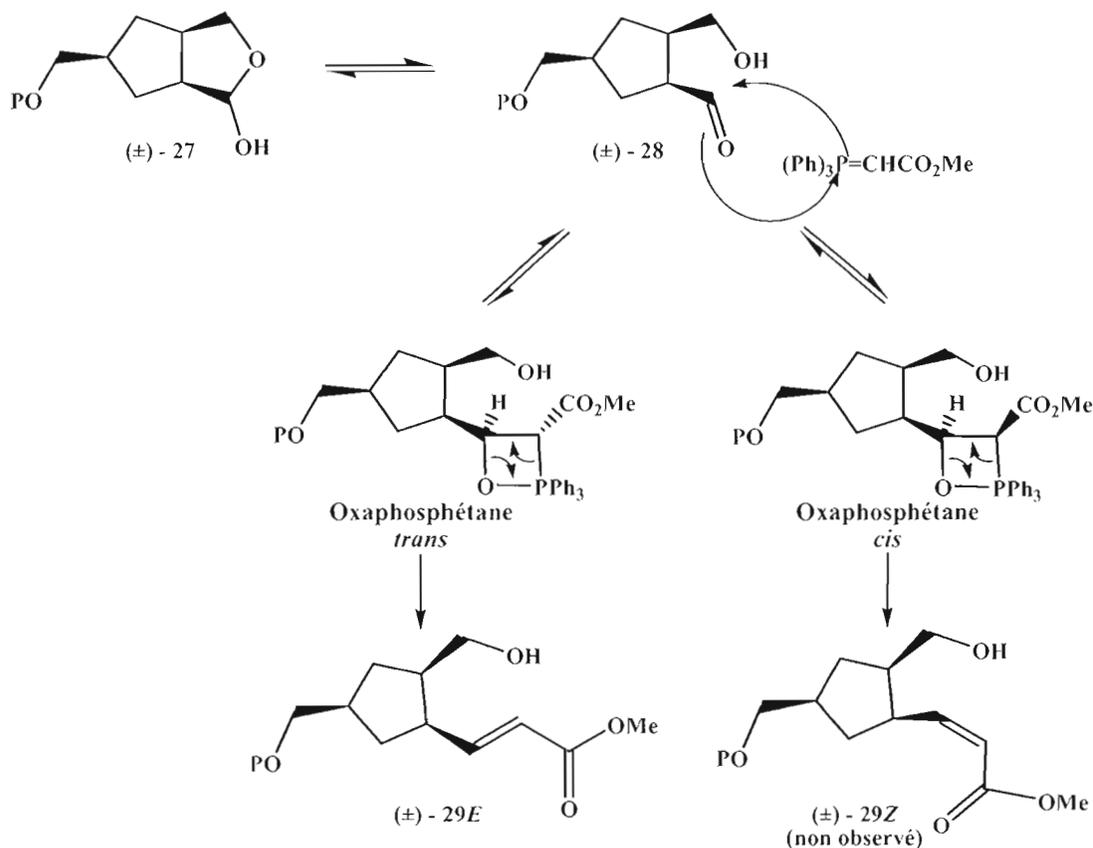


Figure 2.30 Formation de l'hydroxyester α,β -insaturé **29**.

La fonction hydroxyle a été ensuite activée à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle pour donner le sulfonate **30** avec un bon rendement (**Figure 2.31**).

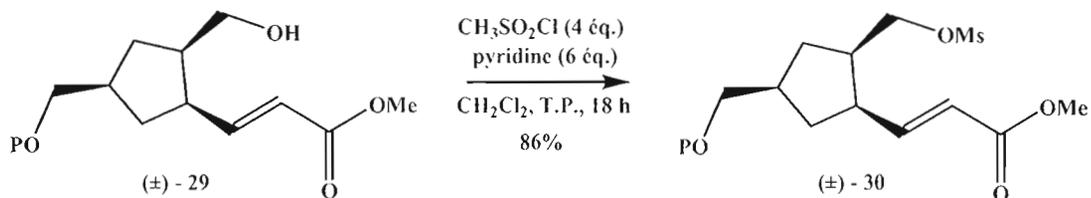


Figure 2.31 Activation de l'alcool **29** sous forme de méthanesulfonate **30**.

L'activation de la fonction hydroxyle a aussi été tentée à l'aide de l'anhydride trifluorométhanesulfonique pour donner le triflate mais celui-ci n'a pas été isolé, en raison de son instabilité. Le traitement avec la thymine sans isolation du triflate n'a pas donné non plus de résultats satisfaisants.

2.4 Tentatives de couplage du mésylate avec la thymine

La dernière étape clé de la synthèse était l'insertion de la base nucléique. Pour mettre au point les conditions de réaction, les efforts ont été concentrés sur le couplage de la thymine pour des raisons pratiques : 1) la thymine pose peu de problèmes de régiosélectivité lors de couplages de Vorbruggen et autres; 2) les composés de la thymine sont peu polaires par rapport à ceux issus des purines ou de la cytosine, qui comportent plus de fonctions amine et/ou carbonyles et 3) certains composés de la thymine sont très actifs, comme le 3TC, l'AZT, etc. Le couplage de la thymine avec le mésylate **30** par une réaction de substitution nucléophile a été tenté en présence d'une base dans le DMF (**Figure 2.32** et **Tableau 2.5**).

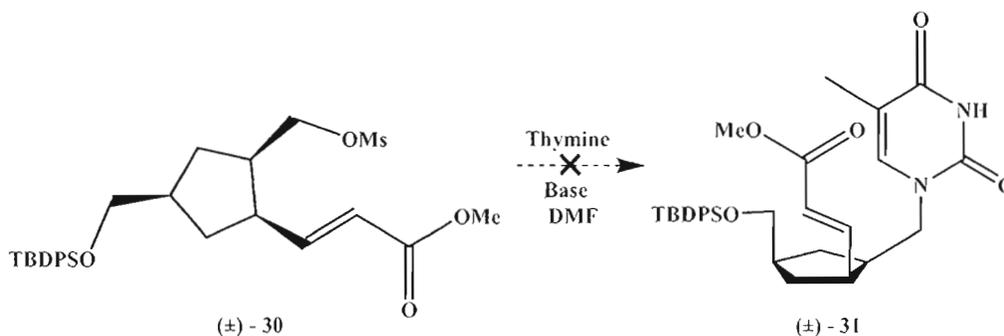


Figure 2.32 Tentative de couplage de la thymine par une réaction de substitution nucléophile avec le mésylate **30**.

Dans un premier temps, le couplage de la thymine a été tenté en utilisant du K_2CO_3 comme base. Cette base est connue de la littérature pour faciliter ce genre de réaction.⁶⁵ Cependant, le substrat **30** est demeuré intouché, même après chauffage (essais 1 et 2). Le fait de n'observer aucune réactivité pouvait être dû au fait que la base, K_2CO_3 , était peu soluble dans les conditions utilisées. Afin de régler le problème de solubilité, une autre base a été utilisée, soit le DBU. De plus cette base est légèrement plus forte que K_2CO_3 . Après plusieurs heures d'agitation à la température de la pièce, aucun produit n'a été obtenu (essai 3). La réaction a donc été chauffée à $60^\circ C$ durant 6 h et cette fois, des produits nouveaux se sont formés (essai 4). Malheureusement, le produit attendu ne s'est pas formé et la grande majorité des produits obtenus étaient des produits de dégradation. Cependant, de ces produits, le composé cyclopropanylé **32** a été isolé avec un rendement de 14 % (**Figure 2.33**). À la vue des résultats obtenus, il paraissait important de ne pas trop chauffer le milieu réactionnel afin de ne pas obtenir des composés de dégradation. On a donc opté pour des réactions sans chauffage avec une base plus forte, soit le KHMDS, qui est aussi soluble dans les conditions de réaction. Lorsque le mélange a été agité 3 h à $0^\circ C$, aucune réaction n'a pris place (essai 5). Par la suite, après agitation à la température de la pièce pendant 24 heures, aucun signe de réaction n'a été observé par CCM. (Essai 6)

Tableau 2.5 Tentative de couplage de la thymine par une réaction de substitution nucléophile avec le mésylate **30**.

| Essai | Base | Température | Temps | Rendement (%) |
|-------|--------------------------------|-------------|---------|-----------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ | T.P. | 3 jours | Pas de réaction |
| 2 | " | 80 °C | 3 h | " |
| 3 | DBU | T.P. | 4 jours | " |
| 4 | " | 60 °C | 6 h | Dégradation |
| 5 | KHMDS | 0 °C | 3 h | Pas de réaction |
| 6 | " | T.P. | 24 h | " |

Note : Les essais de couplage ont été conduits avec de la thymine (4 éq.) et la base mentionnée (4 éq.) dans le DMF.

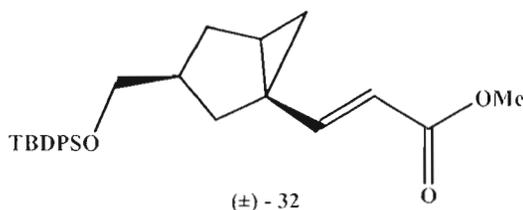


Figure 2.33 Produit secondaire isolé lors de tentatives de couplage entre la thymine et le mésylate **30** en conditions basiques.

Quant au composé **32**, sa formation peut être expliquée comme suit : la base viendrait déprotoner en alpha de l'alcène (formant un ion diénolate) et la charge négative formée viendrait à son tour déplacer, de façon intramoléculaire, le mésylate. Afin de confirmer ce mécanisme, une réaction a été effectuée en soumettant le composé **30** en conditions basiques seulement et le composé **32** a effectivement été obtenu avec 14% de rendement (**Figure 2.34**).

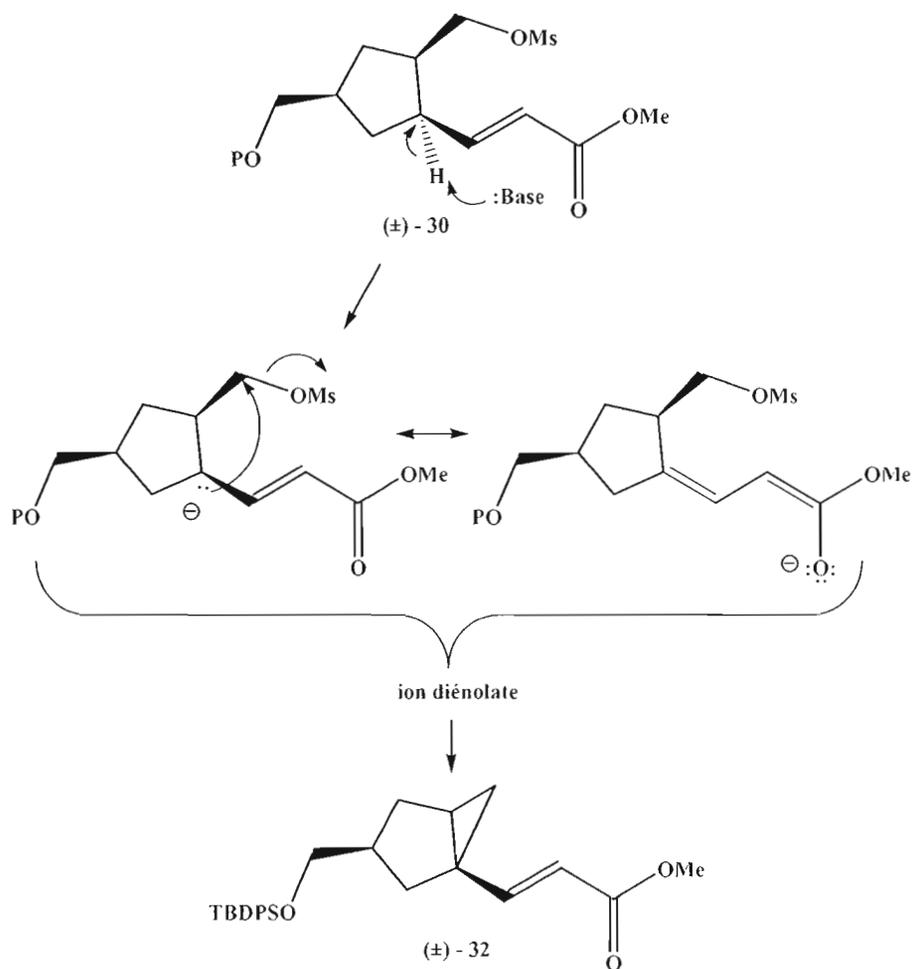


Figure 2.34 Formation du composé cyclopropanylé 32.

Les problèmes de l'insertion de la base azotée pourraient être dus à deux facteurs : la faible nucléophilie de la thymine et l'encombrement stérique important de la molécule en raison de la présence du groupement CH_2OTBDPS ainsi qu'à l'alcène qui sont du même côté du cycle par rapport au groupe sortant méthanesulfonate. Afin de rendre plus nucléophile (et plus soluble) la thymine, celle-ci a été silylée. La préparation de la thymine persilylée 33 a été effectuée avec le chlorotriméthylsilane (TMSCl) dans l'hexaméthylsilazane, selon une procédure développée par Garner.^{66,67} (Figure 2.35) Le rendement obtenu pour cette réaction est pratiquement

quantitatif, quoique le produit **33** ne puisse pas être purifié. Il doit être conservé sous azote, en solution, pour éviter qu'il ne soit hydrolysé par une trace d'humidité.

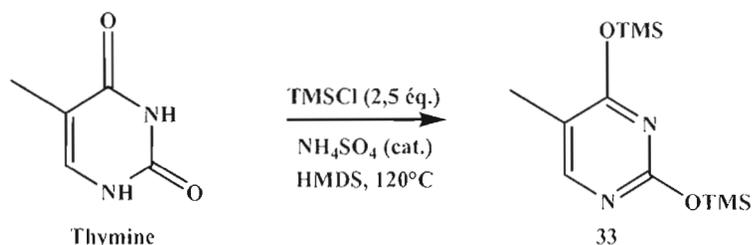


Figure 2.35 Silylation de la thymine.

Par la suite, la réaction de couplage de cette base silylée a été tentée dans le DMF à la température de la pièce durant 18 h et aussi en chauffant à 60°C durant 8 h. (**Figure 2.36**) Cette réaction n'a pas fonctionné et les seuls produits obtenus étaient le substrat de départ ainsi que des composés de dégradation. Comme il a été mentionné plus haut, le manque de réactivité du mésylate **30**, qui semble se confirmer, pourrait être dû à l'encombrement stérique important de la molécule autour du groupe méthanesulfonate.

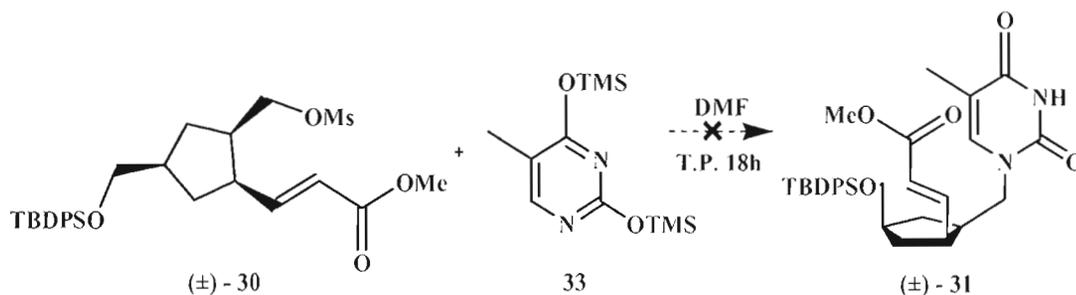


Figure 2.36 Tentative de couplage de la thymine persilylée.

2.5 Conclusion partielle et travaux futurs

La cycloaddition de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'acrylate de méthyle a donné le composé bicyclique *endo* **1** avec un rendement optimisé de 72% tel que reporté dans la littérature. La γ -lactone **3** a été ensuite formée par une réaction d'ozonolyse suivie par une réduction avec un rendement optimisé de 70%. Le groupement hydroxyle de la lactone a été ensuite protégé.

Plusieurs méthodes pour l'ouverture de la lactone ont été explorées telles que l'activation de la lactone avec des électrophiles suivie de l'ouverture avec des nucléophiles, pour obtenir des composés halogénés, sans succès. L'ouverture directe avec divers nucléophiles (hydroxyde, alcoolate, amine amidure, hydrure) a été tentée et quelques succès ont été observés. Par exemple, un hydroxyamide a été obtenu dans les conditions de Weinreb avec un très bon rendement. Par contre, l'activation de l'alcool sous forme de méthanesulfonate s'est avérée impossible en raison de la formation à rebours de la lactone. Finalement, l'ouverture de la lactone a été effectuée par la réduction de la lactone en lactol suivie de l'ouverture du lactol par une réaction d'oléfination de Wittig pour donner l'hydroxyester α,β -insaturé **29** avec un bon rendement combiné. La fonction hydroxyle a été ensuite activée sous forme de méthanesulfonate **30** avec un très bon rendement.

Le couplage du méthanesulfonate a été tenté avec la thymine, utilisée telle quelle ainsi que sous forme silylée (pour la rendre plus nucléophile), n'a pas donné le produit de substitution nucléophile escompté. Le seul produit qui a été isolé lors des tentatives du couplage est le produit secondaire cyclopropanylé **32**.

À court terme, il serait intéressant d'essayer les conditions de Mitsunobu⁶⁸ pour faire l'activation de l'alcool au lieu du mésylate afin d'effectuer le couplage de la thymine. Il serait important de trouver une façon de diminuer l'encombrement stérique afin de

pouvoir faire l'insertion de la base azotée. Pour ce faire, on pourrait utiliser un réactif de Wittig moins encombrant tel qu'un nitrile ou bien épimériser la position 2'. À long terme, il faudrait essayer de faire l'ajout d'autres bases nucléiques, d'effectuer des modifications de groupements fonctionnels sur le sucre et de rendre ces synthèses énantiosélectives.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE D'INHIBITEURS BIFONCTIONNELS DE L'APRT VIA UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

La deuxième partie de ce mémoire porte sur la synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'enzyme amidophosphoribosyltransférase (APRT) afin de diminuer la compétition entre les nucléosides puriques naturels et les analogues de nucléosides utilisés en chimiothérapie.

3.1 Plan de synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT

La synthèse proposée des inhibiteurs bifonctionnels de structure générale **40** pourrait commencer de façon similaire à celle des homonucléosides présentés au chapitre II, soit par une réaction Diels-Alder mais cette fois, entre le 3-méthoxyfurane **34** et un diénophile activé de type vinylphosphonate **35**.⁶⁹ (**Figure 3.1**) La régiosélectivité de la réaction, prédite par la théorie des orbitales moléculaires frontières, donnerait le produit de type « para » comme majoritaire, ceci en supposant que le groupe X, plus électroattracteur que le phosphonate, assurerait le contrôle. Le stéréoisomère exo-phosphonate (endo-X) **37** devrait être favorisé par rapport au produit **36**, par la cinétique de la réaction. De plus, le stéréoisomère *exo* **37** est également favorisé par la thermodynamique parce que le groupe phosphonate est aussi plus encombrant, de par sa géométrie tétraédrique. L'ozonolyse-réduction suivie de la protection de l'alcool et la réduction du groupement ester fournirait ensuite l'hydroxyester **38**, et l'activation de l'alcool permettrait le couplage de la glutamine, élément de reconnaissance important de l'enzyme. Après réduction de l'ester, l'hydroxyamide **39** (n=1) devrait être isolé. De plus, l'alcool **38** pourrait être homologué avec des chaînes de longueurs variables, pour obtenir des composés avec un espacement (n)

entre les parties « phosphoribosyle » et glutamine qui pourraient être optimisées. La déprotection des groupements BOC et phosphonate mènerait à des inhibiteurs bifonctionnels **40**. On pourrait varier la structure des inhibiteurs par le choix du groupe X, en début de synthèse, mais aussi par des modifications de celui-ci en fin de synthèse. L'originalité du projet tient au fait qu'aucun inhibiteur bifonctionnel de l'APRT n'a été mis au point dans le passé.

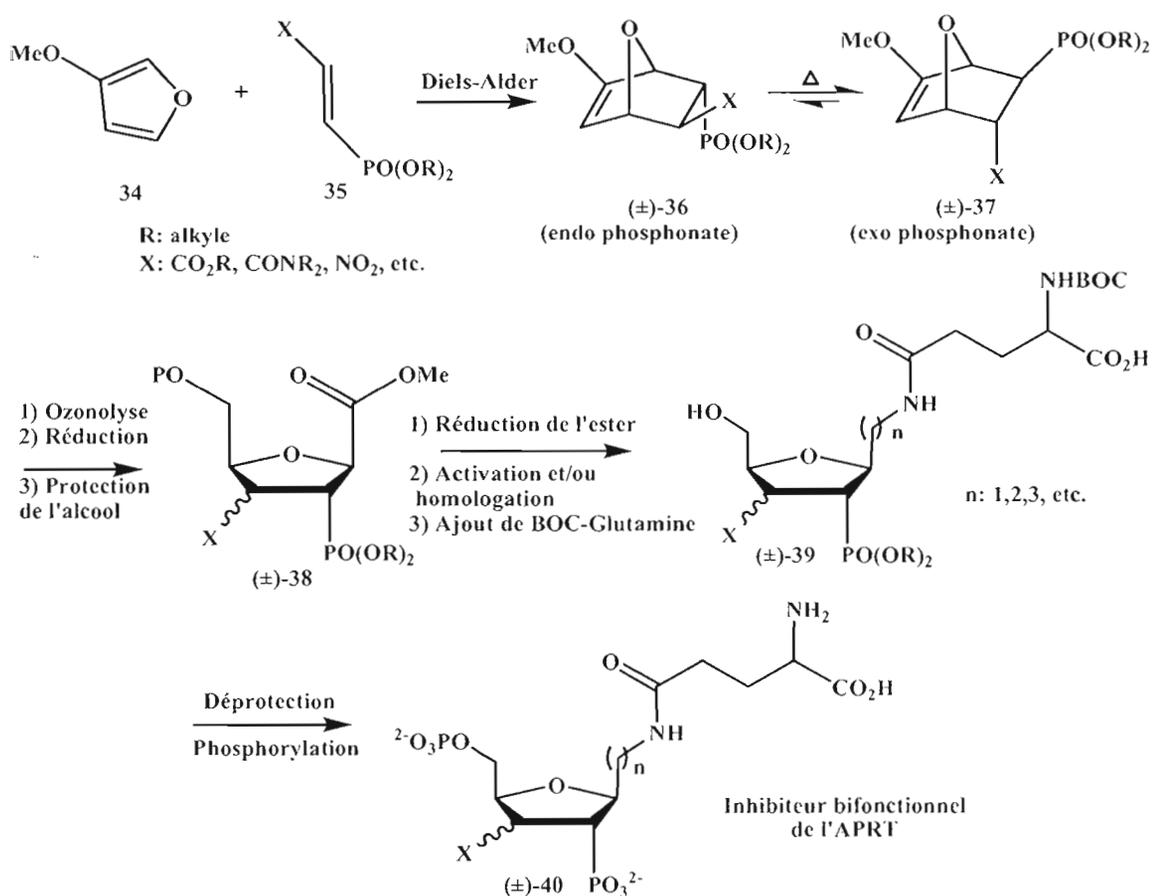


Figure 3.1 Plan de synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT.

3.2 Modélisation d'inhibiteurs bifonctionnels

Le premier objectif de ce projet était de faire une étude des sites actifs de l'APRT et de modéliser des inhibiteurs bifonctionnels potentiels pour cet enzyme afin de mieux connaître les meilleures caractéristiques structurales des inhibiteurs et permettre une meilleure affinité entre les inhibiteurs qu'on synthétisera et l'enzyme. Dans un premier temps, les interactions qui existent entre l'enzyme et les substrats naturels, soit la glutamine et le PRPP, ont été étudiées. Dans un deuxième temps, des inhibiteurs bifonctionnels possédant des chaînes carbonées (méthyléniques) entre les deux sites actifs ont été modélisés. La longueur de cette chaîne carbonée a été optimisée par modélisation pour trouver la valeur idéale permettant de conserver les interactions liantes du PRPP ainsi que de la glutamine dans leurs sites de reconnaissance respectifs dans l'enzyme. Ceci dans le but d'obtenir le plus d'interactions favorables entre l'inhibiteur et l'enzyme et de profiter d'un effet additif de ces interactions. Les interactions de cet inhibiteur seront donc étudiées et comparées aux interactions de la glutamine et du PRPP avec l'enzyme. Finalement, l'environnement de la chaîne carbonée a été étudié afin de concevoir des chaînes possédant des groupes fonctionnels qui pourraient faire des interactions avec l'enzyme et ainsi améliorer l'affinité de l'enzyme avec les inhibiteurs bifonctionnels. Tout le travail de modélisation a été effectué avec le logiciel MOE (Molecular Operating Environment).⁷⁰

Premièrement, les interactions de la glutamine et du PRPP avec l'enzyme⁷¹ ont été étudiées. (**Figure 3.2**)

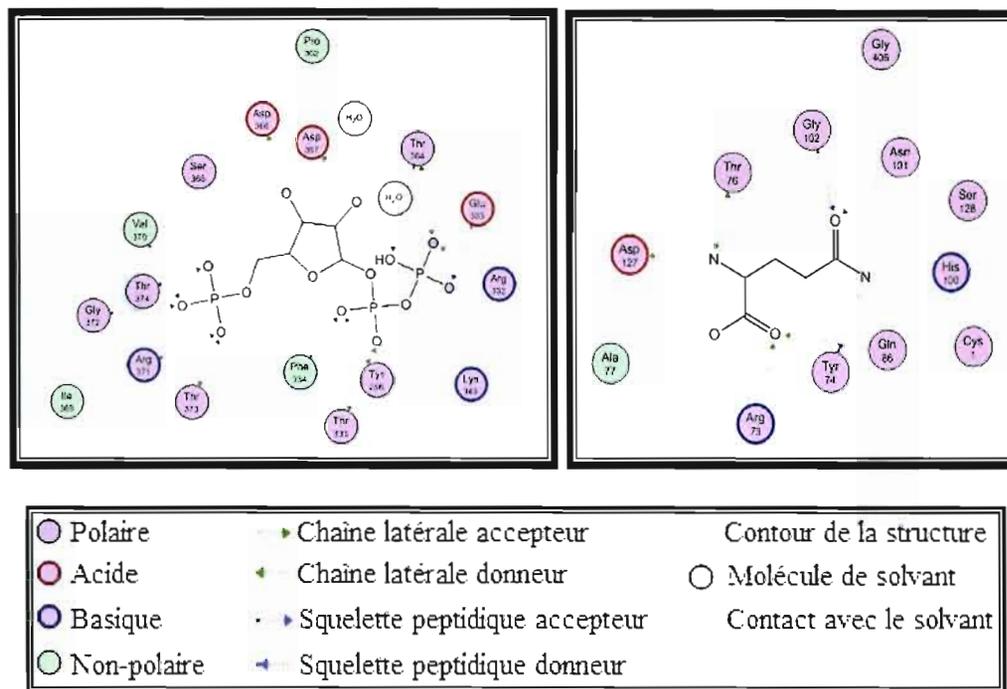


Figure 3.2 Interactions de la glutamine et du PRPP avec l'enzyme.

Les interactions les plus importantes entre l'enzyme et les substrats naturels sont les liaisons hydrogènes ou ponts H (force de liaison : entre 13 et 91% d'une liaison hydrogène idéale). Les autres interactions telles que les interactions hydrophobes (π -stacking) sont moins importantes étant donné que ce sont des liaisons moins fortes (force de liaison : plus petit que 1% d'une liaison hydrogène idéale). Donc, en considérant les données obtenues, les interactions qui seront étudiées sont les liaisons hydrogènes.

La glutamine fait 8 liaisons hydrogènes avec 7 acides aminés de l'APRT. La liaison la plus forte se fait entre l'amine du ligand et un oxygène de la fonction carboxylate de la chaîne latérale de l'acide aspartique ASP 127 de l'APRT (force de liaison de 91%). Le PRPP pour sa part fait 24 liaisons hydrogènes avec 15 acides aminés de l'APRT. La liaison la plus forte se fait entre un des oxygènes du phosphate du ligand

et l'azote de la fonction amine de la valine VAI 370 de l'APRT (force de liaison de 88%).

Afin d'avoir le plus d'interactions possibles entre les inhibiteurs bifonctionnels qu'on veut synthétiser (**40**, **figure 3.1**) et l'enzyme, il est important que ces inhibiteurs possèdent un groupe semblable à la glutamine et un autre groupe semblable au PRPP, reliés entre eux par une chaîne de carbone. Étant donné que ce genre d'inhibiteurs bifonctionnels n'existe pas encore, il a été nécessaire de les modéliser. Pour ce faire, on a utilisé les ligands naturels, soit la glutamine et le PRPP.

Dans un premier temps, la distance qui existe entre la glutamine et le PRPP a été évaluée afin de pouvoir par la suite modéliser la chaîne de carbone qui reliera les deux ligands. (**Figure 3.3**)

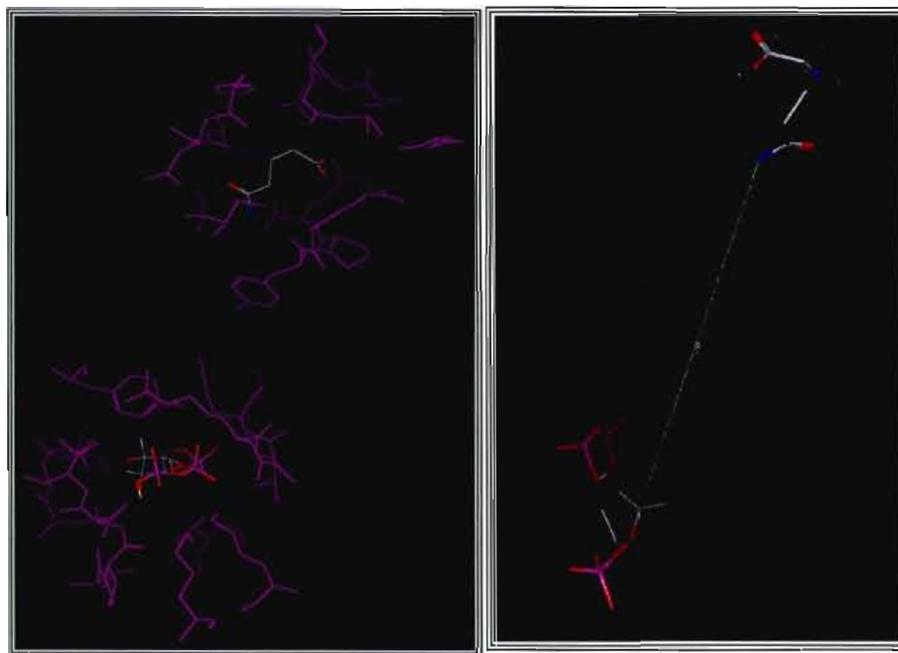


Figure 3.3 Évaluation de la distance entre la glutamine et le PRPP. À gauche : la glutamine et le PRPP dans leurs sites actifs et à droite : la distance entre les deux. (Légende : en rouge : oxygène, en bleu : azote et en gris : carbone)

Afin d'obtenir les inhibiteurs bifonctionnels voulus, la distance entre l'azote de l'amide de chaîne latérale de la glutamine et le carbone du PRPP a été calculée et la valeur obtenue a été de 16 Å. Ceci est conforme avec les données publiées par Zalkin et al.^{42,71} Normalement, la distance entre deux carbones hybridés sp^3 est de 1,5 Å. D'après ce résultat, la chaîne de carbone reliant les deux ligands, si elle était droite, devrait posséder environ 11 carbones. Étant donné qu'une chaîne de carbone n'est jamais droite mais plutôt en zigzag, il est important d'étudier différentes longueurs de chaîne afin de déterminer la meilleure et la plus réaliste. La méthodologie qui a été utilisée pour cette étude est la suivante : dans un premier temps, une chaîne de carbones est créée entre l'analogue de PRPP et la glutamine, qui sont fixés dans leur sites actifs respectifs à l'intérieur de l'enzyme APRT. Dans un deuxième temps, le logiciel va déterminer les angles et les longueurs de liaisons les plus représentatifs de la réalité, pour la chaîne créée. Dans un troisième temps, toutes les valeurs des angles et de longueurs de liaisons des chaînes créées sont comparées avec les valeurs idéales afin de déterminer la chaîne qui représente le mieux la réalité. Finalement, une vérification est effectuée afin de voir s'il existe des croisements entre les chaînes créées et les acides aminés de l'enzyme APRT. Afin de déterminer la longueur de la chaîne optimale, 5 modèles ont été construits et comparés entre eux pour pouvoir déterminer la plus réaliste. (**Figure 3.4, tableau 3.1**)

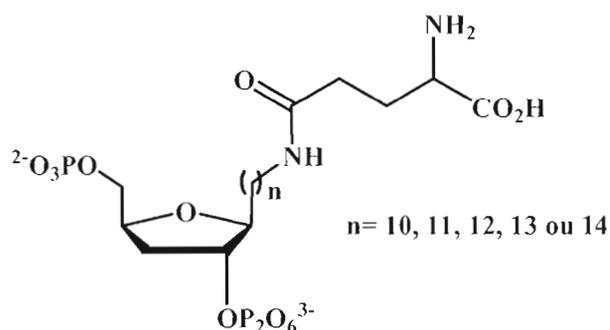


Figure 3.4 Représentation générale d'analogues bifonctionnels à longueur de chaîne carbonée variée.

Tableau 3.1 Comparaison des valeurs de longueurs de liaison et d'angles des cinq modèles à longueur de chaîne carbonée variée.

| Nombres de carbones | Longueur de la liaison C-C | Angle | Résidu croisé |
|---------------------|----------------------------|-------|---------------|
| 10 carbones | 1,70 Å | 124° | ----- |
| 11 carbones | 1,63 Å | 119° | ----- |
| 12 carbones | 1,54 Å | 113° | ----- |
| 13 carbones | 1,53 Å | 112° | TYR 258 |
| 14 carbones | 1,53 Å | 112° | TYR 258 |

Il est possible de déterminer une chaîne réaliste en comparant les valeurs avec les valeurs idéales pour des carbones hybridés sp^3 : angles de 109° et longueur de liaison de 1,5 Angstrom. En regardant les résultats obtenus, il est possible d'éliminer déjà les chaînes de 13 et 14 carbones étant donné que celles-ci croiseraient le résidu tyrosine TYR 258 de l'enzyme. Pour les chaînes de 10 et de 11 carbones, les angles sont beaucoup trop grands et cela crée de la distorsion dans la chaîne. Par contre, la chaîne à 12 carbones se rapproche plus de la valeur normale d'angles et de longueurs de liaison, sans faire apparaître d'interactions défavorables. En considérant les résultats obtenus, la chaîne optimale composée de CH_2 est la chaîne possédant 12 carbones.

L'inhibiteur qui sera synthétisé doit posséder non pas le PRPP en tant que tel mais un analogue de celui-ci pour des raisons de synthèse. Dans le PRPP, il y a un groupement pyrophosphate en position 1', mais à cette position le phosphate est instable. C'est pourquoi l'inhibiteur qui sera synthétisé portera le groupe phosphaté en position 2', ce qui devrait donner des molécules plus stables. (**Figure 3.5**) Afin d'introduire le moins de différence sur la structure pour éviter d'augmenter les

facteurs d'erreurs du logiciel, la position 2' de l'analogue du PRPP portera un pyrophosphate **41** plutôt qu'un phosphonate tel qu'indiqué sur la structure **40**. (**Figure 3.1**) Dans ce cas, la priorité porte surtout sur la modélisation de la chaîne carbonée. À cause du changement de position, il y aura donc la perte de la fonction alcool en position 2' du PRPP. Pour des raisons de réactivité lors de la cycloaddition de Diels-Alder, l'alcool de position 3' sera aussi omis. Ce choix pourra être remis en question en fonction des tests d'inhibition obtenus.

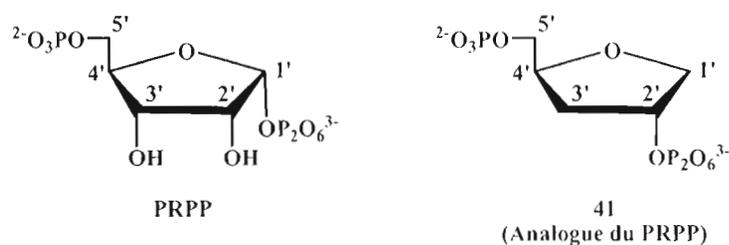


Figure 3.5 Structures du PRPP et de l'analogue **41**.

En raison de ce changement de position du groupe pyrophosphate (de 1' à 2') ainsi que de la présence de la chaîne reliant la glutamine et l'analogue du PRPP, les interactions entre l'enzyme APRT et l'inhibiteur **42** seront probablement différentes de celles entre l'enzyme et ses ligands naturels, soit le PRPP et la glutamine. L'étude de l'inhibiteur **42** permet de confirmer des changements dans les interactions avec l'enzyme. (**Figure 3.6**)

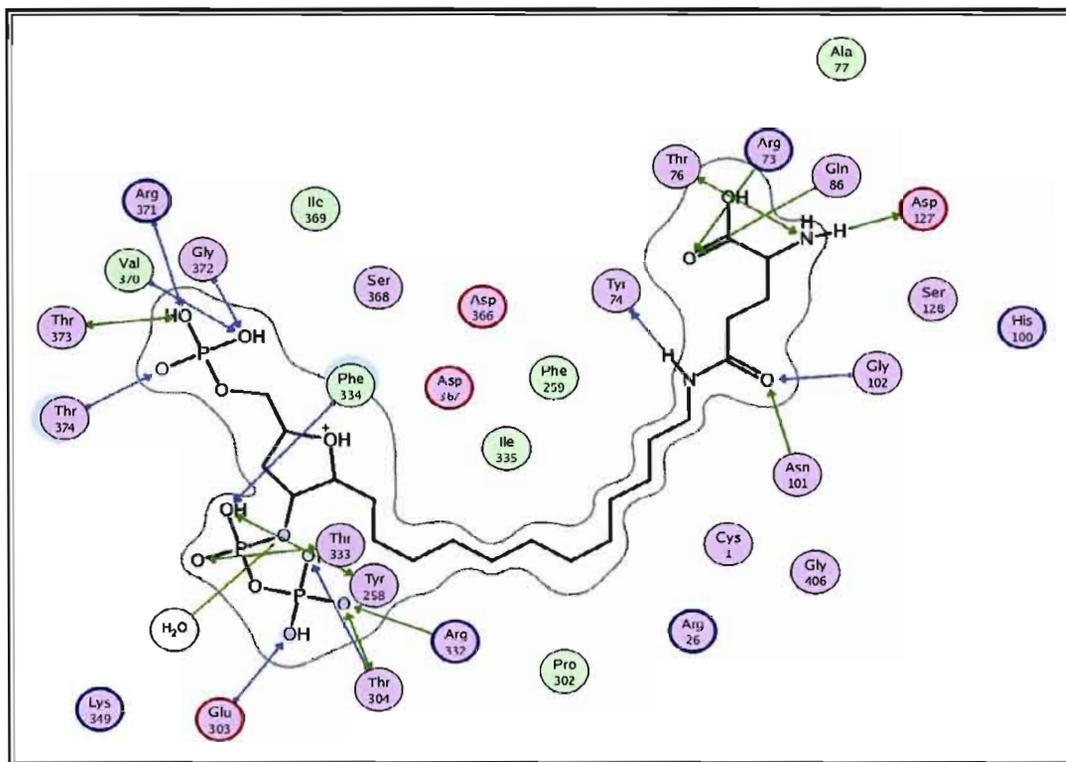


Figure 3.6 Interactions entre l'inhibiteur 42 et l'enzyme APRT.

En comparant avec les interactions du PRPP et de la glutamine vues précédemment, il est possible de voir plusieurs changements dans les interactions. La glutamine et le PRPP font avec l'APRT 32 interactions importantes. L'inhibiteur, pour sa part, fait 26 interactions avec l'APRT. L'inhibiteur a donc «perdu» 6 interactions en raison des différents changements effectués dans la structure de l'analogue du PRPP, ces interactions perdues étant toutes des interactions entre le PRPP et l'enzyme.

Étant donné que l'inhibiteur possède moins d'interactions que les ligands naturels avec l'APRT, il se pourrait qu'il soit moins bien reconnu par l'enzyme. Afin d'avoir une bonne inhibition de l'enzyme, il est important que l'inhibiteur possède une très bonne affinité avec l'APRT et préférablement posséder une meilleure affinité que les ligands naturels avec lesquels il entre en compétition. C'est pour cette raison qu'une

étude a été effectuée sur l'augmentation de l'affinité de l'inhibiteur par l'ajout de groupements fonctionnels sur la chaîne carbonée.

Dans un premier temps l'environnement de la chaîne carbonée a été étudié. La pochette enzymatique possède 52 acides aminés. (**Figure 3.7**)

| | | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| CYS 1 | GLY 2 | HIS 25 | ARG 26 | GLY 27 | HIS 71 |
| VAL 72 | ARG 73 | TYR 74 | PRO 75 | THR 76 | ALA 77 |
| GLU 84 | GLN 86 | HIS 100 | ASN 101 | GLY 102 | ASN 103 |
| LEU 104 | SER 126 | ASP 127 | SER 128 | ARG 188 | PHE 254 |
| TYR 258 | PHE 259 | ILE 301 | PRO 302 | GLU303 | PHE 304 |
| SER 306 | LYS 326 | GLY 331 | ARG 332 | THR 333 | PHE 334 |
| ILE 335 | GLN 339 | LYS 349 | ASP 366 | ASP 367 | SER 368 |
| ILE 369 | VAL 370 | ARG 371 | GLY 372 | THR 373 | THR 374 |
| | SER 375 | GLY 406 | ILE 407 | ASP 408 | |

Figure 3.7 Acides aminés de la pochette enzymatique.

Des 52 acides aminés de la pochette enzymatique, seulement 14 entourent la chaîne soit : ASN 101, GLY 2, CYS 1, GLY 406, TYR 74, ARG 26, ILE 335, PHE 254, PHE 259, PHE 334, ARG 332, TYR 258, SER 368 et ASP 367. (**Figure 3.8**)

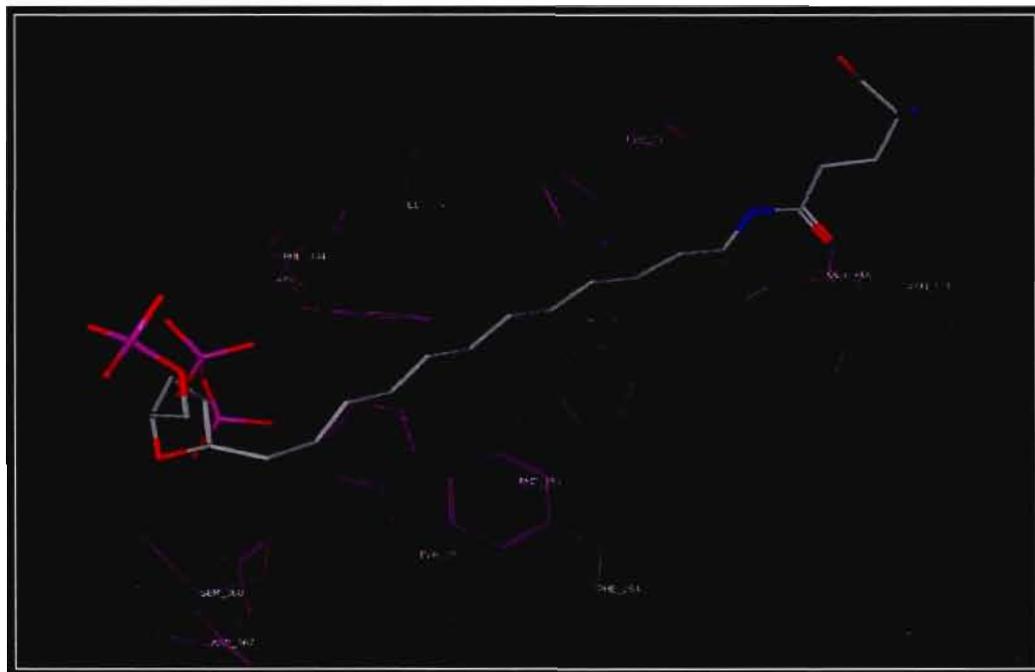


Figure 3.8 Acides aminés entourant la chaîne carbonée de l'inhibiteur bifonctionnel **42**.

En regardant l'environnement de cet inhibiteur, il est possible de remarquer des régions polaires (les liaisons hydrogènes), des régions hydrophobes ainsi que des régions semi-polaires. (**Figure 3.9**)

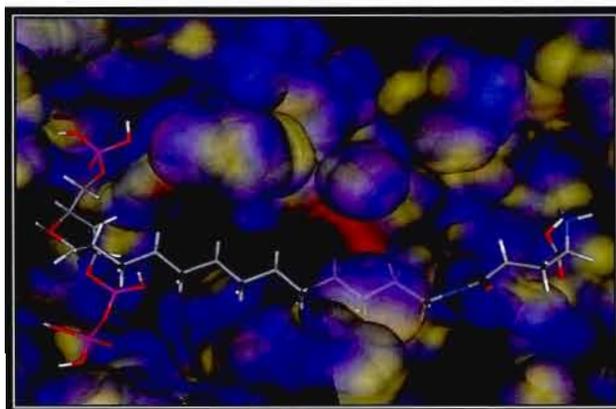


Figure 3.9 Régions hydrophobes (en bleu), polaires (liens H, en jaune) et semi-polaires (en rouge) entourant l'inhibiteur bifonctionnel **42**.

Il y a beaucoup plus de résidus polaires dans les régions de liaison de la glutamine et du PRPP et beaucoup plus de résidus hydrophobes près de la chaîne carbonée. Les régions hydrophobes sont dues à 5 acides aminés possédant des phényles soit : TYR 74, PHE 254, TYR 258, PHE 259, PHE 334. Cette région hydrophobe autour de la chaîne sert normalement pour le canal dans lequel NH_3 passe du domaine de la glutamine à celui du PRPP. Les régions hydrophobes se retrouvent surtout centrées sur le milieu de la chaîne carbonée tandis que les régions polaires sont plus près des extrémités de la chaîne. (**Figure 3.10**)

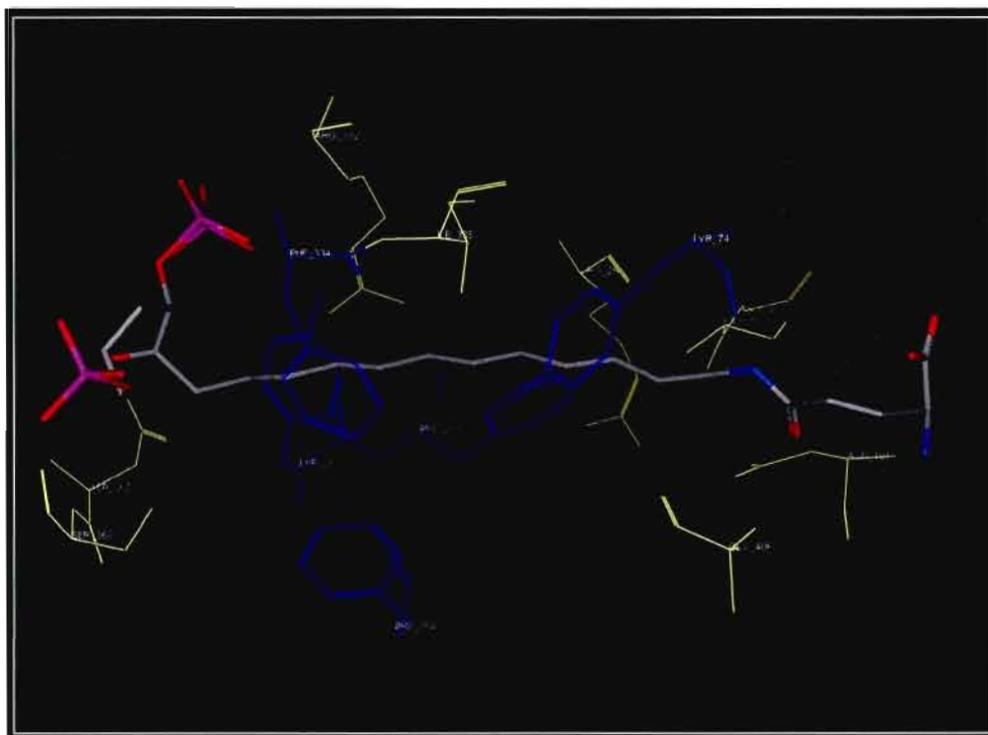
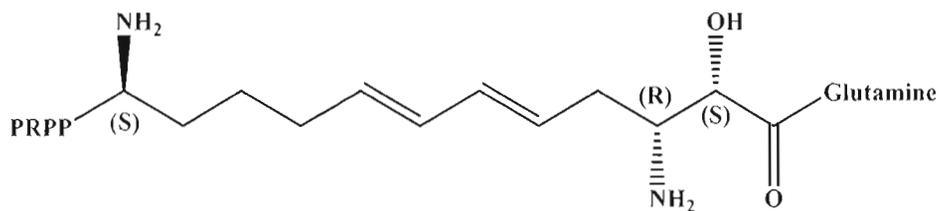


Figure 3.10 Acides aminés formant les régions hydrophobes (en bleu) et polaires (en jaune) autour de l'inhibiteur bifonctionnel 42.

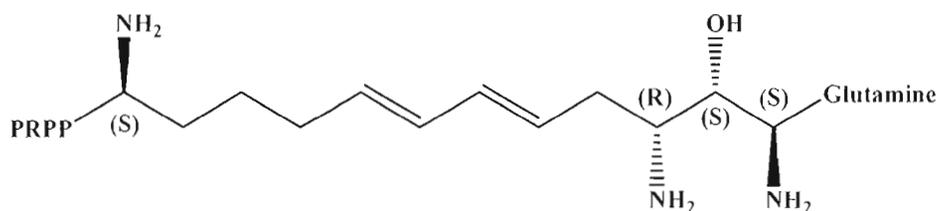
Ceci est une très bonne indication pour l'insertion de groupements fonctionnels sur la chaîne. Les 5 acides aminés qui forment la région hydrophobe pourraient faire des interactions non polaires comme du π -stacking si la chaîne de carbones possédait des

insaturations comme des doubles ou des triples liaisons ou encore des phényles à même la chaîne ou sur celle-ci. Ces interactions hydrophobes (non polaires) pourraient améliorer l'affinité du ligand avec l'enzyme. Il y aura seulement l'insertion de doubles liaisons sur la chaîne carbonée car les triples liaisons amènent trop de rigidité à la structure et les phényles causent des interactions stériques. Il n'y a pas seulement les interactions hydrophobes qui augmenteraient l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme mais aussi les liaisons polaires. À cause d'une contrainte de temps, les groupements fonctionnels permettant une meilleure affinité entre l'inhibiteur et l'enzyme qui ont été étudiés sont le carbonyle, sous forme de cétone, l'amine et l'alcool. La méthodologie de cette étude est la suivante : dans un premier temps, il faut insérer une seule insaturation ou un seul groupement fonctionnel à chacun des carbones de la chaîne carbonée. Dans un deuxième temps, chacun de ces ajouts est analysé afin de déterminer s'il existe des interactions entre ce groupement et l'enzyme. Troisièmement, les forces de liaisons de tous les groupements sont comparées entre elles pour déterminer les meilleurs emplacements des insaturations ainsi que des groupements fonctionnels sur la chaîne carbonée. Donc, il est possible en faisant une étude exhaustive de tous les carbones de la chaîne avec les interactions possibles avec l'enzyme, de modéliser des inhibiteurs bifonctionnels potentiels qui possèderaient des interactions qui favoriseraient leur affinité avec l'enzyme. (**Figure 3.11**)

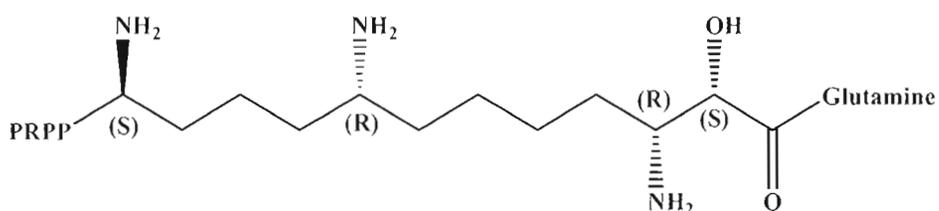
Inhibiteur bifonctionnel 43



Inhibiteur bifonctionnel 44



Inhibiteur bifonctionnel 45



Inhibiteur bifonctionnel 46

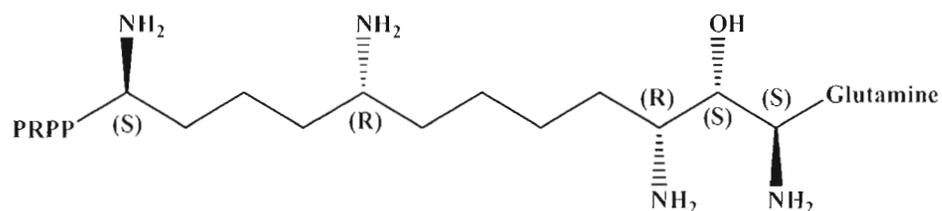


Figure 3.11 Inhibiteurs bifonctionnels potentiels possédant les meilleures interactions.

En résumé, la modélisation moléculaire a permis de prédire l'environnement de l'inhibiteur bifonctionnel lorsque complexé au sein de l'enzyme et d'estimer le nombre de carbones que doit posséder la chaîne carbonée méthylénique reliant le PRPP analogue et la glutamine, soit de 12 carbones. Il a été possible aussi de

modéliser quatre inhibiteurs bifonctionnels possédant une chaîne carbonée elle-même fonctionnalisée afin d'augmenter les interactions avec l'enzyme.

Le premier objectif étant l'étude des sites actifs de l'APRT et la modélisation des inhibiteurs bifonctionnels potentiels pour cet enzyme ayant été effectuée, il est maintenant temps d'aborder le second objectif, c'est-à-dire la synthèse de ces inhibiteurs de l'APRT.

3.3 Synthèse d'un diénophile de type vinylphosphonate 47

Afin de faire la synthèse des inhibiteurs de l'APRT, on débutera en produisant des cycloadduits de Diels-Alder en utilisant le (2*E*)-3-(diisopropoxyphosphoryl)acrylate d'éthyle 47 ainsi que le 3-méthoxyfurane. Pour produire ce cycloadduit, on devra d'abord préparer le diène ainsi que le diénophile étant donné que ces substrats ne sont pas commercialisés.

Premièrement, la préparation du diénophile 47 a été effectuée, selon une modification de la procédure de Bessis,⁷² par la réaction entre le propiolate d'éthyle commercial et le phosphite de triisopropyle en présence de phénol. (Figure 3.12)

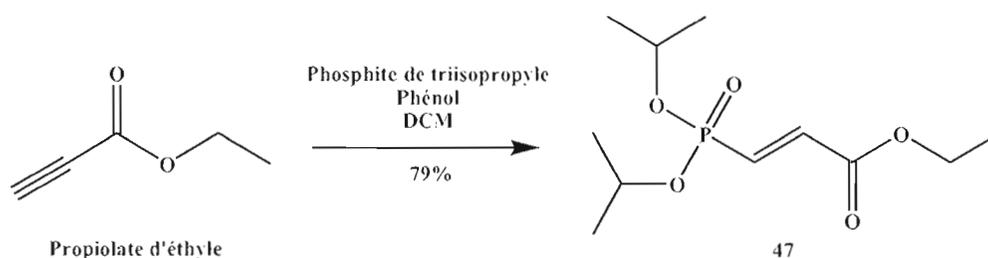


Figure 3.12 Synthèse du diénophile 47.

Cette réaction n'a pas été optimisée étant donné que le rendement obtenu à partir du protocole provenant de la littérature⁶³ était tout à fait acceptable.

3.4 Tentatives de synthèse du diène : 3-méthoxyfurane

Avec le diéophile **47** en main, il fallait ensuite préparer le diène nécessaire à la cycloaddition de Diels-Alder, soit le 3-méthoxyfurane **34**.

3.4.1 Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du 3-chloropropane-1,2-diol

La première méthode tentée pour préparer le 3-méthoxyfurane, tirée textuellement de la littérature,^{73,74,75} débutait avec le diol commercial **48**. (Figure 3.13)

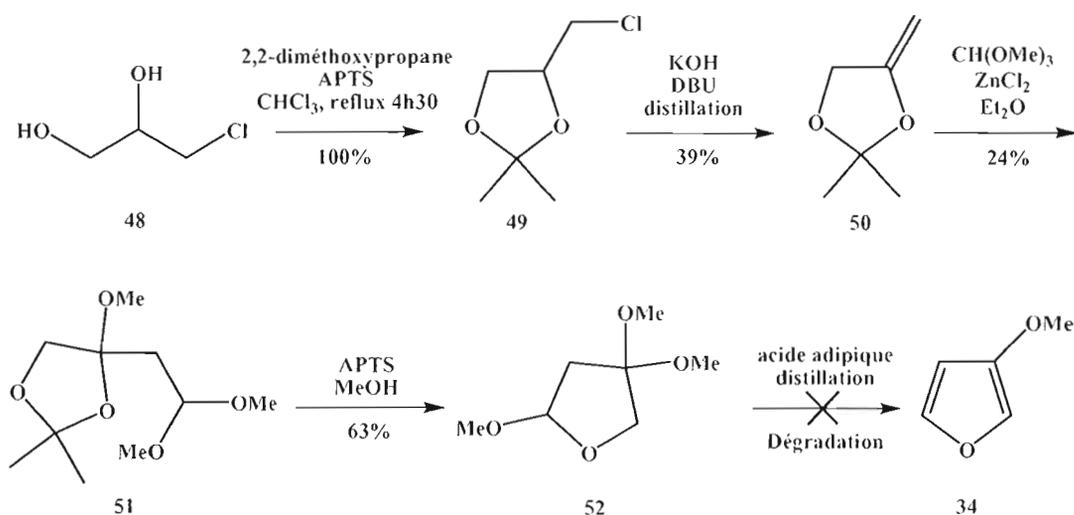


Figure 3.13 Première tentative de synthèse du méthoxyfurane **34** à partir du 3-chloropropane-1,2-diol.

Dans un premier temps, les fonctions alcool du produit de départ, soit le 3-chloropropane-1,2-diol **48**, ont été protégées sous forme d'acétone **49** avec un rendement quantitatif. Durant la réaction, le méthanol a été piégé par distillation. Pour la réaction

qui a suivi, le composé **49** a été utilisé sans purification étant donné qu'il était pur par spectroscopie RMN ^1H .

Dans un deuxième temps, une déshydrochloration du chlorure **49** a été effectuée à l'aide du DBU (catalytique) et de l'hydroxyde de potassium afin d'obtenir l'alcène **50** avec un rendement plutôt faible. Le rendement a été calculé à partir de l'alcène **50** distillé, pur selon le spectre de RMN ^1H .

Dans un troisième temps, l'homologation de l'éther d'énol **50** a été effectuée en formant premièrement l'acétal **51** par la réaction avec le triméthoxyméthane en présence de chlorure de zinc comme acide de Lewis, avec un faible rendement. L'intermédiaire **51** a ensuite été mis en présence d'acide *p*-toluènesulfonique dans du méthanol pour former le composé tétrahydrofurane **52** avec un rendement correct et approximatif car le produit étant volatil, des traces de solvant ont été tolérées. Pour les réactions qui suivront, le produit **52** a été utilisé sans purification étant donné qu'il était pur par spectroscopie RMN ^1H .

Finalement, la dernière réaction, durant laquelle devait se produire une double élimination avec la perte de deux molécules de méthanol, a été essayée mais le composé 3-méthoxyfurane **34** n'a pas été obtenu. Les auteurs rapportaient déjà un faible rendement (48%), mais pour notre part, nous n'avons pu tirer aucun produit de cette réaction.

Cette voie de synthèse du 3-méthoxyfurane n'a pas été approfondie étant donné que la méthode était plutôt longue et que certains rendements n'étaient pas très bons, et même nuls pour la dernière étape.

3.4.2 Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du but-2-yne-1,4-diol

La deuxième méthode utilisée pour préparer le 3-méthoxyfurane **34** débute avec le 3-bromofurane **56**. Étant donné que le 3-bromofurane est un produit commercial mais que son prix est prohibitif, le composé a été préparé au laboratoire à partir de but-2-yne-1,4-diol commercial **53**. (Figure 3.14)

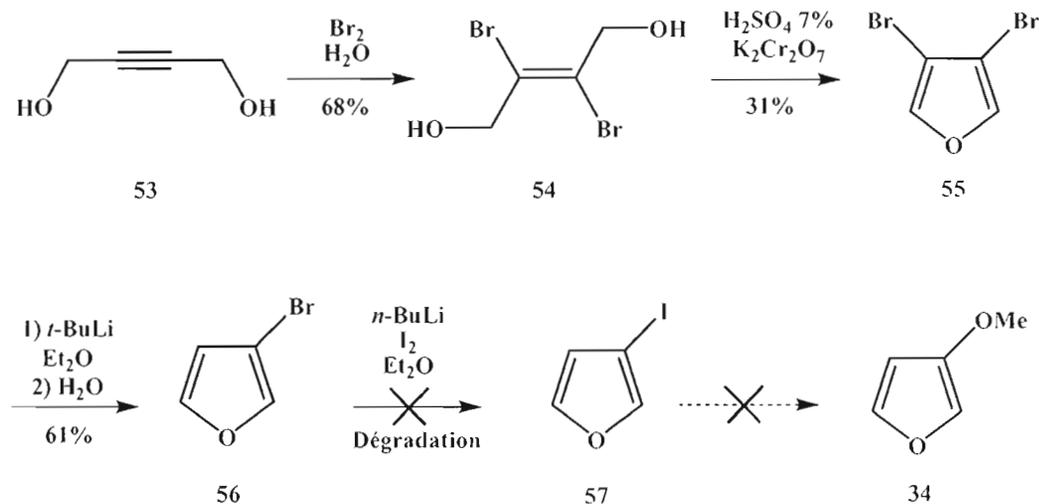


Figure 3.14 Deuxième tentative de synthèse du 3-méthoxyfurane **34** à partir du but-2-yne-1,4-diol.

Dans un premier temps, une réaction de bromation a été effectuée sur l'alcyne **53**, qui a donné exclusivement le produit d'addition *trans*, soit le diol **54** avec un bon rendement.⁷⁶ Cette réaction n'a pas été optimisée étant donné que le rendement obtenu était acceptable pour l'essai de la méthode. Par la suite, le dibromofurane **55** a été obtenu par une cyclisation oxydative suivie d'une déshydratation avec un rendement de 31%. Le rendement est calculé à partir du produit distillé brut étant donné que le spectre de RMN ^1H montre un produit pur.

La monolithiation du dibromofurane **55** a été effectuée avec l'ajout d'un seul équivalent de tert-butyllithium afin de former le 3-bromofurane **56** avec un rendement de 61%. Cette réaction utilise un organolithien afin de faire une réaction d'échange halogène-métal, ici Br-Li, sur le dibromofurane **55**. Le 3-bromo-4-lithiofurane est ensuite protoné par ajout d'eau.

Par la suite, une réaction d'échange d'halogène, pour passer du 3-bromofurane **56** au 3-iodofurane **57**, a été essayée mais le produit désiré n'a pas été obtenu. Cette réaction devait procéder aussi par un échange halogène-métal, pour donner le 3-lithiofurane comme intermédiaire, suivie d'une iodation de cet organométallique par de l'iode moléculaire. En principe, cette réaction aurait dû fonctionner selon la littérature⁷⁷ mais il semble que des détails expérimentaux soient manquants. La dernière réaction mettant en place le groupe méthoxy n'a donc pas pu être effectuée. Par ailleurs, il est connu que le 3-bromofurane n'est pas assez réactif pour subir la méthylation directement.^{76,78} Nous nous en sommes assurés aussi en appliquant les conditions de réaction de l'iodofurane avec le bromofurane, qui n'ont pas fourni le 3-méthoxyfurane comme on pouvait s'y attendre. Cette voie de synthèse du 3-méthoxyfurane **34** a donc été abandonnée.

3.4.3 Approche de synthèse du 3-méthoxyfurane à partir du furane

Nous avons imaginé une troisième méthode pour préparer le 3-méthoxyfurane qui débiterait avec le furane et l'anhydride maléique **58**. (**Figure 3.15**)

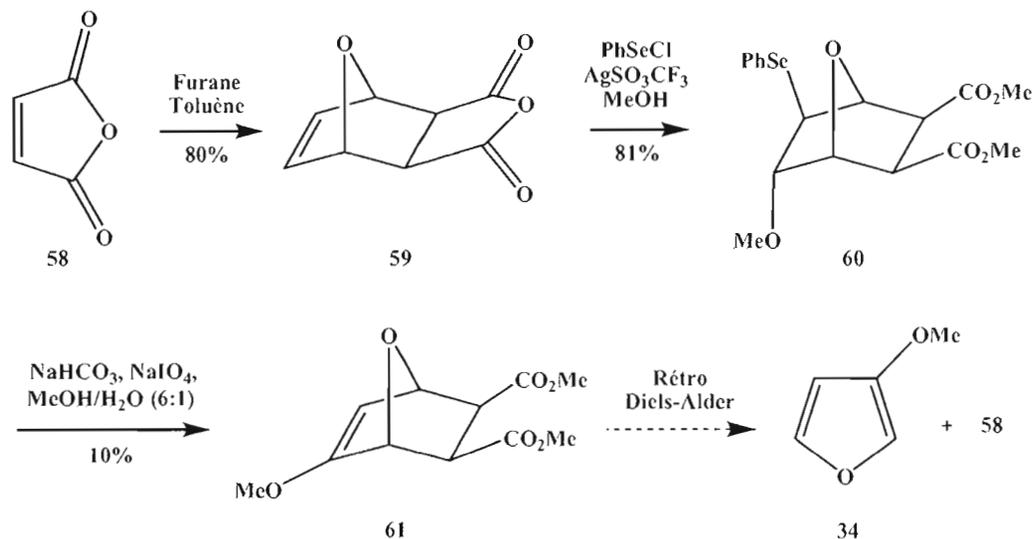
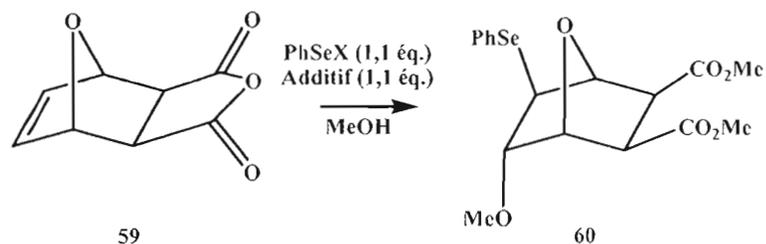


Figure 3.15 Troisième tentative de synthèse du 3-méthoxyfuran **34**, à partir du furane.

Dans un premier temps, une réaction de cycloaddition de Diels-Alder a été effectuée entre le furane et l'anhydride maléique **58**, en utilisant la procédure développée par Velonia,⁷⁹ pour donner le cycloadduit *exo* **59** avec un bon rendement.

Dans un deuxième temps, le dicarboxylate **60** a été synthétisé par une réaction d'addition du chlorure de phénylsélenyle en présence de trifluorométhanesulfonate d'argent dans le méthanol avec un bon rendement optimisé de 81%. (**Tableau 3.2**)

Tableau 3.2 Optimisation de la réaction d'addition menant au composé **60**.

| Essai | PhSeX | Additif | Temp\u00e9rature | Temps | Rendement (%) |
|-------|----------|---|------------------|---------|------------------------|
| 1 | PhSeSePh | (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | 85\u00b0C | 1h30 | D\u00e9gradation |
| 2 | PhSeCl | --- | T.P. | 5h30 | Compos\u00e9 65 |
| 3 | PhSeCl | Ag ₂ CO ₃ | T.P. | 2 jours | Compos\u00e9 65 |
| 4 | PhSeCl | AgOSO ₂ CF ₃ | T.P. | 2 jours | 85 |
| 5 | PhSeCl | AgOSO ₂ CF ₃ | 40\u00b0C | 5h30 | 81 |
| 6 | PhSeCl | AgOSO ₂ CF ₃ | 70\u00b0C | 5 h | 57 |

Premi\u00e8rement, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e selon des conditions trouv\u00e9es dans la litt\u00e9rature pour l'addition du ph\u00e9nyls\u00e9l\u00e9nyle.⁸⁰ (Essai 1) Malheureusement, les conditions de la litt\u00e9rature n'ont pas fonctionn\u00e9 avec notre compos\u00e9 et des produits de d\u00e9gradation ont \u00e9t\u00e9 obtenus. Les auteurs n'expliquent pas le r\u00f4le exact du compos\u00e9 (NH₄)₂S₂O₈ mais une hypoth\u00e8se possible est qu'il servirait \u00e0 activer le PhSeSePh par oxydation en s\u00e9l\u00e9noxyde afin de favoriser le bris de la liaison Se-Se. Lors de l'essai 2, le r\u00e9actif PhSeCl a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9. \u00c9tant donn\u00e9 le r\u00e9sultat obtenu lorsqu'il y avait du chauffage, la r\u00e9action suivante a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 la temp\u00e9rature de la pi\u00e8ce durant 5h30. Le produit d\u00e9sir\u00e9 **60** n'a pas \u00e9t\u00e9 obtenu, mais plut\u00f4t le compos\u00e9 **65** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9, issu de l'addition d'un ion chlorure, au lieu du m\u00e9thanol, \u00e0 l'ion s\u00e9l\u00e9nonium pr\u00e9sum\u00e9 **62**. (**Figure 3.16**)

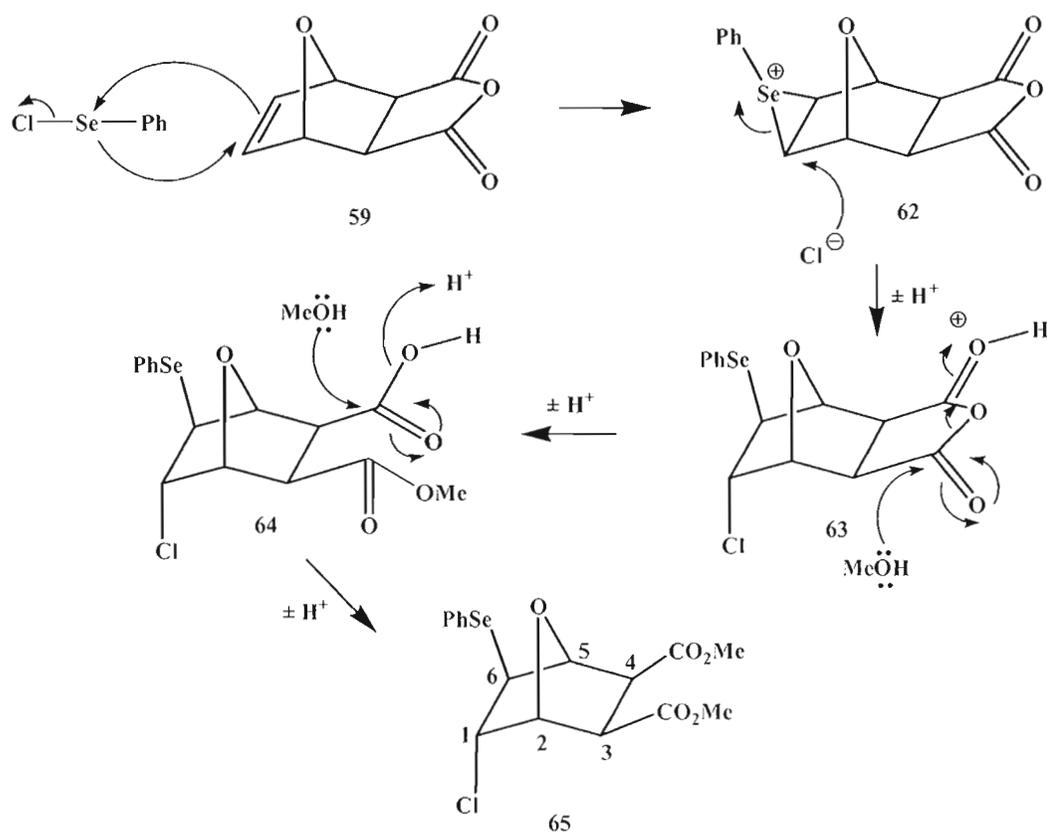


Figure 3.16 Mécanisme proposé pour la formation du composé **65**.

L'ion sélénium **62** se formerait sur la face supérieure étant donné que cette face possède moins d'encombrement stérique que la face inférieure. Par la suite, l'attaque de l'ion chlorure viendrait attaquer la face inférieure. Afin de vérifier que la stéréochimie de la molécule était bien celle prédite par le mécanisme à la **figure 3.16**, les constantes de couplage ont été comparées aux valeurs de la littérature.^{59,81,82} Il est connu que les protons des têtes de pont d'un bicyclo[2.2.1]alcane ne couplent pas avec les protons *endo* mais couplent avec les protons *exo*. Donc en théorie, le proton H_3 ne devrait coupler avec aucun proton et le H_2 devrait pour sa part coupler seulement avec le proton H_1 . C'est ce qu'on remarque dans la caractérisation du produit **65**, où H_3 est un singulet et H_2 un doublet. Donc, les deux groupements esters

ainsi que le groupement sélénure sont en position *exo* tandis que le chlore est en position *endo*. Afin de vérifier que le proton H₆ ($\delta = 3,16$ ppm) est bien celui près du sélénure et que le proton H₁ ($\delta = 3,83$ ppm) est près du chlore, leurs déplacements chimiques ont été comparés à ceux de la littérature. La chimie du sélénium est une chimie peu connue, donc il y a peu de données relatives à ce type de composé. Étant donné que la chimie du sélénium ressemble beaucoup à celle du soufre, les comparaisons ont été élaborées à partir des valeurs pour le soufre. Dans la littérature,⁵⁹ il est mentionné que le soufre (CH-S : $\delta = 3,10$ ppm) déblinde moins qu'un chlore (CH-Cl : $\delta = 4,05$ ppm) donc ceci confirme bien la structure **65**.

Afin d'éviter d'obtenir le produit **65** lors des autres réactions, des sels d'argent ont été ajoutés afin que les ions chlorures précipitent et ainsi éviter qu'ils réagissent avec l'intermédiaire ion sélénonium **62**. En effet, l'ion argent (I) a une grande affinité avec les ions halogénures, entraînant ceux-ci dans la formation d'un sel précipité, ce qui réduit la concentration des ions chlorures en solution. Dans un premier temps, le carbonate d'argent a été utilisé mais le seul produit obtenu était toujours le composé **65**. (Essai 3) Finalement, afin de piéger les ions chlorures, le trifluorométhanesulfonate d'argent a été utilisé. En laissant réagir durant 2 jours à la température de la pièce, le produit attendu **60** a été obtenu avec un rendement de 85%. (Essai 4) Afin de diminuer le temps de réaction, une autre réaction a été effectuée mais cette fois en chauffant légèrement à 40°C durant 5h30 et le rendement obtenu a été de 81%. (Essai 5) Lorsque la température a été augmentée de nouveau (70°C, essai 6), le rendement a chuté à 57%. Le rendement optimal est donc de 81% avec une température de 40°C et un temps de réaction raisonnable de 5h30.

Dans un troisième temps, on a voulu effectuer l'oxydation-élimination du groupement phénylsélényle à l'aide du peroxyde d'hydrogène aqueux 30% en présence de bicarbonate de sodium dans un mélange méthanol/eau mais le produit

escompté **61** n'a pas été observé. Le seul composé qui a été isolé lors de cette réaction a été la cétone **67** avec un rendement de 21%. Le composé secondaire **67** est possiblement obtenu à partir de l'éther d'énol désiré **61**, qui s'hydrolyserait facilement pour former le composé carbonylé **67**. (Figure 3.17)

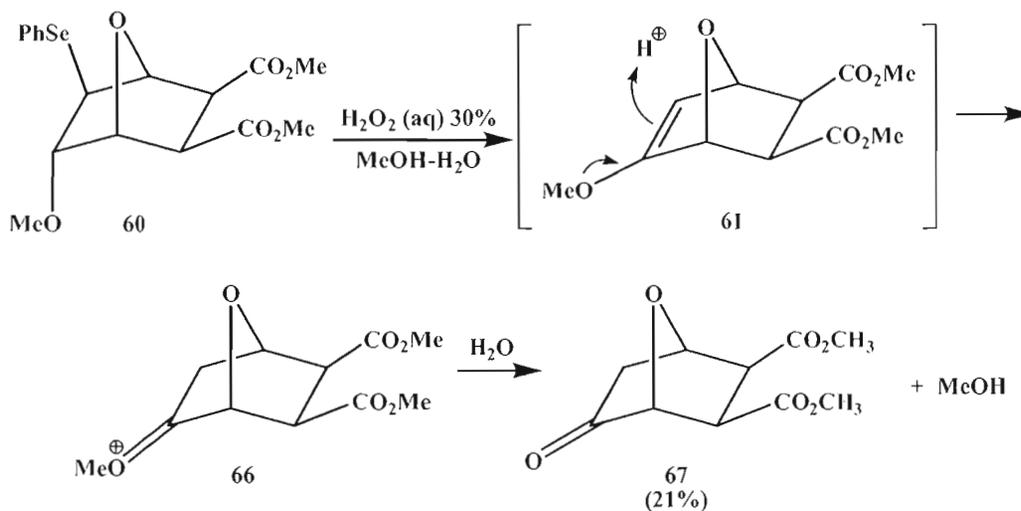


Figure 3.17 Formation de la cétone **67**.

Afin de pouvoir faire l'oxydation-élimination du groupe phénylsélényle, d'autres conditions ont été envisagées, cette fois en utilisant le métaperiodate de sodium en présence de bicarbonate de sodium dans un mélange méthanol/eau, selon les conditions de Huang.⁸³ Le composé **61** a été obtenu avec un rendement de 10%, que plusieurs essais d'optimisation n'ont pas pu augmenter. De façon globale, la méthode d'élimination est à revoir car l'oxydation-élimination du sélénure en éther d'énol nécessite des conditions oxydatives susceptibles de consommer l'éther d'énol, riche en électrons. La réaction de rétro-Diels-Alder pour obtenir le 3-méthoxyfurane **34** a quand même été tentée par chauffage micro-onde⁸⁴ sur de très petites quantités (5-15 mg) d'alcène **61**, mais sans succès.

3.5 Formation d'un cycloadduit avec le furane et le vinylphosphonate 47 et tentative de synthèse du précurseur d'ozonolyse 70

Étant donné la difficulté à synthétiser le 3-méthoxyfurane, il était nécessaire de trouver une méthode qui n'utilisait pas ce diène. Une autre façon de faire la synthèse du cycloadduit voulu a été d'utiliser le furane comme diène. (**Figure 3.18**) Dans un premier temps, une réaction de cycloaddition de Diels-Alder a été effectuée entre le furane et le diénophile 47 pour donner l'adduit 68 avec un bon rendement global, mais sous la forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères. Dans un deuxième temps, on a voulu faire la réaction d'addition du chlorure de phénylsélényle en présence de trifluorométhanesulfonate d'argent mais malheureusement le produit voulu 69 n'a pas été obtenu.

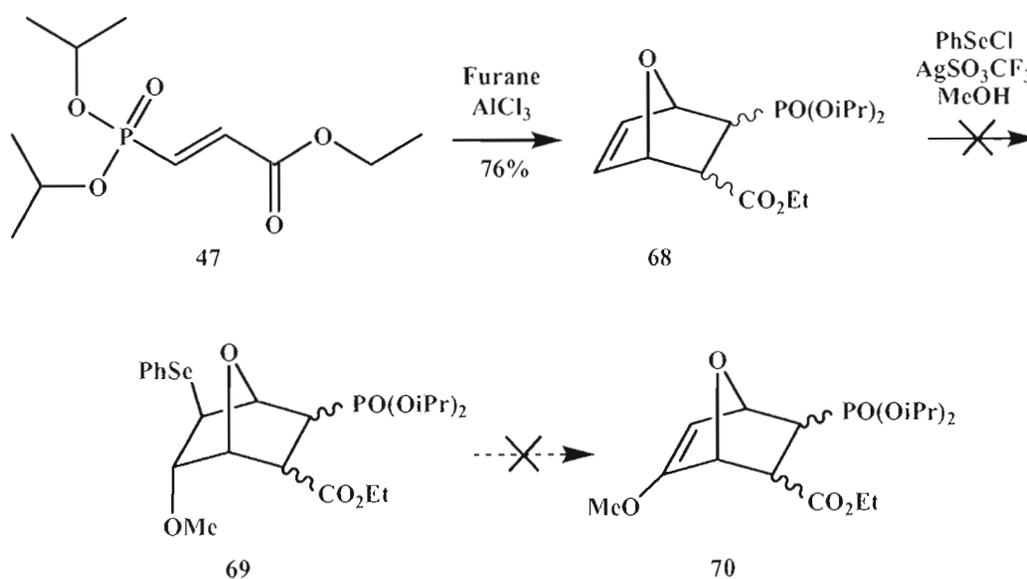


Figure 3.18 Tentative de synthèse du cycloadduit 70 à partir du furane et du vinylphosphonate 47.

Le composé obtenu lors de cette réaction a plutôt été la lactone 71 avec un rendement de 61%. (**Figure 3.19**)

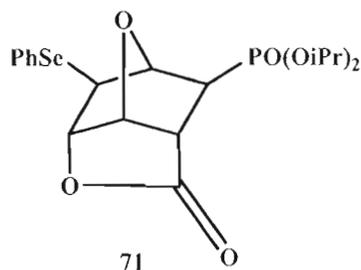


Figure 3.19 Composé majoritaire **71** obtenu lors de la réaction de sélénylation de l'alcène **68**.

Le composé **71** n'est pas utile pour la synthèse projetée des inhibiteurs bifonctionnels pour 2 raisons : 1) Les γ -lactones sont difficiles à ouvrir, on l'a vu au chapitre II; 2) on ne peut éliminer le phénylesélénure (même si oxydé en sélénioxyde) si la molécule est rigidifiée par la lactone, cela violant la règle de Bredt⁵⁶ en formant une double liaison en tête de pont d'un petit système bicyclique. Il s'ensuit que la séquence d'ozonolyse-réduction ne pourra être tentée, faute de substrat potentiel.

Au point de vue mécanistique, on peut expliquer la formation du composé **71** de la façon suivante : l'oxygène du carbonyle de l'ester viendrait attaquer en alpha de l'ion sélénonium et par la suite, l'ion chlorure viendrait attaquer le groupement éthyle de l'oxonium obtenu **73** avec neutralisation de charge sur l'oxygène de la lactone formée. (**Figure 3.20**)

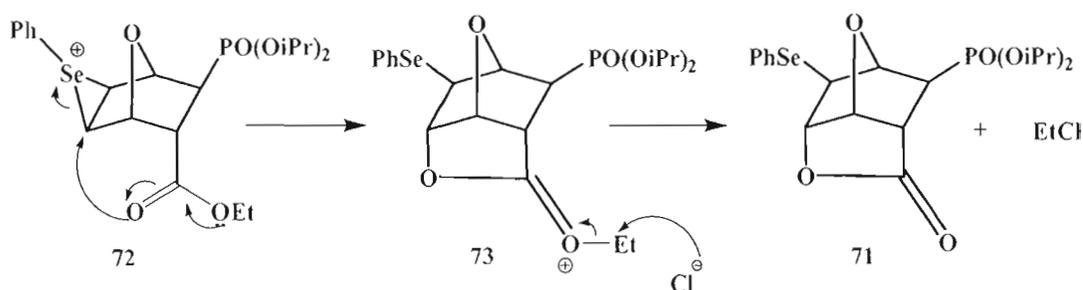


Figure 3.20 Mécanisme proposé pour la formation de la lactone **71**.

3.6 Conclusion et travaux futurs

La modélisation moléculaire a permis de prédire l'environnement de l'inhibiteur bifonctionnel lorsque complexé au sein de l'enzyme. De plus il a été possible d'estimer le nombre de carbones que devrait posséder la chaîne carbonée méthylénique reliant les deux composantes principales de l'inhibiteur, PRPP analogue et glutamine, pour conserver les interactions importantes aux deux sites de liaison. Quatre inhibiteurs bifonctionnels possédant une chaîne carbonée, elle-même fonctionnalisée afin d'augmenter les interactions avec l'enzyme, ont aussi pu être modélisés.

La synthèse prévue de ces différents inhibiteurs impliquait une cycloaddition de Diels-Alder entre un diénophile de type vinylphosphonate et le 3-méthoxyfurane comme diène. Le diénophile vinylphosphonate **47** a été synthétisé en une étape avec un rendement de 79%. La synthèse du diène, le 3-méthoxyfurane, s'est avérée beaucoup plus ardue. Deux méthodes de la littérature ont été répétées : l'une à partir de précurseurs acycliques via des intermédiaires tétrahydrofuranylés, l'autre à partir du 3-bromofurane via le 3-iodofurane. Aucune n'a permis de former le 3-méthoxyfurane tel qu'escompté. Une troisième et nouvelle méthode pour synthétiser ce même diène a été mise de l'avant à partir du furane via cycloaddition de Diels-Alder, méthylation et rétro-Diels-Alder, mais le faible rendement de l'étape d'oxydation-élimination de l'intermédiaire sélénure n'a pas permis d'obtenir assez d'alcène pour effectuer la dernière étape de la méthode, soit la réaction de rétro-Diels-Alder.

La synthèse d'analogues bifonctionnels en passant par le furane au lieu du 3-méthoxyfurane n'a pas donné les résultats escomptés jusqu'à maintenant en raison d'une réaction de lactonisation qui est survenue lors de la sélénylation. Lors de cette

réaction toutefois, la réactivité du diénophile vinylphosphonate **47** a été démontrée lors d'une cycloaddition avec le furane.

Dans les perspectives à court terme, il faudrait améliorer les rendements de la troisième synthèse pour former le 3-méthoxyfurane afin de pouvoir essayer la dernière étape, soit la rétro-Diels-Alder. Cela permettrait de poursuivre l'investigation du plan de synthèse initial des inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT via cycloaddition de Diels-Alder. Il serait intéressant de trouver de nouvelles voies de synthèse plus courtes et impliquant des précurseurs commerciaux plus accessibles pour la cycloaddition de Diels-Alder. Lorsqu'une synthèse sera trouvée pour préparer les inhibiteurs bifonctionnels, il faudra rendre cette synthèse énantiosélective, car l'enzyme APRT, comme les autres enzymes d'ailleurs, est chirale et aura nécessairement une préférence pour l'un ou l'autre des énantiomères des éventuels inhibiteurs bifonctionnels. À long terme, il faudrait essayer de faire la synthèse des 4 inhibiteurs modélisés possédant des modifications sur la chaîne carbonée afin de voir s'ils possèdent réellement une affinité avec l'enzyme.

CHAPITRE IV

CONCLUSION

Pour ce qui est du premier projet, soit la synthèse des 1'-homonucléosides, le premier but qui visait à faire la synthèse de *novo* des sous-unités sucre en débutant par une cycloaddition de Diels-Alder avec un contrôle prévisible de la stéréochimie a été atteint. Le deuxième but qui visait à contrôler la stéréochimie relative syn des carbone 1' et 4' afin d'obtenir des composés qui miment le mieux les anomères β , reconnus pour être les plus actifs, a aussi été réussi. Cependant, en raison de certains problèmes qui ont été rencontrés (composés secondaires obtenus, encombrement stérique de la molécule), le troisième but, qui visait l'insertion de la base azotée n'a pu être atteint pour l'instant. En effet, plusieurs essais ont été tentés pour coupler la thymine avec des dérivés sulfonates, sans succès. Dans l'avenir, il faudrait trouver une façon de diminuer l'encombrement stérique afin de pouvoir faire l'insertion de la base azotée. D'autre part, il faudrait essayer de faire l'ajout d'autres bases nucléiques, d'effectuer des modifications de groupements fonctionnels sur le sucre et de rendre ces synthèses énantiosélectives.

Pour ce qui est du deuxième projet, soit la synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT, une étude de modélisation moléculaire a été effectuée afin de déterminer la longueur idéale de la chaîne méthylénique qui relierait les deux sites, soit la glutamine et l'analogue du PRPP. Il a aussi été possible de prévoir des groupes fonctionnels supplémentaires sur cette chaîne, dans le but d'ajouter des interactions favorables à la complexation des inhibiteurs potentiels avec l'APRT. Les buts de cette recherche : 1) synthétiser des composés bifonctionnels possédant une chaîne carbonée de longueur appropriée pour inhiber l'enzyme, 2) synthétiser des inhibiteurs de

structures diversifiées, 3) contrôler la stéréochimie relative syn des carbones 1' et 4' afin d'obtenir des composés qui miment le mieux les anomères β et 4) effectuer une synthèse assez courte, soit moins de 10 étapes, n'ont pu être atteints pour le moment étant donné que la réaction de cycloaddition de Diels-Alder n'a pu être effectuée car le diène, le 3-méthoxyfurane, n'a pas été synthétisé. Le diénophile vinylphosphonate **47** a été synthétisé pour sa part avec un bon rendement. De plus, la synthèse d'analogues bifonctionnels en passant par le furane au lieu du 3-méthoxyfurane n'a pas donné les résultats escomptés jusqu'à maintenant en raison d'une réaction secondaire de lactonisation. Cette réaction a toutefois servi à démontrer la réactivité du diénophile vinylphosphonate. Dans l'avenir, il faudrait trouver de nouvelles voies de synthèse, rendre la synthèse énantiosélective et synthétiser les 4 inhibiteurs bifonctionnels modélisés possédant des modifications sur la chaîne carbonée.

CHAPITRE V

MATÉRIEL ET MÉTHODES

5.1 Généralités

À moins d'avis contraire, les indications suivantes s'appliquent : la verrerie employée a été préalablement lavée à l'eau et au savon, rincée à l'eau, à l'acétone et séchée à l'étuve (70 °C). Les aiguilles et les canules ont été lavées à l'eau et à l'acétone puis séchées à l'étuve (70 °C) pour une période variant de 12 à 24 heures. Les solvants anhydres utilisés lors des réactions ont été séchés par un desséchant chimique approprié et distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. L'azote utilisé lors des distillations et des réactions était de grade zéro (Liquid Carbonic). Les traces d'humidité ont été éliminées par l'action d'une cartouche desséchante de Drierite^{md} ajoutée sur la ligne d'azote. Les solvants ont été transférés à l'aide de seringues jetables à usage unique (B-D^R 21G 1½ Precision Glide^R Becton Dickinson & Co.) munies d'aiguilles métalliques (Aldrich). Certaines solutions ont été transférées à l'aide d'une pompe à seringues (Orion, Sage^{md} Instruments, modèle M361). Les montages réactionnels ainsi que les ballons contenant les réactifs ont été fermés avec des septa en caoutchouc (Aldrich). Ils ont été purgés sous une atmosphère d'azote (Liquid Carbonic). Les mélanges réactionnels ont été agités à l'aide de barreaux magnétiques recouverts de Teflon^{md}. Pour permettre l'isolation des produits bruts, les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de magnésium anhydre (MgSO₄) et filtrées sous vide à l'aide de filtres de verre fritté ou d'entonnoirs Büchner avec papier filtre Whatman^{md} #1 ou #40.

Les produits bruts ont été obtenus en évaporant le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif (Heidolph, Laborota 4000 efficient, HB digital) sous pression réduite (produite par une trompe à eau).

Des plaques chromatographiques de gel de silice sur support d'aluminium commerciales ont été utilisées pour la chromatographie sur couche mince (CCM ; Silica Gel 60 F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur, EM Separation Technology, Merck KGaA). Les solvants utilisés pour la chromatographie étaient de qualité ACS et n'ont pas été purifiés avant leur utilisation. La révélation des plaques chromatographiques a été exécutée de deux façons: dans un premier temps, les plaques chromatographiques ont été exposées à une lumière ultraviolette de 254 nm, puis trempées dans une solution oxydante (préparée à partir de 1g de permanganate de potassium, 2g de carbonate de potassium et 100 mL d'eau distillée) et séchées. Les produits bruts ont été purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (SiO₂, 70-230 mesh, EMD). Les fractions recueillies ont été concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif utilisé sous pression réduite (produite par une trompe à eau).

Les points de fusion ont été enregistrés avec un appareil Electrothermal (Barnstead International, model 12010). Ils n'ont pas été corrigés. Les distillations ont été réalisées avec un montage à distillation simple ou fractionnée (avec colonne à distillation de type Vigreux) ou avec un appareil Kugelrohr. Les distillations ont été effectuées sous la pression atmosphérique.

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 1600. Les huiles ont été examinées telles quelles en déposant une goutte sur une plaque de chlorure de sodium (film). Les solides ont été examinés en pastille dans le bromure de potassium (KBr). Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil ESI-LTQ-orbitrap (Thermo-finnigan) ou ESI-TOF (Agilent)

en mode d'ionisation positif. L'échantillon a été analysé soit en HPLC, soit en infusion directe, dans un mélange méthanol-eau contenant 0.1% d'acide formique.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un appareil Varian-Gemini 300BB (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13 à 75 MHz). Le chloroforme deutéré (CDCl_3) a été utilisé comme solvant et le pic du chloroforme résiduel à 7,27 ppm (RMN ^1H) et celui du solvant à 77,0 ppm (RMN ^{13}C) ont servi de pic de référence pour les déplacements chimiques indiqués.

Pour les données spectrales, les codes suivants ont été utilisés, en **RMN ^1H** : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, m = multiplet, dt = doublet de triplets, dd = doublet de doublets, ddd = doublet de doublets de doublets, J = constante de couplage homonucléaire (H-H), J_{CP} = constante de couplage entre le carbone et le phosphore, J_{HP} = constante de couplage entre l'hydrogène et le phosphore, δ = déplacement chimique (en ppm), arom = aromatique; en **RMN ^{13}C** : CH = groupement méthyne, CH_2 = groupement méthylène, CH_3 = groupement méthyle, C_q = carbone quaternaire, (app) = apparent; en **IRTF**: (fo) = bande de forte intensité, (m) = bande de moyenne intensité et (fa) = bande de faible intensité, (l) = bande large.

La numérotation des carbones sur les structures est à titre indicatif pour la caractérisation et ne correspond pas aux indices de position selon la nomenclature UIPAC.

5.2 Matériel utilisé

Le dicyclopentadiène (98%, Aldrich), l'acrylate de méthyle (99%, Aldrich), le trichlorure d'aluminium (99%, Aldrich), le borohydrure de sodium (98%, Aldrich), l'imidazole (99%, Aldrich), le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (98%, Aldrich), le (triphénylphosphoranylidène)acétate de méthyle (98%, Aldrich), l'hydruure de diisobutylaluminium (1 M dans l'hexane, Aldrich), le chlorure de méthanesulfonyle (99,5%, Aldrich), la pyridine (99,9%, Omnisolv, EMD), le triméthylaluminium (97%, Aldrich), l'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (98%, Aldrich), le *N*-méthylbenzylamine (97%, Aldrich), le DL- α -méthylbenzylamine (98%, Aldrich), l'hexaméthyldisilazane (98%, Acros), le chlorotriméthylsilane (98%, Aldrich), le sulfate d'ammonium (99%, Aldrich), la thymine (97%, Aldrich), le 3-chloropropane-1,2-diol (98%, Aldrich), le 2,2-diméthoxypropane (98%, Aldrich), l'acide *p*-toluènesulfonique (97%, Aldrich), l'hydroxyde de potassium ($\geq 85\%$, Aldrich), le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (98%, Acros), le triméthoxyméthane (99%, Aldrich), le chlorure de zinc (98%, AnalaR), le carbonate d'argent (99%, Aldrich), le diméthylsulfoxyde (99%, Aldrich), l'acide adipique (99%, Aldrich), le but-2-yne-1,4-diol (99%, Aldrich), le dichromate de potassium ($\geq 99\%$, Aldrich), l'acide sulfurique (95-98%, Fisher Scientific), le *N*-bromosuccinimide (NBS) (99%, Aldrich), le furanne (98%, Aldrich), le persulfate d'ammonium (98%, Aldrich), le phosphite de triisopropyle (95%, Aldrich), le phénol (99%, Aldrich), le propiolate d'éthyle (99%, Aldrich), l'iodure de potassium (99%, Aldrich), l'iode (99,5%, Aldrich), le chlorure de phénylsélényle (98%, Aldrich), le trifluorométhanesulfonate d'argent (99%, Aldrich), le peroxyde d'hydrogène (30%, Aldrich), ainsi que le métaperiodate de sodium (99%, Aldrich) ont été utilisés directement sans purification supplémentaire. Pour les réactions anhydres, l'éther éthylique (Et₂O) et le tétrahydrofurane (THF) ont été fraîchement distillés sur sodium en présence de benzophénone (Anachemia). Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) a été séché sur du pentoxyde de phosphore (P₂O₅) et

fraîchement distillé. Pour les réactions ne nécessitant pas des conditions anhydres, les solvants utilisés comme le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, l'hexane, le toluène, l'éther, l'éther de pétrole, le chloroforme et le méthanol étaient de qualité ACS et ont été utilisés tels quels.

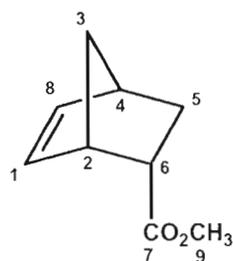
Le sulfate de magnésium anhydre (MgSO_4) était de qualité ACS et provenait de la compagnie Anachemia. Les solvants utilisés (sources variées) lors des extractions étaient de qualité ACS et ont été utilisés tels quels.

Le chloroforme deutéré (CDCl_3 , 99,8% atome % D; CDN isotopes ou Aldrich) a été utilisé tel quel. L'oxyde de deutérium (D_2O , 99,9% atome D, MSD isotopes) a été utilisé en RMN ^1H pour les expériences d'échange isotopique.

Le papier pH (pHydrioon papers, Micro Essential Laboratory) a été utilisé pour déterminer le pH des différentes solutions.

5.3 Description des protocoles et caractérisation des produits pour la synthèse d'analogues 1'-homonucléosides

5.3.1 (*rac*)-(1*R**, 2*S**, 4*R**)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate de méthyle (**1a**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Iwhan.⁸⁵

Le dicyclopentadiène a été craqué à 180°C et le cyclopentadiène a été recueilli fraîchement distillé (pE : 42°C) avant la réaction. Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, du cyclopentadiène (4,00 g, 60,6 mmol) a été ajouté à une solution d'acrylate de méthyle (4,52 g, 0,0551 mol) dans du toluène (180,0 mL). Le ballon a été placé dans un bain d'eau. Du trichlorure d'aluminium (2,20 g, 16,5 mmol) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure et 30 minutes. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : Hexane (10 : 90)). Le composé **1a** (6,02 g, 72%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₉H₁₂O₂

Masse moléculaire : 152,19 g/mole

R_f = 0,38 (silice, hexane/acétate d'éthyle (90 : 10))

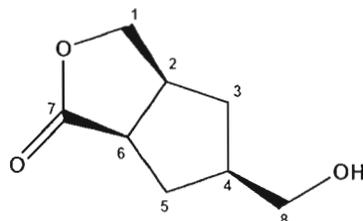
IR (NaCl, cm⁻¹): 3061 (fa, élancement =CH), 2951 et 2877 (fo et fa, élancement CH), 1736 (fo, C=O), 1436 et 1337 (m, CH₃), 1198 (m, C-O), 1032 (m, =CH).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,20 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, **H**₁), 5,93 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, **H**₈), 3,64 (s, 3H, **H**₉), 3,21-3,20 (m, 1H, **H**₂), 2,98-2,93 (m, 1H, **H**₄), 1,96-1,87 (m, 1H, **H**₆), 1,46-1,39 (m, 2H, **H**₃), 1,27 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, **H**₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174,4 (C_q, **C**₇), 137,2 et 131,9 (CH, **C**₁ et **C**₈), 50,9 (CH₃, **C**₉), 49,1 (CH, **C**₆), 45,2 et 42,7 (CH, **C**₂ et **C**₄), 42,1 et 28,8 (CH₂, **C**₃ et **C**₅).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour C₉H₁₃O₂⁺ (M+H)⁺: 153,09101; trouvée: 153,09086 (déviation: 0,95 ppm).

5.3.2 (*rac*)-(3*aS**,5*R**,6*aR**)-5-(Hydroxyméthyl)-hexahydrocyclopenta[*c*]furan-1-one (7)



Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, le composé **1a** (178 mg, 1,17 mmol) a été ajouté au mélange

de méthanol et de dichlorométhane (70 :30) (25,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité et refroidi à -78 °C avec un bain de glace sèche dans l'acétone. De l'ozone a été bullé dans le milieu réactionnel jusqu'à ce que le milieu ait une coloration bleu vif. L'excès d'ozone dans le mélange a été purgé avec de l'azote durant 30 minutes. Du borohydrure de sodium (221 mg, 5,85 mmol) a ensuite été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité pendant 5 heures en laissant graduellement le mélange revenir à la température de la pièce. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 (aq). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt) pour récupérer le produit pur. Le composé 7 (127 mg, 70%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$

Masse moléculaire : 158,18 g/mole

$R_f = 0,33$ (silice, acétate d'éthyle/méthanol (95 :05))

IR (NaCl, cm^{-1}): 3434 (fo, OH), 2924 et 2873 (fo et fa, élongation CH), 1762 (fo, C=O), 1172 (m, C-O).

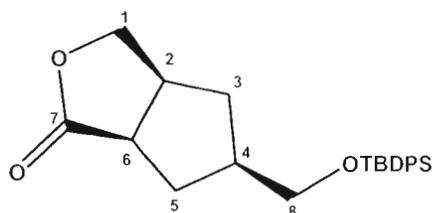
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,41 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 6,6$ Hz, $\text{H}_{1\alpha}$), 4,16 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $\text{H}_{1\beta}$), 3,68-3,56 (m, 2H, H_8), 3,05-2,91 (m, 2H, $\text{H}_{2\alpha}$ et $\text{H}_{6\alpha}$), 2,32-2,18 (m, 3H, $\text{H}_{3\alpha}$, $\text{H}_{4\alpha}$ et $\text{H}_{5\alpha}$), 1,79-1,68 (m, 1H, $\text{H}_{5\beta}$), 1,34-1,27 (m, 1H, $\text{H}_{3\beta}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 181,3 (C_q , C_7), 72,1 (CH_2 , C_8), 65,1 (CH_2 , C_1), 44,1 (CH , C_6), 43,9 (CH , C_2), 40,4 (CH , C_4), 35,5 (CH_2 , C_5), 31,6 (CH_2 , C_3).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_8H_{13}O_3^+$ (M+H)⁺: 157,08592; trouvée: 157,08572 (déviation: 1,3 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et NOE.

5.3.3 (*rac*)-(3*aS**,5*R**,6*aR**)-5-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-hexahydro-cyclopenta[*c*]furan-1-one (4)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de l'imidazole (410 mg, 6,02 mmol) et du *tert*-butylchlorodiphénylsilane (TBDPSCI) (0,94 mL, 3,61 mmol) ont été ajoutés à une solution du composé 7 (470 mg, 3,01 mmol) dans du dichlorométhane (6,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 3 jours. De l'hexane a été ajouté pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec de l'AcOEt et le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/AcOEt (80 :20) à un mélange hexane/AcOEt (75 :25). Le composé 4 (1,10 g, 93%) a été obtenu sous forme de cristaux blancs dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{24}H_{30}O_3Si$

Masse moléculaire : 394,58 g/mole

Point de fusion : 73-75°C

R_f = 0,35 (silice, hexane/AcOEt (70 :30))

IR (KBr, cm⁻¹) : 3070 et 3047 (fa, =CH), 2957, 2932, 2858 (m et fa, élongation CH), 1772 (fo, C=O), 1472 (fa, CH₂), 1111 (fo, C-O), 743 (Si-C).

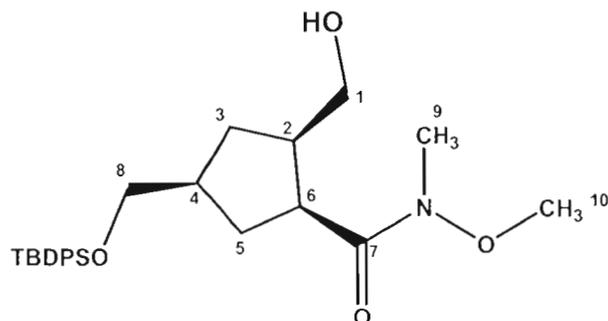
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66-7,63 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS), 7,47-7,36 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS), 4,38 (dd, 1H, *J* = 9,3 Hz, *J* = 6,6 Hz, **H_{1α}**), 4,17-4,10 (m, 1H, **H_{1β}**), 3,64-3,57 (m, 2H, **H₈**), 3,03-2,88 (m, 2H, **H_{2α}** et **H_{6α}**), 2,30-2,12 (m, 3H, **H_{3α}**, **H_{4α}** et **H_{5α}**), 1,76-1,73 (m, 1H, **H_{5β}**), 1,34-1,24 (m, 1H, **H_{3β}**), 1,05 (s, 9H, **CH₃** TBDPS).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 181,2 (C_q, C₇), 135,9; 134,0; 130,0; 129,3 et 128,1 (C_{arom} TBDPS), 72,3 (CH₂, C₁), 66,6 (CH₂, C₈), 44,9 (CH, C₆), 44,4 (CH, C₂), 41,0 (CH, C₄), 36,0 (CH₂, C₃), 32,1 (CH₂, C₅), 27,2 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19,6 (C(CH₃)₃ TBDPS).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour C₂₄H₃₀O₃NaSi⁺ (M+Na): 417,18564; trouvée: 417,18653 (déviation: 2,1 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** ainsi que ¹³C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, HETCOR et DEPT.

5.3.4 (*rac*)-(1*S**,2*R**,4*S**)-4-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)-*N*-méthoxy-*N*-méthylcyclopentanecarboxamide (**23**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, une solution de triméthylaluminium 2,0M dans le toluène (0,63 mL, 1,27 mmol) fut ajoutée à une solution d'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (123 mg, 1,27 mmol) dans du dichlorométhane (2,8 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Du composé **4** (100 mg, 0,25 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/AcOEt (60 :40) à un mélange hexane/AcOEt (50 :50). Le composé **23** (113 mg, 86%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₆H₃₇NO₄Si

Masse moléculaire : 455,66 g/mole

R_f = 0,19 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm^{-1}): 3448 (m, OH), 3070 (m, =CH₂), 2955, 2933, 2896, 2855 (fo et m, élongation CH), 1648 (fo, C=O), 1470 (fo, CH₂), 1426 (fo, C-N), 1111, 1088 (m, C-O), 822 (fo, Si-C).

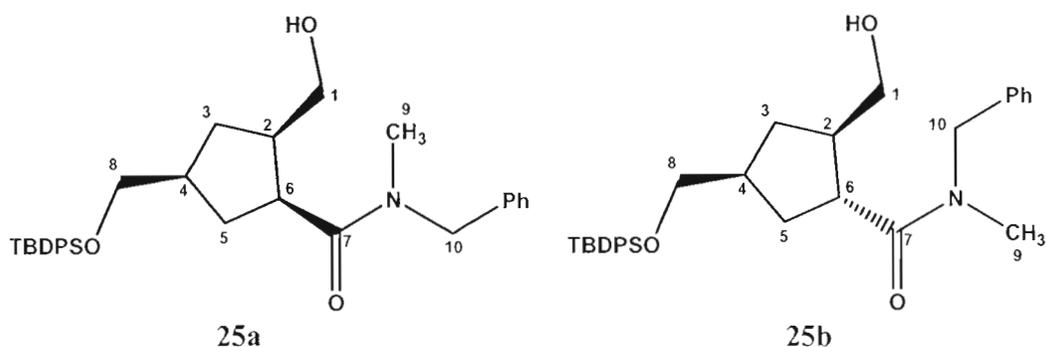
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65-7,61 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS), 7,41-7,31 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS), 3,69 (s, 3H, **H₁₀**), 3,63 (dd, 2H, $J = 3,3 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, **H₈**), 3,47 (t, 2H, $J = 5,6 \text{ Hz}$, **H₁**), 3,18 (s, 3H, **H₉**), 2,44-2,41 (m, 1H, **H₆**), 1,95-1,85 (m, 2H, **H₂** et **H₄**), 1,80-1,68 et 1,37-1,33 (m, 2H, **H₅**), 1,22 (s, 2H, **H₃**), 1,01 (s, 9H, **CH₃** TBDPS).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176,8 (C_q, C₇), 135,5; 133,9; 129,4; 127,5 (C_{arom} TBDPS), 67,5 (CH₂, C₈), 63,9 (CH₂, C₁), 61,6 (CH₃, C₁₀), 43,7; 42,3 et 41,7 (CH, C₂, C₄, C₆), 33,4 (CH₂, C₃), 32,3 (CH₃, C₉), 31,4 (CH₂, C₅), 26,8 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19,2 (C(CH₃)₃ TBDPS).

SMHR : Il n'y a pas de spectre de masse pour ce produit puisque la lactone se reforme lors de l'analyse.

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** ainsi que **¹³C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.3.5 (*rac*)-(1*S**,2*R**,4*S**)-*N*-Benzyl-4-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)-*N*-méthylcyclopentanecarboxamide (**25**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, une solution de triméthylaluminium 2,0M dans le toluène (0,63 mL, 1,27 mmol) a été ajoutée à la solution de *N*-méthylbenzylamine (0,16 mL, 1,27 mmol) dans du dichlorométhane (2,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Du composé **4** (100 mg, 0,25 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/AcOEt (60 :40) à un mélange hexane/AcOEt (50 :50). Les composés **25a** et **25b** (46,2 mg, 35%) ont été obtenus comme un mélange de rotamères (amides *Z:E*) sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₃₂H₄₁NO₃Si

Masse moléculaire : 515,76 g/mole

R_f = 0,53 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm^{-1}): 3426 (m, OH), 3072 (fa, =CH), 2930, 2861 (fo, élongation CH), 1635 (fo, C=O), 1472, 1457 (m, CH_2), 1112 (fo, C-O), 740 (m, Si-C), 702 (fo, CH=CH).

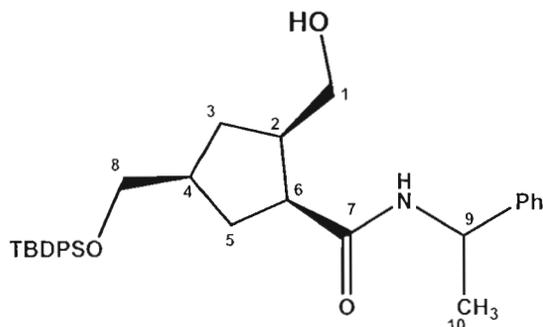
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (mélange de rotamères): δ 7,70-7,56 (m, 4H, H_{arom}), 7,46-7,18 (m, 11H, H_{arom}), 4,87-4,73 et 4,54-4,40 (m, 2H, H_{10}), 3,71-3,54 (m, 4H, H_1 et H_8), 3,24-3,05 (m, 1H, H_6), 3,01 (s, 3H, H_9), 2,41-2,08 (m, 2H, H_2 et H_4), 2,05-1,82 et 1,58-1,47 (m, 4H, H_3 et H_5), 1,07; 1,05 (s, 9H, CH_3 TBDPS).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (mélange de rotamères): δ 176,2; 175,6 (C_q , C_7), 137,2; 136,6; 135,5; 133,9; 129,5; 128,9; 128,6; 128,1; 127,6; 127,5; 127,4; 126,1 (C_{arom}), 67,6; 67,5 (CH_2 , C_1), 64,0 (CH_2 , C_8), 53,6; 51,1 (CH_2 , C_{10}), 44,0; 43,8; 43,3; 42,8; 41,7; 41,6 (CH, C_2 , C_4 et C_6), 34,9; 34,7 (CH_3 , C_9), 34,4; 34,3 (CH_2 , C_3), 31,2; 31,1 (CH_2 , C_5), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPS), 19,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPS).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 516,29285; trouvée: 516,29257 (déviaton: 0,54 ppm).

L'attribution des signaux pour la RMN ^1H ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.3.6 (*rac*)-(1*S**,2*R**,4*S**)-4-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)-*N*-(1-phényléthyl)cyclopentanecarboxamide (**26**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, une solution de triméthylaluminium 2,0M dans le toluène (0,63 mL, 1,27 mmol) a été ajoutée à la solution de DL- α -méthylbenzylamine (0,16 mL, 1,27 mmol) dans du dichlorométhane (2,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Du composé **4** (100 mg, 0,253 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/AcOEt (90 :10) à un mélange hexane/AcOEt (70 :30). Le composé **26** (44,1 mg, 34%) a été obtenu sous forme d'une pâte blanchâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN. Nota : Le composé **26** consiste en fait en un mélange de 1 : 1 de diastéréoisomères inséparables.

Formule moléculaire : C₃₂H₄₁NO₃Si

Masse moléculaire : 515,76 g/mole

R_f = 0,46 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3442 (m, OH), 3291 (m, NH), 3066 (fa, =CH), 2959, 2937, 2900 et 2863 (fo, élongation CH), 1653 (fo, C=O), 1542 (fo, NH), 1457 (m, CH_2), 1110 (fo, C-O), 737 (m, Si-C), 701 (fo, CH=CH).

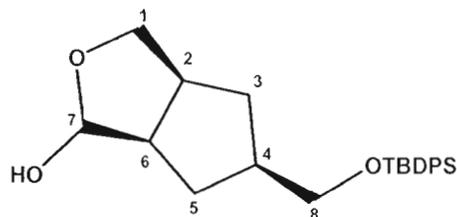
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,66 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$), 7,46-7,25 (m, 11H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$), 6,14 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, NH), 5,15 (quin, 1H, $J=7,1$ Hz, H_9), 3,73-3,63 et 3,52-3,39 (m, 4H, H_1 et H_8), 2,75-2,66 (m, 1H, H_6), 2,39-2,30 et 2,22-2,10 (m, 2H, H_2 et H_4), 2,08-1,68 et 1,44-1,22 (m, 4H, H_3 et H_5), 1,50 (d, 3H, $J=6,8$ Hz, H_{10}), 1,06 (s, 9H, CH_3 TBDPs).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 174,5 (C_q , C_7), 143,0; 135,5; 133,9; 129,5; 128,7; 127,6; 127,4; 126,1 (C_{arom}), 67,5; 63,8 (CH_2 , C_1 et C_8), 48,9; 48,5 (CH, C_6 et C_9), 44,2; 41,7 (CH, C_2 et C_4), 33,8; 31,4 (CH_2 , C_3 et C_5), 26,8 (CH_3 , TBDPs), 21,6 (CH_3 , C_{10}), 19,2 (C, TBDPs).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 516,29285; trouvée: 516,29294 (déviaton: 0,19 ppm).

L'attribution des signaux pour la RMN ^1H ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.3.7 (*rac*)-(1*R**,3*aS**,5*R**,6*aR**)-5-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-ol (**27**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de -78°C , la solution d'hydruure de diisobutylaluminium 1,0 M dans l'hexane (2,3 mL, 2,32 mmol) a été ajoutée à la solution du composé **4** (305 mg, 0,77 mmol) dans du dichlorométhane (7,7 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 5 heures et 30 minutes. Un mélange d'acétate d'éthyle (200 μL) et d'eau distillée (200 μL) a été ajouté pour arrêter la réaction. Le mélange a été ramené à la température de la pièce et de l'acide chlorhydrique 1M (15 gouttes) a été ajouté pour neutraliser le mélange. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (4 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant du dichlorométhane à un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (80 :20). Le composé **27** (246 mg, 80%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$

Masse moléculaire : 396,59 g/mole

$R_f = 0,36$ (silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (80 :20))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3392 (m, élongation OH), 3076 et 3050 (fa, =CH), 2956, 2895, 2857 (m, élongation CH), 1472 (fa, CH_2), 1112 et 1087 (fo, C-O), 740 (Si-C).

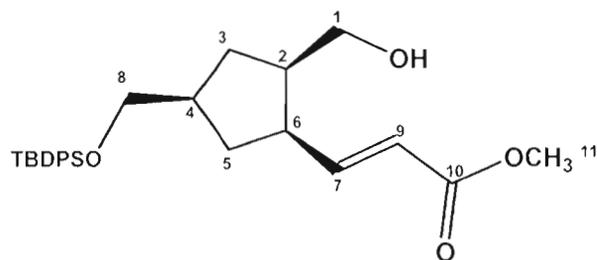
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,68-7,66 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPDS}}$), 7,46-7,35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom TBDPDS}}$), 5,25 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, H_7), 4,13 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, $\text{H}_{1\alpha}$), 3,68 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, $\text{H}_{1\beta}$), 3,60 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, H_8), 2,84-2,73 (m, 1H, H_2), 2,63 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz, H_6), 2,18-2,02 (m, 3H, $\text{H}_{3\alpha}$, $\text{H}_{4\alpha}$, $\text{H}_{5\alpha}$), 1,12-1,06 (m, 2H, $\text{H}_{3\beta}$, $\text{H}_{5\beta}$), 1,05 (s, 9H, CH_3 TBDPDS).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 135,5; 133,8; 129,5; 127,5 ($\text{C}_{\text{arom TBDPDS}}$), 103,5 (C_q , C_7), 72,5 (CH_2 , C_1), 66,9 (CH_2 , C_8), 51,5 (CH , C_6), 45,0 (CH , C_2), 42,4 (CH , C_4), 36,7 (CH_2 , C_5), 34,1 (CH_2 , C_3), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPDS), 19,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPDS).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 397,21935; trouvée: 397,21970 (déviaton: 0,88 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.3.8 (*rac*)-(*E*)-3-((1*R**,2*R**,4*R**)-4-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)cyclopentyl)acrylate de méthyle (**29**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du triphénylphosphoranylidèneacétate de méthyle (179 mg, 0,531 mmol) a été ajouté à la solution du composé **27** (106 mg, 0,27 mmol) dans du chloroforme (2,7 mL). Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à 60-70°C pendant

4 heures puis refroidi à T.P. De l'hexane a été ajouté pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec de l'AcOEt et le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/AcOEt (90 :10) à un mélange hexane/AcOEt (70 :30). Le composé **29** (102 mg, 85%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{27}H_{36}O_4Si$

Masse moléculaire : 452,66 g/mole

$R_f = 0,43$ (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3450 (m, OH), 3071 (fa, =CH), 2928 et 2856 (fo, élancement CH), 1722 (fo, C=O), 1429 (m, CH₂), 1112 (fo, C-O), 740 (m, Si-C), 703 (fo, CH=CH).

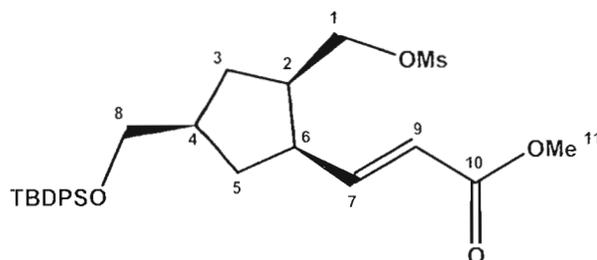
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69-7,65 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS), 7,47-7,36 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS), 7,04 (dd, 1H, $J = 15,4$ Hz et $J = 8,8$ Hz, **H₇**), 5,83 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz **H₉**), 3,74 (s, 3H, **H₁₁**), 3,64-3,48 (m, 4H, **H₁** et **H₈**), 2,87 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz, **H₆**), 2,36-2,25 (m, 2H, **H₂** et **H₄**), 2,02-1,93 (m, 4H, **H₃** et **H₅**), 1,06 (s, 9H, **CH₃** TBDPS).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9 (C_q, **C₁₀**), 150,6 (CH, **C₇**), 135,6; 133,8; 129,6; 127,6 (**C_{arom}** TBDPS), 120,5 (CH, **C₉**), 67,3 (CH₂, **C₈**), 64,1 (CH₂, **C₁**), 51,4 (CH₃, **C₁₁**), 45,6 (CH, **C₆**), 44,1; 41,6 (CH, **C₂** et **C₄**), 34,4; 31,8 (CH₂, **C₃** et **C₅**), 26,8 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19,3 (C(CH₃)₃ TBDPS).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_{27}H_{36}O_4NaSi^+$ (M+Na)⁺: 475,22751; trouvée: 475,22719 (déviation: 0,67 ppm).

L'attribution des signaux pour la RMN ^1H ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, NOE et DEPT.

5.3.9 (rac)-(E)-3-((1*R,2*R**,4*R**)-4-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-((méthylsulfonyloxy)méthyl)cyclopentyl)acrylate de méthyle (30)**



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du chlorure de méthanesulfonyle (20 μL , 0,27 mmol) et de la pyridine (30 μL , 0,40 mmol) ont été ajoutés à la solution du composé **29** (60,1 mg, 0,133 mmol) dans du dichlorométhane (1,3 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 2 heures. Du chlorure de méthanesulfonyle (20 μL , 0,27 mmol) et de la pyridine (30 μL , 0,40 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité pendant 18 heures. De l'hexane a été ajouté pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec de l'AcOEt et le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant du dichlorométhane à un mélange DCM/AcOEt (70 :30). Le composé **30** (61,2 mg, 86%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{SSi}$

Masse moléculaire : 530,75 g/mole

$R_f = 0,64$ (silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (90:10))

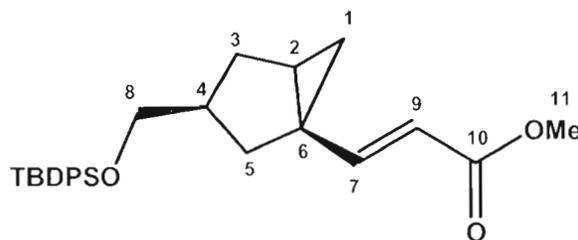
IR (NaCl, cm^{-1}) : 3071 (fa, =CH), 2958 et 2857 (fo, élongation CH), 1721 (fo, C=O), 1428 (m, CH₂), 1360 (fo, SO₂), 1176 (fo, S=O), 1111 (fo, C-O), 953 (fo, CH=CH), 704 (fo, CH=CH).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,60 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS), 7,43-7,32 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS), 6,88 (dd, 1H, $J= 15,4$ Hz et $J= 8,8$ Hz, **H₇**), 5,80 (d, 1H, $J= 15,5$ Hz, **H₉**), 4,05 (q, 2H, $J= 7,1$ Hz, **H₈**), 3,69 (s, 3H, **H₁₁**), 3,59 (d, 2H, $J= 5,8$ Hz, **H₁**), 2,92 (s, 3H, **H_{Ms}**), 2,91-2,85 (m, 1H, **H₆**), 2,56-2,48 et 2,25-2,20 (m, 2H, **H₂** et **H₄**), 2,02-1,93 et 1,43-1,28 (m, 4H, **H₃** et **H₅**), 1,02 (s, 9H, **CH₃** TBDPS).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,7 (C_q, **C₁₀**), 148,6 (CH, **C₇**), 135,6; 133,7; 129,7; 127,7 (C_{arom} TBDPS), 121,5 (CH, **C₉**), 70,5 et 66,9 (CH₂, **C₁** et **C₈**), 51,5 (CH₃, **C₁₁**), 43,6 (CH, **C₆**), 42,3 et 41,4 (CH, **C₂** et **C₄**), 37,3 (CH₃, **C_{Ms}**), 34,0 et 31,7 (CH₂, **C₃** et **C₅**), 26,9 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19,3 (C(CH₃)₃ TBDPS).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour C₂₈H₃₈O₆NaSSi⁺ (M+Na)⁺: 553,20506; trouvée: 553,20452 (déviation: 1,0 ppm).

5.3.10 (rac)-(E)-3-((1S*,3S*)-3-((*tert*-Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)acrylate de méthyle (32)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du composé **30** (20,0 mg, 0,038 mmol) a été ajouté à une solution de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (11,0 μ L, 0,075 mmol) et de thymine (9,5 mg, 0,075 mmol) dans du diméthylformamide (0,9 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 3 heures. De la thymine (9,5 mg, 0,075 mmol) et du DBU (11,0 μ L, 0,075 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à 60°C pendant 8 heures. De l'eau (20,0 mL) a été ajoutée dans le milieu réactionnel. La phase aqueuse a été extraite avec un mélange d'hexane/AcOEt (50 : 50) (3 x 15 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (30 : 70)). Le composé **32** (2,4 mg, 14%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₇H₃₄O₃Si

Masse moléculaire : 434,64 g/mole

R_f = 0,85 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3069 et 3025 (fa, élongation =CH), 2937 et 2863 (fo et fa, élongation CH), 1718 (fo, C=O), 1637 (m, C=C), 1196 (m, C-O), 1045 (m, -CH).

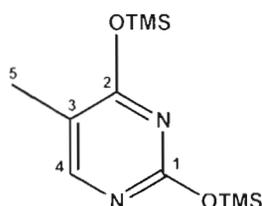
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66-7,63 (m, 4H, **H**_{arom} TBDPS), 7,46-7,36 (m, 6H, **H**_{arom} TBDPS), 6,71 (d, 1H, *J*= 15,7 Hz, **H**₇), 5,79 (d, 1H, *J*= 15,7 Hz, **H**₉), 3,72 (s, 3H, **H**₁₁), 3,43 (d, 2H, *J*= 7,4 Hz, **H**₈), 2,67-2,59 (m, 1H, **H**₄), 2,31-2,08 (m, 2H, **H**₅), 1,70-1,56 (m, 3H, **H**₃ et **H**₂), 1,08-1,06 (m, 1H, **H**₁), 1,05 (s, 9H, **CH**₃ TBDPS), 0,80-0,77 (t, 1H, **H**₁).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 167,6 (C_q , C_{10}), 155,7 (CH, C_7), 135,6; 133,7; 129,6; 127,6 (C_{arom} TBDPS), 115,5 (CH, C_9), 68,3 (CH_2 , C_8), 51,3 (CH_3 , C_{11}), 43,2 (CH, C_4), 34,4 (C_q , C_6), 32,0 (CH_2 , C_3), 31,8 (CH, C_2), 30,9 (CH_2 , C_5), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPS), 25,1 (CH_2 , C_1), 19,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBDPS).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 435,23500; trouvée: 435,23567 (déviation: 1,5 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.3.11 5-Méthyl-2,4-bis-triméthylsilanyloxy-pyrimidine (33)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Garner.⁸⁶ Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du chlorotriméthylsilane (3,00 mL, 23,78 mmol) a été ajouté à une solution de thymine (1,20 g, 9,51 mmol) et de sulfate d'ammonium (0,13 g, 0,95 mmol) dans l'hexaméthylsilazane (22,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à 120-130°C pendant 2 heures et 30 minutes. L'hexaméthylsilazane a été enlevé du milieu réactionnel par évaporation sous vide. Le composé **33** (2,45 g, 95%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN. Le composé **33** doit être protégé de l'humidité et peut être conservé sous azote en solution dans du dichlorométhane.

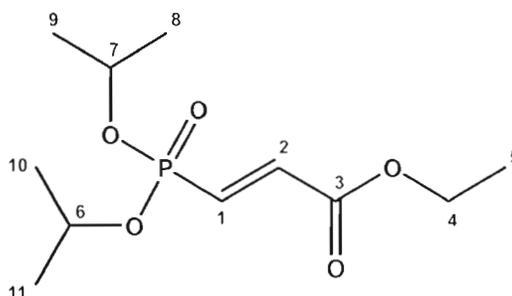
Formule moléculaire : $C_{11}H_{22}N_2O_2Si_2$

Masse moléculaire : 270,48 g/mol

Les valeurs spectrales obtenues pour le RMN 1H ainsi que RMN ^{13}C correspondent aux valeurs de la littérature.^{85,87}

5.4 Description des protocoles et caractérisation des produits pour la synthèse d'inhibiteurs bifonctionnels de l'APRT

5.4.1 (2E)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)acrylate d'éthyle (47)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Acher.⁷¹ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du phénol (0,09 mL, 1,06 mmol) a été ajouté à une solution de propionate d'éthyle (0,10 mL, 1,06 mmol) dans du dichlorométhane (1,0 mL). Du phosphite de triisopropyle (0,24 mL, 0,96 mmol) a été ajouté ensuite goutte à goutte au mélange durant une période de 10 minutes. Le milieu réactionnel a été agité à la température de la pièce pendant 23 heures. Le mélange fut neutralisé avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée

avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : CH_2Cl_2 (20 : 80)). Le composé **47** (200 mg, 79%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$

Masse moléculaire : 264,26 g/mol

R_f = 0,39 (silice, AcOEt: CH_2Cl_2 (40:60))

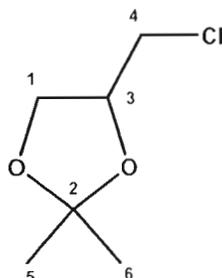
IR (NaCl, cm^{-1}) : 2985, 2942 et 2880 (m et fa, élongation CH), 1729 (fo, C=O), 1313, 1260 et 1237 (fo, P=O), 1175 (m, C-O) et 993 cm^{-1} (fo, C=CH).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J_{HP} = 18,4$ Hz, H_1 ou H_2), 6,63 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J_{HP} = 20,3$ Hz, H_1 ou H_2), 4,62-4,73 (m, 2H, H_6 et H_7), 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H_4), 1,24-1,30 (m, 15H, H_5 , H_8 , H_9 , H_{10} et H_{11}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164,9 (d, C_q , $J_{CP} = 28,1$ Hz, C_3), 136,6 (d, CH, $J_{CP} = 7,2$ Hz, C_1 ou C_2), 133,7 (d, CH, $J_{CP} = 184,9$ Hz, C_1 ou C_2), 71,6 (d, CH, $J_{CP} = 6,0$ Hz, C_6 et C_7), 61,5 (CH_2 , C_4), 24,2 (d, CH_3 , $J_{CP} = 6,9$ Hz, C_8 , C_9 , C_{10} et C_{11}), 14,3 (CH_3 , C_5).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 265,11994; trouvée: 265,12008 (déviaton: 0,52 ppm).

5.4.2 (*rac*)-4-(Chlorométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (**49**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Hofstiezer.⁸⁸ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du 2,2-diméthoxypropane (8,34 mL, 67,9 mmol) a été ajouté à une solution de 3-chloropropane-1,2-diol (2,27 mL, 27,1 mmol) dans du chloroforme (35,0 mL). L'acide *p*-toluènesulfonique (0,47 g, 2,72 mmol) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité et chauffé à reflux (tout en piégeant le MeOH par distillation) pendant 4 heures et 30 minutes. Le mélange a été ramené à la température de la pièce et neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le composé **49** (4,09 g, 100%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

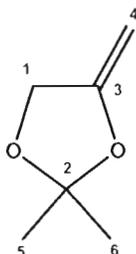
Formule moléculaire : C₆H₁₁ClO₂

Masse moléculaire : 150,60 g/mol

R_f = 0,33 (silice, AcOEt: Hexane (70:30))

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.^{89,90,91}

5.4.3 (*rac*)-2,2-Diméthyl-4-méthylène-1,3-dioxolane (**50**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Reißig et Taskinen.^{72,92} Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (0,75 mL, 5,02 mmol) ainsi que de l'hydroxyde de potassium (KOH) (3,66 g, 65,2 mmol) ont été ajoutés au 4-(chlorométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane **49** (3,77 g, 25,1 mmol). Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à 110-120°C pendant 24 heures. Un montage à distillation ayant une colonne de Vigreux a été additionné au ballon et le milieu réactionnel a été agité et distillé à 130-140°C. Le produit recueilli contenait deux phases : une phase aqueuse contenant des impuretés (partie inférieure) et une phase organique contenant le produit pur ($p\acute{E}_b$: 103-105°C^{89,92}) (phase supérieure). Le ballon contenant les deux phases a été mis au congélateur durant une nuit afin que la phase aqueuse se solidifie et qu'on puisse ainsi recueillir la phase organique. Le produit distillé **50** (1,11 g, 39%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

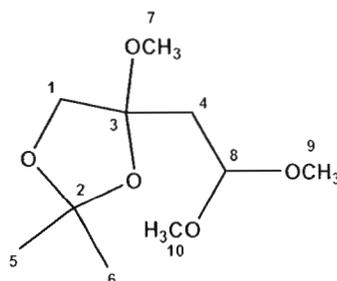
Formule moléculaire : C₆H₁₀O₂

Masse moléculaire : 114,14 g/mol

R_f = 0,73 (silice, CH₂Cl₂)

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.^{93,94,95}

5.4.4 (*rac*)-4-Méthoxy-4-(2,2-diméthoxyéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (**51**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Scharf.⁷³ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du triméthoxyméthane (0,30 mL, 2,63 mmol) et du chlorure de zinc (II) (35,8 mg, 0,16 mmol) ont été ajoutés à une solution de 2,2-diméthyl-4-méthylène-1,3-dioxolane **50** (300 mg, 2,63 mmol) dans de l'éther (3,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 24 heures. Le mélange a été concentré puis le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (5 : 95)). Le produit distillé **51** (140 mg, 24%) a été obtenu sous forme d'une huile brun pâle dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₀H₂₀O₅

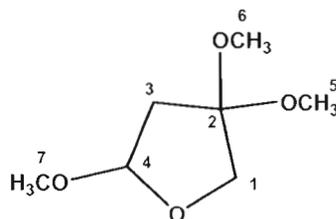
Masse moléculaire : 220,26 g/mol

R_f = 0,69 (silice, AcOEt: Hexane (30:70))

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge et la RMN ¹H correspondent aux valeurs de la littérature.⁷³

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 109,7 et 104,7 (C_q, C₂ et C₃); 101,6 (CH, C₈); 73,6 (CH₂, C₁); 54,1 et 52,1 (CH₃, C₉ et C₁₀); 48,5 (CH₃, C₇); 37,6 (CH₂, C₄); 26,5 et 25,6 (CH₃, C₅ et C₆).

5.4.5 (*rac*)-2,4,4-Triméthoxytétrahydrofuranne (**52**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Scharf.⁷³ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, l'acide *p*-toluènesulfonique (54,3 mg, 0,32 mmol) a été ajouté à une solution de 4-méthoxy-4-(2,2-diméthoxyéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane **51** (579 mg, 2,63 mmol) dans du méthanol (1,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 5 jours. Le mélange a été neutralisé avec de la triéthylamine. Le méthanol a été évaporé et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le composé **52** (268 mg, 63%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune très pâle sans purification dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

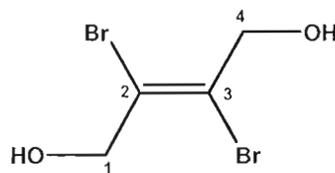
Formule moléculaire : C₇H₁₄O₄

Masse moléculaire : 162,18 g/mol

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge et la RMN ¹H correspondent aux valeurs de la littérature.⁷³

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 109,8 (C_q, C₂); 104,8 (CH, C₄); 70,4 (CH₂, C₁); 55,1 (CH₃, C₇); 50,8 et 49,6 (CH₃, C₅ et C₆); 41,8 (CH₂, C₃).

5.4.6 (*E*)-2,3-Dibromobut-2-ène-1,4-diol (**54**)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Mikolajczuk.⁷⁵ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du brome (0,58 mL, 11,2 mmol) a été ajouté goutte à goutte durant 100 minutes à une solution de but-2-yne-1,4-diol (1,00 g, 11,5 mmol) dans de l'eau (1,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure. Le mélange a été refroidi (15-18°C) par l'addition d'eau froide distillée (1,0 mL). La solution refroidie a été filtrée afin de recueillir le produit cristallisé. Le produit a été lavé à l'eau froide et séché à l'air. Le produit cristallisé **54** (1,88 g, 68%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc poudreux dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

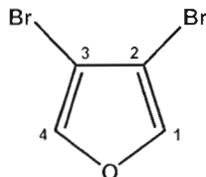
Formule moléculaire : C₄H₆Br₂O₂

Masse moléculaire : 245,90 g/mol

R_f = 0,56 (silice, AcOEt: Hexane (7:3))

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.⁹⁶

5.4.7 3,4-Dibromofurane (55)



Le protocole utilisé est une modification de celui de Cowley.⁹⁷ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, une solution aqueuse de H₂SO₄ 7 % (2,0 mL) a été ajoutée au (*E*)-2,3-dibromobut-2-ène-1,4-diol **54** (1,00 g, 4,07 mmol). La solution a été agitée fortement. Un montage à distillation muni d'un embout à addition a été utilisé pour effectuer une distillation de la solution à 120°C. Durant la distillation, une solution contenant du K₂Cr₂O₇ (1,20 g, 4,07 mmol) et du H₂SO₄ 8 % (aq.) (0,43 mL, 8,14 mmol de H₂SO₄ dans 5,3 mL d'eau) a été ajoutée durant 1 heure au mélange réactionnel. Durant cet ajout, une solution aqueuse H₂SO₄ 7 % (2,5 mL) a été ajoutée au mélange. La distillation s'est poursuivie durant 3 heures. Le produit recueilli a été ramené à la température de la pièce et neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq.). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther de pétrole (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit **55** (0,28 g, 31%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre sans purification dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

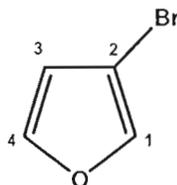
Formule moléculaire : C₄H₂Br₂O

Masse moléculaire : 225,87 g/mol

R_f = 0,48 (silice, éther de pétrole)

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.⁹⁶

5.4.8 3-Bromofurane (56)



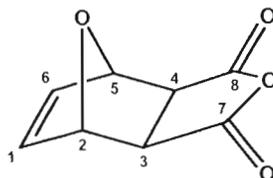
Le protocole utilisé est une modification de celui de Toledano.⁷⁷ Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de -78°C , une solution de *t*-BuLi 1,7M dans le pentane (1,40 mL, 2,43 mmol) a été ajoutée à la solution de 3,4-dibromofurane **55** (500 mg, 2,21 mmol) dans de l'éther distillé anhydre (5,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité fortement pendant 30 minutes. Ensuite, de l'eau (6,0 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel. Le produit obtenu a été extrait avec de l'éther (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq.), séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Finalement, le produit a été distillé par la méthode de Kugelrohr. Le produit distillé **56** (197 mg, 61%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₄H₃BrO

Masse moléculaire : 146,97 g/mol

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.⁷⁷

5.4.9 4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]déc-8-ène-3,5-dione (59)



Le protocole utilisé est celui de Velonia.⁷⁸ Le produit pur **59** (270 mg, 80%) a été obtenu sous forme d'une poudre blanche dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₈H₆O₄

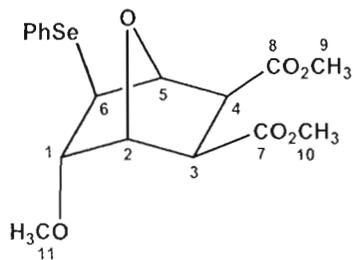
Masse moléculaire : 166,13 g/mole

Point de fusion : 124-127°C

R_f = 0,73 (silice, Hexane/AcOEt (20 :80))

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ¹H ainsi que la RMN ¹³C correspondent aux valeurs de la littérature.⁷⁸

5.4.10 (*rac*)-(1*S**, 2*S**, 3*R**, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-5-Méthoxy-6-phénylsélanyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (60)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à 0°C, du chlorure de phénylsélanyle (63,2 mg, 0,33 mmol) a été ajouté à une solution

du trifluorométhanesulfonate d'argent (84,8 mg, 0,33 mmol) et du composé **59** (50,2 mg, 0,30 mmol) dans du méthanol (2,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité et réchauffé à la température de la pièce avec un bain d'eau. La solution a été ensuite chauffée à 40°C durant 5 heures et 30 minutes. Le méthanol a été enlevé du milieu par évaporation sous vide. Le milieu a été par la suite neutralisé avec quelques gouttes de pyridine. Une solution d'hexane et d'AcOEt (1 : 1) (5,0 mL) a été ajoutée au mélange. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice en utilisant un éluant d'un mélange d'hexane et d'AcOEt (20 : 80) et le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (50 : 50)). Le composé **60** (96,8 mg, 81%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₇H₂₀O₆Se

Masse moléculaire : 399,30 g/mole

Point de fusion : 98-100°C

R_f = 0,49 (silice, hexane/AcOEt (50 : 50))

IR (KBr, cm⁻¹) : 3056 (fa, =CH), 2996, 2951 et 2835 (m et fa, élongation CH), 1744 (fo, C=O), 1437 (m, CH₃), 1201 et 1169 (m, C-O), 1009 et 986 (m, C=CH).

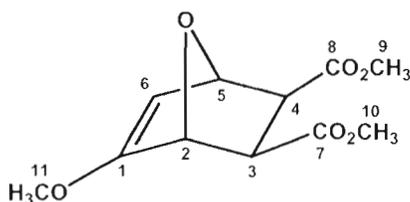
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,52 (m, 2H, **H_{arom}**), 7,29-7,24 (m, 3H, **H_{arom}**), 4,89 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, **H₂**), 4,73 (s, 1H, **H₅**), 3,83 (dd, 1H, *J* = 4,9 Hz, *J* = 2,8 Hz, **H₁**), 3,64 (s, 3H, **H₉** ou **H₁₀**), 3,62 (s, 3H, **H₉** ou **H₁₀**), 3,59 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, **H₃**), 3,22 (s, 3H, **H₁₁**), 3,04 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, **H₄**), 2,94 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz, **H₆**).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 171,6; 170,9 (C_7 et C_8), 134,6; 134,5; 129,6; 129,3; 128,2 (C_{arom}), 87,0; 85,3 (C_2 et C_5), 80,3 (C_1), 58,6 (C_6), 52,4; 51,9 (C_9 et C_{10}), 48,7; 44,3 (C_3 et C_4).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Se}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 401,04979; trouvée: 401,04989 (déviaton: 0,25 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** a été confirmée à l'aide de l'expérience COSY.

5.4.11 (*rac*)-(1*R, 2*S**, 3*R**, 4*S**)-5-Méthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2,3-dicarboxylate de diméthyle (61)**



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du métaperiodate de sodium (120 mg, 0,56 mmol) a été ajouté à une solution de NaHCO_3 (21,1 mg, 0,25 mmol) et du composé **60** (50,3 mg, 0,125 mmol) dans un mélange de méthanol et d'eau (6 : 1) (6,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité durant 6 heures. Le méthanol a été évaporé sous vide. Une solution saturée de NaHCO_3 ($_{\text{aq}}$) (10,0 mL) a été ajoutée. Le mélange obtenu a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été lavée avec une solution saturée de NaCl ($_{\text{aq}}$), séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (50 : 50)).

Le composé **61** (3,1 mg, 10%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune très pâle dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{11}H_{14}O_6$

Masse moléculaire : 242,23 g/mole

$R_f = 0,28$ (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3007 (fa, =CH), 2959 et 2844 (fa, élancement CH), 1746 et 1735 (fo, C=O), 1435 (m, CH₃), 1197 et 1168 (m, C-O).

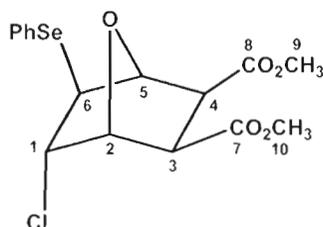
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,09 (t_{app} , 1H, $J = 2,2$ et $J = 1,4$ Hz, **H₆**), 5,00 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, **H₂**), 4,94 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, **H₅**), 3,71 (s, 3H, **H₉** ou **H₁₀**), 3,70 (s, 3H, **H₉** ou **H₁₀**), 3,61 (s, 3H, **H₁₁**), 3,07 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz, **H₃** ou **H₄**), 3,05 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz, **H₃** ou **H₄**).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)⁹⁸: δ 171,8; 168,3 (C₁, C₇ et C₈), 98,6 (CH, C₆), 81,7; 79,7 (CH, C₂ et C₅), 57,8 (CH₃, C₁₁), 52,2; 52,1 (CH₃, C₉ et C₁₀), 50,9; 47,3 (CH, C₃ et C₄).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_{11}H_{15}O_6^+$ (M+H)⁺: 243,08631; trouvée: 243,08620 (déviation: 0,47 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN 1H** et la **RMN ^{13}C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.4.12 (*rac*)-(1*S**, 2*S**, 3*R**, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-5-Chloro-6-(phénylsélanyle)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (65)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du chlorure de phénylsélanyle (63,2 mg, 0,33 mmol) a été ajouté à une solution du composé **59** (50,1 mg, 0,30 mmol) dans du méthanol (2,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à reflux (70°C) durant 4 heures et 30 minutes. Le méthanol a été enlevé du milieu par évaporation sous vide. Le milieu a été par la suite neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq.). Le produit obtenu a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été lavée avec une solution saturée de NaCl (aq.), séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le composé **65** (100 mg, 83%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle sans purification dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₆H₁₇ClO₅Se

Masse moléculaire : 403,72 g/mole

Point de fusion : 84-86°C

R_f = 0,52 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

IR (KBr, cm⁻¹) : 3055 et 3003 (fa, =CH), 2955 et 2841 (m et fa, élongation CH), 1741 (fo, C=O), 1435 (m, CH₃), 1199 et 1169 (m, C-O), 999 cm⁻¹ (m, C=CH).

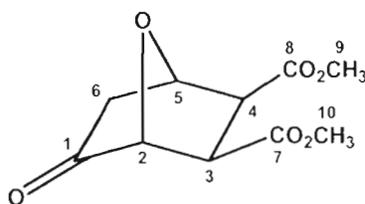
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,59 (m, 2H, H_{arom}), 7,36-7,29 (m, 3H, H_{arom}), 4,98 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H_2), 4,87 (s, 1H, H_5), 4,19 (t, 1H, $J = 4,3$ Hz, H_3), 3,83 (dd, 1H, $J = 4,3$ Hz, $J = 9,5$ Hz, H_1), 3,70 (s, 3H, H_9 ou H_{10}), 3,69 (s, 3H, H_9 ou H_{10}), 3,16 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H_6), 3,15 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,6; 170,1 (C_q , C_7 et C_8), 134,7; 129,4; 128,4; 128,0 (C_{arom}), 85,5; 81,9 (CH, C_2 et C_5), 61,6 (CH, C_1), 52,3 (CH_3 , C_9 et C_{10}), 51,6; 51,2 et 45,4 (CH, C_3 , C_4 et C_6).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_5\text{Se}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 405,00025; trouvée: 405,00014 (déviations: 0,27 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** et la **RMN ^{13}C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.4.13 (*rac*)-(1*R**, 2*S**, 3*R**, 4*S**)-5-Oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate de diméthyle (67)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, une solution de peroxyde d'hydrogène aqueux 30% (0,10 mL, 2,94 mmol) a été ajoutée à la solution de NaHCO_3 (21,3 mg, 0,25 mmol) et du composé **60** (50,5 mg, 0,126 mmol) dans un mélange de méthanol et d'eau (6 : 1) (6,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité durant 2 heures. De l'eau (5,0 mL) et une solution de NaHCO_3 (aq) (10,0 mL) ont été ajoutées. Le mélange obtenu a été extrait

avec de l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq.), séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (50 : 50)). Le composé **67** (6,1 mg, 21%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc poudreux dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₀H₁₂O₆

Masse moléculaire : 228,20 g/mole

Point de fusion : 113-115°C

R_f = 0,17 (silice, hexane/AcOEt (50 :50))

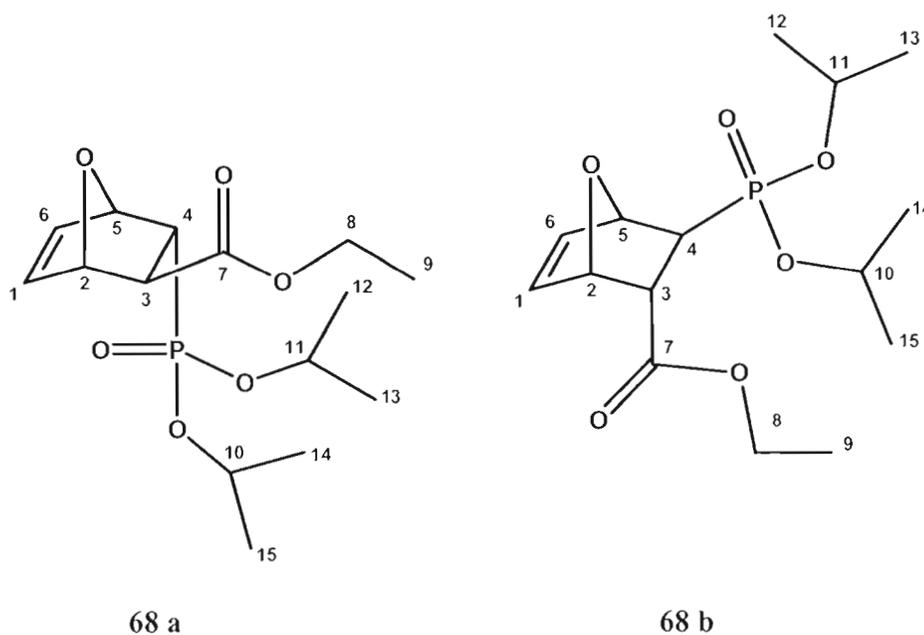
IR (KBr, cm⁻¹) : 2999, 2954 et 2856 (fa, élongation CH), 1771, 1734 (m, C=O), 1458 (m, CH₃), 1209 et 1156 (m, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,24 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, **H₅**), 4,75 (s, 1H, **H₂**), 3,73 (s, 6H, **H₉** et **H₁₀**), 3,22 (s, 2H, **H₆**), 2,60 (dd, 1H, *J* = 17,6 Hz et *J* = 6,0 Hz, **H₄**), 2,13 (d, 1H, *J* = 17,6 Hz, **H₃**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 208,1 (C_q, **C₁**), 170,4; 169,6 (C_q, **C₇** et **C₈**), 81,7; 78,7 (CH, **C₂** et **C₅**), 52,7; 52,5 (CH, **C₃** et **C₄**), 50,6; 46,3 (CH₃, **C₉** et **C₁₀**), 43,4 (CH₃, **C₆**).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour C₁₀H₁₃O₆⁺ (M+H)⁺: 229,07066; trouvée: 229,07094 (déviation: 1,2 ppm).

5.4.14 (*rac*)-(1*R**, 2*R**, 3*S**, 4*R**)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle (68a) et (*rac*)-(1*R**, 2*S**, 3*R**, 4*R**)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle (68b)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du trichlorure d'aluminium (152 mg, 1,14 mmol) a été ajouté à une solution du composé **47** (251 mg, 0,95 mmol) dans du furanne (4,7 mL). Le milieu réactionnel a été agité durant 4 jours. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃. Le mélange obtenu a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 15 mL), puis les phases organiques ont été combinées et la solution résultante a été lavée avec une solution saturée de NaCl (aq.), séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (60 : 40)). Les composés **68a** et **68b** (240 mg, 76%) ont été obtenus comme un mélange inséparable de 2 diastéréoisomères dans un ratio 3 : 1 sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{15}H_{25}O_6P$

Masse moléculaire : 332,33 g/mole

$R_f = 0,16$ (silice, hexane/AcOEt (40 :60))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2980, 2939 et 2876 (m et fa, élongation CH), 1735 (m, C=O), 1247 et 1189 (m, P=O), 1107 (m, C-O), 1008 (fo, P-O-C), 984 cm^{-1} (fo, C=CH).

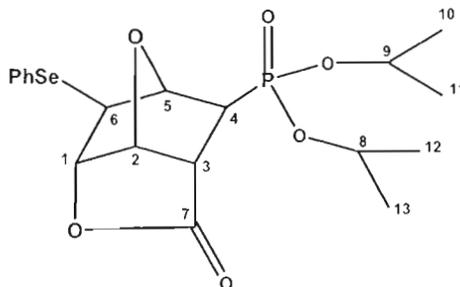
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) (mélange de 2 diastéréoisomères): δ 6,54 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, **H₁** ou **H₆**), 6,24 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, **H₁** ou **H₆**), 6,23 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, **H₁** ou **H₆**), 5,24 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz, **H₂** et **H₅**), 5,18 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, **H₂** et **H₅**), 4,77-4,60 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₁**), 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, **H₈**), 4,11 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, **H₈**), 3,38 (dt, 1H, $J_{HP} = 18,9$ Hz, $J = 4,7$ Hz, **H₃**), 2,21 (dd, 1H, $J_{HP} = 14,0$ Hz, $J = 4,9$ Hz, **H₄**), 1,36-1,22 (m, 15H, **H₉**, **H₁₂**, **H₁₃**, **H₁₄** et **H₁₅**).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (mélange de 2 diastéréoisomères): δ 170,73; 170,66 (C_q , **C₇**), 138,2; 138,0; 135,6; 135,6 (CH, **C₁** et **C₆**), 80,5; 80,4; 79,9; 79,8 (CH, **C₂** et **C₅**), 71,1-70,7 (m, CH, **C₁₀** et **C₁₁**), 61,6; 61,2 (CH_2 , **C₈**), 41,1; 41,0; 39,1; 39,0 (CH, **C₃** et **C₄**), 24,4-24,0 (m, CH_3 , **C₁₂**, **C₁₃**, **C₁₄** et **C₁₅**), 14,4; 14,3 (CH_3 , **C₉**).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_{15}H_{26}O_6P^+$ ($M+H$) $^+$: 333,14615; trouvée: 333,14592 (déviaton: 0,69 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN 1H** et la **RMN ^{13}C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

5.4.15 (*rac*)-(1*S**, 2*S**, 3*S**, 6*R**, 7*R**, 9*S**)-(5-Oxo-2-phénylsélanyl-4,8-dioxatricyclo[4.2.1.0*3,7*]non-9-yl)-phosphonate de diisopropyle (**71**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à 0°C, du chlorure de phénylsélanyle (31,8 mg, 0,17 mmol) a été ajouté à une solution du trifluorométhanesulfonate d'argent (42,7 mg, 0,17 mmol) et du composé **68** (50,2 mg, 0,15 mmol) dans du méthanol (1,5 mL). Le milieu réactionnel a été réchauffé à la température de la pièce avec un bain d'eau. Le mélange a été agité durant 4 jours puis le méthanol a été évaporé sous vide. Le milieu a été par la suite neutralisé avec quelques gouttes de pyridine. Un mélange d'hexane et d'AcOEt (20 :80, 5,0 mL) a été ajouté au mélange. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec un mélange d'hexane et d'AcOEt (20 : 80) et le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : hexane (50 : 50)). Le composé **71** (42,3 mg, 61%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₉H₂₅O₆PSe

Masse moléculaire : 459,33 g/mole

Point de fusion : 106-108°C

R_f = 0,39 (silice, hexane/AcOEt (20 :80))

IR (KBr, cm^{-1}) : 3055 (fa, =CH), 2979, 2934 et 2876 (m et fa, élongation CH), 1792 (fo, C=O), 1435 (m, CH₃), 1250 et 1158 (m, C-O), 988 cm^{-1} (fo, C=CH).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,45 (m, 2H, **H_{arom}**), 7,28-7,24 (m, 3H, **H_{arom}**), 5,37 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz, **H₁**), 4,97 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, **H₅**), 4,80 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz, **H₂**), 4,81-4,58 (m, 2H, **H₈** et **H₉**), 3,34 (s, 1H, **H₆**), 2,97 (ddd, 1H, $J_{HP} = 21,2$ Hz, $J = 4,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, **H₃**), 2,40 (dd, 1H, $J_{HP} = 17,1$ Hz et $J = 2,6$ Hz, **H₄**), 1,29-1,25 (m, 12H, **H₁₀**, **H₁₁**, **H₁₂** et **H₁₃**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174,5 (d, C_q, $J_{CP} = 11,2$ Hz, **C₇**), 133,9; 129,6; 128,2; 127,8 (**C_{arom}**), 85,0 (CH, **C₁**), 82,1; 81,8 (CH, **C₂** et **C₅**), 71,9 (d, CH, $J_{CP} = 6,6$ Hz, **C₈** ou **C₉**), 71,4 (d, CH, $J_{CP} = 6,9$ Hz, **C₈** ou **C₉**), 50,0 (d, CH, $J_{CP} = 15,5$ Hz, **C₆**), 46,7 (d, CH, $J_{CP} = 148,0$ Hz, **C₄**), 41,1 (d, CH, $J_{CP} = 4,9$ Hz, **C₃**), 24,2-23,7 (m, CH₃, **C₁₀**, **C₁₁**, **C₁₂** et **C₁₃**).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour C₁₉H₂₆O₆PSe⁺ (M+H)⁺: 461,06267; trouvée: 461,06353 (déviations: 1,8 ppm).

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** et la **RMN ¹³C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

REFERENCES ET NOTES

1. Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union internationale contre le cancer, *Action mondiale contre le cancer*, World Health Organization, 2005.
2. Lodish, Baltimore, Berk, Zipursky, Matsudaira, Darnell, *Biologie moléculaire de la cellule*, 3^e édition, De Boeck University, New York, 2000, pp.189-218 et 1247-1294.
3. Organisation mondiale de la santé (OMS) et le programme commun des nations unies sur le VIH/Sida (ONUSIDA), *Le point sur l'épidémie de Sida*, 2006.
4. Weil, J.-H.; *Biochimie générale*, 9^e édition, Dunod, Paris, 2001, pp.333-339 et 357-373.
5. Clouser, É., Étienne, J.; *Biochimie génétique Biologie moléculaire*, 8^e édition, Masson, Paris, 2004, pp.4-7.
6. Sandrini, M.P.B., Piskur, J.; *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 225.
7. Khouri, S., Cushing, H.; *Infect. Med.*, **2000**, *17*, 547.
8. Robak, T.; *Cancer Treat. Rev.* **2007**, *33*, 710.
9. Czuczman, M.S., Emmanouilides, C., Drif, M., Witzig, T.E., Gordon, L.I., Revell, S., Vo, K., Molina, A.; *AIDS Rev.* **2007**, *9*, 99.
10. Herlocher, M.L., Truscon, R., Fenton, R., Klimov, A., Elias, S., Ohmit, S.E., Monto A.S.; *J. Infect. Dis.* **2003**, *188*, 1355.
11. Chou, S., Marousek, G., Parenti, D. M., Gordon, S.M., LaVoy, A.G., Ross, J.G., Miner, R.C., Drew, W. L.; *J. Infect. Dis.* **1998**, *178*, 526.
12. Nijhuis, M., Schuurman, R., Jong, D., Leeuwen, R., Lange, J., Danner, S., Keulen, W., Groot, T., Boucher, C.A.B.; *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 398.
13. Scott, G.M., Ng, H.-L., Morton, C.J., Parker, M.W., Rawlinson, W.D.; *J. Gen. Virol.* **2005**, *86*, 2141.

-
14. Matsuda, A., Hosaki, H., Yoshimura, Y., Shuto, S., Ashida, N., Konno, K., Shigeta, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1685.
 15. Czerneki, S., Valery, J.M.; *Synthesis*, **1991**, 239.
 16. Sugimura, H., Osumi, K., Yamazaki, T., Yamaya, T.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1813.
 17. Kjaersgaard, U., Pederson, E.B., Nielsen, C., El-Torgoman, A.M.; *Acta. Chem. Scan.* **1992**, *46*, 1016.
 18. Chen, B.C., Quinlen, S.L., Reid, J.G.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7961.
 19. Miura, S., Yoshimura, Y., Endo, M., Satoh, H., Machida, H., Sasaki, T.; *Cancer Lett.* **1999**, *144*, 177.
 20. Reist, E.J., Baker, B.R.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3274.
 21. Hobbs, J.B.; *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, 1990.
 22. De Clercq, E., Van Aershot, A., Herdewijn, P., Baba, M., Pauwels, R., Balzarini, J.; *Nucleosides et Nucleotides*, **1989**, *8*, 659.
 23. Soudeyns, H., Yao, X.J., Gao, Q., Belleau, B., Kraus, J.L., Nguyen-Ba, N., Spira, B., Wainberg, M.A.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1386.
 24. Young, R.J., Sahw-Ponter, S., Thomson, J.B., Miller, J.A., Cummings, J.G., Pugh, A.W., Rider, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2599.
 25. Yeom, Y.H., Rimmel, R.P., Huang, S.H., Hua, M., Vince, R., Zimmerman, C.L.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 171.
 26. Marquez, V.E., Lira, M.Y.; *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1.
 27. Schaeffer, H.J., Beauchamp, L., De Miranda, P., Elon, G., Bauer, D.J., Collins, P.; *Nature*, **1978**, *272*, 523.
 28. Simon, C., *Nucleoside Mimetics: Their chemistry and biological properties*, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, **2001**, pp.2.
 29. Stenberg, K., Larson, A., Datema, R.; *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 2134.

-
30. Shimada, N., Hasegawa, S., Harada, T., Fujii, A., Takita, T.; *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1788.
31. De Clercq, E., Cools, M., Balzarini, J., Snoeck, R., Andrei, G., Hosoya, M., Shigeta, S., Ueda, T., Minakawa, N., Matsuda, A.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 679.
32. Gonzalez, H.; *Hematol. Cell. Ther.* **1998**, *40*, 113.
33. Jordheim, L.P., Galmarini, C.M., Dumontet, C.; *Bull. Cancer*, **2005**, *92*, 239.
34. Hossain, N., Hendrix, C., Lescrinier, E., Van Aerschot, A., Busson, R., De Clercq, E., Herdewijn, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1465.
35. Lee, J., Kang, S.U., Kim, S.Y., Kim, S.E., Kang, M.K., Jo, Y.J., Kim, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 961.
36. Angibeaud, P., Defaye, J., Franconie, H., *Carbohydr. Res.*, **1980**, *78*, p.195.
37. Saladino, R., Ciambecchini, U., Hannessian, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, p.4401.
38. Via oléfination du ribose, voir la référence 35.
39. Via cyanuration du 2'-déoxyribose: Boal, J.H., Wilk, A., Scremin, C.L., Gray, G.N., Philips, L.R., Beaucage, S.L.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8617.
40. Kim, J.H., Wolle, D., Haridas, K., Parry, R.J., Smith, J.L., Zalkin, H.; *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 17394.
41. Murzin, A.G., Brenner, S.E., Hubbard, T., Chothia, C.; *J. Mol. Biol.* **1995**, *247*, 536.
42. Vollmer, S.J., Switzer, R.L., Hermodson, M.A., Bower, S.G., Zalkin, H.; *J. Biol. Chem.* **1983**, *257*, 10582.
43. Zalkin, H., Smith, J.L.; *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1998**, *72*, 87.
44. Bera, A.K., Smith, J.L., Zalkin, H.; *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 7975.
45. Smith, J.L.; *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 686.

-
46. Bera, A.K., Chen, S., Smith, J.L., Zalkin, H.; *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 36498.
47. Krahn, J.M., Kim, J.H., Burns, M.B., Parry, R.J., Zalkin, H., Smith, J. L.; *Biochemistry* **1997**, *36*, 11061.
48. Kim, J.H., Krahn, J.M., Tomchick, D.R., Smith J.L., Zalkin, H.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 15549.
49. King, G.L., Boounous, C.G., Holmes, E.W.; *J. Biol. Chem.*, **1978**, *253*, 3933.
50. Chmara, H., Zähler, H., Borowski, E., Milewski, S.; *J. Antibiotics*, **1984**, *37*, 652.
51. Hartman, S.C., Buchanan, J.M.; *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 451.
52. Kappe, C.O., Murphree, S.S., Padwa, A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179.
53. La formation de butyrolactones est 100 fois plus rapide que pour les valérolactones : Illuminati, G., Mandolini, L.; *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
54. Vorgrüggen H., Ruh-Pohlenz C.; *Handbook of Nucleoside Synthesis*, Wiley, **2001**.
55. Par exemple les D- et L-3TC se sont avérés être d'activité anti-VIH équivalente, mais le L étant 4 fois moins toxique pour l'humain, c'est cet énantiomère qui a été commercialisé. Une bonne revue sur l'énantiosélectivité de la reconnaissance enzymatique des analogues de nucléosides : Mauri G.; *Antiviral Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 165.
56. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P.; *Chimie organique*, 1^{ère} édition, De Boeck University, Paris, 2003, pp.484, 912-921.
57. McCullough, K. J., Takeuchi, R., Masuyama, A., Nojima, M.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2137
58. Barton, M., Ebdon, J. R., Foster, A. B., Rimmer, S.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6967.
59. Silverstein, R.M., Basler, G.C., Morill, T.C.; *Identification spectrométrique de composés organiques*, 5^e édition, De Boeck, Bruxelles, 1998, pp.119-120 et 196-209.
60. Olah, G.A.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247.

-
61. Cossio, F.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3041.
62. Vogel, P.; *Chimie organique, méthodes et modèles*, DeBoeck-Université, Paris, Bruxelles, 1997, Chapitres 1 et 2.
63. Huang, P.Q., Zheng, X., Deng, X.M.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9039.
64. Nahm, S., Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815.
65. Kundu, N.G., Khatri, S.G.; *Synthesis*, **1985**, *3*, 323.
66. Garner, P., Park, J.M.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3772.
67. Vorbrüggen, H., Ruh-Pohlenz, C.; *Org. React.*, **2000**, *55*, 3.
68. Choo, H., Beadle, J.R., Chong, Y., Trahan, J., Hostetler, K.Y.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1771.
69. McClure, C.K., Hansen, K.B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2149.
70. MOE. Molecular Operating Environment version, 2006.08, Chemical Computing Group, Suite 910 - 1010 Sherbrooke St. W., Montreal, Quebec, Canada H3A 2R7
71. Structure publiée dans PDB (Protein Data Bank) : voir référence 47. L'enzyme qui a été utilisé était liée à deux inhibiteurs (le MN-CPRPP et la 5-OXO-NORLEUCINE) afin de permettre une meilleure représentativité de la réalité.
72. Bessis, A.-S., Vadesne, G., Bourrat, E., Bertho, G., Pin J.-P., Acher, F.C.; *Amino Acids*, **2003**, *24*, 303.
73. Lyapkalo, I.M., Webel, M., Reißig, H.-U.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *22*, 4189.
74. Meister, Ch., Scharf, H.-D.; *Synthesis*, **1981**, *9*, 733.
75. Meister, Ch., Scharf, H.-D.; *Synthesis*, **1981**, *9*, 737.
76. Giezynski, R., Brzozowski, Z., Mikołajczut, P., Sobczak, W., Zadrozna, I.; *PL patent 163766*, **1994**.
77. Schnur, R.C., Rodney, C.; United States Patent 4.332.952, **1982**.

-
78. Alvarez-Ibarra, C., Quiroga, M.L., Toledano, E.; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4065.
79. Mantovani, G., Lecolley, F., Tao, L., Haddleton, D.M., Clerx, J., Cornelissen, J.J.L.M., Velonia, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2966.
80. Tiecco, M., Testaferri, L., Tingoli, M., Chianelli, D., Bartoli, D.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1417.
81. Bondar, N. F., Isaenya, L. P., Skupskaya, R. V., Lakhvich, F. A.; *Rus. J. Org. Chem.*, **2003**, *39*, 1089.
82. Bondar, N.F., Golubeva, M.B., Isaenya, L. P., Konoplya, N.A., Kuzmitsky, B.B., Lyubin, G. S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 389.
83. Clive, D. L. J., Huang, X.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1872.
84. Garrigues, P., Garrigues, B.; *Compt. Rend. Acad. Scienc. - Series IIC – Chemist.*, **1998**, *1*, 545.
85. Gwang-Su, B., Sang, Youl, K., Iwhan C.; *J. Polymer Science, Part A : Polymer Chem.* **2006**, *44*, 1263.
86. Garner, P., Min, Park, J.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772.
87. Schraml, J., Kvicalova, M., Blechta, V., Rericha, R., Rozenski, J., Herdewijn, P.; *Magn. Res. Chem.* **1998**, *36*, 55.
88. Showalter, H.D., Johnson, J. L., Hofstiezer, J. M.; *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1491.
89. Kazemi, F., Kiasat, A.R., Ebrahimi, S.; *Synthetic Comm.* **2005**, *35*, 1441.
90. Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., Shaibani, R.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6105.
91. Canpolat, E., Kaya, M.; *J. Coord. Chem.* **2002**, *55*, 961.
92. Taskinen, E.; *J. Chem. Thermodynamics*, **1974**, *6*, 1021.
93. Tius, M.A., Astrab, D.P., Gu, X-Q.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2625.
94. Taskinen, E.; *Structural Chemistry*, **2002**, *13*, 53.

-
95. Taskinen, E.; *Structural Chemistry*, **2002**, *13*, 61.
96. Kavala, V., Naik, S., Patel, B.K.; *J.Org.Chem.* **2005**, *70*, 4267.
97. Mee, S.P.H., Lee, V., Baldwin, J.E., Cowley, A.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3695.
98. Note : Le carbone C₁ n'est pas visible sur le spectre en RMN ¹³C. Le bruit de fond était important dû à la faible quantité de produit.