

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

UNE NOUVELLE APPROCHE VERS LA SYNTHÈSE
DE 1'-HOMONUCLÉOSIDES VIA UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER
À PARTIR DU FURANE COMME DIÈNE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
FRANÇOIS MASSE

MAI 2010

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.»

« Le philosophe qui veut éteindre ses passions ressemble au chimiste qui voudrait éteindre son feu. »

Chamfort

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce projet de maîtrise n'aurait pas pu être possible sans l'appui et le support de plusieurs personnes. Premièrement, je tiens sincèrement à remercier mon directeur de recherche, le professeur Daniel Chapdelaine, pour son énorme soutien académique et pour avoir su éveiller en moi cette passion pour la synthèse organique. Son soutien m'a permis d'acquérir une plus grande maturité scientifique, de développer ma persévérance ainsi que ma débrouillardise au laboratoire.

De plus, je tiens à remercier tous les membres de l'équipe que j'ai côtoyés durant mes études. Un remerciement particulier à Helmi Zaghdane et Sonia Bourgeois pour leur soutien moral et technique. Je remercie tous les stagiaires côtoyés au laboratoire pour leurs contributions. Un merci spécial à Marc-André Beaulieu pour l'amitié que l'on a développée et pour l'enthousiasme qu'il a apporté au laboratoire. Je remercie mes collègues Denis Giguère et Marc-André Bonin, du laboratoire du professeur René Roy pour les discussions scientifiques et leurs précieux conseils.

Enfin, je tiens à remercier Annie, ma femme et la mère de mon fils, qui est la personne la plus importante dans ma vie. Elle m'a apporté aide et réconfort dans ma vie tout au long de mon projet de maîtrise. Je remercie Elliot, mon fils et ma motivation. Je remercie mes parents qui ont toujours été là pour moi. Ils m'ont supporté tout au long de mes études en m'offrant leur aide, leur support et leur confiance. Je remercie finalement ma famille : mon frère, mes belles-sœurs, mes beaux-frères, mon filleul, ma filleule, mes neveux et nièces puis mes amis pour la joie et le bonheur qu'ils m'apportent à chaque jour.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iii
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xvi
LISTE DES SYMBOLES	xix
RÉSUMÉ	xx
CHAPITRE I.....	1
INTRODUCTION	1
1.1 Les nucléosides	1
1.1.0 Avant-propos.....	1
1.1.1 Historique.....	1
1.1.2 Structure des nucléosides	4
1.1.2.1 Structure de la partie sucrée	4
1.1.2.2 Structure de la base hétérocyclique.....	5
1.1.2.3 Ponts hydrogènes	6
1.1.2.4 Conformations des nucléosides.....	7
1.1.3 Rôle biologique	10
1.1.4 Biosynthèse des nucléotides.....	10
1.1.4.1 Polymérisation sous forme d'ADN et d'ARN	14
1.1.4.2 Catabolisme des nucléotides	16
1.1.5 Synthèse chimique des nucléosides	17
1.1.6 Applications pharmacologiques	18
1.1.6.1 Cancer	19
1.1.6.2 Infections au VIH.....	20
1.2 Les analogues de nucléosides	21
1.2.1 Historique.....	21
1.2.2 Mécanisme d'action	23

1.2.3 Classification selon la structure des analogues de nucléosides.....	24
1.2.3.1 Modification de la partie ribosique	25
1.2.3.2 Modification de la base hétérocyclique.....	27
1.2.3.3 L-Nucléosides	29
1.2.3.4 C-Nucléosides	30
1.2.5.5 Nucléosides carbocycliques	31
1.2.3.6 Nucléosides non-cycliques.....	32
1.3 Les 1'-homonucléosides : une classe d'analogues peu explorée	33
1.3.1 La stabilité <i>in vivo</i> des analogues de nucléosides	33
1.3.2 Structure des 1'-homonucléosides	35
1.3.3 Les défis synthétiques	36
1.4 La synthèse proposée	36
1.4.1 Méthodes existantes de 1'-homonucléosides.....	36
1.4.2 Le plan de synthèse proposé	39
1.4.3 Les étapes clés.....	41
1.5 Le but de la présente recherche	42
1.5.1 Objectif général.....	42
1.5.2 Objectifs spécifiques	43
CHAPITRE II	44
SYNTHÈSE DE 1'-HOMONUCLÉOSIDES SUBSTITUÉS EN POSITION 2'	44
2.1 Synthèse selon le plan initial.....	44
2.1.1 Réaction de Diels-Alder.....	44
2.1.2 Ozonolyse et réduction.....	50
2.1.2.1 Preuve de structure de la γ -lactone.....	54
2.1.3 Protection de l'hydroxyle primaire	59
2.1.4 Tentatives d'ouverture de la lactone	60
2.1.5 Formation de la fonction lactol	68
2.1.6 Oléfination de Wittig	70
2.1.7 Activation de l'alcool primaire	73

2.1.8 Tentatives de couplage	73
2.1.8.1 Substitution nucléophile (S_N2) via les sulfonates	74
2.1.8.2 Substitution nucléophile via la réaction de Mitsunobu	77
2.1.9 Vérification de la faisabilité de la substitution nucléophile	80
2.1.10 Développement futurs	82
2.2 Synthèse à partir du diol	83
2.2.1 Formation du diol	83
2.2.2 Formation du sulfate cyclique	84
2.2.3 Substitution et ouverture du sulfate cyclique par l'azoture de sodium	85
2.2.4 Activation de l'alcool	87
2.2.5 Tentatives de couplage	87
2.2.5.1 Substitution nucléophile avec la 6-chloropurine	88
2.2.5.2 Tentative de couplage selon la réaction de Mitsunobu	88
2.2.6 Conclusion partielle	90
CHAPITRE III	92
SYNTHÈSE DE 1'-HOMONUCLÉOSIDES SUBSTITUÉS EN POSITION 3'	92
3.1 Contexte	92
3.2 Synthèse de 1'-homonucléosides substitués en position 3'	92
3.2.1 Couplage de Mitsunobu	94
3.2.2 Substitution nucléophile par activation de l'alcool primaire	97
3.2.2.1 Étude des groupes partants	98
3.2.3 Couplage des bases hétérocycliques par substitution nucléophile	100
3.2.3.1 Essais de couplage de la base en conditions standard	101
3.2.3.2 Essais aux micro-ondes	104
3.2.4 Ouverture de la lactone	106
3.2.5 Voies synthétiques alternatives	107
3.2.5.1 Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires	108
3.2.5.2 Hydrogénation catalytique d'un azoture sur squelette homoribosique	109

3.2.6 Conclusion et travaux futurs	111
CHAPITRE IV	113
CONCLUSION	113
CHAPITRE V	115
MATÉRIEL ET MÉTHODES	115
5.1 Généralités.....	115
5.2 Description des protocoles et caractérisation des produits	118
5.2.1 (<i>rac</i>)-(1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle ((±)-4a)	118
5.2.2 (<i>rac</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-2-(Hydroxyméthyl)-tetrahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan- 4(2H)-one ((±)-8)	119
5.2.3 (<i>rac</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-2-((<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)tetrahydro furo[3,4- <i>b</i>]furan-4(2H)-one ((±)-11).....	121
5.2.4 (<i>rac</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-2-((<i>tert</i> - Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)hexahydrofuro [3,4- <i>b</i>]furan-4-ol ((±)-18)	123
5.2.5 (<i>rac</i>)-(<i>E</i>)-3-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-((<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)-2- (hydro-xyméthyl)tétrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-20)	124
5.2.6 (<i>rac</i>)-(<i>E</i>)-3-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-((<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)- 2((méthylsulfonyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-21)	126
5.2.7 (<i>rac</i>)- (<i>E</i>)- 3-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-((<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)-2- (iodométhyl)tétrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-24).....	128
5.2.8 (<i>rac</i>)-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-((<i>tert</i> - Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran -2,3-diyl)diméthanol ((±)- 27)	130
5.2.9 (<i>rac</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,8 <i>aS</i> *)-2-((<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyloxy)méthyl)hexahydro furo[3,2- <i>e</i>][1,3]-cyclosulfate ((±)-28)	131

5.2.10	(rac)- ((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(Azidométhyl)-5-((<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)méth yl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl sulfate d'hydrogène ((±)-29).....	133
5.2.11	(rac)-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(Azidométhyl)-5-((<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)méth- yl)tétrahydrofuran-2-yl)méthanol ((±)-30)	135
5.2.12	(rac)-((2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(Azidométhyl)-5-((<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl méthanesulfonate ((±)-31)	137
5.2.13	3-Benzoylpyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione.....	139
5.2.14	3-Benzoyl-5-méthylpyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione.....	140
5.2.15	(rac)-(2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-2-(Azidométhyl)tétrahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-one ((±)-37)	141
5.2.16	(rac)- (2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-2-((6-Chloro-9 <i>H</i> -purin-9-yl)méthyl)tétrahydrofuro [3,4- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-one ((±)-38)	142
5.2.17	(rac)-((2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-4-Oxohexahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-2-yl)méthyl sulfonate de méthyle ((±)-44).....	144
5.2.18	(rac)- ((2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-4-Oxohexahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-2-yl)méthyl 4-méthylbenzènesulfonate ((±)-45)	145
5.2.19	(rac)- (2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-2-(Iodométhyl)tétrahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-one ((±)-48)	147
5.2.20	(rac)-((2 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-4,5-Bis(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl 4-méthylbenzènesulfonate ((±)-49)	148
5.2.21	(rac)-(2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-2-((4-Phényl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)tétrahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-one ((±)-50)	150
5.2.22	(rac)-(2 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,6 <i>aS</i> *)-2-(Aminométhyl)tétrahydrofuro[3,4- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-one ((±)-51)	152
	REFERENCES ET NOTES.....	154

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Hypothèse du tétranucléotide comme structure de l'acide nucléique	3
Figure 1.2 Structure de la partie glucidique des nucléosides	5
Figure 1.3 Structure de la purine et de la pyrimidine.....	5
Figure 1.4 Structure des bases azotées retrouvées dans les acides nucléiques	5
Figure 1.5 Structure des nucléosides de l'ADN et les ponts hydrogènes et les paires de bases complémentaires	6
Figure 1.6 Conformations <i>anti</i> et <i>syn</i> pour les nucléosides puriques et pyrimidiques..	7
Figure 1.7 Projection de Fisher des séries -L et -D chez les sucres	8
Figure 1.8 Projections de Fisher et de Haworth du D-ribose, montrant la formation d'un centre stéréogénique sur le carbone anomérique et obtention des anomères α et β	9
Figure 1.9 Adénosine triphosphate	10
Figure 1.10 Biosynthèse <i>de novo</i> des purines.	12
Figure 1.11 La réplication de l'ADN <i>in vivo</i> dépend d'une multitude d'enzymes	15
Figure 1.12 Liens phosphodiesters entre les positions 3' et 5' des nucléotides formant la structure rigide des brins d'ADN	16
Figure 1.13 Chemins rétrosynthétiques couramment utilisés pour la synthèse de nucléosides	18
Figure 1.14 Exemple d'analogues de nucléosides actifs contre des cellules cancéreuses.....	22
Figure 1.15 Exemples d'analogues de nucléosides actifs contre le VIH	22
Figure 1.16 Exemples d'analogues de nucléosides possédant des modifications sur la partie glucidique.....	26
Figure 1.17 Exemples d'analogues de nucléosides possédant des modifications consistant en l'ajout ou le retrait d'hétéroatomes sur l'hétérocycle.....	27

Figure 1.18 Modifications variées de l'hétérocycle retrouvées dans différents analogues de nucléosides	29
Figure 1.19 Exemple d'analogues de nucléosides de la série énantiomérique L possédant une activité antivirale	30
Figure 1.20 Exemples d'analogues de type C-nucléosides.....	31
Figure 1.21 Exemples d'analogues de nucléosides carbocycliques.....	32
Figure 1.22 Structure d'analogues de nucléosides acycliques actifs	33
Figure 1.23 Mécanisme de l'hydrolyse d'un nucléoside en conditions acides	34
Figure 1.24 Structure d'un analogue possédant le lien N-glycosidique en comparaison avec un analogue 1'-homonucléoside.....	35
Figure 1.25 Explication de la stabilité relative des 1'-homonucléosides.....	35
Figure 1.26 Obtention d'un mélange équimolaire d'anomères α et β par cyanuration du 2'-désoxyribose.....	38
Figure 1.27 Plan rétrosynthétique pour les projets de synthèse d'analogues 1'-homonucléosides au laboratoire Chapdelaine.....	39
Figure 1.28 Plan de synthèse général proposé pour la synthèse d'analogues 1'-homonucléosides.....	41
Figure 2.1 Réaction de Diels-Alder entre le furane et l'acrylate d'éthyle catalysée par l'acide de Lewis $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ pour former le cycloadduit <i>endo</i> 4a.....	45
Figure 2.2 Représentation du principe <i>cis</i> lors d'une réaction de Diels-Alder	47
Figure 2.3 Formation des énantiomères des produits <i>endo</i> et <i>exo</i> lors de la réaction de Diels-Alder.....	48
Figure 2.4 Amplification de la sélectivité <i>endo</i> lors de la réaction de Diels-Alder par catalyse en présence d'acide de Lewis (modélisé H^+)	48
Figure 2.5 Description de la cycloaddition au niveau des orbitales frontières	49
Figure 2.6 Ozonolyse de l'alcène du cycloadduit <i>endo</i> suivie par une réduction par le borohydrure de sodium	51
Figure 2.7 Mécanisme global de la réaction en tandem d'ozonolyse et de réduction qui résulte en une lactonisation.....	53

Figure 2.8 Ozonolyse de l'alcène du cycloadduit <i>exo</i> suivie par une réduction au borohydrure de sodium	54
Figure 2.9 Spectre RMN 2D COSY du produit de lactonisation 8.....	56
Figure 2.10 Spectre RMN 2D HETCOR du produit de lactonisation 8	57
Figure 2.11 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 4.15 ppm sur le proton 3	58
Figure 2.12 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 3.15 ppm sur le proton 5	59
Figure 2.13 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 2.40 ppm sur le proton 4 α	59
Figure 2.14 Réaction de protection de l'alcool primaire de (\pm 8).....	60
Figure 2.15 Réaction envisagée utilisant des réactifs comportant un halogénure lié à un électrophile afin d'ouvrir la lactone (11)	61
Figure 2.16 Activation de la lactone (11) par un électrophile contribuant à son ouverture	62
Figure 2.17 Tentative d'ouverture de la lactone(11) par le Me ₃ SiI formé <i>in situ</i>	62
Figure 2.18 Tentative d'ouverture de la lactone (11) par le Me ₃ SiBr.....	63
Figure 2.19 Suivi en RMN ¹ H de la tentative d'ouverture de la lactone(11) par le Me ₃ SiI	63
Figure 2.20 Tentative d'ouverture de la lactone (11) avec le trichlorure de bore et l'iodure de sodium.....	65
Figure 2.21 Tentative d'ouverture de la lactone(11) sous les conditions de Kunai....	65
Figure 2.22 Tentative d'ouverture de la lactone (11) avec du méthanolate de sodium en présence de chlorure de méthanesulfonyle.....	67
Figure 2.23 Tentative d'ouverture de la lactone (11) par l'ion formé par la déprotonation du benzylamine par le <i>N</i> -butyllithium	67
Figure 2.24 Réduction de la lactone (11) en lactol (18) à l'aide de DIBAL-H.....	68
Figure 2.25 Mécanisme de réduction de la lactone (11) par le DIBAL-H.....	69

Figure 2.26 Réaction de Wittig entre l'hydroxyaldéhyde 19 et une phosphorane stabilisé.....	70
Figure 2.27 Mécanisme général de la réaction de Wittig : formation de l'hydroxyester α,β -insaturé 20.....	71
Figure 2.28 Sélectivité observée lors de la réaction de Wittig stabilisé.....	72
Figure 2.29 Activation du groupement hydroxyle de (\pm 20) sous la forme d'un méthanesulfonate.....	73
Figure 2.30 Essais de couplage entre la thymine et le mésylate 21	74
Figure 2.31 Produit cyclopropanylé obtenu lors des tentatives de couplage entre la thymine et le mésylate (21) en conditions basiques.....	77
Figure 2.32 Mécanisme proposé pour expliquer l'obtention du produit secondaire cyclopropanylé (23a).....	77
Figure 2.33 Mécanisme général de la réaction de Mitsunobu	78
Figure 2.34 Tentative de couplage par la réaction de Mitsunobu	79
Figure 2.35 Tentative de substitution du groupement hydroxyle pour convertir l'alcool 20 en d'obtenir l'iodure 24	79
Figure 2.36 Formation du tosylate (25) à partir de l'hydroxyle (20).....	81
Figure 2.37 Tentative de substitution du mésylate (21) et du tosylate (25) par l'azoture de sodium afin de générer le composé 26.....	81
Figure 2.38 Transformation du mésylate (21) en iodure (24) par la réaction de Finkelstein.....	82
Figure 2.39 Formation du diol (27) réalisée par réduction au DIBAL de la lactone (11).....	84
Figure 2.40 Formation en 2 étapes du sulfate cyclique (28) à partir du diol (27).....	85
Figure 2.41 Substitution et ouverture du sulfate cyclique (28) par l'azoture de sodium afin d'obtenir le composé 29) au sulfate libre.....	86
Figure 2.42 Hydrolyse de la portion sulfate du composé 29 afin de libérer l'alcool (30).....	86

Figure 2.43 Activation de l'alcool (30) en mésylate (31) à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle	87
Figure 2.44 Tentatives de couplage de la 6-chloropurine avec le composé mésylé 31 en présence de Cs ₂ CO ₃ ou NaH	88
Figure 2.45 Tentative de couplage par réaction de Mitsunobu entre l'alcool 30 et la 6-chloropurine	89
Figure 2.46 Tentative d'iodination afin de transformer l'alcool 30 en composé iodé (33)	89
Figure 2.47 Oxydation de l'alcool 30 en aldéhyde comme alternative à l'ajout de nucléophiles en position C1' du squelette pseudo-ribosique	90
Figure 3.1 Formation des deux énantiomères de la lactone utilisés dans les voies synthétiques des 1'-homonucléosides et utilisation pour former des homoribosides 2'- ainsi que 3'- substitués	93
Figure 3.2 Schéma synthétique des 1'-homonucléosides substitués en 3'	94
Figure 3.3 Réaction de Mitsunobu entre l'acide benzoïque et la lactone (8).....	95
Figure 3.4 Réaction de Mitsunobu afin de convertir l'alcool (8) en azoture (37)	95
Figure 3.5 Tentative de couplage entre la 6-chloropurine et l'alcool (8).....	96
Figure 3.6 Produits de couplage et leur rendement faussé obtenus par la réaction de Mitsunobu	97
Figure 3.7 Schéma de la substitution nucléophile par l'activation de l'alcool primaire	98
Figure 3.8 Tentative de couplage de la 6-chloropurine par substitution nucléophile du tosylate 45	101
Figure 3.9 Molécules attendues provenant du couplage par substitution nucléophile	102
Figure 3.10 Formation de l'iodure 48 à partir de l'alcool 8 et essai de couplage de la 6-chloropurine par substitution de l'iodure du composé 48.....	103
Figure 3.11 Couplage de la 6-chloropurine sur le tosylate 45 par chauffage aux micro-ondes	104

Figure 3.12 Réaction de réduction de la lactone du tosylate 45 afin de libérer le diol 49.....	107
Figure 3.13 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azoture 37 et le phénylacétylène visant à créer un hétérocycle de type triazole	108
Figure 3.14 Mécanisme de la réaction 1,3-dipolaire avec sels de Cu(I).....	109
Figure 3.15 Voie synthétique utilisant la fonction amine pour construire l'adénine directement sur le squelette homoribosique.....	110
Figure 3.16 Hydrogénation catalytique de l'azoture 37 afin de donner l'amine 51 .	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau 2.1 Essais réalisés lors du couplage entre le mésylate 21 et la thymine afin d'obtenir l'analogue nucléosidique 22	75
Tableau 3.1 Activation de l'alcool de la lactone 8 par différents sulfonates et substitution par l'azoture de sodium	99
Tableau 3.2 Tentatives de couplage de bases hétérocycliques avec le tosylate 45 dans des conditions standards.....	102
Tableau 3.3 Essais réalisés au réacteur aux micro-ondes lors du couplage de la 6-chloropurine avec le tosylate 45	105

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
ADN	Acide désoxyribonucléique
AICAR	Aminoimidazole carboxamide ribonucléotide
AN	Analogue de nucléoside
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq.	Aqueux
Ara A	9-Arabinofuranosyladénine
Ara C	1 β -Arabinofuranosylcytosine
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
Ax	Axial
AZT	3'-Azido-3'-désoxythymidine
BV	Basse vacante (orbitale moléculaire)
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»
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DDC	2',3'-Didésoxycytidine
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DEPT	«Distortionless enhancement by polarization transfer»

DIAD	«Diisopropyl azodicarboxylate»
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DPPA	«Diphenylphosphoryl azide»
E ⁺	Électrophile
EICAR	1-(β-D-Ribofuranosyl)-3-carboxyamide-5-éthynylimidazole
Éq.	Équivalent
Et ₂ O	Éther
EtOH	Éthanol
H ₂ O	Eau
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HO	Haute occupée (orbitale moléculaire)
IRTF	Infrarouge à transformés de Fourier
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
K ₂ Cr ₂ O ₇	Dichromate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
Me ₃ SiCl	Chlorotriméthylsilane
Me ₃ SiI	Iodotriméthylsilane
MeOH	Méthanol
MeONa	Méthanolate de sodium
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
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
NOE	Nuclear Overhauser effect
Nu	Nucléophile

Ph	Phényle
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSA	Relation structure-activité
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SM	Spectrométrie de masse
T.P.	Température de la pièce
TBDPSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TMS-I	Iodotriméthylsilane
TMSCI	Chlorotriméthylsilane
UV	Ultra-violet
VHS	Virus de l' <i>Herpes simplex</i>
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

RÉSUMÉ

Les recherches sur le cancer sont d'une grande nécessité étant donné l'étendue de la maladie et l'incapacité que nous avons à la traiter efficacement. En effet, dans les pays industrialisés, on estime que le cancer est la deuxième cause de mortalité. Une façon de combattre cette maladie est d'utiliser des agents qui pourraient entraver la prolifération des cellules infectées. À ce titre, les analogues de nucléosides font l'objet de recherches depuis les années 70. Présentement, les analogues de nucléosides sont largement utilisés à titre d'inhibiteur de la synthèse d'ADN dans les traitements contre le cancer et des infections virales. Cependant, la plupart possèdent la même faiblesse : leur rapide dégradation *in vivo*. En effet, le lien C-N glycosidique peut être facilement hydrolysé en condition acide ainsi que par l'action d'enzymes nucléosidases. Suivant l'hypothèse que l'ajout d'un méthylène entre le squelette ribosique et la base azotée produirait des analogues moins facilement dégradables, notre laboratoire développe une méthode synthétique vers ces 1'-homonucléosides. La stéréochimie 1',4'-cis, qui imite la configuration anomérique β normalement nécessaire pour l'activité biologique, est contrôlée par une réaction de Diels-Alder entre le furane et l'acrylate d'éthyle. Le cycloadduit formé subit ensuite un tandem de réactions d'ozonolyse et de réduction, fournissant une γ -lactone, à partir de laquelle des transformations de groupes fonctionnels permettront l'ajout de diverses bases azotées. Subséquemment, les produits synthétisés seront testés pour leur activité anticancéreuse et antivirale. Jusqu'à maintenant deux principaux volets synthétiques ont été explorés afin de compléter la synthèse de 1'-homonucléosides. Le premier volet est la synthèse de 1'-homonucléosides substitués en position 2' a été tenté en protégeant la fonction alcool obtenue suite à la lactonisation, ensuite la lactone a été ouverte de façon à créer l'alcool en position 1'-homo. Cet alcool a ensuite été activé de différentes façons afin d'y tenter le couplage de la base azotée. Dans un autre volet, la démarche afin de construire des 1'-homonucléosides substitués en position 3' a été établie. L'alcool obtenu après lactonisation est directement activé en groupe partant (*p*-toluènesulfonate) afin d'y faire des couplages de bases azotées. Il semble que la réaction fonctionne avec un meilleur rendement par chauffage via micro-ondes. Il reste encore à améliorer les conditions afin d'appliquer la méthodologie à la plupart des bases azotées.

Mots clés : analogues de nucléosides; nucléosides; 1'-homonucléosides; cycloaddition de Diels-Alder; tandem ozonolyse et réduction; γ -lactone; activation en groupe partant; couplage de bases azotée

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Les nucléosides

1.1.0 Avant-propos

Les acides nucléiques jouent un rôle fondamental dans la transmission et la transformation de l'information génétique.¹ Chez l'humain, c'est l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui transporte cette information génétique et elle est répliquée durant la division cellulaire. L'information est codée sous la forme d'une séquence composée de seulement quatre bases azotées appariées deux par deux sur les brins d'ADN. L'information codée est ensuite traduite et transcrite afin de produire des protéines spécifiques essentielles au développement et au maintien d'un individu. Les ponts hydrogènes entre les paires de bases complémentaires sont vraisemblablement les interactions chimiques les plus importantes au niveau de l'ADN et du codage de l'information génétique. Ainsi, pour bien étudier ces interactions et leur rôle, la chimie des nucléosides devient très importante.

1.1.1 Historique

L'histoire des nucléosides est évidemment liée à celle de l'ADN car chaque avancée scientifique faite sur l'ADN permet de mieux comprendre et définir le rôle des nucléosides.

En 1868, alors que Friedrich Miescher isole des noyaux cellulaires humains, celui-ci réussit à mettre en évidence une substance protéinée, inconnue à ce jour, qu'il nomme «nucléine».² Cette substance a la particularité d'être non lipidique et riche en phosphore. Dix ans plus tard, c'est Albrecht Kossel qui, en explorant la chimie de la nucléine, découvre que celle-ci est composée de quatre bases organiques : adénine, thymine, guanine et cytosine.³ En 1889, Richard Altman obtient ce qu'il nomme de l'acide nucléique c'est-à-dire la nucléine dépourvue de protéine.⁵ Parallèlement, grâce au développement des teintures d'aniline qui permettent de faire l'étude des spécimens biologiques teints, Walter Flemming est le premier à décrire la division cellulaire (mitose) ainsi que les chromosomes.⁴ C'est alors E. B. Wilson qui, en 1900, fait la relation entre la nucléine de Miescher et la chromatine de Flemming afin de confirmer qu'il s'agit bel et bien de la même substance.⁵

Suite à des travaux sur les acides nucléiques portant sur l'investigation de la structure des nucléotides, Levene et Jacobs proposent, en 1909, le terme nucléoside pour décrire les sucres dérivés des purines et des pyrimidines.³ À ce moment, on croyait à tort que l'hydrolyse de l'acide nucléique donnait un rapport proportionnel équivalent pour chacune des quatre bases azotées. Plusieurs hypothèses avaient été proposées pour représenter la structure de l'acide nucléique et celle qui fut généralement acceptée était celle de Levene qui consistait en une molécule de tétranucléotide, c'est-à-dire une molécule composée des quatre nucléotides attachés les uns aux autres.⁵ (**Fig. 1.1**) Jusque dans les années 1950, plusieurs incertitudes planaient quant au positionnement des nucléosides dans la structure de l'ADN. Cependant, en 1944, Avery démontra lors d'une expérience que l'ADN était responsable de certains changements importants dans le comportement des bactéries.⁶ Cette découverte démontrait que l'ADN avait une trop grande influence envers la diversité biologique pour qu'elle ne possède qu'une simple structure invariable du type d'un tétranucléotide.

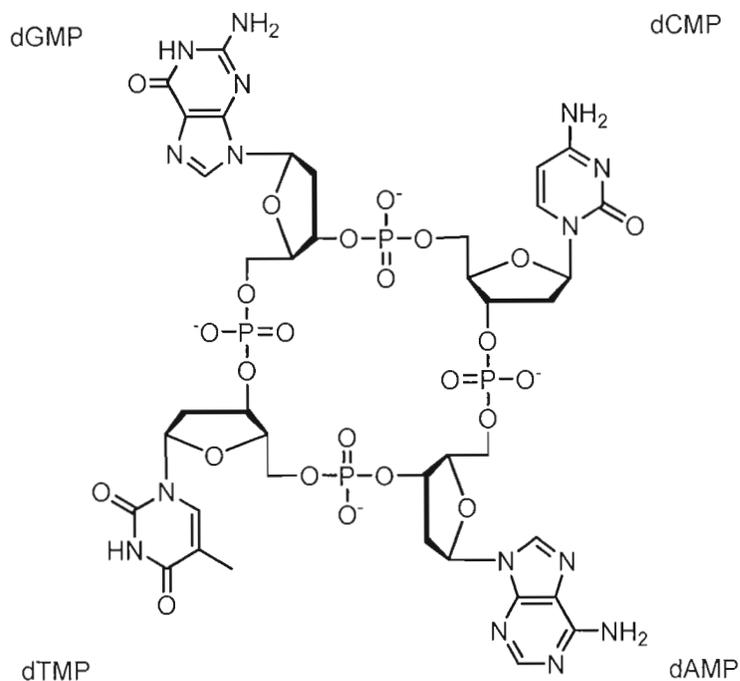


Figure 1.1 Hypothèse du tétranucléotide comme structure de l'acide nucléique

Pour leur part, Klein et Thannhauser avaient réussi à faire des structures cristallines de quatre désoxy-ribonucléotides alors il n'en manquait pas plus afin que l'équipe du Dr. Alexander Todd réussisse la première synthèse totale d'un nucléoside et qu'ils parviennent, en 1951, à identifier la configuration β pour le lien *N*-glycosidique dans les ribonucléosides.⁵ Ainsi, c'est dans les années 50' que de plus grandes avancées se font pour élucider la structure de l'ADN. En effet, Erwin Chargaff, qui étudiait la composition en bases azotées des acides nucléiques, réussit à établir que la proportion de purines (A+G) est toujours égale à proportion des pyrimidines (C+T) ce qui élimine finalement l'hypothèse des tétranucléotides.² Finalement, en 1953, Watson et Crick parviennent à établir la structure de la double hélice de l'ADN.⁵ Cette découverte permettra par la suite, l'élucidation des principales voies biosynthétiques des nucléotides et une meilleure compréhension du transfert de l'information génétique.⁵

1.1.2 Structure des nucléosides

L'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN) sont en fait des acides nucléiques ou polymères linéaires de nucléotides. La molécule d'un nucléotide se décompose en trois parties : un groupe phosphate, un pentose et une base azotée. Il est également juste d'affirmer que les nucléotides sont des esters phosphates de nucléosides. Les nucléosides découlent de la liaison d'une base azotée soit purique ou pyrimidique avec une partie glucidique, soit le ribose ou le désoxyribose.

1.1.2.1 Structure de la partie sucrée

La partie sucrée des nucléosides est constituée d'un sucre de type pentose et l'attachement de la base azotée est fait à la position C1' par une liaison carbone-azote de type aminal que l'on peut également appeler lien glycosidique. Notons que chez les nucléosides naturels, le sucre fait toujours partie de la série énantiomérique -D. Ainsi, dans l'ARN le sucre est le D-ribose tandis que dans l'ADN le sucre est le 2'-désoxy-D-ribose (**Fig 1.2**). Dans tous les nucléosides naturels, la liaison *N*-glycosidique qui joint la base azotée au pentose est projetée du même côté du noyau furanose que la fonction alcool en C5' : il s'agit alors de la configuration β . Le groupe phosphate estérifie à la fois les alcools du cycle en position 3' et en 5' afin de donner les nucléotides correspondants.

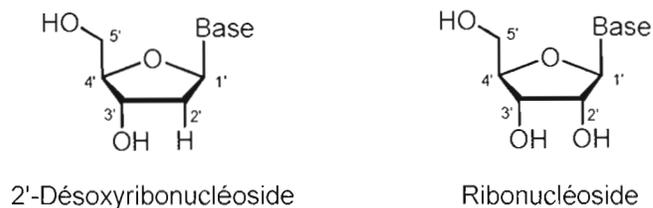


Figure 1.2 Structure de la partie glucidique des nucléosides

1.1.2.2 Structure de la base hétérocyclique

Les bases azotées sont des molécules planaires, aromatiques et hétérocycliques et sont des dérivés soit de la purine ou de la pyrimidine. (**Fig. 1.3**) Les purines sont l'adénine et la guanine tandis que les pyrimidines sont la cytosine, l'uracile (pour l'ARN) et la thymine (pour l'ADN). (**Fig 1.4**) La liaison glycosidique entre la base hétérocyclique et le sucre ribosique est attachée sur l'atome d'azote en position 9 (N9) sur les purines et en position 1 (N1) sur les pyrimidines.



Figure 1.3 Structure de la purine et de la pyrimidine

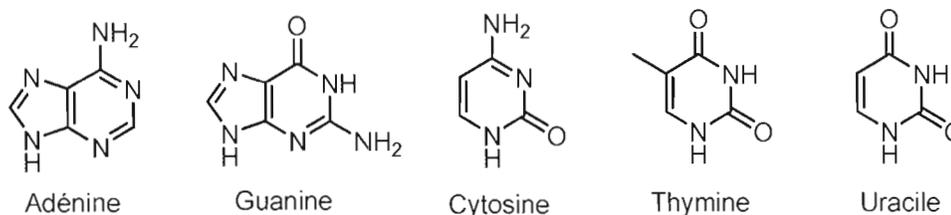


Figure 1.4 Structure des bases azotées retrouvées dans les acides nucléiques

1.1.2.3 Ponts hydrogènes

La liaison hydrogène ou pont H est une liaison chimique primordiale chez les acides nucléiques car elle permet les interactions entre les deux brins complémentaires de l'ADN. Il s'agit d'une liaison chimique non covalente d'une longueur d'environ 2 Å entre un donneur de liaison hydrogène et un accepteur. Le donneur est un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome et l'accepteur est un hétéroatome porteur de doublets d'électrons libres. Dans le cas des acides nucléiques, la reconnaissance mutuelle entre les bases complémentaires, soit l'adénine (A) et la thymine (T) ainsi qu'entre la cytosine (C) et la guanine (G) se fait grâce à ces ponts hydrogènes. La fonction amine qui contient N-H est un bon groupe donneur tandis que les hétéroatomes dont l'hybridation est sp^2 tels que l'oxygène dans C=O et l'azote dans C=N sont de bons groupes accepteurs. Ainsi, il se fait trois ponts hydrogène entre C et G tandis qu'il y en a que deux entre A et T. (**Fig 1.5**)

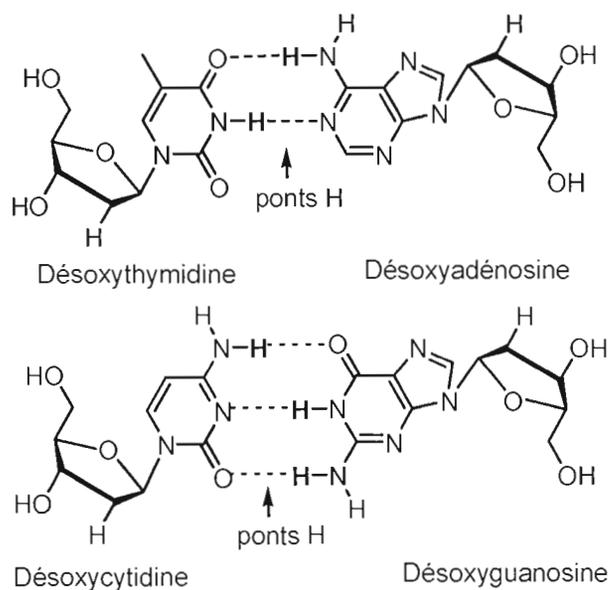


Figure 1.5 Structure des nucléosides de l'ADN et les ponts hydrogènes et les paires de bases complémentaires

1.1.2.4 Conformations des nucléosides

Les nucléosides existent sous deux conformations possibles, il s'agit des conformations *anti* et *syn*. Ces deux conformations sont dues à la rotation de la base azotée autour du lien glycosidique. Pour des raisons stériques, la conformation *anti* est plus stable pour les nucléosides.⁷ (Fig 1.6)

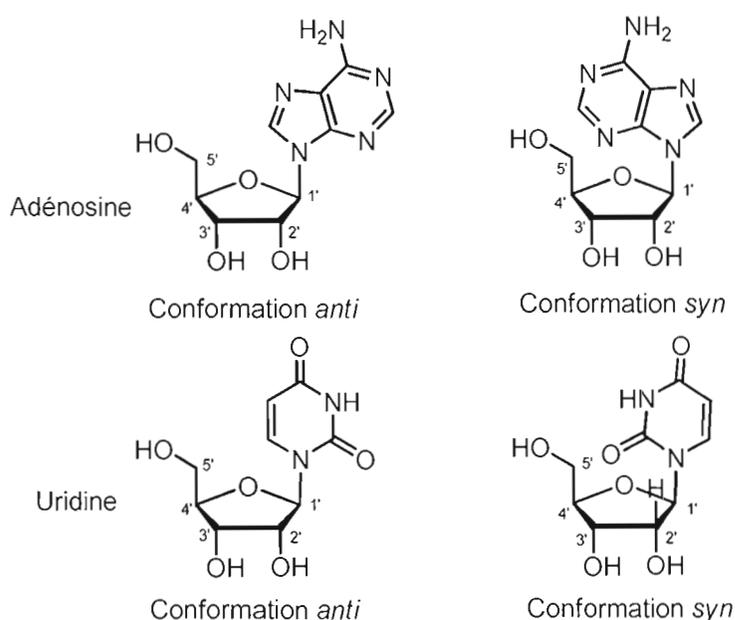


Figure 1.6 Conformations *anti* et *syn* pour les nucléosides puriques et pyrimidiques

Par définition, les sucres sont classés en fonction de leur appartenance à la série D- ou L-. Cette classification dépend de la chiralité d'un atome de carbone de référence et le centre stéréogénique en question est situé à la position la plus basse lorsque que l'on dessine le sucre en projection de Fisher. Il s'agit donc de la chiralité du carbone en position C4' pour le cycle ribosique des nucléosides. Si le groupe hydroxyle est à droite de la projection de Fisher, il s'agit de la série -D. À l'inverse, le groupe hydroxyle à gauche fait partie de la série -L.⁸ (Fig 1.7)

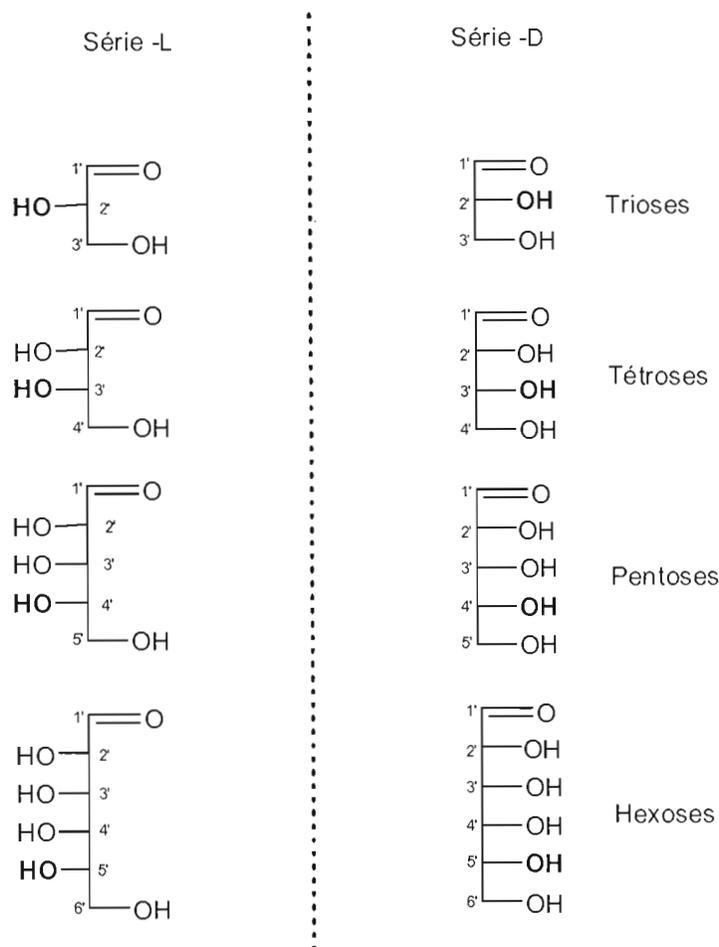


Figure 1.7 Projection de Fisher des séries -L et -D chez les sucres

Lorsqu'un sucre linéaire cyclise dans une solution aqueuse pour former un hémiacétal ou un hémicétal, le carbonyle, non chiral au départ, devient tétraédrique et acquiert une chiralité. Dès ce moment, deux isomères peuvent être formés selon la configuration relative du carbone de ce stéréocentre, appelé anomérique. Les liaisons glycosidiques peuvent donc avoir deux configurations anomériques suivant leur orientation par rapport à l'atome de carbone anomérique, il s'agit des configurations

α et β . La configuration anomérique d'un nucléoside est déterminée en dessinant la projection de Haworth de son pentose. Ainsi, si la configuration en C1' est la même que celle du centre stéréogénique le plus loin de C1', on dit que le sucre est α . Au contraire, si la configuration en C1' est différente que celle du centre stéréogénique le plus loin de C1', il s'agit d'un anomère β .⁸ Par ailleurs, les nucléosides naturels sont toujours de configuration β . (Fig 1.8)

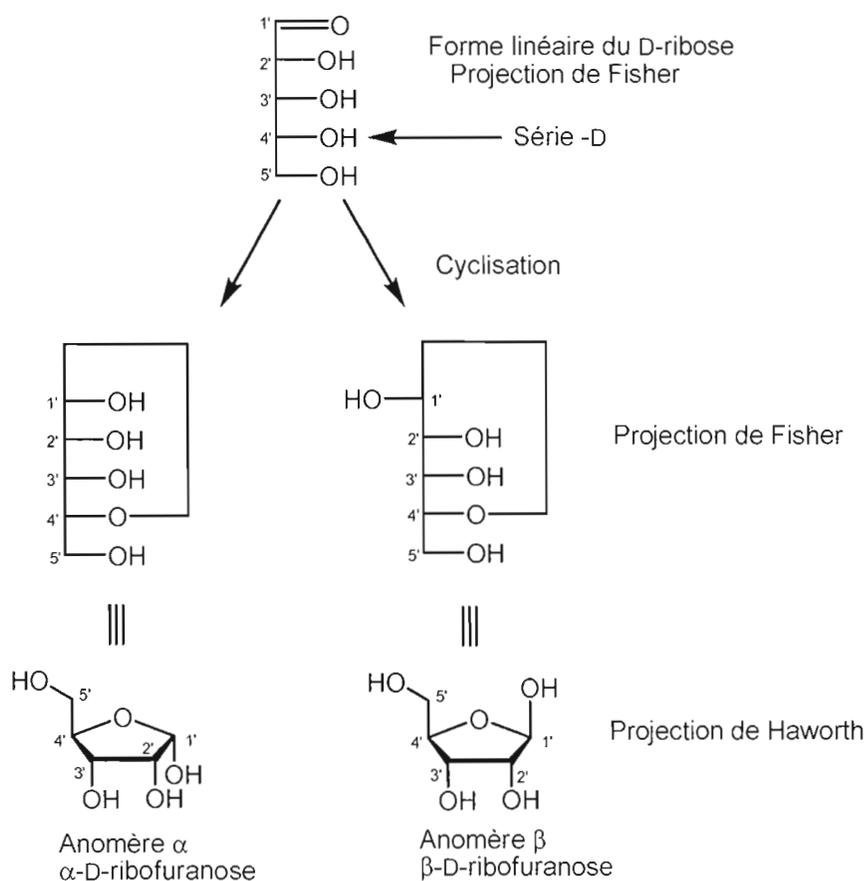


Figure 1.8 Projections de Fisher et de Haworth du D-ribose, montrant la formation d'un centre stéréogénique sur le carbone anomérique et obtention des anomères α et β .

1.1.3 Rôle biologique

Les nucléotides sont des molécules de première importance pour toutes les espèces vivantes sur la planète car étant les constituants fondamentaux de l'ADN et l'ARN, ils permettent la conservation de l'information génétique nécessaire au maintien et à la croissance de chaque cellule. L'ADN code pour chaque protéine que la cellule doit fabriquer selon la séquence transcription (ADN \rightarrow ARNm) et traduction (ARNm \rightarrow peptide). Pour leur part, les protéines, qui sont de longues séquences peptidiques, ont différents rôles dans la cellule : élément structural, récepteurs, enzymes, etc. Cette importance est reflétée par le fait que presque toutes les cellules peuvent synthétiser les nucléotides, que ce soit par synthèse *de novo* ou par dégradation des acides nucléiques. De plus, des nucléotides tels que l'ATP possèdent des rôles variés et très importants en dehors de celui de l'ARN et l'ADN. En effet, l'ATP sert de transporteur d'énergie à l'intérieur des cellules pour fournir l'énergie à une multitude d'enzymes.⁶ (Fig 1.9)

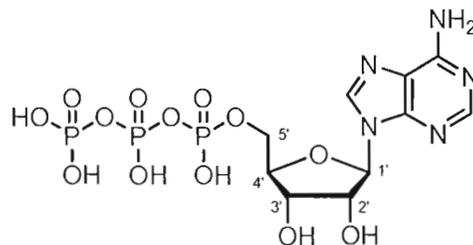


Figure 1.9 Adénosine triphosphate

1.1.4 Biosynthèse des nucléotides

Pour répondre à leur besoin, les cellules peuvent synthétiser les nucléotides de deux différentes façons. Il y a premièrement la synthèse *de novo* (Fig 1.10) qui permet de synthétiser les nucléotides puriques et pyrimidiques à partir de molécules simples et ce, grâce à des voies métaboliques complexes comportant plusieurs étapes enzymatiques régulées par rétroinhibition ainsi que par la concentration

nucléotidique. En second lieu, il y a la voie de la récupération « salvage pathway » qui permet le recyclage des purines ou pyrimidines libres libérées par le métabolisme.⁹

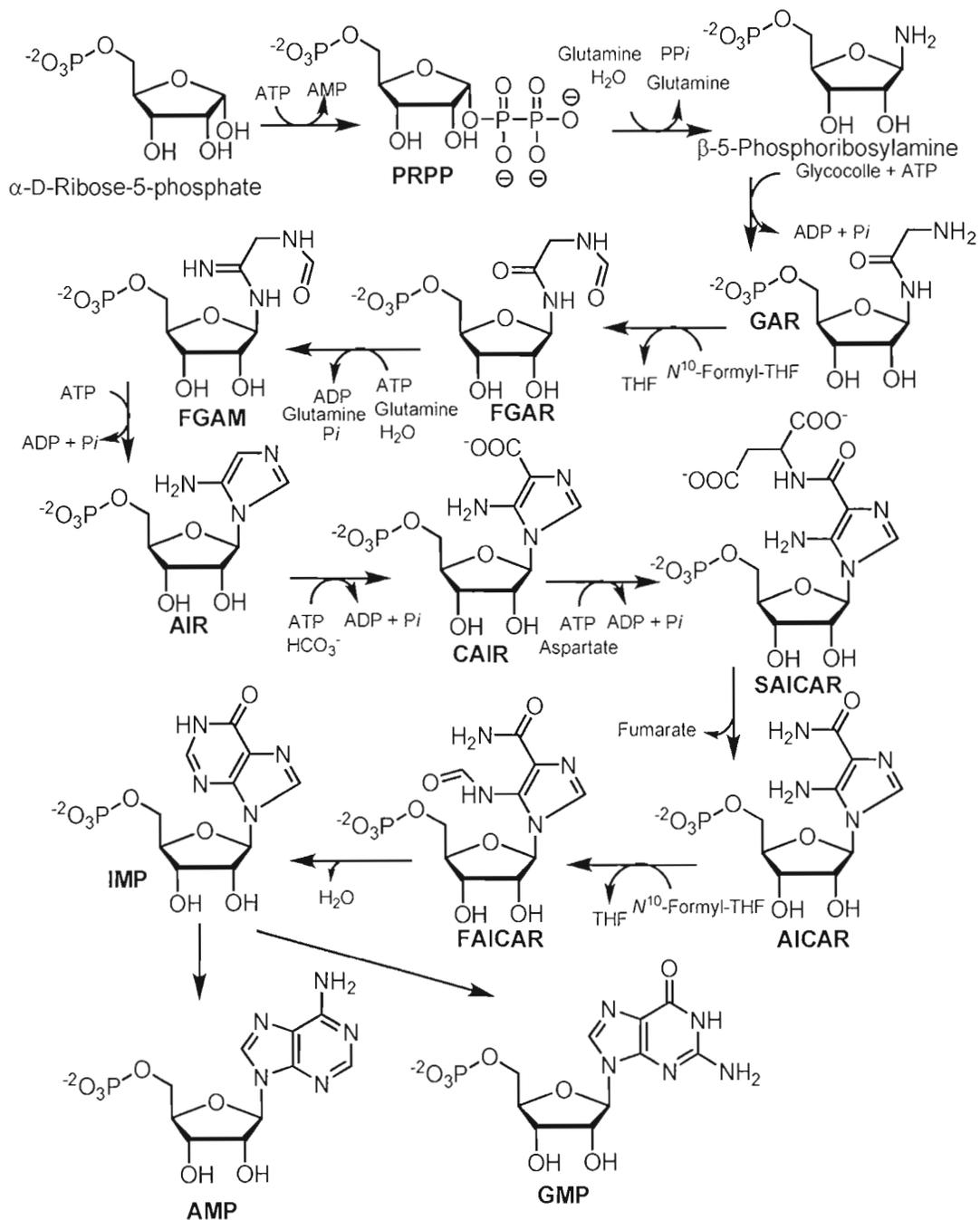


Figure 1.10 Biosynthèse *de novo* des purines.

Le dérivé précurseur des nucléotides puriques est l'inosine monophosphate (IMP) et il est synthétisé par une voie biosynthétique qui comporte 11 étapes. (**Fig 1.10**) Tout d'abord, il y a l'activation du ribose-5-phosphate à l'aide de la ribose phosphate pyrophosphokinase afin de former le 5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate (PRPP). Ensuite l'aminophosphoribosyl transférase catalyse la substitution du groupe pyrophosphate du PRPP par l'azote du groupe amide de la glutamine afin de former la β -5-phosphoribosylamine. Par la suite, le groupe carboxylate du glycolle forme un amide avec l'amine précédemment formée, ce qui donne le glycinamide ribonucléotide (GAR). Le groupe aminé libre du GAR est ensuite formylé par le N^{10} -formyltétrahydrofolate afin de donner le formylglycinamide ribonucléotide (FGAR). Le groupe aminé d'une seconde molécule de glutamine est transféré au FGAR, ce qui donne le formylglycinamide ribonucléotide (FGAM). Par la suite, il y a formation du noyau imidazole du cycle purique lors d'une réaction de condensation intramoléculaire, ce qui libère le 5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR). Un groupement COO^- est ensuite joint au carbone 5 du noyau purique donnant le carboxy-aminoimidazole ribonucléotide (CAIR). Suite à cela, l'aspartate apporte l'atome d'azote qui sera à la position N1 lors d'une condensation afin de former une amine : le 5-aminoimidazole-4-(*N*-succinylcarboxamide) ribonucléotide (SAICAR). L'élimination d'une molécule de fumarate est réalisée lors du clivage du SAICAR afin de donner le 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR). Enfin, AICAR est transformé en IMP via une carbonylation résultant en la formation de 5-formaminoimidazole-4-carboxamine ribonucléotide (FAICAR) suivi par une fermeture de cycle libérant une molécule d'eau.⁶ En dernier lieu, l'IMP est rapidement transformé en adénosine monophosphate (AMP) et en guanosine monophosphate (GMP) via deux voies distinctes.⁶ (**Fig 1.10**)

1.1.4.1 Polymérisation sous forme d'ADN et d'ARN

Les cellules eucaryotes possèdent les mécanismes afin de construire des séquences d'ADN et d'ARN et par conséquent, elles doivent s'assurer de leur approvisionnement non seulement en 2'-désoxyribonucléotides mais également en ribonucléotides. En effet, il y a des nucléotides résultant de la biosynthèse en permanence dans le noyau des cellules. Ceux-ci sont choisis par des enzymes polymérases afin de créer une séquence linéaire d'ADN correspondant au brin de l'ADN mère à répliquer. Les polymérases ne peuvent faire la synthèse d'un brin d'ADN que dans le sens 5'-3', et ce, à l'aide d'une amorce d'ARN faite par une autre enzyme, appelée primase. Cette amorce est complémentaire à un court segment du brin à copier et est d'une longueur d'une dizaine de nucléotides. L'ADN polymérase III peut ensuite venir se lier à cette amorce et commencer son travail de polymérisation. C'est cependant l'ADN polymérase I qui devra, par la suite, effectuer la conversion en ADN des différentes amorces composées d'ARN. Tout ce travail nécessite également l'action de l'enzyme ADN hélicase afin de délier le double brin de l'ADN pour ainsi n'avoir accès qu'à un brin monocaténaire lors de la réplication. Un des brins libéré donne accès à la polymérisation directe dans le sens 5'-3' tandis que l'autre brin est ce qu'on appelle retardé car il doit être construit par fragment : les fragments d'Okazaki.⁹ C'est l'enzyme ADN ligase qui réalisera le travail de rattacher ensemble tous les fragments d'Okazaki et les fragments qui remplacent les amorces. (Fig 1.11) Pour ce qui est de l'ARN cellulaire, il est synthétisé, lors de la transcription, à partir d'un brin d'ADN par l'ARN polymérase, à titre de messenger pour la synthèse de protéines.

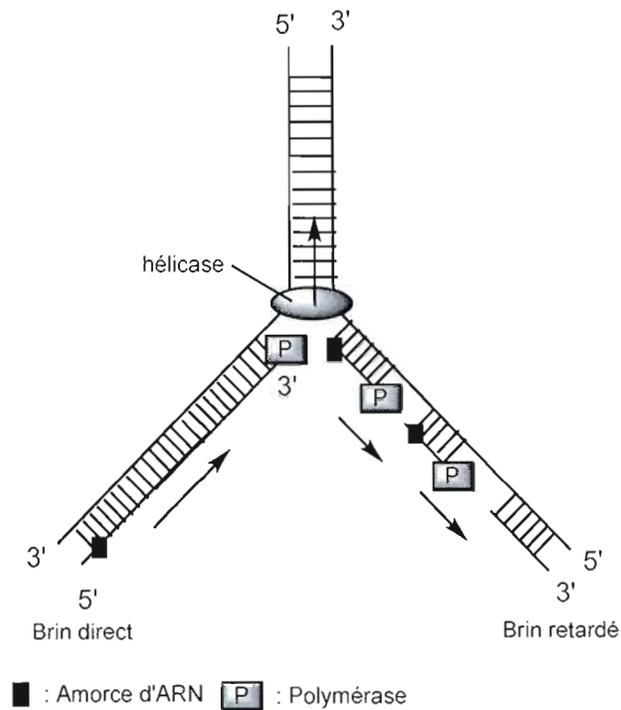


Figure 1.11 La réplication de l'ADN *in vivo* dépend d'une multitude d'enzymes

Lors d'une infection de la cellule par des rétrovirus comme celui du VIH, l'ARN viral doit être transformé en ADN afin d'être incorporé dans le génome de la cellule hôte. Pour ce faire, le virus apporte sa propre enzyme, la transcriptase inverse, qui catalyse la synthèse d'ADN au même titre qu'une polymérase à la différence près qu'elle doit utiliser un brin monocaténaire d'ARN au lieu d'un brin d'ADN.

Lors de la polymérisation, les nucléotides sont attachés ensemble par des groupes phosphates qui font le pont entre les positions 3' et 5' des noyaux ribosiques de nucléotides successifs. (**Fig 1.12**)

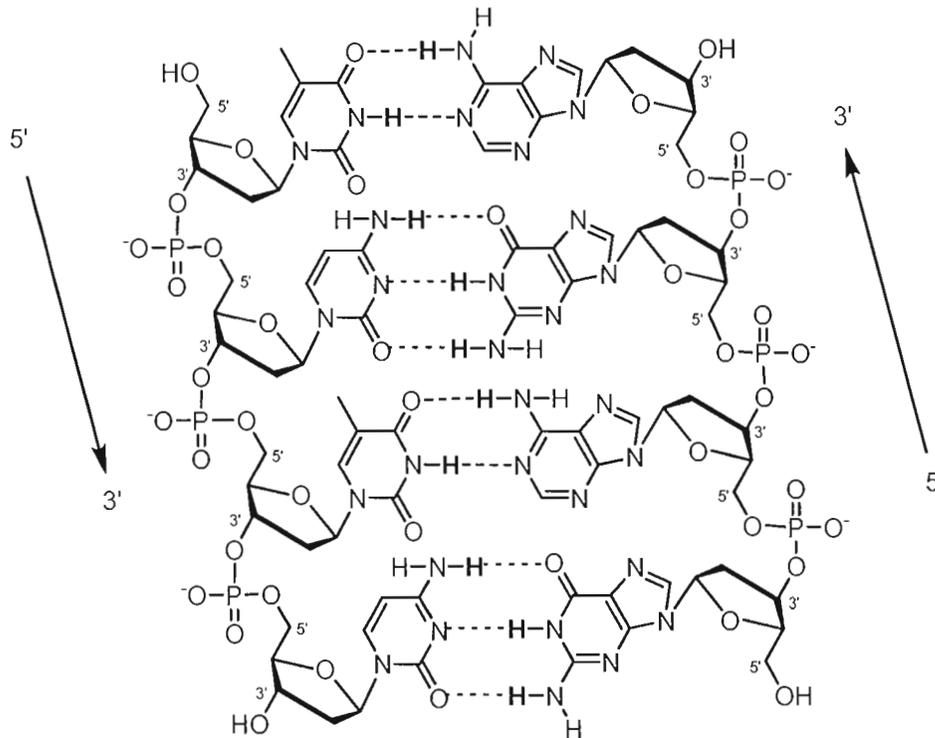


Figure 1.12 Liens phosphodiesters entre les positions 3' et 5' des nucléotides formant la structure rigide des brins d'ADN

1.1.4.2 Catabolisme des nucléotides

Les nucléotides puriques, lorsqu'ils ne sont plus utiles dans un organisme, sont catabolisés par oxydation en acide urique qui est à son tour dégradé en molécules azotées plus simples selon l'espèce animale et sont ensuite excrétées par l'urine. Les 4 pyrimidines, quant à elles, sont catabolisées par réduction en acides aminés : la β -alanine et la β -aminoisobutyrate. Ceux-ci pourront être réutilisés ultérieurement dans les cellules.⁶

1.1.5 Synthèse chimique des nucléosides

Dans la plupart des synthèses chimiques des nucléosides, les chimistes utilisent directement le ribose ou le désoxyribose à titre de noyau ribosique que l'on protège aux groupes hydroxyles.¹⁰ Le D-ribose et les autres pentoses sont des molécules de départ relativement peu coûteuses en plus d'être utiles lors de synthèses stéréosélectives. Par la suite, un précurseur de la base azotée purique ou pyrimidique est ajouté en position C1', il est ensuite possible de faire le retrait des protections sur les groupes hydroxyles et quelques réactions complémentaires afin d'obtenir les nucléosides désirés. Il est d'ailleurs plus habituel d'utiliser le ribose comme noyau ribosique car les désoxyribonucléosides peuvent être obtenus à partir des ribonucléosides en transformant l'hydroxyle en C2' en tosylate qui sera par la suite déplacé par un iodure. Finalement, la réduction d'un iodure en C2' libère le 2'-désoxyribonucléoside.¹¹ (**Fig. 1.13**) L'ajout de la base azotée au noyau ribosique est la principale étape clé dans la synthèse chimique de nucléosides. Plusieurs méthodes ont été élaborées au cours des années. Cependant, deux principales stratégies dictent les efforts accomplis à ce jour. La première (A) consiste à former le lien *N*-glycosidique à l'aide d'une base qui fait la substitution d'un bon groupe partant en C1' du sucre ribosique.(voie a, **Fig. 1.13**)^{5,10} La deuxième stratégie (B) consiste à construire la base hétérocyclique à partir de l'azote du lien *N*-glycosidique déjà formé. (voie b, **Fig. 1.13**)⁵

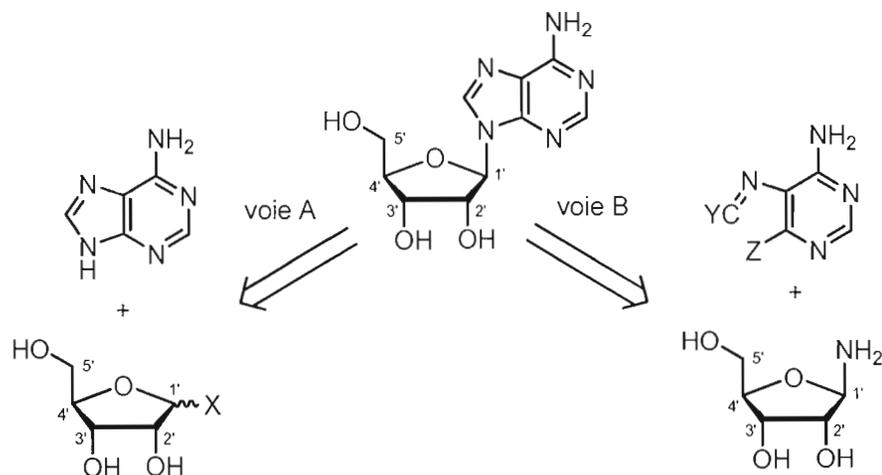


Figure 1.13 Chemins rétrosynthétiques couramment utilisés pour la synthèse de nucléosides

1.1.6 Applications pharmacologiques

Grâce aux connaissances acquises dans le secteur des nucléosides au fil des années, plusieurs applications pharmacologiques basées sur les nucléosides ont vu le jour. En effet, des traitements existent afin de contrer des virus, des bactéries, des parasites (plasmodium) mais également des tumeurs. Cette inhibition peut se faire de deux façons, premièrement par inhibition du mécanisme de biosynthèse des nucléosides et deuxièmement par inhibition de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN et ce, par administration de ce qu'on appelle des anti-métabolites et ce rôle est le plus souvent attribué aux analogues structuraux des nucléosides. Ainsi les deux applications les plus importantes des nucléosides sont la chimiothérapie anticancéreuse et la chimiothérapie antivirale.

1.1.6.1 Cancer

Le cancer est une maladie qui a pour origine une prolifération anarchique, incontrôlée et incessante des cellules au sein d'un tissu de l'organisme.¹² Dans les pays industrialisés, le cancer est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. On estime que 166 400 nouveaux cas de cancer et 73 800 décès causés par cette maladie surviendront au Canada en 2008.¹³

Les différents cancers sont causés par l'exposition à des virus, à des substances mutagènes ou à des rayonnements. Ces expositions induisent soit des mutations ou des mauvaises expressions de gènes. Les gènes mutés ou mal exprimés sont appelés oncogènes lorsqu'ils sont impliqués dans la prolifération, la différenciation ou la régulation cellulaire. Dans les tissus sains, les oncogènes sont inhibés par la présence d'antioncogènes. Ceux-ci peuvent perdre leur action lors de mutations ou encore lorsque certaines personnes ont un manque héréditaire en ces gène inhibiteurs d'oncogènes. Ceci explique les prédispositions familiales à certains cancers.^{Erreur ! Signet non défini.}

La chimiothérapie anticancéreuse consiste donc à administrer un ou plusieurs médicaments afin de ralentir ou de bloquer la croissance des cellules cancéreuses afin qu'elles ne puissent plus se multiplier et envahir d'autres parties du corps. De par son mécanisme d'action qui consiste à inhiber la synthèse d'ADN, la chimiothérapie s'attaque également aux cellules saines, ce qui cause des effets secondaires désagréables aux patients. Les traitements de chimiothérapie anticancéreuse sont administrés parfois sous forme orale mais surtout sous forme intraveineuse et consistent souvent en des analogues structuraux de nucléosides.

1.1.6.2 Infections au VIH

Découvert en 1981, le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) engendré par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a causé la mort d'environ 25 millions de personnes jusqu'à présent. On estime actuellement à 33,2 millions le nombre de personnes qui vivent contaminés par le VIH dans le monde.¹⁴

Le VIH est un rétrovirus du type lentivirus qui affaiblit progressivement le système immunitaire de la personne infectée jusqu'à ce qu'elle développe le SIDA, qui se caractérise par le dernier stade de l'infection. Dès lors, le sujet immunodéprimé est vulnérable et meurt suite à plusieurs infections opportunistes comme la pneumocystose et le sarcome de Kaposi. Ce virus a la particularité de s'attaquer spécifiquement à une certaine classe de globules blancs: les lymphocytes T. Les lymphocytes sont des composants essentiels du système immunitaire, qui ont pour fonction de reconnaître les agresseurs afin de déclencher des réactions de défense. Les lymphocytes possédant les récepteurs CD4 à leur surface seront la proie du VIH, soit 70% de tous les lymphocytes T circulant chez un individu sain. Lorsque le VIH pénètre dans l'organisme par voie sexuelle ou sanguine, des glycoprotéines à la surface du virus reconnaissent les récepteurs CD4 et s'y lient afin de transmettre la programmation du virus (code génétique) dans le lymphocyte. Le virus pourra alors utiliser la machinerie cellulaire du lymphocyte pour se multiplier et causer sa perte. L'ADN viral pénètre dans le noyau du lymphocyte, s'intègre au code génétique et par la suite, la protéase permet de compléter la synthèse des protéines qui sont nécessaires à la fabrication de nouveaux virus VIH tout en tuant le lymphocyte-hôte.

Parmi les traitements pour améliorer la qualité de vie des personnes infectées, la trithérapie est présentement l'un des meilleurs moyens de ralentir la croissance de

l'infection virale. En effet, la trithérapie a significativement fait baisser le taux de mortalité annuel dû au SIDA dans tous les pays où elle est utilisée.¹⁵ La trithérapie consiste à utiliser trois médicaments antirétroviraux oraux en même temps. Habituellement, on utilise un ou deux inhibiteur(s) nucléosidique(s) de la transcriptase inverse et un ou deux inhibiteur(s) de la protéase.

1.2 Les analogues de nucléosides

Les analogues de nucléosides sont des molécules de synthèse ayant beaucoup de similitudes avec les nucléosides naturels tout en possédant de légères modifications de structure, ce qui en fait des copies imparfaites de nucléosides. Ces copies sont tellement semblables aux vrais nucléosides qu'elles sont reconnues par la même machinerie enzymatique qui implique les nucléosides dans la synthèse de l'ADN et l'ARN. Les légères différences de ces structures analogues leur confèrent par contre l'avantage de nuire à cette machinerie enzymatique, ce qui amène par exemple, l'inhibition d'enzymes clés, le blocage de la formation des acides nucléiques et l'interférence à l'élongation des chaînes d'ADN et d'ARN.¹¹

1.2.1 Historique

C'est dans les décennies 1950 et 1960 que s'est révélé le potentiel des nucléosides en tant que nouveaux agents thérapeutiques avec la découverte d'agents anticancéreux tels que les antibiotiques arabinosyladenosine (ara-A), la toyocamycine¹⁶ et les analogues de nucléosides synthétiques 5-fluoro-2'-déoxyuridine (FUDR)¹⁷, l'arabinosylcytidine (ara-C) et la 8-azainosine.¹⁸ (**Fig 1.14**)

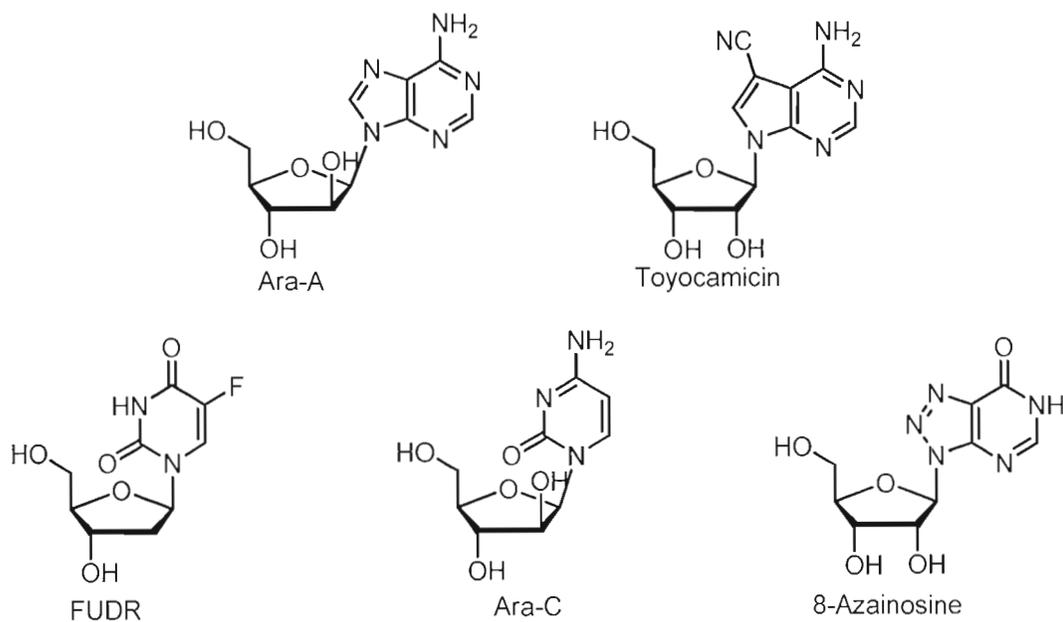


Figure 1.14 Exemple d'analogues de nucléosides actifs contre des cellules cancéreuses

L'apparition du VIH, découvert en 1981, renouvèle ensuite l'intérêt envers les analogues de nucléoside et confirme leur efficacité en tant qu'agent thérapeutique avec la mise en marché de traitements qui inhibent la transcriptase inverse du HIV comme l'AZT (Zidovudine), le DDC (Zalcitabine), le 3TC et le D₄T (Stavudine).¹⁸

(Fig 1.15)

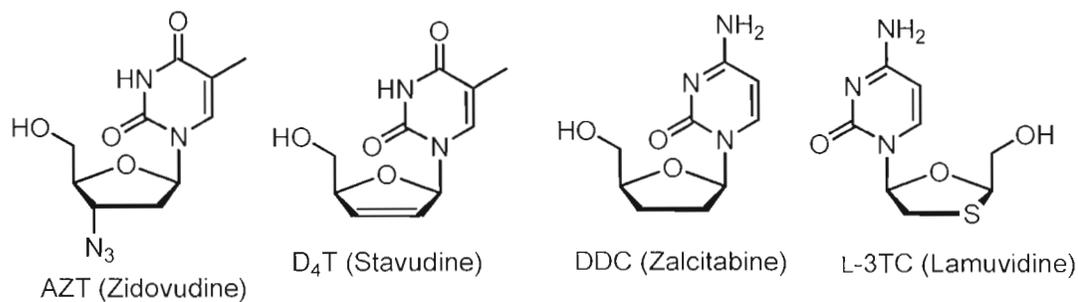


Figure 1.15 Exemples d'analogues de nucléosides actifs contre le VIH

1.2.2 Mécanisme d'action

En milieu biologique, les analogues de nucléosides sont phosphorylés en métabolites 5'-di- puis en triphosphates à l'intérieur de la cellule pour ensuite traverser la membrane du noyau où ils pourront être incorporés dans l'ADN au même titre qu'un nucléoside naturel. Cependant cette incorporation d'analogues de nucléosides dans la structure de l'ADN est néfaste car cela empêche les enzymes responsables d'effectuer les manipulations visant à la répliquer. De cette façon, l'ADN créée devient inutilisable ou incomplet, ce qui envoie un signal de stress à la cellule et l'incite à rejeter le double brin d'ADN. Lorsque la cellule (saine ou cancéreuse) subit trop de stress, il lui arrive d'enclencher la cascade apoptotique afin de causer sa propre destruction. La destruction des cellules cancéreuses est donc le but premier des analogues de nucléosides. Par contre, chez les cellules saines, la mort n'est pas souhaitable et cause les effets secondaires de la chimiothérapie : perte des cheveux, irritation du système digestif, de la peau, etc. La différence de vitesse de réplication entre les cellules saines et les cellules cancéreuses permet cependant de causer plus de dommage aux tumeurs qu'aux tissus sains car, en se reproduisant plus rapidement, les tumeurs ont besoins davantage de nucléotides dans un laps de temps que les tissus sains. Les cellules cancéreuses ont donc statistiquement plus de chances d'utiliser les analogues de nucléosides d'un traitement que les cellules saines. Les analogues de nucléosides visent donc à empêcher la réplication des cellules cancéreuses.¹⁹

Également, les analogues de nucléosides peuvent empêcher la transcription inverse de l'ADN des virus. Par exemple, l'enzyme de la transcription inverse des rétrovirus est un bon site d'attaque si l'on veut empêcher l'infection virale car cette dernière doit accomplir environs 20 000 étapes de réaction afin de faire une copie ARN du génome du virion de 10 000 bases. Cette copie a comme but de faire un ADN double brin pour qu'il soit ensuite incorporé dans le génome de la cellule hôte. L'inhibition d'une seule de ces étapes de réaction résulte en un arrêt de cette copie constitue un

frein à l'infection. De plus, si les analogues de nucléosides sont incorporés dans le brin d'ADN naissant, cela a pour effet de terminer la chaîne de polymérisation de l'ADN viral, ce qui rend l'ADN incomplet et inutilisable.²⁰

Les analogues de nucléosides peuvent également arrêter l'expansion des cellules malignes en agissant comme anti-métabolites. Les anti-métabolites inhibent la synthèse d'acides nucléiques en bloquant le fonctionnement de certaines enzymes indispensables lors de la division cellulaire comme la ribonucléotide réductase et les ADN polymérases.²¹

1.2.3 Classification selon la structure des analogues de nucléosides

Les analogues structuraux des nucléosides miment l'action des nucléosides naturels grâce à leurs similitudes et nuisent à la synthèse des acides nucléiques grâce à leurs différences. Les différences, dont on fait référence, sont des modifications au niveau soit de la partie ribosique, soit de la base hétérocyclique, ou encore des deux sous-structures. Les modifications sont très variées, il peut s'agir d'un ajout, d'une délétion ou de la substitution d'un ou de plusieurs atomes sur un endroit ciblé d'un nucléoside. D'autres modifications plus précises peuvent également être signalées, en effet, certains analogues sont caractérisés par le fait qu'ils font partie de la série énantiomérique -L non naturelle : les L-nucléosides. Il est donc utile de classer les analogues de nucléosides synthétisés selon leurs principales caractéristiques pour permettre une meilleure communication entre les chercheurs. De cette façon, les C-nucléosides sont définis comme étant des analogues dont le point d'attachement de la « base » avec le sucre (via le lien glycosidique) est un atome de carbone au lieu d'un atome d'azote. (Voir figure 1.19)

1.2.3.1 Modification de la partie ribosique

Il existe plusieurs classes d'analogues de nucléosides ayant la partie ribosique modifiée et qui possèdent des propriétés antivirales et anticancéreuses. Souvent ces analogues démontrent une meilleure stabilité enzymatique ainsi que chimique et résultent en une interaction plus spécifique envers l'enzyme ciblée.¹⁸ Parmi les analogues qui possèdent une modification au niveau de la partie sucrée, on retrouve les isonucléosides qui possèdent la base azotée sur la position 2' ou 3' du squelette ribosique. L'avantage de cette modification est que l'arrangement spatial avec le groupe hydroxyle en C5' reste pratiquement le même tandis que le lien glycosidique est moins sujet à l'hydrolyse. Un exemple d'isonucléosides est le 2'-iso-ddA qui démontre une activité anti-VIH sélective et convenable.²² (**Fig 1.16**)

Les nucléosides 4'-substitués sont également une avenue qui a été largement étudiée, il s'agit d'une substitution de l'oxygène en C4' du cycle par un autre hétéroatome tel que le soufre, l'azote et le carbone.¹⁸ Les meilleurs analogues ayant vu le jour à partir de cette modification de la partie ribosique sont les 4'-thionucléosides dont fait partie l'analogue 4'-S-BVDU.²³ (**Fig 1.16**) En effet, quelques analogues de type 4'-thionucléosides ont démontré une activité biologique intéressante envers plusieurs cibles tandis que les 4'-azanucléosides semblent plus instables. De plus, les composés substitués par un atome de sélénium montrent une plus grande toxicité.^{24,25,26} Parmi les autres modifications du squelette ribosique les plus communes, la modification de la taille (ou du nombre de chaînons) du cycle a été bien documentée. Des molécules comme l'oxetanocin-A et les nucléosides 1,5-anhydrohexitols qui possèdent respectivement un cycle à 4 et à 6 membres démontrent des activités biologiques étonnantes. L'oxetanocin-A possède une activité antibiotique ainsi que anti-VIH tandis que l'analogue 1,5-anhydro-2,3-didésoxy-2-(5-iodouracil-1-yl)-D-arabino-hexitol possède une activité très sélective envers les virus VHS-1 et VHS-2.^{27,28} (**Fig**

1.16) D'autres exemples d'analogues de nucléosides ayant des activités biologiques dont la principale modification se situe au niveau du squelette furanosique sont présentés aux figures 1.14 et 1.15. On observe l'ara-C et l'ara-A qui sont des épimères en C2' comparé au riboside correspondant, c'est-à-dire que l'hydroxyle est orienté vers le haut par rapport au plan du cycle. Ensuite, les composés actifs contre le VIH tels que l'AZT, le D₄T et le DDC possèdent de légères modifications au cycle allant de la substitution d'un groupe hydroxyle par un azoture pour l'AZT jusqu'à l'absence du groupement hydroxyle en C3' pour le DDC, voire une double liaison en C2' et C3' pour le D₄T.¹⁸ (Fig. 1.15)

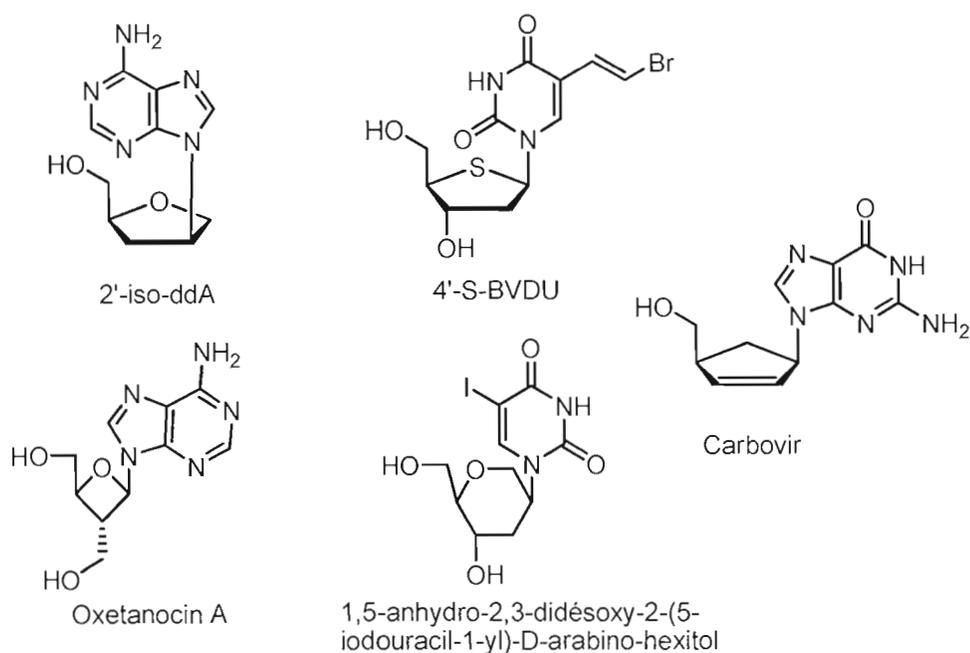


Figure 1.16 Exemples d'analogues de nucléosides possédant des modifications sur la partie glucidique

1.2.3.2 Modification de la base hétérocyclique

Une autre variation courante des analogues de nucléosides est la modification de la base hétérocyclique qui consiste généralement à ajouter ou substituer des atomes sur la base afin d'augmenter les interactions avec les enzymes cibles. Ce type de variation a permis le développement de plusieurs composés biologiquement actifs. Dans les années 1960-1970, la majeure partie des modifications qui avaient lieu sur les purines et les pyrimidines consistaient en la substitution d'atomes azote contre des carbones et vice versa. La découverte de nombreux antibiotiques nucléosidiques, tels que la toyocamicin (**Fig 1.14**) et la tubercidin²⁹ (**Fig 1.17**), possédant ce genre d'altération au niveau de l'hétérocycle a grandement favorisé la recherche dans ce domaine.³⁰ Ainsi, ces modifications ont mené à plusieurs analogues intéressants dont la 3-deazauridine³¹ et la 5-azacytidine³² (**Fig. 1.17**). La 3-deazauridine possède une activité antitumorale et antivirale alors que la 5-azacytidine a fait ses preuves à titre d'agent anticancéreux.³³

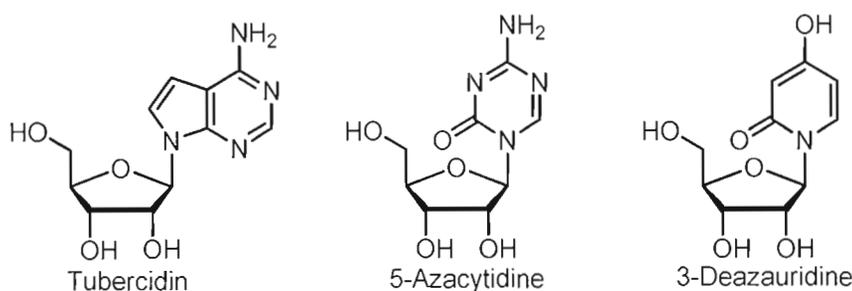


Figure 1.17 Exemples d'analogues de nucléosides possédant des modifications consistant en l'ajout ou le retrait d'hétéroatomes sur l'hétérocycle

Une autre modification des analogues de nucléosides réside dans le changement d'un ou plusieurs substituants sur l'hétérocycle. Une variété de substituants peut être incorporée au niveau de la base azotée et une multitude d'exemples montrent que ce

changement peut amener différentes activités biologiques. Dans le cas de la 2-thiouridine³⁴ (**Fig. 1.18**) où l'oxygène du carbonyle en position 2 est remplacée par un atome de soufre, l'activité biologique se trouve à être antivirale. Chez la 6-thioinosine³⁵ (**Fig. 1.18**) où le groupement hydroxyle en position 6 du cycle est remplacé par un thiol, l'effet biologique est antitumoral. Pour la 6-fluorocytidine³⁶ où un atome fluor remplace un hydrogène en position 6, l'effet est antibiotique. (**Fig 1.18**) De plus, il est à remarquer que de très bons analogues ont été obtenus par l'introduction d'un atome d'halogène en position 5 des pyrimidines. C'est le cas pour les analogues 5-FUDR et le 5-IUDR qui possèdent respectivement des activités antitumorale et antivirale. (**Fig 1.14 et 1.18**)³⁰ Pour obtenir de l'activité biologique, les hétérocycles peuvent ne subir que de légères transformations mais ils peuvent également être grandement modifiés, la conservation des groupements qui interagissent avec les enzymes ciblés est cependant essentielle. C'est le cas pour les hétérocycles à 5 membres qui dérivent des purines et miment le nucléoside monophosphate biosynthétique AICAR (aminoimidazole carboxamide ribonucléotide) , ce qui permet d'inhiber l'enzyme inosine 5'-monophosphate dehydrogénase qui est nécessaire dans la biosynthèse *de novo* des nucléosides puriques.¹⁸(**Fig. 1.10**) L'analogue synthétique le plus prometteur dans cette catégorie est EICAR. (**Fig. 1.18**) De plus, au niveau des analogues de nucléosides bénéficiant d'une modification de l'hétérocycle, la ribavirin est un analogue qui dispose d'un hétérocycle à 5 membres différent car il est de type triazole. Celui-ci est d'ailleurs utilisé dans des infections du virus respiratoire syncytial mais également contre la fièvre de Lassa, les hépatites A, B et C, la rougeole et les oreillons.¹⁸ (**Fig 1.18**)

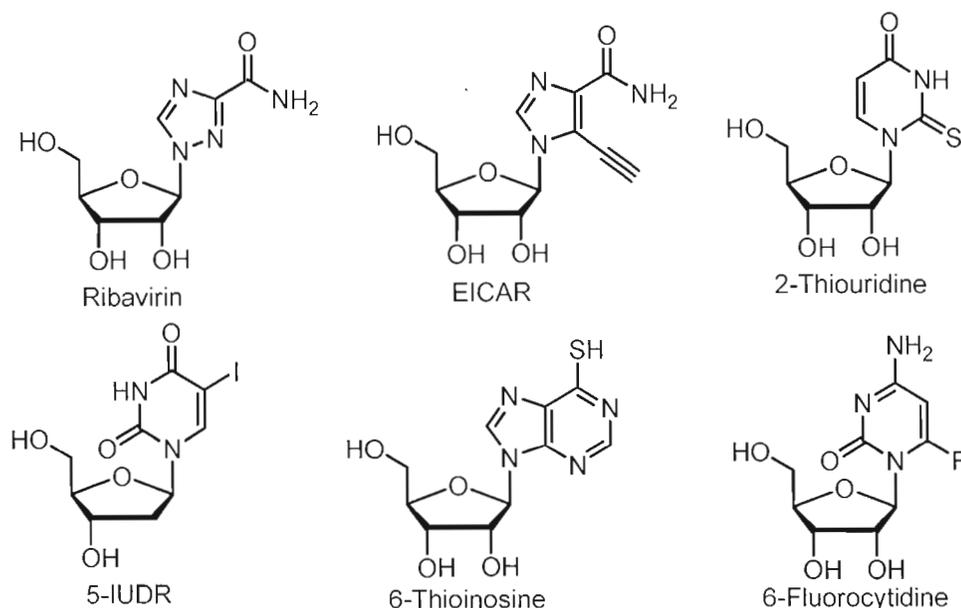


Figure 1.18 Modifications variées de l'hétérocycle retrouvées dans différents analogues de nucléosides

1.2.3.3 L-Nucléosides

Les L-nucléosides sont les énantiomères des D-nucléosides et ils ne sont généralement pas reconnus par les enzymes des mammifères mais peuvent l'être par les enzymes virales et bactériennes. Cela implique donc, pour un traitement composé d'un L-nucléoside, moins de toxicité pour les cellules humaines et donc moins d'effets secondaires pour les patients. L'émergence des analogues L-nucléosidiques n'aurait pas pu se faire sans la découverte du 3TC³⁷ qui est utilisé dans les thérapies combinatoires pour le traitement du VIH. D'autres analogues de la série -L ont donc vu le jour par la suite. Par exemple, le L-FMAU³⁸ est reconnu pour inhiber le virus de l'hépatite B ainsi que le virus d'Epstein-Barr. (**Fig 1.19**)

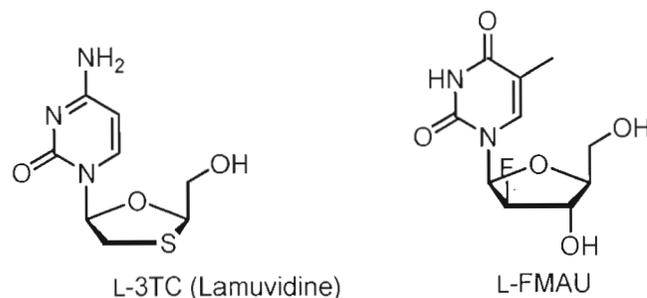


Figure 1.19 Exemple d’analogues de nucléosides de la série énantiomérique L possédant une activité antivirale

1.2.3.4 C-Nucléosides

Les *C*-nucléosides ont la particularité d’avoir leur cycle ribosique lié à l’hétérocycle par un lien glycosidique carbone-carbone (C1’-C). Bien que ce type de lien est moins fréquent que le lien *N*-glycosidique (C1’-N), on le retrouve tout de même au naturel dans différents composés tels que la pseudouridine³⁹, la showdomycin⁴⁰ et la formycin⁴¹. (**Fig 1.20**) Plusieurs *C*-nucléosides ont également été synthétisés comme la tiazofurin⁴² et le 3,5-dichloro-6-(β-D-ribofuranosyl)pyrazine-2-carboxylate d’éthyle⁴³. Les *C*-nucléosides peuvent alors mimer les *N*-nucléosides tout en possédant l’avantage d’être moins sujets à l’hydrolyse enzymatique grâce à la stabilité des liens C-C, de cette façon, ces nucléosides se sont vu attribués des effets antibactériens, antiviraux et antitumoraux.¹⁸ (**Fig 1.20**)

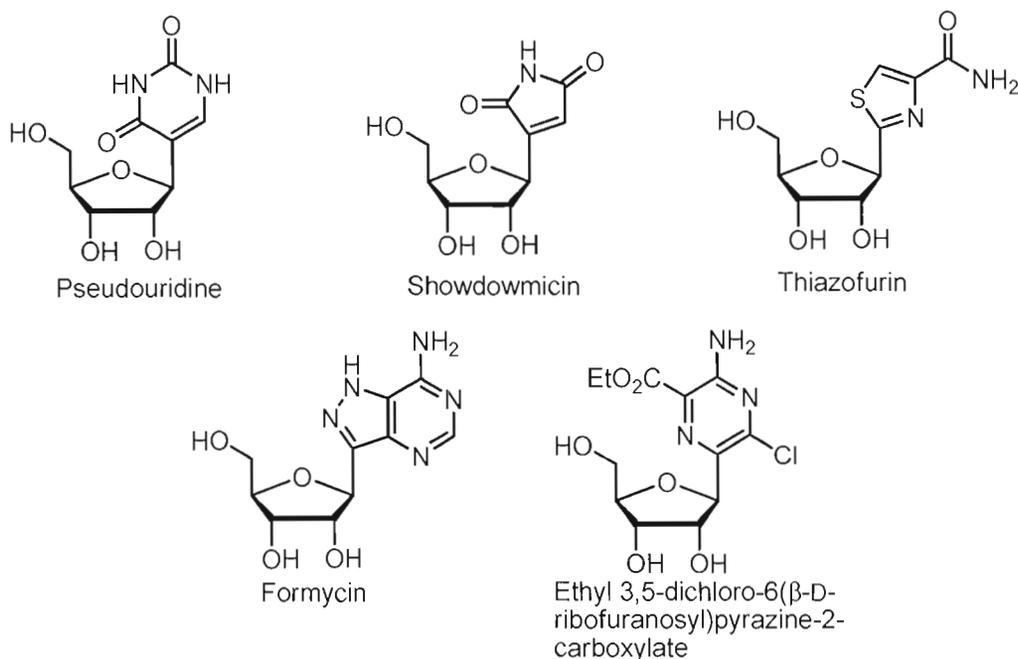


Figure 1.20 Exemples d'analogues de type C-nucléosides

1.2.5.5 Nucléosides carbocycliques

Le remplacement du cycle ribosique d'un nucléoside par un cyclopentane donne ce qu'on appelle un analogue de nucléoside carbocyclique. L'avantage de ce type de modification est que les analogues sont plus stables face à la dégradation enzymatique en plus de causer moins de toxicité aux cellules saines par rapport aux analogues conventionnels.⁴⁴ La découverte de l'existence et de l'activité biologique des nucléosides carbocycliques (-)-aristeromycin⁴⁵ et (-)-neplanocin A⁴⁶ (**Fig 1.21**) a attiré plusieurs chercheurs dans la synthèse de ce type d'analogues. Ces recherches ont résulté en la création d'une vaste gamme d'analogues antiviraux tels que le Carbovir⁴⁷, Abacavir⁴⁸ et Lubocavir⁴⁹. (**Fig 1.21**)

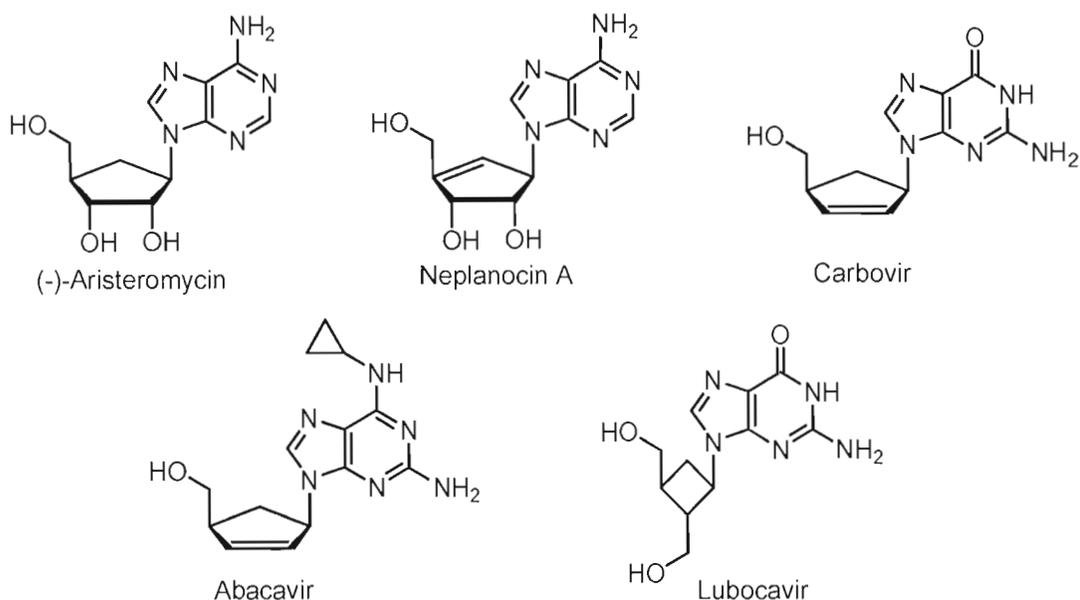


Figure 1.21 Exemples d'analogues de nucléosides carbocycliques

1.2.3.6 Nucléosides non-cycliques

Contrairement aux analogues de nucléosides conventionnels, les nucléosides acycliques ne possèdent pas de cycle au niveau de la partie normalement occupée par le cycle ribosique. L'efficacité d'inhibition, pour un analogue de nucléoside acyclique comme substrat face à une enzyme virale, dépend surtout de son habileté à imiter la portion glycosidique du substrat naturel. Dans ce sens, la flexibilité de la chaîne acyclique est le meilleur atout des nucléosides acycliques car elle permet une adaptation de la conformation selon la pochette enzymatique afin d'avoir les plus grandes interactions possibles.^{50,51} L'intérêt pour ce genre de modification est apparu depuis que l'acyclovir (**Fig. 1.22**) est devenu le premier analogue acyclique à présenter une inhibition sélective du virus de l'herpès (VHS). Les travaux de G. Elion, sur les analogues de nucléosides dont fait partie l'acyclovir, ont d'ailleurs été

récompensés par le prix Nobel de médecine en 1988.⁵² Les chercheurs ont ensuite synthétisé des analogues acycliques encore plus efficaces que l'acyclovir pour contrer les problèmes de souches virales résistantes ainsi que de biodisponibilité. Ainsi, le ganciclovir⁵³ et le famciclovir⁵⁴ sont des analogues, issus de la synthèse, possédant des activités antivirales importantes. (**Fig 1.22**)

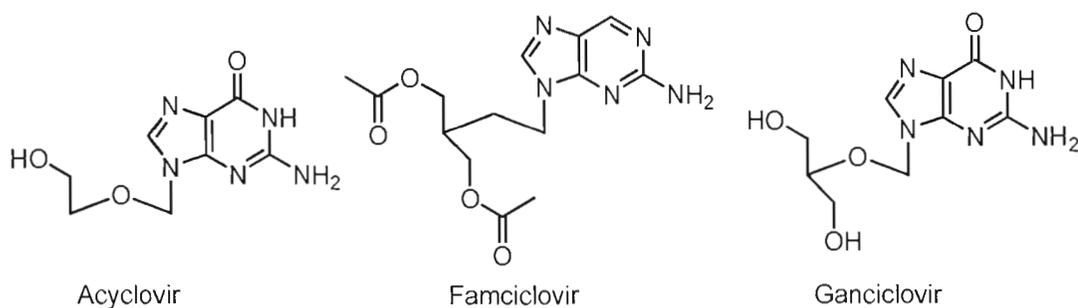


Figure 1.22 Structure d'analogues de nucléosides acycliques actifs

1.3 Les 1'-homonucléosides : une classe d'analogues peu explorée

1.3.1 La stabilité *in vivo* des analogues de nucléosides

Comme il a été démontré auparavant, une multitude de modifications peuvent être appliquées aux analogues de nucléosides afin d'obtenir une activité biologique intéressante. Parfois, ces modifications sont inspirées de composés naturels actifs et d'autres fois, elles sont systématiquement choisies selon la compréhension scientifique des systèmes biologiques. Les 1'-homonucléosides font partie de cette dernière catégorie car leur design résulte de la compréhension d'une faiblesse que la plupart des nucléosides possèdent. En effet, les analogues de nucléosides *N*-glycoside ont une courte demi-vie *in vivo* attribuable à la dégradation enzymatique et chimique.

Entre autres, le lien *N*-glycosidique fait partie des caractéristiques structurales sensibles car ce lien peut être clivé soit par hydrolyse acide ou par l'action d'enzymes comme les nucléosidases. Par exemple, on observe que les temps de demi-vie *in vivo* de certains analogues sont très courts, approximativement de 1 à 3 heures pour la cytarabine (Ara-C), 2 à 3 heures pour l'acyclovir et 5 à 7 heures pour le L-3TC⁵⁵. Il est à noter que ces analogues présentent tous le lien glycosidique sensible. Ces courts temps de demi-vie représentent un inconvénient lors de l'administration de ces composés à des patients car le traitement doit souvent être intraveineux sinon répété plusieurs fois par jour ou encore administré à de fortes doses, de manière à maintenir une concentration pharmacologique active dans l'organisme.

L'hydrolyse en conditions acides s'explique à l'aide de son mécanisme. En effet, la protonation de la base azotée résulte en une charge positive sur l'azote du lien glycosidique, il est ensuite facile pour le cycle ribosique de neutraliser cette charge en expulsant l'hétérocycle car la charge se retrouve stabilisée sous la forme d'un oxonium. (Fig. 1.23)

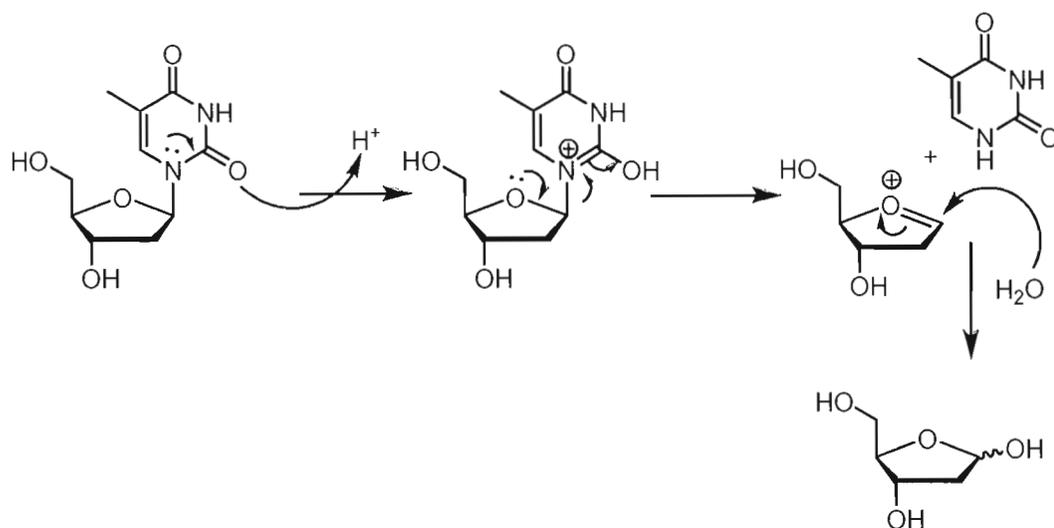


Figure 1.23 Mécanisme de l'hydrolyse d'un nucléoside en conditions acides

1.3.2 Structure des 1'-homonucléosides

Les 1'-homonucléosides sont une classe d'analogues de nucléosides dont la modification se situe au niveau du cycle glycosidique et qui consiste en l'ajout d'un groupe méthylène supplémentaire entre la base azotée et le cycle ribosique. (**Fig. 1.24**)

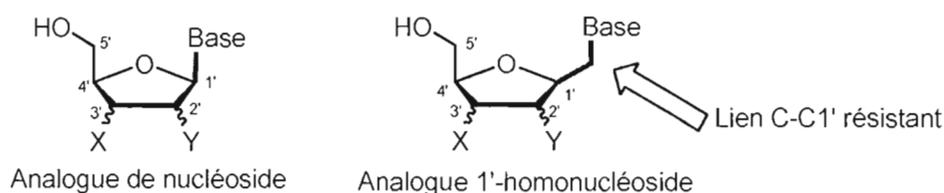


Figure 1.24 Structure d'un analogue possédant le lien *N*-glycosidique en comparaison avec un analogue 1'-homonucléoside

Ce carbone supplémentaire apporterait une stabilité accrue contre la dégradation enzymatique ou en milieu acide, ce qui pourrait résulter en un plus grand temps de demi-vie par rapport à des nucléosides possédant le lien *N*-glycosidique. En effet, dans le cas d'un 1'-homonucléoside, l'hydrolyse n'est pas favorisée car l'expulsion de l'hétérocycle donne un carbocation primaire très instable. (**Fig 1.25**)

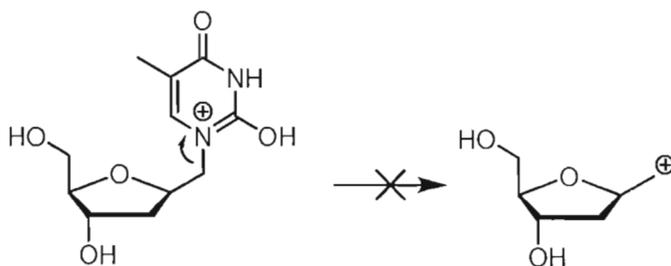


Figure 1.25 Explication de la stabilité relative des 1'-homonucléosides

1.3.3 Les défis synthétiques

Les 1'-homonucléosides sont des composés qui représentent un défi synthétique de taille car pour être biologiquement actifs, les chimistes doivent contrôler les centres chiraux de la molécule c'est-à-dire la configuration anomérique afin d'obtenir l'anomère β . De plus, afin d'obtenir plusieurs analogues différents et ainsi mener une étude relationnelle entre la structure et l'activité (RSA), le contrôle de la configuration des positions C2' et C3' est essentielle. Le contrôle de l'énantiosélectivité est également nécessaire afin d'obtenir la série -D, c'est-à-dire la série naturelle des nucléosides. La série L pourra également être évaluée. Un autre défi est l'ajout des diverses bases azotées. Il serait préférable de les ajouter vers la fin de la synthèse afin d'obtenir le plus de diversité possible à partir d'un même précurseur homoribosique. Finalement, comme dans toute synthèse organique, la plus courte est la plus souhaitable.

1.4 La synthèse proposée

1.4.1 Méthodes existantes de l'-homonucléosides

Au niveau de la littérature, très peu de publications ont vu le jour à ce sujet et parmi les méthodes utilisées, soit elles procurent un mélange équimolaire d'anomères α et β lorsqu'ils sont préparés par homologation du ribose⁵⁶ (**Fig 1.26**), soit l'anomère α est obtenu seul lorsque les analogues de nucléoside sont construits à partir du mannitol.⁵⁷ De plus, ces méthodes de la littérature ne permettent pas autant de possibilités de modifications à cause de l'utilisation de dérivés du ribose en début de synthèse.^{56,58} À la figure **1.26**, on observe la synthèse de Boal et ses coéquipiers qui procède par la construction de 1'-homonucléosides via l'homologation du ribose. La synthèse a été entreprise avec le composé **a** qui était disponible commercialement sur lequel une halogénéation a été appliquée selon la méthode de Hoffer⁵⁹ afin d'obtenir le glycoside

halogéné **b**. Par la suite, une condensation avec le cyanure de diéthylaluminium a donné un mélange équimolaire du produit **c**; ces anomères ont été faciles à isoler par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir les produits **d- α** et **d- β** . La construction de la thymine directement sur la molécule a été débutée en réduisant le cyanoglycoside à l'aide du diborane afin de libérer les glycosides aminométhylés **d- α** et **d- β** . Les 1'-homonucléosides ont alors été obtenus suite à un traitement avec l'isocyanate de 3-méthoxy-2-méthylacryloyle suivi par une cyclisation de la thymine en condition acide et déprotection de l'alcool en position C5'.⁵⁶

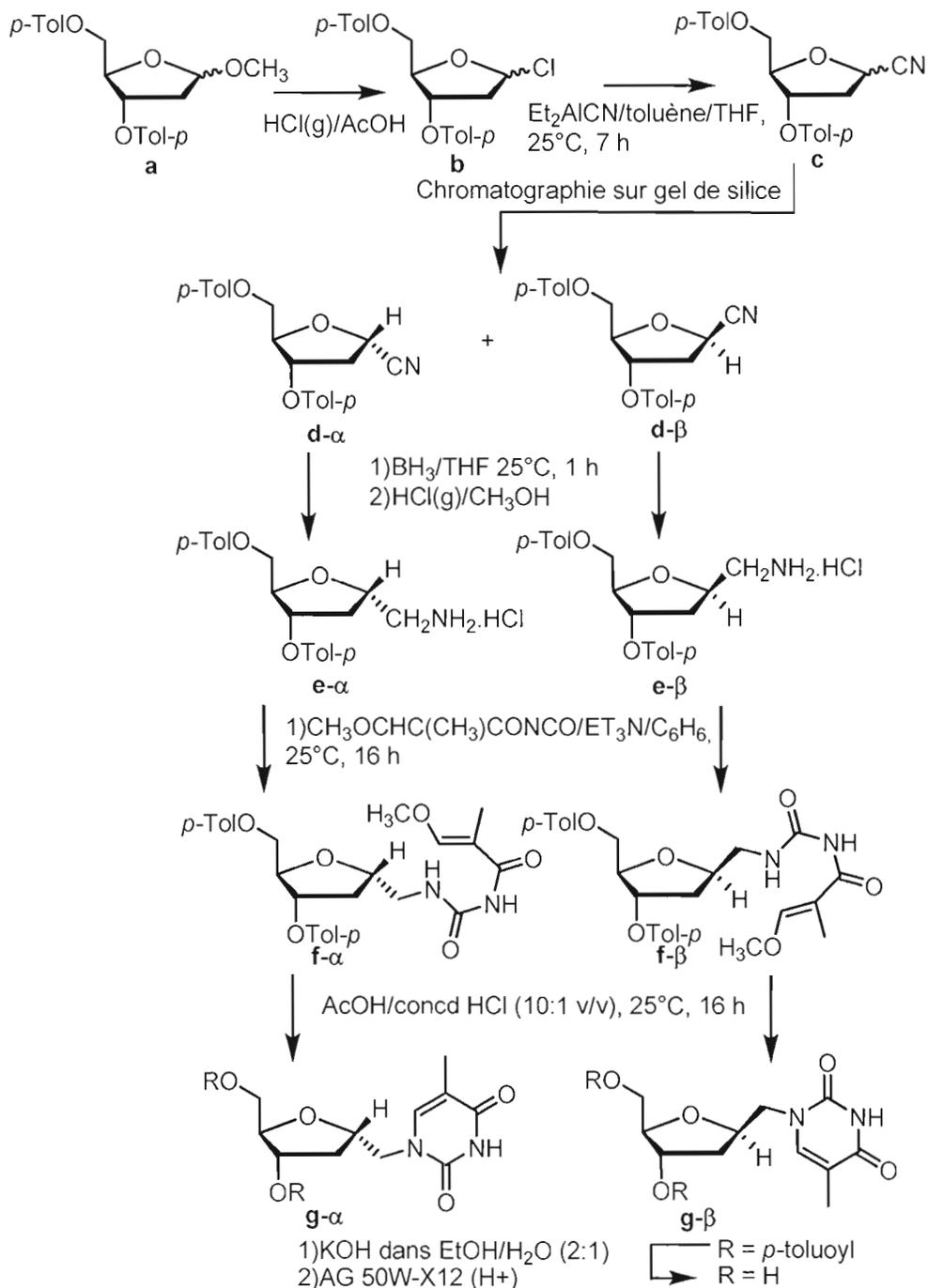


Figure 1.26 Obtention d'un mélange équimolaire d'anomères α et β par cyanuration du 2'-désoxyribose

1.4.2 Le plan de synthèse proposé

Au laboratoire du professeur Chapdelaine, une méthode hautement stéréosélective est envisagée afin de construire les dits 1'-homonucléosides. Contrairement aux approches connues de la littérature, il s'agit d'une méthode très polyvalente car elle permet la synthèse d'une gamme extrêmement large d'analogues de nucléosides. Selon le plan rétrosynthétique des 1'-homonucléosides (**1**), il est prévu que leur obtention sera la conséquence de plusieurs transformations de groupements fonctionnels obtenus après l'ozonolyse. Cette ozonolyse sera pratiquée sur la double liaison d'un composé de type bicycloheptène obtenu à partir d'une réaction de cycloaddition Diels-Alder entre un composé de type cyclopentadiène et un diénophile. La versatilité du projet est due à la variété de fonctions qui peuvent être incorporées au départ, lors de la réaction de Diels-Alder. En effet, divers diénophiles, comportant différentes fonctions **X** et **Y**, pourront mener à des homonucléosides variés, ces fonctions se retrouvant aux positions C2' et C3'. Le diènes peuvent également être variés, les plus simples étant le cyclopentadiène ($Z=CH_2$), le furane ($Z=O$) ou le pyrrole ($Z=NH$) par exemple, et ce, afin de créer davantage de diversité et ainsi influencer les interactions enzymatiques. (**Fig. 1.27**)

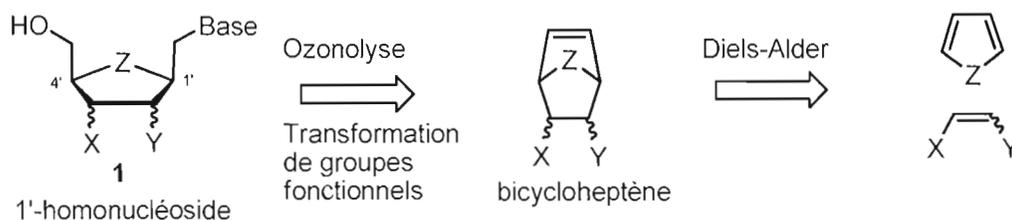


Figure 1.27 Plan rétrosynthétique pour les projets de synthèse d'analogues 1'-homonucléosides au laboratoire Chapdelaine

La présente recherche s'intéresse à des analogues de type oxanucléoside c'est-à-dire avec $Z = \text{oxygène}$ au niveau du cycle pseudo-ribosique. Tout d'abord, il est souhaitable de préparer la sous-unité furanose avant de la greffer aux diverses bases azotées disponibles commercialement. De plus, il est primordial de définir certaines réactions clés afin que la stéréochimie du noyau ribose soit *cis* pour les centres C1' et C4'. La synthèse prévue débiterait donc avec une réaction de Diels-Alder entre le furane (2) et l'acrylate d'éthyle (3). (Fig. 1.28) Le produit majoritaire et désiré est l'adduit de Diels-Alder de configuration endo (4). Par la suite, une ozonolyse suivie d'une réduction serait pratiquée sur le produit endo, (4) ce qui forme un produit de lactonisation (5). Une protection de l'alcool en position C5' du noyau ribosique sous la forme d'un éther silylé (TBDPS) serait utilisée pour conserver cette fonction intacte (6) lors de l'ouverture subséquente de la lactone qui pourrait être accomplie par un halogénure de triméthylsilane pour obtenir un méthylène activé (7). La base azotée serait ultérieurement jointe par substitution nucléophile de l'halogénure pour mener à l'intermédiaire de couplage (8). À partir du composé 8 plusieurs transformations sont envisagées afin d'obtenir une diversité de composés. en pratiquant une réduction il serait possible d'obtenir des 1',2'-bis-homoarabinosides, une décarboxylation donnerait des 2'-désoxy-1'-homoribosides et une décarboxylation oxydative donnerait des 1'-homoribosides. Finalement, un retrait du groupement protecteur silylé permettrait la libération de l'alcool en C5'.

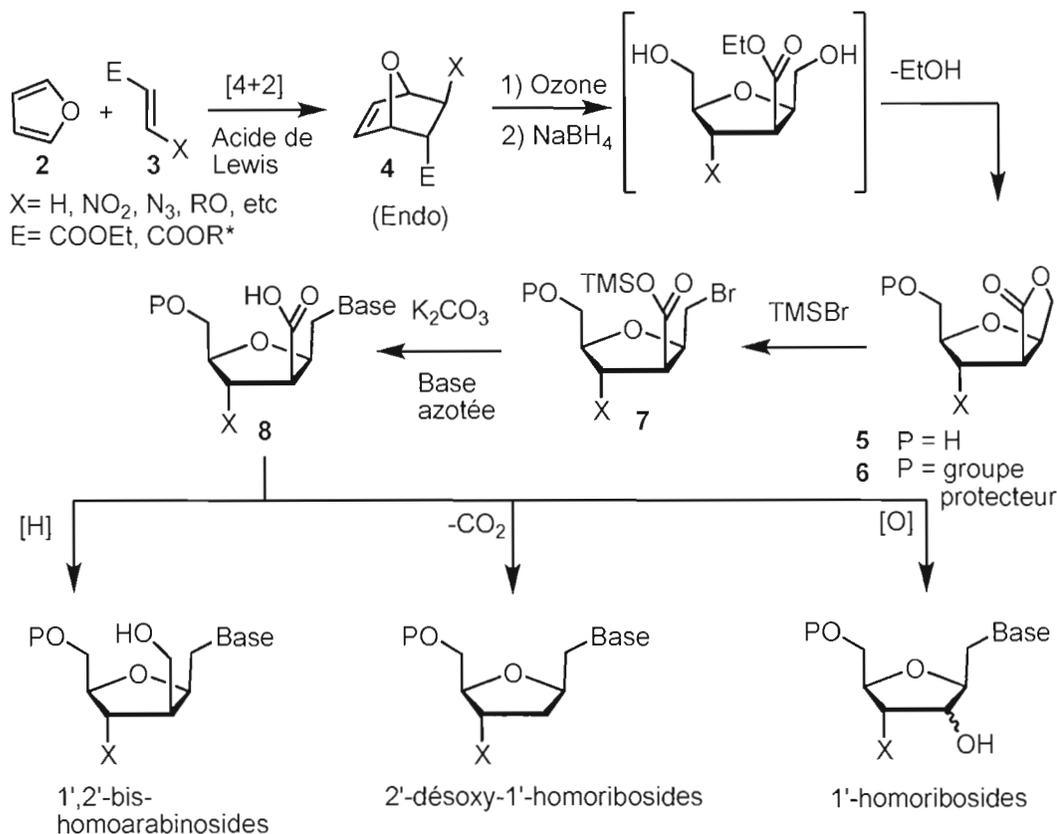


Figure 1.28 Plan de synthèse général proposé pour la synthèse d'analogues 1'-homonucléosides

1.4.3 Les étapes clés

Toutes les synthèses multi-étapes comportent des étapes clés, c'est-à-dire des étapes indispensables pour permettre la réalisation du plan synthétique. Dans la synthèse des 1'-homonucléosides ici proposée, la première étape-clé est la réaction de Diels-Alder car elle permet l'obtention du cycloadduit précurseur du cycle ribosique. Étant donné que cette réaction est une cycloaddition [4+2] stéréospécifique (addition *cis* concertée), elle permet obligatoirement le contrôle de la stéréochimie aux positions C1' et C4' afin que leur substituant soit *syn* et ainsi on obtient les pseudo-anomères β .

De plus, la règle endo de la réaction de Diels-Alder permet de contrôler la stéréochimie des positions C2' et C3'. La deuxième étape est le tandem réactionnel d'ozonolyse suivie d'une réduction. Il s'agit d'une étape clé car elle permet l'ouverture oxydative du bicycloheptène libérant ainsi le cycle glycosidique (l'-homopentosique) ainsi que des fonctionnalités nécessaires à la poursuite de la synthèse. Selon le plan synthétique, l'ouverture de la lactone par un halogénure de triméthylsilane est une étape importante car en plus d'ouvrir la lactone pour libérer du cycle les positions C1' et C2', elle ajoute directement un bon groupe partant (halogénure) en position C1'-homo afin de compléter le couplage avec une base azotée à l'étape suivante. La dernière étape clé est le couplage des différentes bases azotées à la partie pseudo-ribosique synthétisée. Cette étape est critique car elle ajoute la partie manquante aux analogues en construction afin qu'ils soient complets et qu'ils aient davantage la chance de posséder l'activité biologique désirée.

1.5 Le but de la présente recherche

1.5.1 Objectif général

Le but premier de cette recherche est de faire la synthèse *de novo* de la sous-unité sucre afin de compléter une synthèse stéréosélective d'analogues de type 1'-homonucléoside.

1.5.2 Objectifs spécifiques

Afin de compléter l'objectif général, la synthèse se doit de respecter les différents objectifs spécifiques. Premièrement, la diastéréosélectivité doit être contrôlée pour que la stéréochimie relative des carbones C1' et C4' soit *syn*, c'est-à-dire le contrôle de la formation du squelette furanosique et du centre anomérique. Ce contrôle de la diastéréosélectivité permet l'obtention d'analogues mimant les anomères nucléosidiques β naturels. En deuxième lieu, il est également souhaitable de contrôler la stéréochimie des substituants aux positions C2' et C3' et ainsi avoir le choix de copier les ribonucléosides ou les désoxyribonucléosides. Ces deux premiers objectifs spécifiques peuvent être accomplis lors de la réaction de Diels-Alder. En effet, comme il a été vu précédemment, la réaction de Diels-Alder est une réaction stéréospécifique car il s'agit d'une addition concertée *cis* et cela oblige les positions C1' et C4' à être *syn* l'une par rapport à l'autre. Ensuite l'utilisation de différents diénophiles en combinaison avec la règle endo de la réaction de Diels-Alder permet le contrôle des positions C2' et C3'. Un troisième objectif vise à effectuer le couplage des différentes bases hétérocycliques tardivement dans la synthèse afin d'augmenter la diversité des analogues synthétisables et ce, suite à une séquence synthétique multi-étape linéaire. Ce but implique donc un autre objectif qui consiste à développer la synthèse la plus courte possible pour le maximum de composés créés. Un quatrième but est le contrôle de l'énantiosélectivité de la synthèse, qui est également un élément important afin d'obtenir des analogues de la série D, normalement mieux reconnus par les enzymes des espèces vivantes. Cet objectif peut être atteint lors de la réaction de Diels-Alder en utilisant des catalyseurs asymétriques ou des auxiliaires chiraux.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE 1'-HOMONUCLÉOSIDES SUBSTITUÉS EN POSITION 2'

La première partie de ce mémoire porte sur la synthèse des 1'-homonucléosides substitués en position 2' afin d'obtenir de nouveaux composés potentiellement anticancéreux et/ou antiviraux résistant à la dégradation enzymatique.

2.1 Synthèse selon le plan initial

2.1.1 Réaction de Diels-Alder

La réaction de départ consiste en une cycloaddition de Diels-Alder entre le diène, qui est le furane (**2**), et le diénophile, qui est l'acrylate d'éthyle (**3**). Ce sont deux produits disponibles commercialement et très bon marché. (**Fig. 2.1**) Parmi tous les essais effectués pour assembler ces deux molécules, il a été démontré expérimentalement que l'acide de Lewis qui catalyse le mieux la réaction est l'éthérate de trifluoroborane ($\text{BF}_3\text{-OEt}_2$) selon la procédure développée par Kotsuki⁶⁰. Au départ, le diénophile qui a été utilisé fut l'acrylate de méthyle (10-24% de rendement). Or suite à quelques essais, il a été convenu que l'acrylate d'éthyle donnait de meilleurs rendements (36-59% de rendement). Plusieurs acides de Lewis ont été testés afin de catalyser cette réaction : SiO_2 ⁶¹, ZnI_2 , AlCl_3 . Tous trois ont été inefficaces. Par contre l'utilisation du HfCl_4 selon la procédure développée par Hayashi⁶² semble être un choix intéressant mais son prix élevé nuit quelque peu à son utilisation à plus grande échelle. Afin d'obtenir le plus possible de produit *endo*, la température de la réaction doit être basse c'est-à-dire environ de -20°C à -40°C . À plus basse température, la réaction de cycloaddition ne se produit pas ou peu. Dans

les meilleures conditions, le rendement obtenu en présence du catalyseur $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ est de 59% avec le produit *endo* majoritaire et ce, dans un rapport *endo* : *exo* de 7:3. (Fig. 2.1) Le fait que le furane soit un composé aromatique nuit à la réactivité⁶³ ainsi qu'à la sélectivité *endo* de la réaction car le bris de l'aromaticité demande une certaine quantité d'énergie. On doit alors appauvrir le diénophile grâce à un acide de Lewis afin de catalyser la réaction. La réaction de Diels-Alder sous ces conditions donne des produits racémiques, c'est-à-dire que le mélange contient 50% de l'énantiomère L et 50% de l'énantiomère de série D, ce qui forme un total de 4 produits : 2 énantiomères du produit *endo* et 2 énantiomères pour le produit *exo*. Les diastéréoisomères sont séparables par chromatographie tandis que les énantiomères ne le sont pas. Le produit racémique *endo* a donc été isolé et utilisé pour la suite de la synthèse. Pour le moment les efforts ont été concentrés sur la synthèse racémique afin de vérifier la faisabilité du plan synthétique. Cependant, ce type de réaction pourrait être, dans le cadre d'études ultérieures, optimisée de façon à obtenir seulement une série énantiopure en utilisant des catalyseurs asymétriques⁶⁴ ou encore des auxiliaires chiraux directement installés sur le diénophile⁶⁵.

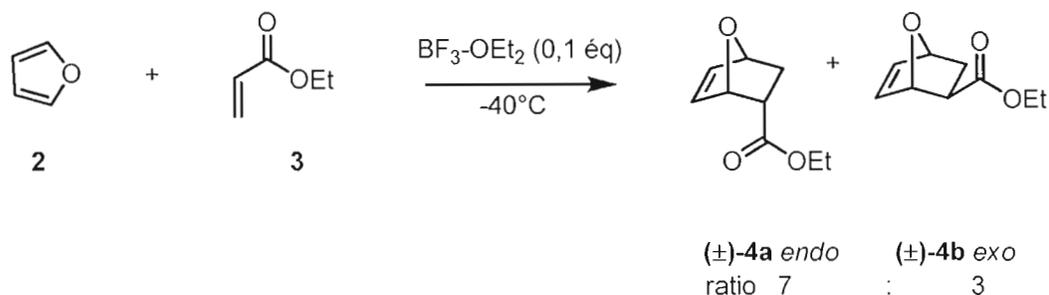


Figure 2.1 Réaction de Diels-Alder entre le furane et l'acrylate d'éthyle catalysée par l'acide de Lewis $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ pour former le cycloadduit *endo* **4a**

Cette puissante réaction, qu'est la Diels-Alder, constitue la première étape clé de la synthèse : elle permet d'édifier la stéréochimie relative sur trois carbones du squelette pseudo-ribosique en formation. Le diénophile activé utilisé au départ est l'acrylate

d'éthyle, ce qui implique qu'il n'y a pas de substituants en position C3'. Ainsi, l'utilisation d'un diénophile comportant des substituants de part et d'autre de l'alcène permettrait d'avoir un contrôle sur les quatre centres stéréogéniques du squelette pseudo-ribosique. D'autre part, l'utilisation d'une variété de diènes cycliques permettrait la formation de différentes sous-unités sucres. Comme il a été dit précédemment, des sous-unités comportant un atome de soufre ou de carbone au lieu de l'oxygène ont déjà fait l'objet de recherches et ce sont avérés utiles comme analogues de nucléosides, si bien que quelques-uns se retrouvent présentement sur le marché.⁶⁶ La réaction de Diels-Alder est donc au centre de l'originalité de l'approche proposée pour la synthèse des 1'-homonucléosides car elle permet une certaine diversité de synthèse d'analogues et le contrôle de centres stéréogéniques essentiels.

D'un point de vue mécanistique, la réaction de Diels-Alder est une réaction de cycloaddition [4+2] c'est-à-dire une combinaison de deux molécules de façon à créer un nouveau cycle et par définition, elle implique les quatre électrons π du diène en conformation *s-cis* et les deux électrons π de l'alcène (diénophile) afin de créer un cyclohexène. Plusieurs chercheurs débattent encore sur le mécanisme de cette réaction mais pour la plupart des systèmes; la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité concordent avec la description d'une réaction concertée.^{67,68} En effet, il a été démontré à maintes reprises que la réaction est stéréospécifique, c'est-à-dire qu'il y a rétention de la configuration du diénophile ainsi que du diène, ce qui permet de créer jusqu'à 4 centres stéréogéniques dans le produit final, on appelle cette règle le principe *cis*. La conséquence de cette stéréospécificité est que les deux substituants en *cis* de l'alcène doivent obligatoirement se retrouver *syn* l'un par rapport à l'autre dans le produit final. Cette règle a été démontrée expérimentalement par Houk et ses coéquipiers dans une réaction simple entre l'éthylène et le butadiène deutérié⁶⁹ (Fig 2.2).

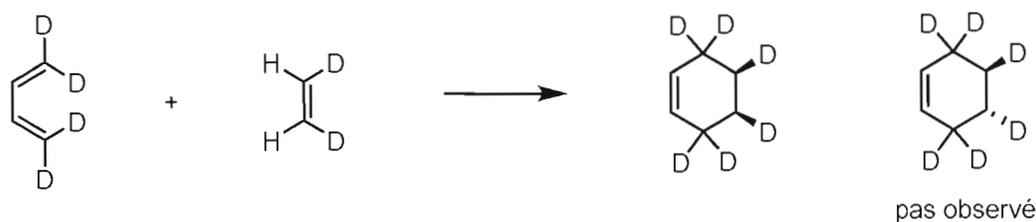


Figure 2.2 Représentation du principe *cis* lors d'une réaction de Diels-Alder

Un autre aspect stéréochimique de la réaction de Diels-Alder est la règle *endo* qui explique la formation préférentielle de l'isomère *endo* par rapport à l'adduit *exo* sous un contrôle cinétique. Les termes *endo* et *exo* se réfèrent à l'orientation, au sein du cycloadduit, d'un groupe rattaché à l'alcène et qui contient au moins une insaturation. Ainsi, par rapport à la double liaison nouvellement formée, si le groupe est orienté vers la double liaison, le cycloadduit est *endo*. Si le groupe est orienté à l'opposé de la double liaison du cycle, le cycloadduit est *exo*. (**Fig. 2.3**) Il est donc connu que l'on peut favoriser la formation de cycloadduits *endo* lors de la réaction de Diels-Alder en maintenant une température basse⁷⁰. En effet, l'approche *endo* entre le diène et le diénophile est favorisée par la cinétique, une interaction stabilisante provenant d'un recouvrement orbitalaire favorable. Il est notable que cette approche *endo* est favorisée, même si au final le cycloadduit formé est moins stable que le produit *exo* correspondant. Au contraire, l'approche thermodynamique est favorisée lorsque la réaction procède sous une température relativement élevée car on favorise le produit le plus stable via équilibration, on obtient alors le produit *exo*.⁷¹ (**Fig. 2.4**)

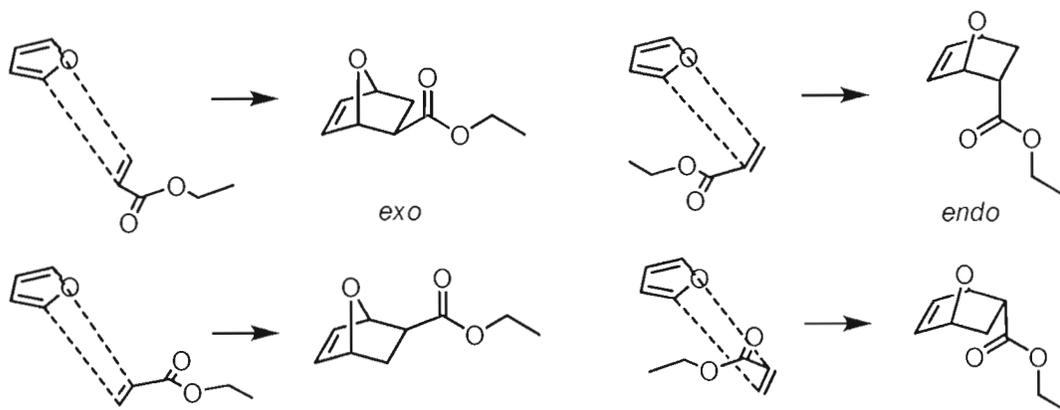


Figure 2.3 Formation des énantiomères des produits *endo* et *exo* lors de la réaction de Diels-Alder

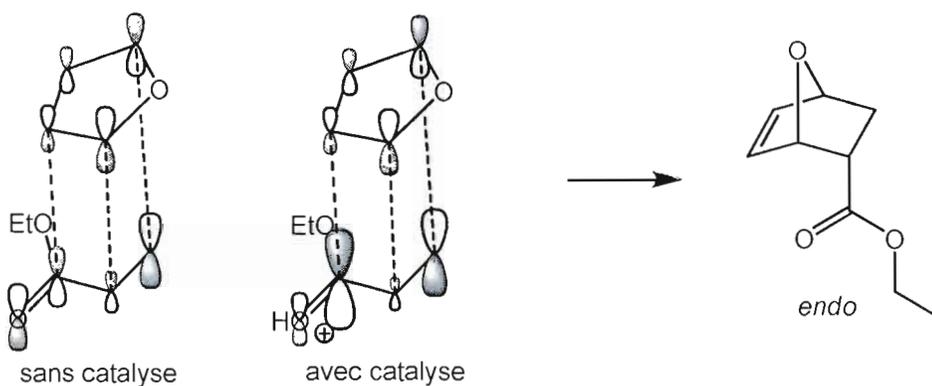


Figure 2.4 Amplification de la sélectivité *endo* lors de la réaction de Diels-Alder par catalyse en présence d'acide de Lewis (modélisé H^+)

Dans la réaction de Diels-Alder, deux nouveaux liens δ sont formés en même temps, les orbitales frontières doivent donc obligatoirement être ordonnées de façon à ce que les deux orbitales p pleines et les deux orbitales p vides soient disponibles au bon endroit et avec la bonne symétrie. De nouvelles orbitales moléculaires liantes sont formées lorsque ces conditions sont remplies, sinon il s'agit d'orbitales antiliantes. Selon le tableau énergétique des orbitales de la réaction de Diels-Alder entre un diène et un diénophile, l'interaction est liante lorsqu'un orbitale HOMO se lie avec une

orbitale LUMO. Étant donné qu'il y a deux possibilités de liaison entre une HOMO et une LUMO, le recouvrement privilégié sera celui dont l'intervalle énergétique sera le plus petit. Dans le cas de la réaction effectuée pour le cadre de cette recherche, le meilleur recouvrement s'obtient entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile.

⁷² (Fig. 2.5)

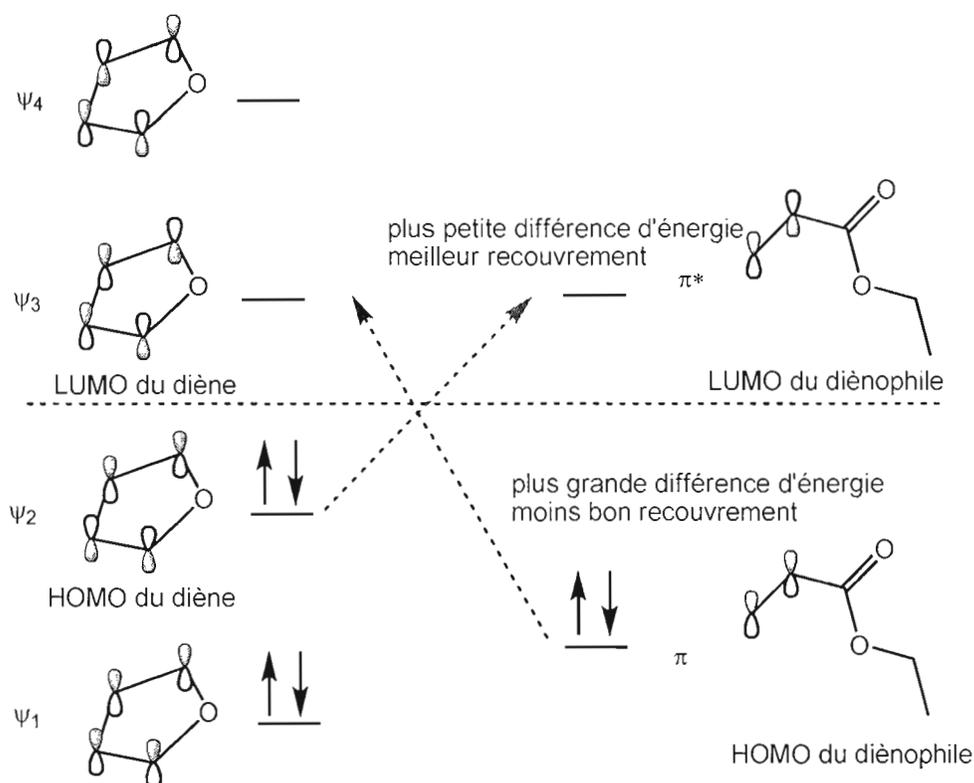


Figure 2.5 Description de la cycloaddition au niveau des orbitales frontières

Cette réaction peut être favorisée par la présence de groupes électroattracteurs sur le diénophile ainsi que des groupes électrodonneurs sur le diène. La raison de cette propriété s'explique également par les recouvrements orbitaux entre la LUMO du diénophile et la HOMO du diène. Plus l'intervalle énergétique est petit, plus le recouvrement est bon. Ainsi les groupes électrodonneurs sur le diène permettent

d'augmenter son énergie tandis que les groupes électroaccepteurs sur le diénophile permettent d'abaisser son énergie. Ce qui résulte en une réduction de la différence énergétique entre les orbitales moléculaires de la HOMO et de la LUMO.

Lorsque la réaction de Diels-Alder est sous l'effet d'un acide de Lewis, l'effet *endo* est amplifié car la complexation du carbonyle par l'acide de Lewis augmente sa déficience électronique, ce qui a pour conséquence d'abaisser l'énergie de la LUMO. Ainsi, lorsque l'énergie de la LUMO est abaissée, cela améliore le recouvrement orbitalaire avec la HOMO car la différence d'énergie entre les deux est diminuée. De plus, l'acide de Lewis change les coefficients orbitalaires, causant de meilleures interactions orbitalaires, en particulier les interactions secondaires favorisant le stéréoisomère *endo*. (**Fig. 2.4**)

2.1.2 Ozonolyse et réduction

Le cycloadduit racémique *endo* (**4a**) a donc été isolé par chromatographie et la suite réactionnelle a pu alors se poursuivre par une réaction d'ozonolyse suivie immédiatement par une réduction. Le but de la réaction d'ozonolyse est de cliver l'alcène du cycloadduit afin de libérer le cycle furanosique en formation qui constituera la partie sucre de l'analogue de nucléoside. Cependant afin de créer la γ -lactone (**5**) tel que prévue par le plan synthétique (**Fig. 1.27**), il est nécessaire de réduire en hydroxyles les groupes fonctionnels insaturés générés par l'action de l'ozonolyse. (**Fig. 2.6**)

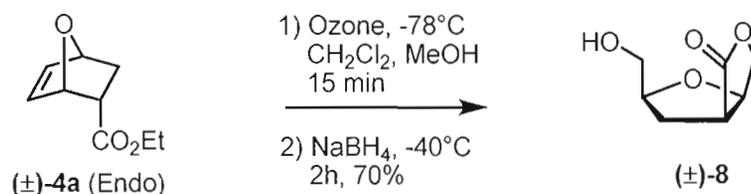


Figure 2.6 Ozonolyse de l'alcène du cycloadduit *endo* suivie par une réduction par le borohydrure de sodium

Techniquement, l'ozonolyse consiste à faire buller de l'ozone (O_3) dans une solution contenant le cycloadduit et du méthanol à basse température pendant environ 15 à 20 minutes. On observe alors la disparition du substrat par CCM. La réaction entre un alcène et l'ozone constitue une importante méthode pour le clivage de doubles liens carbone-carbone. Au départ, l'ajout de l'ozone à l'alcène constitue une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. L'ozone réagit alors violemment avec l'alcène pour former un composé instable appelé molozonide qui se clive de manière spontanée en monooxydialdéhyde tel que **5a** et **5b** (**Fig. 2.7**) afin de se réarranger, par la suite, en ozonide.⁷³ Cependant en présence de méthanol, l'ozonide ne se produit pas, on assiste plutôt à l'incorporation d'une molécule de méthanol à l'intérieur de l'oxyde d'aldéhyde afin d'engendrer un éther α -hydroperoxyde (**6a** et **6b**) relativement stable⁷⁴. C'est ensuite la réduction par le borohydrure de sodium qui permet la transformation de la fonction aldéhyde ainsi que la fonction oxyde d'aldéhyde en deux groupements hydroxyles (**7**). La présence d'alcools primaires aux positions C1' et C4' ainsi que d'un ester éthylique en position C2' permet deux possibilités de lactonisation. La lactonisation consiste en une condensation entre un alcool et un ester afin de produire un ester cyclique également appelé lactone. Cette lactonisation peut donc se produire entre l'alcool en C1' et l'ester en C2' pour donner une γ -lactone, c'est-à-dire une lactone à 5 membres. Néanmoins, elle peut théoriquement survenir entre l'alcool en C4' et l'ester en C2' pour donner une lactone à 6 membres. La force

motrice de cette lactonisation réside dans le fait que la réaction est intramoléculaire et qu'il y a expulsion d'une molécule d'éthanol. La perte d'atomes au sein d'un système rend beaucoup plus ardue la réaction inverse car l'éthanol dilué dans le milieu réactionnel a beaucoup moins de chance d'interagir avec la lactone afin de la rouvrir. La formation de cycles à 5 et à 6 membres sont favorisés dans la lactonisation, cependant la formation d'un cycle à 5 membres (**8**) est 100 fois plus rapide que la formation du cycle à 6 membres selon les travaux effectués par l'équipe Illuminati et Mandolini.⁷⁵ Un autre facteur qui nuit à la formation de la lactone à 6 membres (**9**) est que le cycle doit se former en utilisant 3 carbones du cycle furanosique, ce qui produit un encombrement certain. Ainsi, lors de l'isolation du produit résultant du tandem d'ozonolyse et de réduction, on n'observe qu'un seul produit, c'est-à-dire la lactone à 5 membres (**8**) et celle-ci est obtenue en un rendement de 70%. En effet, au regard des analyses spectroscopiques effectuées sur cette molécule, il n'y a eu qu'une seule lactone formée et cela implique qu'il y a eu une différenciation entre les deux groupements hydroxyles grâce à la lactonisation préférentielle sur l'ester, en position C2', provenant du diénophile. (**Fig. 2.7**)

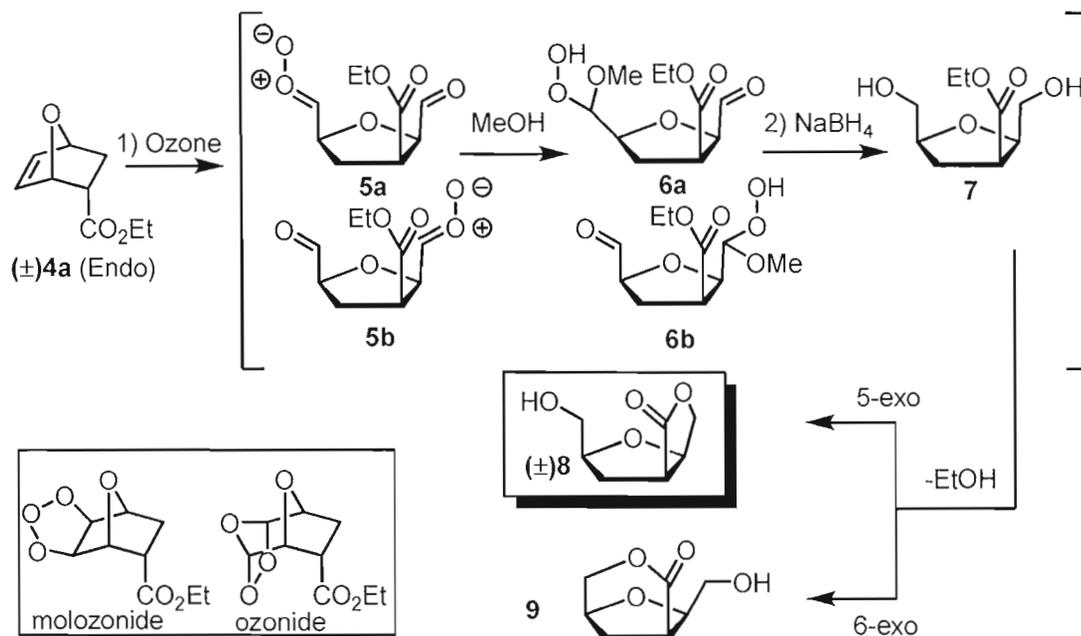


Figure 2.7 Mécanisme global de la réaction en tandem d'ozonolyse et de réduction qui résulte en une lactonisation

Lorsqu'on a essayé la réaction en tandem d'ozonolyse-réduction avec le cycloadduit *exo*, la lactonisation ne s'est pas produite car le seul produit observé a été le composé **10**, que l'on a obtenu dans un rendement de 32%. Étant donné que la réaction ne produit pas de lactonisation, ce rendement n'a pas été optimisé. (**Fig. 2.8**) L'ester éthylique se retrouve *trans* par rapport à la position C1' et le cycle à 5 membres ne peut se faire dans ces conditions à cause d'une trop grande tension de cycle. (**Fig. 2.8**)

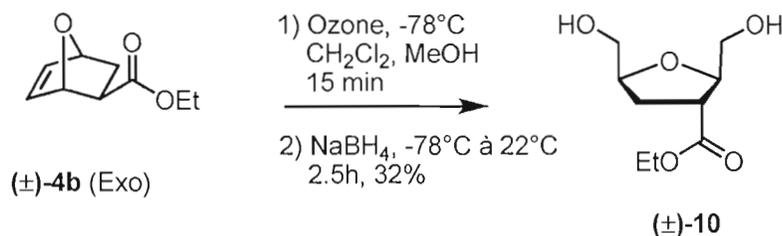


Figure 2.8 Ozonolyse de l'alcène du cycloadduit *exo* suivie par une réduction au borohydrure de sodium

Étant donné que le tandem de réactions d'ozonolyse et de réduction n'affiche pas des rendements constants, d'autres tentatives de clivages oxydatifs ont été réalisées. Par exemple, une dihydroxylation au tétraoxyde d'osmium (OsO_4), suivie par le clivage du 1,2-diol par le periodate de sodium (NaIO_4)⁷⁶ a été tenté. Par contre, le spectre RMN du produit brut semblait nous indiquer moins de 10% du produit désiré, ce qui a fait en sorte que cette alternative a été proscrite dans la synthèse.

2.1.2.1 Preuve de structure de la γ -lactone

Le spectre RMN ^1H de la lactone ne donne pas toutes les informations nécessaires à la preuve de structure de cette molécule. Une panoplie d'analyses spectroscopiques a donc dû être réalisée pour bien identifier le composé synthétisé et ce, afin de poursuivre la synthèse. La preuve de structure débute par le spectre infrarouge qui montre la bande du carbonyle à 1771 cm^{-1} . La bande d'absorption d'un carbonyle se situe normalement dans la région de 1750 à 1735 cm^{-1} tandis que le carbonyle d'une γ -lactone absorbe à des fréquences plus grandes, c'est-à-dire entre 1795 et 1760 cm^{-1} .⁷⁷ En effet, la tension de cycle ressentie au niveau du carbonyle de la lactone à 5 membres occasionne des absorptions à des longueurs d'onde plus courte alors qu'il n'y a presque pas de changement de fréquence d'absorption dans le cas des δ -lactones (6 membres) car il n'y a pas ou peu de tension au niveau du carbonyle. Ce résultat est

un indice encourageant qui va dans le sens du produit attendu mais ne constitue pas une preuve irréfutable d'une lactone à 5 membres. D'autres analyses spectroscopiques permettent par contre de démontrer avec exactitude la structure de ce produit de lactonisation. En effet, la combinaison des renseignements obtenus par le RMN ^1H , ^{13}C , DEPT ainsi que les expériences RMN 2D tels que COSY (H-H) (**Fig. 2.9**), HETCOR (H-C) (**Fig. 2.10**) constitue une preuve complète de la structure de la lactone à 5 membres. Le COSY est l'expérience-clé qui a permis d'affirmer que la lactone à 5 membres (**8**) est bel et bien le produit formé. En effet, grâce au COSY, qui permet déterminer les connectivités ^1H - ^1H , un pic de corrélation entre l'hydrogène 2 et l'hydrogène du carbone 5 a été constaté. Cela indique que ces deux carbones voisins possèdent chacun un substituant mais la preuve que ces substituants font partie de la lactone reste à démontrer. Pour ce faire, l'appartenance des hydrogènes du carbone 1 à la lactone a été démontrée car il est bien connu que les hydrogènes en α de l'atome d'oxygène d'un alcool sont moins déblindés que les hydrogènes en α de l'atome d'oxygène d'un ester avec déplacements chimiques respectifs moyens de 3.2 ppm et de 3.8 ppm.⁷⁷ Dans ce cas-ci, les hydrogènes en α de l'alcool et ceux en α de l'ester de la lactone ont sensiblement le même environnement mis à part leur oxygène respectif, les approximations de la littérature sont donc valides. Ceci confirme que les hydrogènes du carbone 1 appartiennent à la γ -lactone car ils ont un déplacement chimique autour de 4.4 ppm tandis que ceux du carbone 7 oscillent autour de 3.6 ppm. (**Fig. 2.9**)

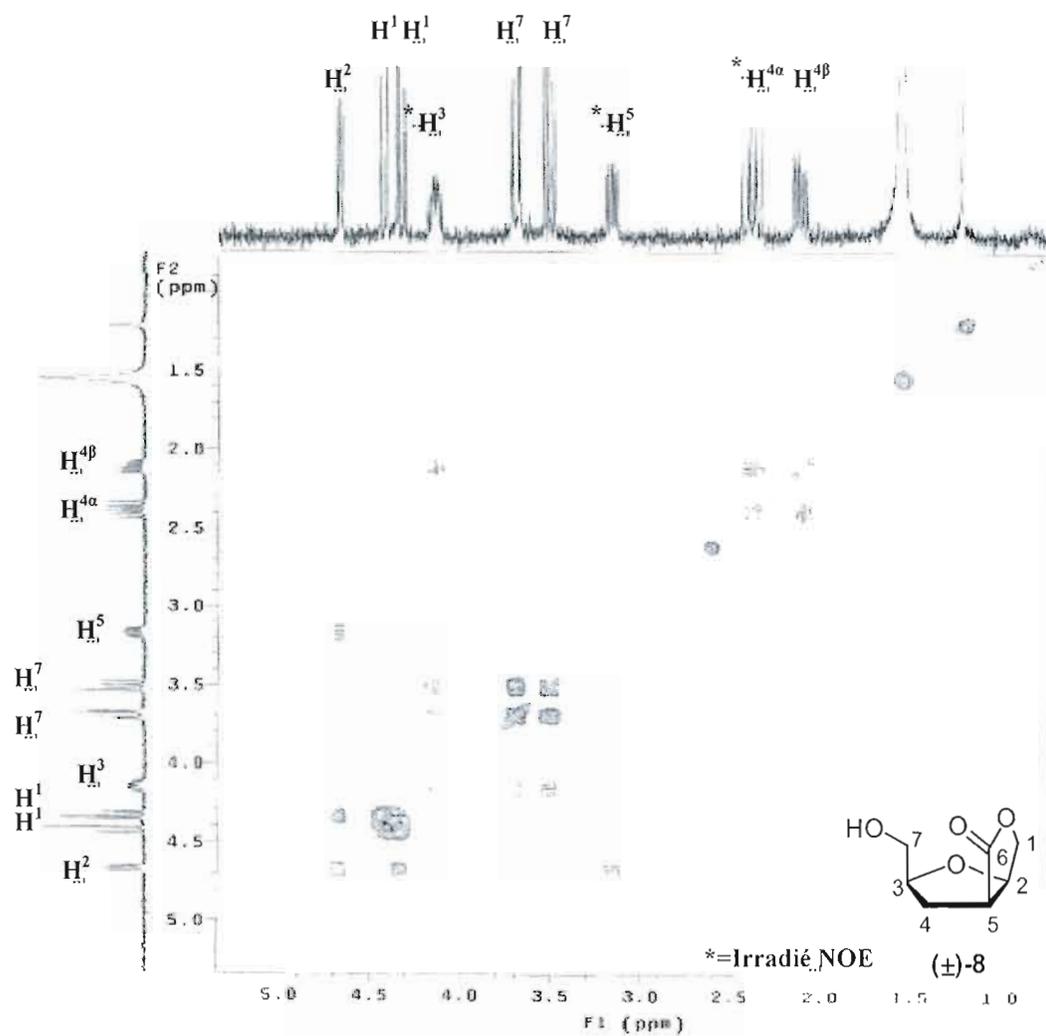


Figure 2.9 Spectre RMN 2D COSY du produit de lactonisation 8

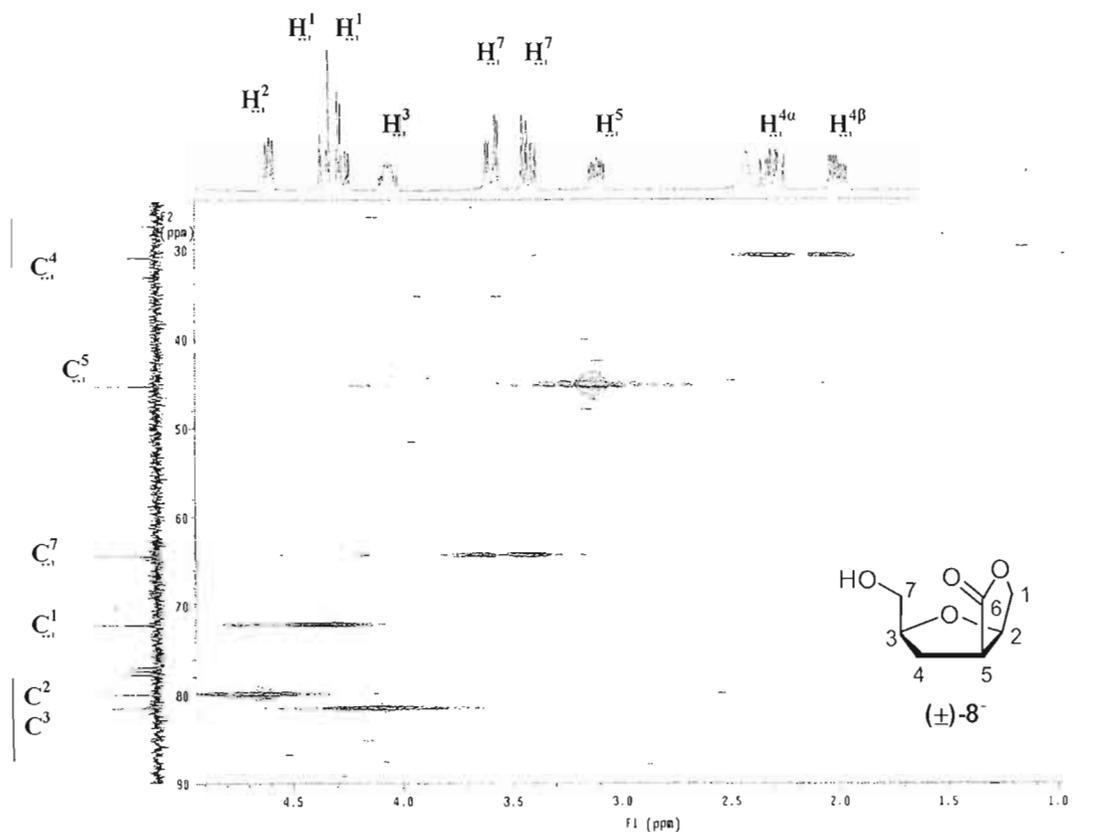


Figure 2.10 Spectre RMN 2D HETCOR du produit de lactonisation **8**

Des expériences NOE ont cependant été nécessaires afin de confirmer la stéréochimie relative du pseudo-anomère β car les expériences RMN COSY ou HETCOR ne peuvent en aucun temps confirmer que les substituants en position C4' sont du même côté de la sous-unité sucrée que ceux en C1'. Pour faire cette preuve, il est obligatoire d'irradier la molécule aux fréquences de substitution chimique d'hydrogènes ciblés afin de constater le transfert d'énergie aux hydrogènes environnants. De cette façon, il est possible de constater la proximité de protons dans l'espace et ainsi confirmer l'orientation des substituants. Trois protons ont alors été irradiés pour prouver que ceux des carbones 2 et 3 étaient du même côté du noyau ribosique. Il s'agit des protons 3, 5 et 4 α à des déplacements chimiques respectives de 4.15, 3.15 et 2.40

ppm. (Fig. 2.9) Premièrement, lorsque le proton du carbone 3 a été irradié, l'énergie a été rehaussée aux protons des carbones 7, 2 et 4 α . (Fig. 2.11) Ensuite, l'irradiation du proton du carbone 5, occasionne un transfert d'énergie aux protons des carbones 2 et 4 α . (Fig. 2.12) Finalement, l'irradiation du proton 4 α se reflète dans une augmentation d'énergie chez les protons 3, 5 et 4 β . (Fig. 2.13) Ainsi, on observe que les protons 3, 4 α , 5 et 2 sont reliés entre eux par le fait qu'ils constituent une suite de protons voisins dans l'espace, ils se retrouvent tous du même côté du cycle ribosique. Cela vient confirmer que la stéréochimie relative a bel et bien été contrôlée lors de la réaction de Diels-Alder puisqu'il a été démontré que l'anomère β est obtenu car les substituants sur les carbones 2 et 3 n'ont pas d'autre option que d'être *cis* l'un par rapport à l'autre.

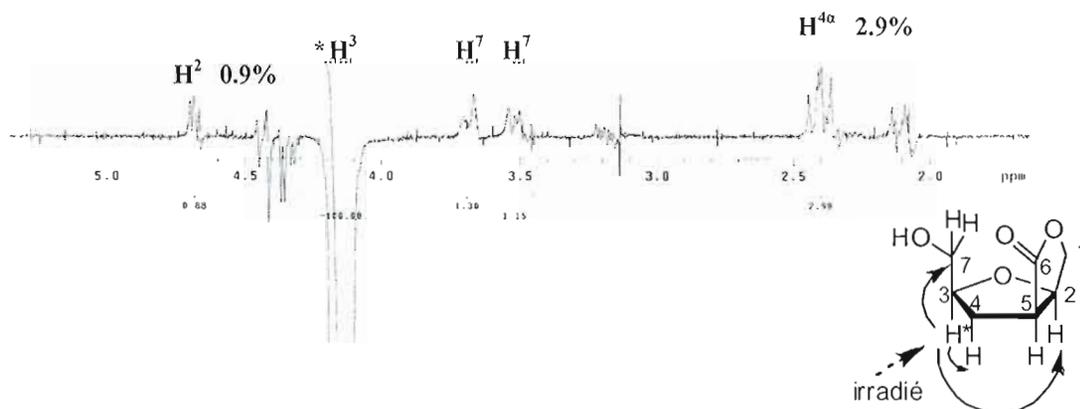


Figure 2.11 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 4.15 ppm sur le proton 3

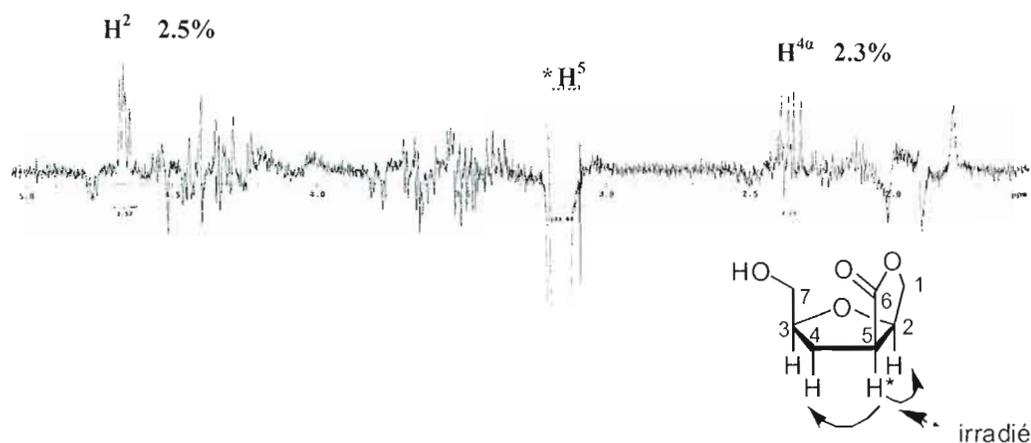


Figure 2.12 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 3.15 ppm sur le proton 5

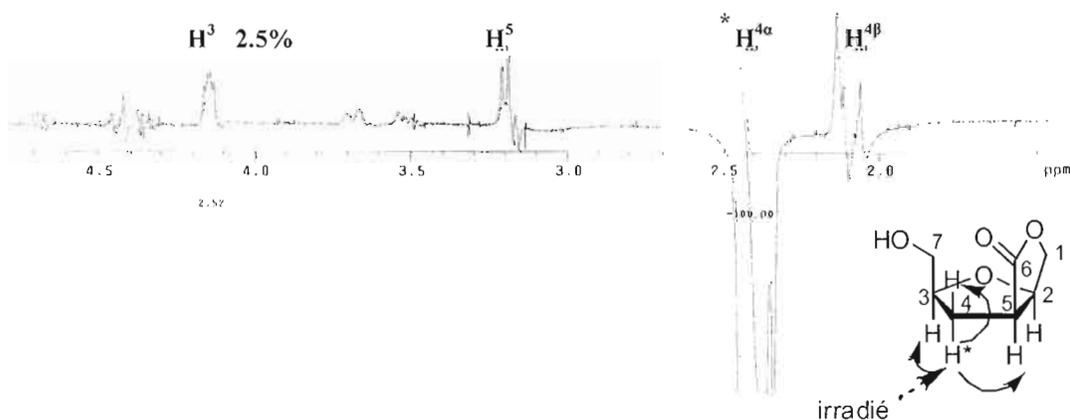


Figure 2.13 Rehaussement d'énergie obtenue par l'expérience NOE à 2.40 ppm sur le proton 4 α

2.1.3 Protection de l'hydroxyle primaire

L'obtention d'un produit de lactonisation (8) suite à la réaction en tandem d'ozonolyse et de réduction laisse un alcool primaire sur la molécule. Cet hydroxyle pourrait conduire à des réactions secondaires au cours des prochaines séquences

synthétiques. On craint qu'en condition basique, l'alcool en C5' pourrait agir comme nucléophile afin de déloger le groupe partant que l'on veut créer en position C1'-homo et ainsi créer de la polymérisation qui nuirait à nos rendements. Pour conserver cette fonction intacte jusqu'à la fin de la synthèse, elle doit être masquée par ce qui est appelé un groupe protecteur. La protection de l'alcool consiste donc à ajouter un autre groupe fonctionnel sur cette fonction dans le but d'obtenir une certaine chimiosélectivité, le groupe protecteur devra par contre être retiré à moment opportun de la synthèse. Il existe plusieurs groupes protecteurs d'alcools qui permettent aux chercheurs de les choisir en fonction de leur stabilité, de leur taille et de leur maniabilité. Pour cette synthèse, le choix du groupe protecteur s'est porté sur l'éther de *t*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) car il s'agit d'un groupe très stable, il absorbe les rayons UV et facilite la visualisation des CCM sous une lampe UV, son utilisation est simple et les rendements de la littérature sont plutôt bons.⁷⁸ La méthode employée est l'une des plus communes pour ce type de protection, elle consiste à mettre en présence l'alcool (\pm **8**), du TBDPS-Cl et de l'imidazole.⁷⁹ La réaction a été réalisée dans le dichlorométhane à la température de la pièce pour obtenir, dans un rendement fort acceptable (80%), l'éther silylé **11**. (Fig. 2.14)

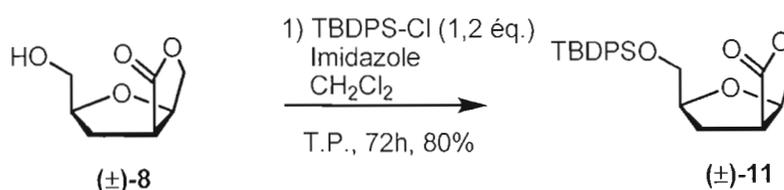


Figure 2.14 Réaction de protection de l'alcool primaire de (\pm **8**)

2.1.4 Tentatives d'ouverture de la lactone

Suite à la protection du groupement hydroxyle sous la forme d'un éther silylé, l'ouverture de la lactone selon les conditions développées par Olah⁸⁰ a été tentée.

L'utilisation de l'iodotriméthylsilane (TMS-I) semblait prometteuse car cette réaction permet l'ouverture des lactones en plus d'activer la position C1'-homo en iodure afin d'y faire le couplage avec une base azotée directement à la réaction suivante. (Fig. 2.15)

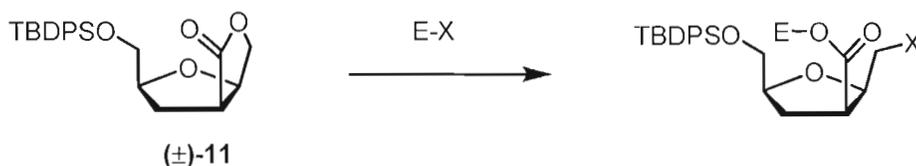


Figure 2.15 Réaction envisagée utilisant des réactifs comportant un halogénure lié à un électrophile afin d'ouvrir la lactone (11)

La force des organosilanes, lors des réactions d'ouverture de lactones ou d'esters, provient de la formation d'un lien silicium-oxygène d'une grande stabilité (375-460 kJ/mol) dans le produit attendu. Pour sa part, le réactif de départ possède un lien silicium-halogène plus faible, c'est-à-dire entre 310 et 390 kJ/mol pour les liens Si-Br et Si-Cl respectivement⁸¹. En réalité, cette faiblesse du lien Si-X fait en sorte que les réactifs de type TMS-X sont très instables et demandent beaucoup d'attention dans leur manipulation car ils se dégradent facilement en présence d'oxygène ou d'humidité. L'utilisation de ces réactifs lorsqu'ils sont fraîchement préparés et leur manipulation en conditions anhydres sont donc préférables pour éviter la dégradation des réactifs et ainsi permettre le bon fonctionnement des réactions.⁸⁰

Le mécanisme de ce type de réaction est basé sur le fait que l'oxygène du carbonyle attaque sur l'électrophile, soit l'atome de silicium, ce qui va libérer l'ion halogénure dans le milieu. Ensuite, l'halogénure agit à titre de nucléophile afin d'ouvrir la lactone sous forme d'un ester silylé et d'un halogénure primaire. (Fig. 2.16)

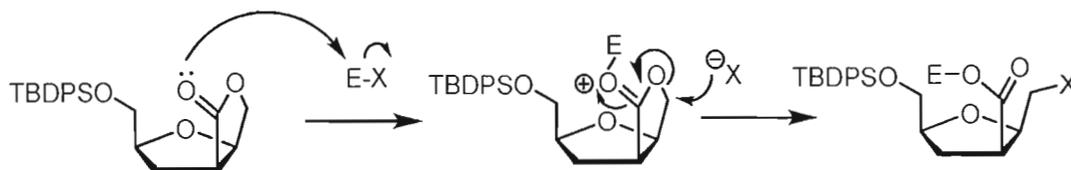


Figure 2.16 Activation de la lactone (**11**) par un électrophile contribuant à son ouverture

D'après les travaux du groupe d'Olah⁸⁰, l'ouverture d'esters et de lactones s'effectue convenablement avec l'iodotriméthylsilane (Me_3SiI) frais. Pour ce faire, son équipe a découvert qu'il était préférable de la préparer *in situ* à partir du chlorotriméthylsilane (Me_3SiCl) et de l'iodure de sodium. (**Fig. 2.17**) Par contre, après le traitement du composé de départ (**11**) dans les conditions proposées, il est demeuré inerte et le composé espéré (**12**) n'a donc pas été obtenu.

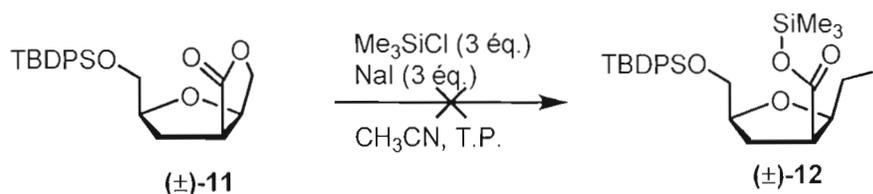


Figure 2.17 Tentative d'ouverture de la lactone(**11**) par le Me_3SiI formé *in situ*

Après plusieurs essais infructueux pour cette réaction, le Me_3SiI formé *in situ* a été remplacé par du Me_3SiBr provenant d'une ampoule commerciale neuve. Cependant, le résultat obtenu est demeuré inchangé. (**Fig. 2.18**)

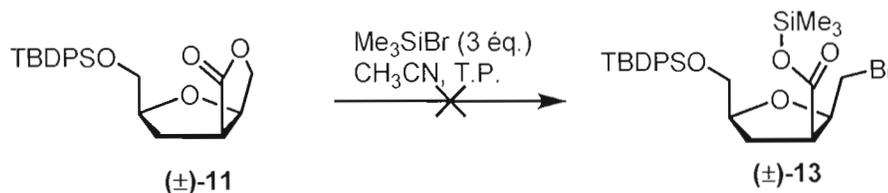


Figure 2.18 Tentative d'ouverture de la lactone (**11**) par le Me_3SiBr

Deux hypoth\u00e8ses sont possibles suite \u00e0 ces essais non concluants : soit la r\u00e9action ne fonctionne pas du tout, soit elle fonctionne mais que les conditions de la CCM ou encore du traitement aqueux reforment la lactone puisqu'elle pourrait \u00eatre plus stable que le produit esp\u00e9r\u00e9 et il aurait \u00e9t\u00e9 impossible d'apercevoir ce dernier.

Ainsi, du Me_3SiI (de source commerciale) a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 \u00e0 la lactone **11** dans le chloroforme deut\u00e9r\u00e9 afin de permettre le suivi de la r\u00e9action par RMN et ce, afin d'\u00e9viter une conclusion pr\u00e9matur\u00e9e quant \u00e0 l'\u00e9chec de la r\u00e9action. Malgr\u00e9 cela, le substrat (**11**) ne semble v\u00e9ritablement pas r\u00e9agir en pr\u00e9sence d'organosilanes car de la d\u00e9gradation et du substrat inchang\u00e9 sont surtout observ\u00e9s.⁸² (**Fig. 2.19**)

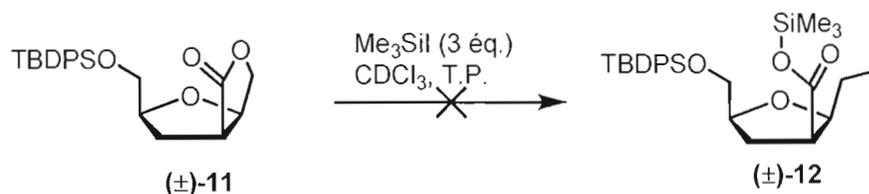


Figure 2.19 Suivi en RMN ^1H de la tentative d'ouverture de la lactone(**11**) par le Me_3SiI

De plus, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 tent\u00e9e avec le Me_3SiBr en solution dans de chloroforme deut\u00e9r\u00e9 (CDCl_3) afin d'observer les produits de la r\u00e9action directement par RMN sans faire de traitement. Cependant, seul le substrat inchang\u00e9 a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. Par la suite, une tentative a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e avec le BCl_3 \u00e0 titre d'\u00e9lectrophile en pr\u00e9sence de NaI

pour obtenir le composé **14** mais encore cette fois, aucun changement n'a été observé.⁸³ (**Fig. 2.20**)

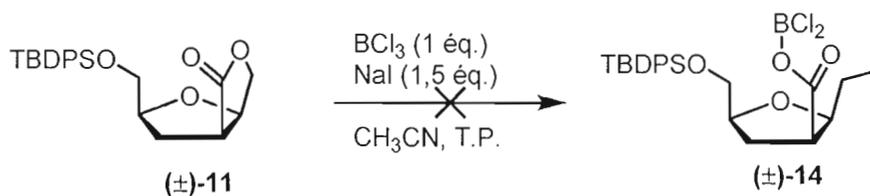


Figure 2.20 Tentative d'ouverture de la lactone (**11**) avec le trichlorure de bore et l'iodure de sodium

Une autre alternative étudiée est celle de l'équipe de Kunai⁸⁴ qui, à l'aide un mélange 1 :1 de triéthylsilane et d'iodométhane en présence d'une quantité catalytique de dichlorure de palladium (PdCl_2), a été capable de faire l'ouverture de différentes lactones tout en permettant l'halogénéation de la partie alcane. L'avantage que possède cette méthode, selon Kunai, est qu'elle est moins sensible à l'humidité atmosphérique, et donc plus pratique à utiliser, que l'équivalent synthétique qu'est l'iodosilane. Les essais tentés à partir de la méthodologie proposée afin d'obtenir le composé **15** ne se sont pas avérés concluants, le substrat ayant été retrouvé à chaque fois. (**Fig. 2.21**)

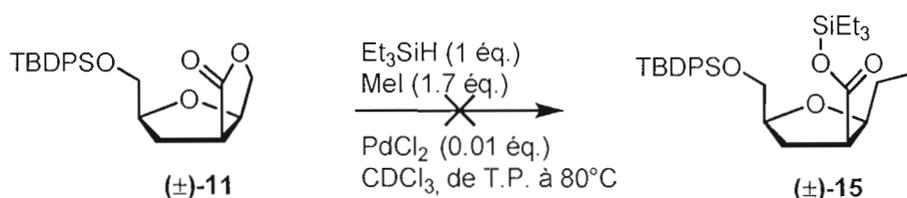


Figure 2.21 Tentative d'ouverture de la lactone(**11**) sous les conditions de Kunai

Suite aux résultats obtenus lors des tentatives d'ouverture de la lactone en présence de composés électrophiles, d'autres conditions d'ouverture devaient être envisagées. C'est ainsi que l'ouverture en présence de nucléophiles forts fut expérimentée sur la

lactone **11**. Un nucléophile fort comme un alcoolate peut s'ajouter sur la lactone au niveau du carbonyle de la fonction ester en la fragmentant en ester acyclique et en groupement hydroxyle. Le désavantage de cette alternative est que l'hydroxyle libéré n'est pas un groupement directement utile au couplage d'une base azotée. En effet, pour que le couplage se produise, cette fonction devra être préalablement activée, sous forme de sulfonate par exemple. Un autre problème qui peut survenir est que l'hydroxyle puisse réagir intramoléculairement sur l'ester obtenu afin de reformer la lactone de départ, processus à l'origine de la lactone (**11**) en fait, après ozonolyse et réduction. Pour éviter la re-lactonisation, on doit s'assurer que l'alcoolate de départ soit plus réactif que l'alcoolate formé lors de l'ouverture de la lactone, ainsi le retour à la lactone résulterait en l'expulsion d'un nucléofuge hautement réactif et cela ne serait pas favorisé. Une autre possibilité serait de piéger l'alcoolate généré par un électrophile du type sulfonyle (ex : MsCl), ce qui aurait pour conséquence superficielle de rejeter des halogénures (ex : Cl⁻) dans le milieu. Les halogénures ne sont pas des nucléophiles forts alors le retour en arrière pour cette réaction ne serait pas à craindre de la part de ces ions. Un essai a donc été fait, dans un premier temps, avec l'utilisation de méthanolate de sodium. Par la suite, le chlorure de méthanesulfonyle (MsCl) fut ajouté afin de piéger l'alcoolate formé lors de l'ouverture de la lactone. Par contre, expérimentalement, seule la présence du substrat (**11**) a été observée lors de cet essai. Ce résultat peut résulter de deux situations : soit la lactone est trop stable pour réagir, soit elle réagit comme prévu mais le retour en arrière est rapide car la formation de la lactone est la voie la plus encouragée grâce à une réaction intramoléculaire. (**Fig. 2.22**).

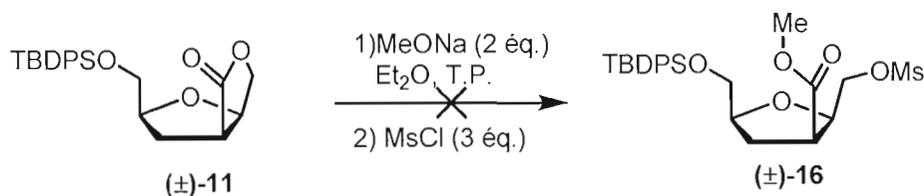


Figure 2.22 Tentative d'ouverture de la lactone (**11**) avec du méthanolate de sodium en présence de chlorure de méthanesulfonyle

Dans la poursuite d'une méthode d'ouverture de la lactone, l'utilisation d'un nucléophile fort comme le méthanolate de sodium n'a pas semblé suffisante. C'est pour cette raison qu'un amidure a été essayé comme nucléophile. En effet les amidures (avec un pKa pour l'acide conjugué amine d'environ 35) sont de meilleurs nucléophiles que les alcoolates (pKa =17 pour l'acide conjugué). Ce qui fait en sorte que les amidures sont beaucoup plus réactifs que les alcoolates et par le fait même, ils sont de bien plus mauvais nucléofuges également. Cela implique qu'il y a donc moins de chance que la réaction retourne en arrière si l'amidure réussit à attaquer le carbonyle de la lactone. Des essais ont donc été pratiqués en faisant, en premier lieu, la déprotonation de la benzylamine qui a ensuite été ajoutée à la lactone (**11**) afin de donner le produit **17**. Malgré tout, la lactone demeure intouchable car seul le substrat (**11**) a été isolé. (Fig. 2.23)

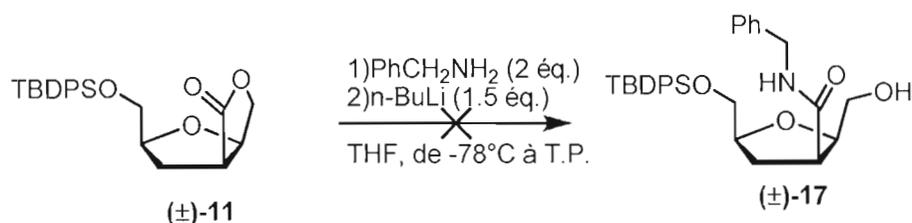


Figure 2.23 Tentative d'ouverture de la lactone (**11**) par l'ion formé par la déprotonation du benzylamine par le *N*-butyllithium

En conclusion, soit que la lactone à 5 membres (**11**) est trop stable ou soit trop peu réactive pour subir une ouverture de cycle de la manière prévue dans le plan synthétique, c'est-à-dire par l'attaque sur l'iodure de trimethylsilyle afin de former un ester silylé et un halogénure. Elle semble également trop stable pour être ouverte à l'aide de nucléophiles forts tels que des alcoolates ou des amidures.

2.1.5 Formation de la fonction lactol

La seule procédure efficace qui a permis l'ouverture de la lactone de façon permanente a été réalisée en deux étapes. La première étape consiste à réduire la lactone (**11**) en lactol (**18**) grâce à l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) et ce en contrôlant la température de réaction à -78°C . Cette fois-ci, il n'y a aucune chance pour que la lactone se reforme car la réduction est irréversible. En effet, il est improbable que l'on expulse un ion hydruure. La réduction fonctionne avec un excellent rendement (97%) lorsque l'on contrôle efficacement la température pendant les 5 heures de la réaction. (**Fig. 2.24**)

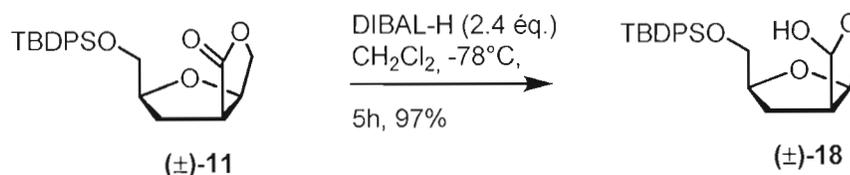


Figure 2.24 Réduction de la lactone (**11**) en lactol (**18**) à l'aide de DIBAL-H

La force de la réaction provient de la source de l'hydruure utilisé. En effet, la réduction jusqu'au diol n'est pas souhaitable car il serait difficile de diriger les réactions subséquentes afin de faire le couplage de la base azotée. Ainsi le DIBAL-H est le réducteur le plus approprié afin de compléter cette réaction jusqu'au lactol. Au niveau du mécanisme, le DIBAL-H agit à titre d'acide de Lewis et laisse le soin à l'oxygène

du carbonyle de le complexer. C'est à ce moment que le DIBAL-H devient la source d'un hydrure car l'aluminium acquiert une charge négative. Il tente de s'en départir en expulsant un hydrure et par la suite, le transfert de l'ion hydrure se fait de façon intramoléculaire grâce au complexe d'aluminium. Ce transfert a pour conséquence de réduire la lactone en lactol. Le complexe tétraédrique est stable à basse température et celui-ci empêche l'attaque d'hydrures supplémentaires et cela permet l'arrêt de la réduction à l'aldéhyde dans le cas d'esters, et d'hémiacétals dans le cas de lactones. C'est pour cette raison que la température de la réaction doit demeurer basse. Si, par contre la température est augmentée, il se peut que plus d'un hydrure réagisse sur la lactone et la réduise jusqu'au diol. Suite à une hydrolyse en milieu aqueux, le lactol (**18**) a été isolé comme unique produit final. Le lactol est en fait un hémiacétal qui se retrouve également en équilibre avec une forme ouverte hydroxyaldéhyde (**19**). (Fig. 2.25)

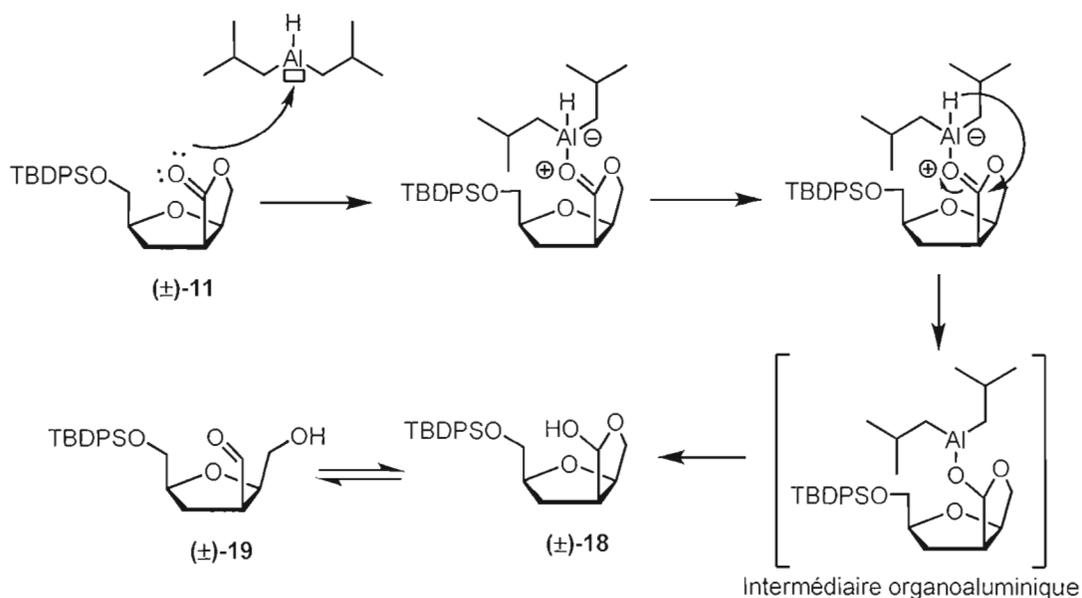


Figure 2.25 Mécanisme de réduction de la lactone (**11**) par le DIBAL-H

2.1.6 Oléfination de Wittig

La deuxième étape vers le parachèvement de l'ouverture de la lactone consiste à piéger la forme ouverte de l'hémiacétal en faisant réagir l'aldéhyde (masqué sous forme d'hémiacétal) afin de le dénaturer pour que l'ouverture devienne permanente. La méthode choisie pour faire réagir l'aldéhyde est l'oléfination de Wittig, ce choix étant basé sur la commodité de cette réaction qui donne généralement de bons rendements ainsi que la diversité de fonctionnalités pouvant être ajoutées à la molécule de cette façon. En réalité, il est souhaitable que les groupes fonctionnels ajoutés n'interfèrent pas lors des réactions suivantes. Dans le cas de l'oléfination de Wittig, les fonctionnalités ajoutées dépendent du réactif employé. La réaction dans le chloroforme à reflux entre l'aldéhyde (**19**) et triphénylphosphoranylidèneacétate de méthyle à titre de réactif de Wittig stabilisé a résulté en un hydroxyester α,β -insaturé **20** dans un rendement de 88%.⁸⁵ On est donc en présence d'un ester conjugué à un alcène dans un système α,β -insaturé. À priori, ces fonctions semblent compatibles avec les réactions ultérieures. (Fig. 2.26)

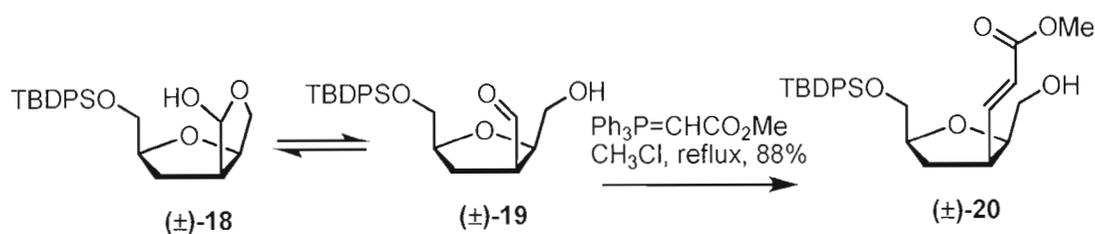


Figure 2.26 Réaction de Wittig entre l'hydroxyaldéhyde **19** et une phosphorane stabilisé

La réaction de Wittig implique un ylure de phosphore à titre de carbone nucléophile. Un ylure est défini comme une molécule possédant des charges opposées sur des atomes adjacents.⁷¹ Les ylures de phosphore sont considérés comme des espèces

stables mais normalement assez réactives pour réagir promptement avec des aldéhydes. Dans la réaction de Wittig, le carbone nucléophile de l'ylure s'additionne au carbonyle afin de former une structure intermédiaire dipolaire appelée bétaine. Il y a ensuite formation d'un oxaphosphétane formé par la liaison entre l'oxygène et le phosphore.⁷² On obtient ensuite le produit final lorsque l'oxyde de triphénylphosphine s'élimine de lui-même de l'oxaphosphétane. La formation de cet oxyde de phosphine qui est précipité dans le milieu est la force motrice de la réaction. La formation du double lien entre le phosphore et l'oxygène est très favorisée et cela est dû au fort caractère oxophile du phosphore. (Fig. 2.27)

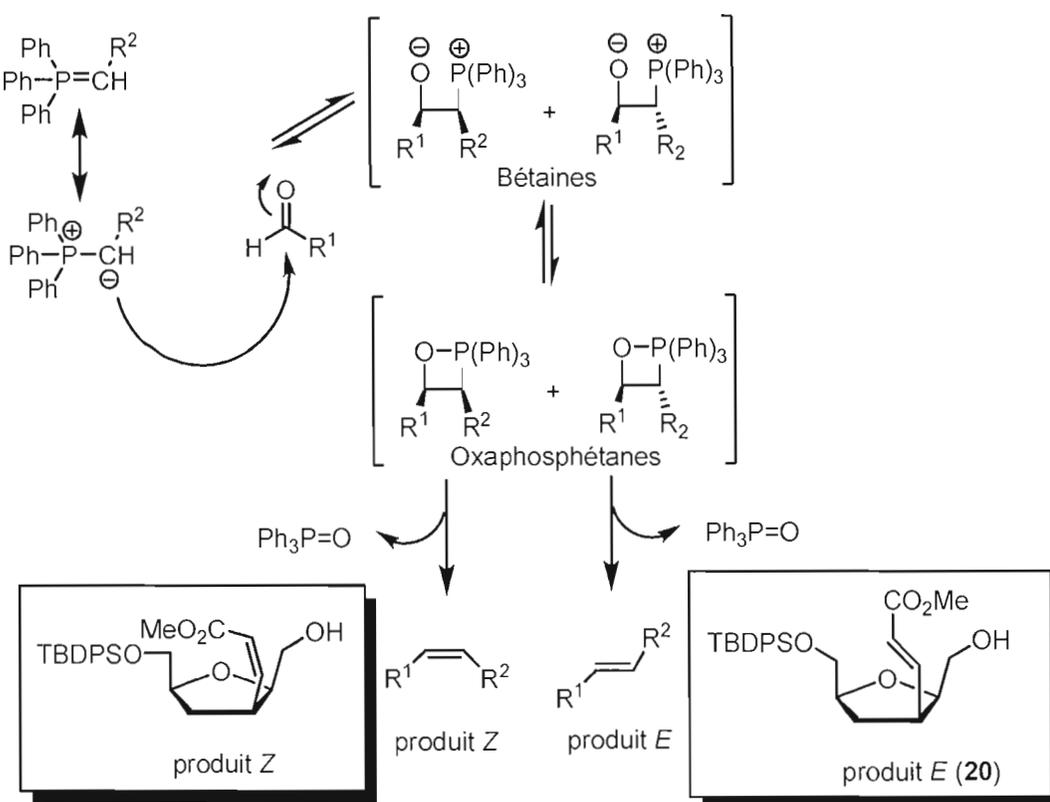


Figure 2.27 Mécanisme général de la réaction de Wittig: formation de l'hydroxyester α,β -insaturé **20**

La formation sélective de l'alcène *E* observée lors de cette réaction est due à la stabilisation de l'ylure par le carbonyle de l'ester méthylique. En premier lieu, l'atome de phosphore et l'atome d'oxygène de la bétaine s'alignent pour construire l'oxaphosphétane avec les groupements R^2 et CO_2Me *cis* causant un encombrement certain. Par contre, en présence d'une stabilisation, la réaction procède préalablement avec une réaction acido-basique afin d'enlever le proton du carbone stabilisé. Ce carbone qui devient chargé négativement possède alors une hybridation sp^2 , causant la rupture de la stéréochimie initiale et qui permet de retirer l'encombrement de l'oxaphosphétane en formation. Au final, le produit thermodynamique est retrouvé, c'est-à-dire l'alcène *E*. (Fig. 2.28)

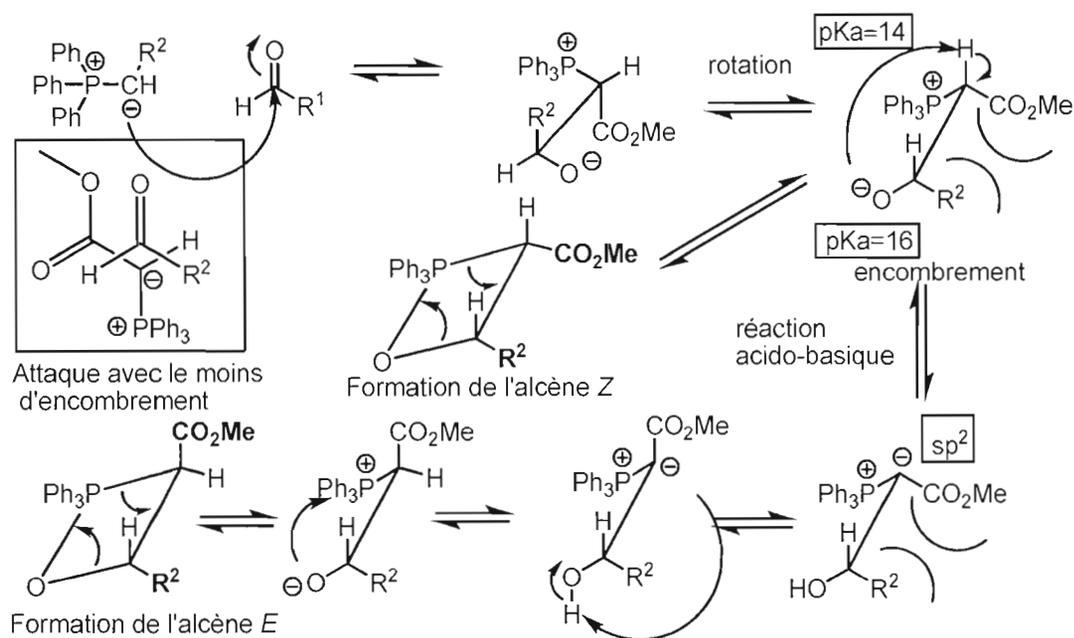


Figure 2.28 Sélectivité observée lors de la réaction de Wittig stabilisé

2.1.7 Activation de l'alcool primaire

Comme il a été mentionné auparavant, le groupement hydroxyle ne permet pas d'accomplir directement le couplage du squelette pseudo-ribosique avec une base azotée par une substitution nucléophile. La fonction alcool doit alors être transformée en un groupement partant afin d'être substituée aisément par une base hétérocyclique. Le choix du groupement partant s'est arrêté sur le mésylate car il s'agit d'un composé facile d'utilisation, qui se conserve bien et qui procure généralement de bons rendements, contrairement à d'autres sulfonates comme les triflates, qui sont beaucoup plus ardues à manipuler en raison de leur sensibilité. Le groupement hydroxyle a donc été, en premier lieu, activé grâce au chlorure de méthanesulfonyle dans le dichlorométhane en présence de pyridine et de triéthylamine afin d'obtenir le mésylate **21** dans un excellent rendement de 96%. (**Fig. 2.29**)

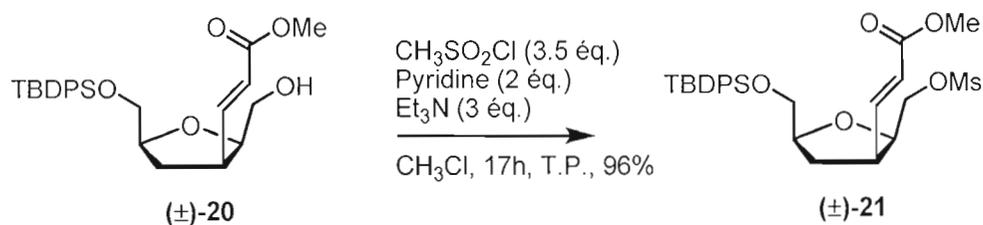


Figure 2.29 Activation du groupement hydroxyle de (±)20 sous la forme d'un méthanesulfonate

2.1.8 Tentatives de couplage

L'une des dernières étapes afin de compléter la synthèse d'analogues de nucléosides consiste à combiner le noyau ribosique synthétisé avec des bases azotées disponibles. Au départ, une combinaison avec la thymine a d'abord été explorée, celle-ci possède

théoriquement l'avantage d'être assez régiosélective. C'est-à-dire que le couplage devrait se produire normalement sur l'azote en position N1 grâce à la présence de carbonyles en position 2 et 4 qui masquent l'azote en position N3. La thymine a également l'avantage pratique de construire des composés moins polaires (donc plus faciles à isoler par chromatographie) que certaines autres bases azotées comme l'uracile ou la cytosine par exemple. Dans un premier temps, les tentatives de couplage ont été des substitutions nucléophiles S_N2 via les sulfonates et par la suite, des tentatives se font par substitution via la réaction de Mitsunobu.

2.1.8.1 Substitution nucléophile (S_N2) via les sulfonates

Premièrement la réaction de couplage dans le DMF en présence du K_2CO_3 a été tenté (**Tableau 2.1, essai 1**). Le K_2CO_3 qui fait office de base et enlève le proton en position *N*-1 pour permettre à la base azotée d'agir à titre de nucléophile pour déplacer le mésylate sur le composé **21**.⁸⁶ (**Fig. 2.30 et Tableau 2.1**)

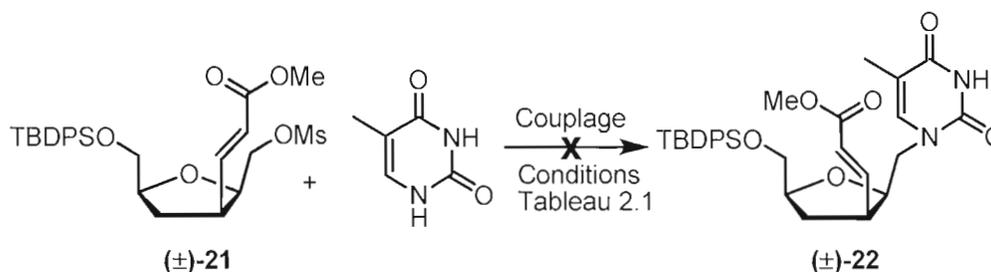


Figure 2.30 Essais de couplage entre la thymine et le mésylate **21**

Tableau 2.1 Essais réalisés lors du couplage entre le mésylate **21** et la thymine afin d'obtenir l'analogue nucléosidique **22**

Essai	Équivalent de thymine	Base	Solvant	Température (°C)	Rendement
1	5	K ₂ CO ₃ (5 éq.)	DMF	T.P.	nul
2	4	NaH (4.8 éq.)	CH ₃ CN	T.P. à 80	nul
3	1	KHMDS (1 éq.)	THF	-78 à T.P.	nul
4	4	Et ₃ N (6 éq.)	THF	reflux	nul
5	30	LiH (30 éq.)	THF/DMSO (1 :1)	T.P.	nul

La réaction n'a pas fonctionné dans ces conditions, essentiellement le substrat de départ (**21**) et des produits de dégradation ont été retrouvés. Un des problèmes observés avec le K₂CO₃ est que cette base n'est pas très soluble dans le DMF. Afin de pallier ce problème, la procédure a été modifiée en changeant le K₂CO₃ pour le NaH. Cependant, cette fois-ci, le NaH est ajouté à la thymine dans l'acétonitrile (**Tableau 2.1, essai 2**) pendant 30 minutes de réaction à la température de la pièce afin de créer le sel de sodium de la thymine. En second lieu, le sel de thymine réagit avec le composé mésylate (**21**) dans le but de générer le composé **22**.⁸⁷ N'ayant pas observé de changement par CCM après 3 heures de réaction, le milieu réactionnel alors a été chauffé à 80°C pendant une heure mais seul le substrat a été encore observé (**21**).

La réaction a également été tentée avec une autre base très forte, l'hexaméthylidisilamidure de potassium (KHMDS) (**Tableau 2.1, essai 3**), qui est également très soluble en milieu organique. Cette fois-ci la réaction entre la thymine et la base a été réalisée dans le THF à -78°C pendant 30 minutes. Ce mélange ensuite

été ajouté à une solution de mésylate (**21**), le mélange a été agité pendant 3 heures à -78°C sans que rien ne se passe puis à température pièce pendant 2 heures. Tout de même, le substrat de départ (**21**) est resté inchangé à la fin.

Par la suite, le mésylate **21**, la thymine et la triéthylamine (Et₃N) et le mésylate ont été chauffés à reflux dans le THF pendant 2 jours (tableau 2.1, essai 4). Seul du substrat de départ a été retrouvé à la fin.

Ensuite le sel de lithium de la thymine a été expérimenté lors d'une réaction préalable entre le LiH et la thymine dans un mélange 1 : 1 de THF et de DMSO à 50°C pendant 30 minutes (tableau 2.1, essai 5). Cette suspension a ensuite été ajoutée au mésylate (**21**) à T.P. et elle a été agitée pendant 18 heures mais malheureusement, seuls des produits dégradés ont été obtenus.

Le problème récurrent à toutes ces tentatives est que la thymine est une base azotée qui est très difficile à solubiliser ; d'ailleurs les seules fois où une progression a été obtenue dans la réaction est lorsque le DMF ou le DMSO ont été utilisés à titre de solvant. L'autre problème est que la dite progression est en réalité la formation de produits de dégradation. Le produit de dégradation, qui avait été observé lors de la réaction avec le K₂CO₃, est en réalité un produit de cyclopropanation (**23a**) obtenu avec un rendement de 12%. Par ailleurs, l'obtention d'un produit de dégradation semblable (**23b**) a été observé par Sonia Bourgeois, également du laboratoire du professeur Chapdelaine, qui avait fait réagir un composé mésylate carbocyclique analogue au (**21**) dans le DBU à 60°C pendant 6 heures.⁸⁸ (**Fig. 2.31**) En conclusion, il a été démontré qu'avec un système α,β -insaturé en position C2', le produit attendu (**22**) n'est en aucun temps obtenu et que lorsque le milieu est chauffé afin de forcer la réaction, des produits de dégradation sont alors obtenus.

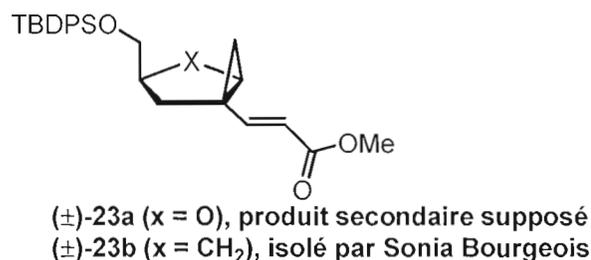


Figure 2.31 Produit cyclopropanylé obtenu lors des tentatives de couplage entre la thymine et le mésylate (**21**) en conditions basiques

La formation du produit cyclopropanylé est expliquée par une déprotonation par la base à la position C2' du noyau pseudo-ribose, l'ion formé est alors stabilisé par le système α,β -insaturé et est en mesure de déplacer, de façon intramoléculaire, le mésylate afin de générer un cyclopropane. (**Fig. 2.32**)

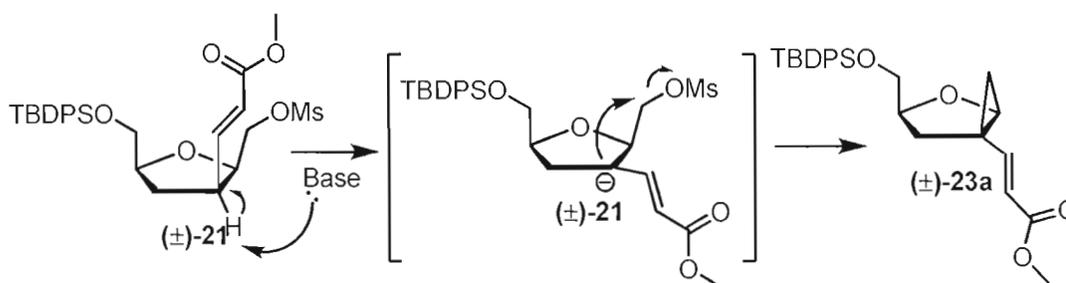


Figure 2.32 Mécanisme proposé pour expliquer l'obtention du produit secondaire cyclopropanylé (**23a**)

2.1.8.2 Substitution nucléophile via la réaction de Mitsunobu

Suite aux problèmes rencontrés lors des tentatives de couplage par substitutions nucléophiles (S_N2) des sulfonates, des réactions de Mitsunobu ont été tentées afin de former des produits de couplage avec des bases azotées. La réaction de Mitsunobu consiste à effectuer, en une étape, la substitution d'un groupement hydroxyle par

divers nucléophiles. Cette réaction nécessite de la triphénylphosphine et une molécule électrophile telle que l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) ou l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD).⁷² La réaction se produit lorsque la triphénylphosphine se combine avec le DEAD pour générer un intermédiaire de type phosphonium qui va se lier à l'oxygène de l'alcool, ce qui va l'activer en bon groupe partant. La substitution par un nucléophile peut ensuite se faire pour compléter la réaction.⁸⁹ (Fig. 2.33)

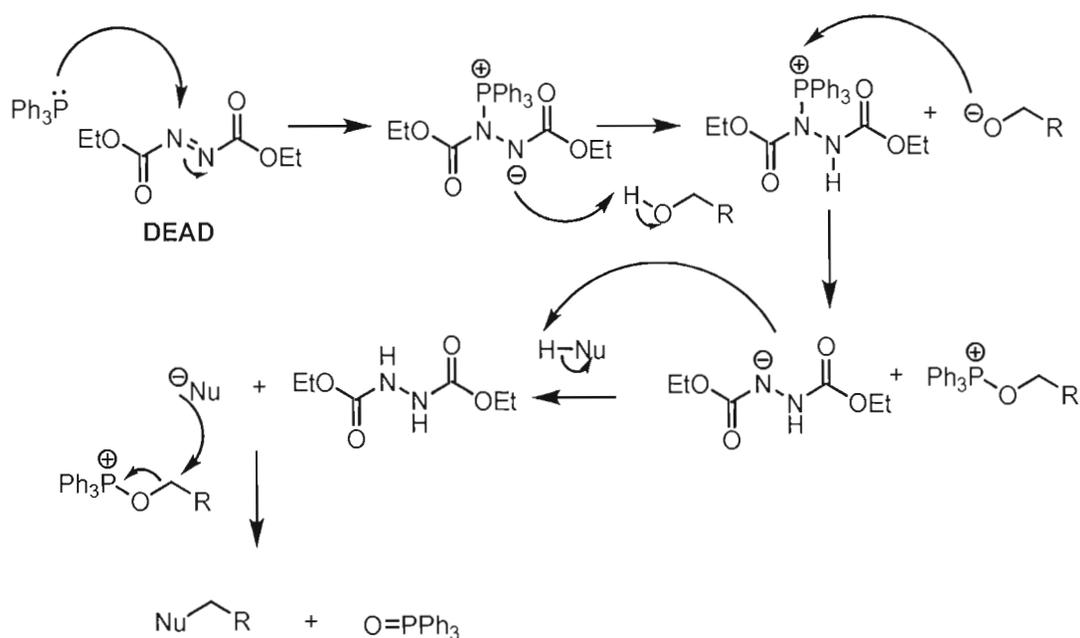


Figure 2.33 Mécanisme général de la réaction de Mitsunobu

Le couplage a donc été tenté sur l'alcool (**20**) selon les conditions de Mitsunobu avec la thymine. Cependant le résultat attendu n'a pas été obtenu et seul l'alcool de départ (**20**) a été isolé.⁹⁰ (Fig. 2.34)

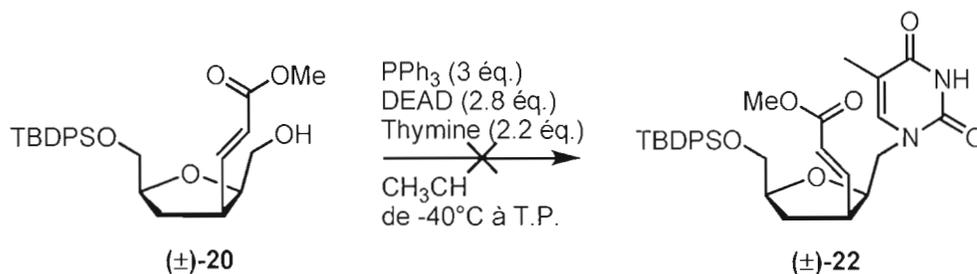


Figure 2.34 Tentative de couplage par la réaction de Mitsunobu

Étant donné que la réaction ne fonctionne pas avec la thymine, qui n'est peut-être pas le meilleur nucléophile dans ces conditions, la création d'un composé iodé a alors été tenté (**24**) à partir de l'alcool (**20**) grâce à des conditions similaires à celles de Mitsunobu.⁹¹ Pour ce faire, de l'iode (I_2) a été ajouté au milieu réactionnel à titre de réactif électrophile et générateur de l'ion iodure nucléophile. L'iodure étant un bon groupe partant, le composé iodé (**24**) pourrait s'avérer par la suite une alternative aux sulfonates qui semblent difficiles à déplacer dans les conditions expérimentées. (**Fig. 2.35**) Malheureusement, il a été impossible de préparer l'iodure **24** dans ces conditions.

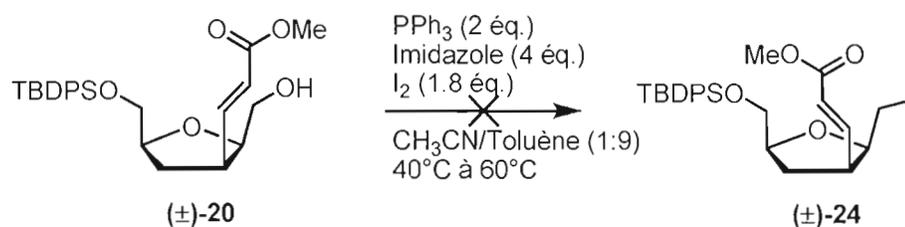


Figure 2.35 Tentative de substitution du groupement hydroxyle pour convertir l'alcool **20** en d'obtenir l'iodure **24**

2.1.9 Vérification de la faisabilité de la substitution nucléophile

Les tentatives de couplage avec la thymine n'ayant pas fonctionné, une méthode efficace devait être trouvée, en premier lieu, afin de réussir la substitution du sulfonate par substitution nucléophile. Les tentatives de couplage avec la thymine ont été effectuées alors que les difficultés de couplage avec les bases azotées avait été sous-estimées. En effet, les bases azotées sont généralement encombrantes et possèdent un faible caractère nucléophile. Les efforts ont alors été concentrés sur la substitution de différents sulfonates par l'azoture de sodium, qui est un petit et efficace nucléophile.⁹² De cette manière, les meilleures conditions de substitution nucléophile pourront être découvertes et ensuite appliquées aux couplages des bases azotées.

Le mésylate (**21**) et le tosylate (**25**) ont été générés à partir de l'alcool (**20**) dans le but de les déplacer à l'aide de l'azoture de sodium. La préparation du mésylate a d'ailleurs été mentionnée un peu plus tôt dans cet ouvrage. Par contre, une méthode a dû être trouvée pour activer la fonction alcool sous la forme d'un tosylate. Le tosylate est un meilleur groupe partant que le mésylate et son utilisation a été expérimentée afin de mieux comprendre le système électrophile en jeu,⁹³ et ce, dans l'optique de trouver des solutions aux problèmes du couplage encourus avec les hétérocycles. Le tosylate a alors été généré dans le dichlorométhane par ajout de la triéthylamine suivie par l'ajout de chlorure de toluènesulfonyle à l'alcool de départ. Le produit désiré a été obtenu dans un faible rendement de 34%. (**Fig. 2.36**)

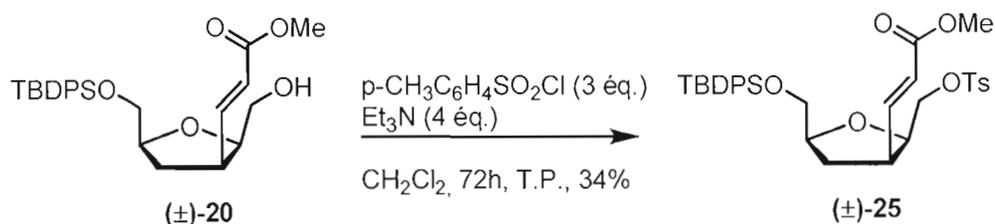


Figure 2.36 Formation du tosylate (**25**) à partir de l'hydroxyle (**20**)

Ensuite la substitution de ces sulfonates par l'azoture de sodium a été essayé dans le DMF à 60°C pendant près de 24 heures. Dans les deux cas, seul le substrat a été isolé après tout ce temps. (**Fig. 2.37**)

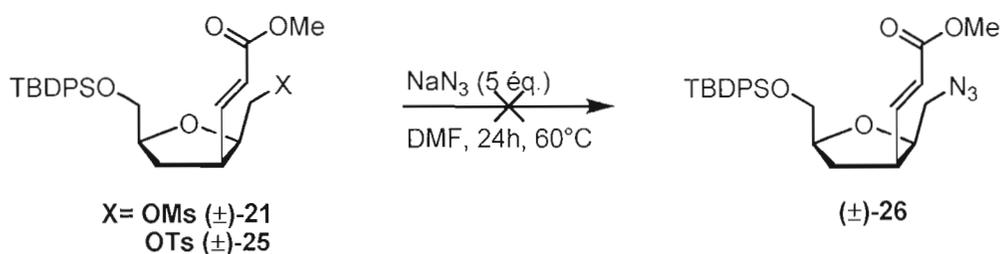


Figure 2.37 Tentative de substitution du mésylate (**21**) et du tosylate (**25**) par l'azoture de sodium afin de générer le composé **26**

À la lumière de ces résultats, il semble que la substitution nucléophile n'est pas aisée, même si du NaN_3 a été utilisé à titre de nucléophile. La transformation du groupement mésylate en iodure a ensuite été réalisée afin de vérifier la substitution d'un halogénure lorsqu'il agit comme groupe partant. Cette transformation est accomplie par la réaction de Finkelstein sous les conditions établies par Wagener et son équipe.⁹⁴ Il s'agit d'ajouter l'iodure de sodium au mésylate (**21**) dans l'acétone à reflux pendant 18 heures pour obtenir le produit iodé avec 78% de rendement. (**Fig. 2.38**)

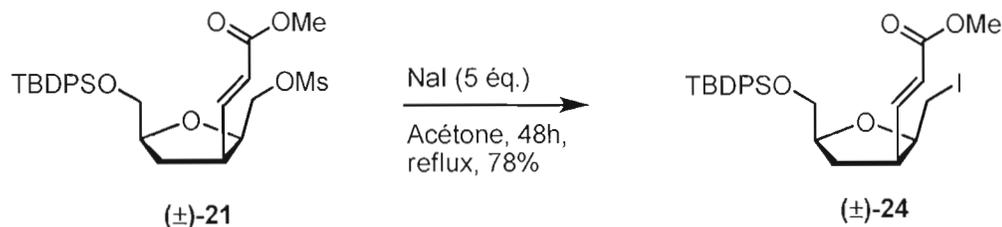


Figure 2.38 Transformation du mésylate (**21**) en iodure (**24**) par la réaction de Finkelstein

Par contre, pour la suite, la substitution de l'iodure n'a cependant pas donné les résultats escomptés. En effet, l'azoture de sodium ne parvient pas à déplacer l'iodure. Ce qu'il faut retenir est que si l'azoture de sodium ne parvient pas à accomplir la substitution nucléophile, aucune base azotée ne devrait y parvenir non plus en raison de l'encombrement stérique. La tentative de substitution de l'iodure a été accomplie comme à la figure 2.37 dans le DMF à 70°C pendant plus de 2 jours à la différence qu'on y a ajouté 10 équivalents d'azoture de sodium mais finalement le substrat (**24**) a été retrouvé intact en plus d'un peu de dégradation. La faible réactivité des mésylate, tosylate et iodure suggère que l'ester acrylique en position cis C2' cause un encombrement stérique qui empêche la substitution par des nucléophiles.

2.1.10 Développement futurs

D'autres essais restent encore à faire afin de trouver des conditions pour accomplir le couplage avec des bases azotées. Afin d'y parvenir, il serait intéressant de diminuer les groupements encombrants en C2' afin de laisser la substitution s'accomplir. Il faudrait également modifier la nature du substituant en C2' afin d'éviter la présence d'un système α,β -insaturé qui peut causer des réactions secondaires. Pour ce faire, de meilleures conditions afin d'améliorer l'ouverture de la lactone devront être trouvées.

2.2 Synthèse à partir du diol

La démarche suivante a été entreprise suite à l'insuccès du couplage de la base azotée avec le squelette pseudo-ribosique synthétisé. L'évitement de la formation d'un système encombrant en position C2' a été tenté en délaissant la formation du lactol. La lactone a alors été réduite jusqu'au diol. Le seul problème avec cette voie est que les alcools primaires obtenus sont difficiles à discriminer. Par contre, la différence environnementale entre l'alcool en position C1'-homo et C2'-homo devrait permettre finalement de les différencier lors d'une attaque nucléophile. Des couplages ont alors pu être tentés en présence d'un système moins encombré et ne possédant pas de système α,β -insaturé en position C2'.

2.2.1 Formation du diol

La formation du diol (**27**) a été réalisée à partir de la lactone (**11**) dont la synthèse a été relatée plus tôt dans cet ouvrage. La réduction au DIBAL-H a été pratiquée presque de la même façon que lorsque le lactol est désiré, à la différence près que le milieu réactionnel a été réchauffé jusqu'à la température de la pièce. Le diol (**27**) a alors été obtenu dans un rendement passable de 49%, en partie dû au fait que 2 équivalents de DIBAL-H auraient été requis pour la réduction complète. Une erreur d'inattention est mise en cause pour le manque stoechiométrique en DIBAL-H dans cette réaction. (**Fig. 2.39**)

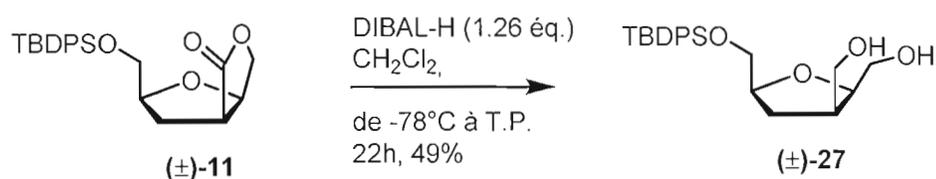


Figure 2.39 Formation du diol (**27**) r\u00e9alis\u00e9e par r\u00e9duction au DIBAL de la lactone (**11**)

2.2.2 Formation du sulfate cyclique

Suite \u00e0 la formation du diol (**27**), des tentatives ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es afin de former un sulfate cyclique, c'est-\u00e0-dire un cycle \u00e0 7 membres contenant les deux oxyg\u00e8nes du diol \u00e0 l'int\u00e9rieur du sulfate. L'avantage du sulfate cyclique est qu'il agit comme un bon groupe partant lorsqu'un nucl\u00e9ophile fait une attaque. Les sulfates cycliques permettent parfois une bonne r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 lors de substitutions nucl\u00e9ophiles et laissent un sulfate libre sur l'autre oxyg\u00e8ne nouvellement activ\u00e9 par le sulfate. Ce sulfate libre (SO_4^{2-}) est un moins bon groupe partant que le sulfate cyclique, ce qui emp\u00eache la substitution des deux groupements hydroxyles de d\u00e9part. La r\u00e9action se fait habituellement sur des 1,2 diols et dans ce cas, le sulfate cyclique peut \u00eatre vu comme un synthon \u00e9quivalent \u00e0 l'\u00e9poxyde car les deux cycles activent et prot\u00e8gent simultan\u00e9ment des fonctionnalit\u00e9s sur des carbones adjacents de l'attaque nucl\u00e9ophile.^{95,96,97}

Les conditions de Sharpless⁹⁵ ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es afin de transformer le diol en sulfate cyclique en une r\u00e9action monotope, c'est-\u00e0-dire une r\u00e9action en plusieurs \u00e9tapes successives effectu\u00e9es sans isoler les produits interm\u00e9diaires. Il s'agit donc de faire r\u00e9agir le diol avec le chlorure de thionyle afin d'obtenir un sulfite cyclique, qui est ensuite oxyd\u00e9 jusqu'au sulfate gr\u00e2ce au NaIO_4 qui fournit et r\u00e9g\u00e8ne un syst\u00e8me

catalytique équivalent à RuO_4 , soit le $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Le RuO_4 permet à l'étape d'oxydation d'être très propre et efficace.⁹⁸ (Fig. 2.40) La réaction globale a fourni le sulfate **28** avec un bon rendement (78%).

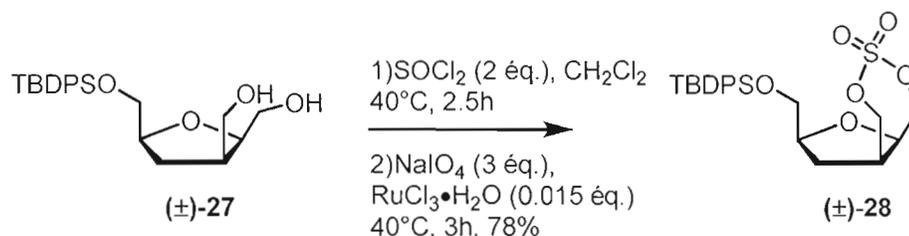


Figure 2.40 Formation en 2 étapes du sulfate cyclique (**28**) à partir du diol (**27**)

2.2.3 Substitution et ouverture du sulfate cyclique par l'azote de sodium

Par la suite, il a été possible de déplacer et d'ouvrir le sulfate cyclique (**28**) dans le DMF, à 50°C avec l'azote de sodium, qui est un bon et relativement petit nucléophile. L'attaque se fait uniquement à la position C2'-homo et seul le composé **29** a été isolé dans un rendement correct de 73%. Hypothétiquement, la raison qui explique cette régiochimie est l'encombrement stérique supérieur en position C1'-homo causé par la présence du groupement protecteur TBDPS. Ce groupement volumineux obligerait le sulfate cyclique à se trouver en position pratiquement parallèle au cycle pseudo-ribosique. L'approche du nucléophile ne pourrait alors se faire que par la face du haut et la présence de l'oxygène cyclique pourrait causer un certain encombrement stérique. Il est envisageable qu'un effet électronique causé par l'oxygène du cycle tétrahydrofurane puisse rendre le carbone en C2'-homo légèrement plus électrophile que celui en C1'-homo. (Fig. 2.41)

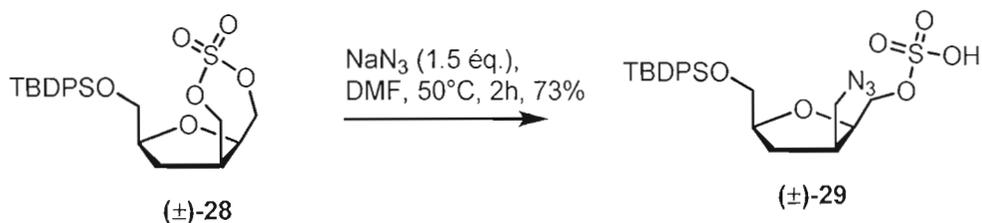


Figure 2.41 Substitution et ouverture du sulfate cyclique (**28**) par l'azoture de sodium afin d'obtenir le composé **29** au sulfate libre

Le sulfate libre (**29**) a été ensuite hydrolysé en présence d'acide sulfurique dilué afin de relâcher l'alcool (**30**). Le but de cette réaction est de retrouver la fonction alcool afin de l'activer d'une meilleure façon, sous la forme de sulfonates par exemple. Les conditions d'hydrolyse de Sharpless⁹⁵ se sont avérées efficaces car l'alcool (**30**) a été obtenu dans un rendement de 64%. À ce moment-ci, il a été démontré que la discrimination de deux alcools primaires a été effectuée avec succès car une fonction alcool primaire mais également un azoture ont été retrouvés sur la molécule **30**. (**Fig. 2.42**)

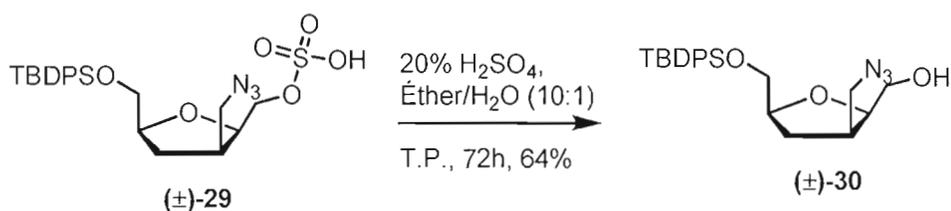


Figure 2.42 Hydrolyse de la portion sulfate du composé **29** afin de libérer l'alcool (**30**)

2.2.4 Activation de l'alcool

Par la suite, l'activation de l'alcool (**30**) en mésylate (**31**) a été achevée selon la même procédure employée précédemment, c'est-à-dire avec du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine et de pyridine dans le dichlorométhane à température de la pièce pendant 4 heures. Un rendement de 99 % a alors été obtenu pour le produit de mésylation. (**Fig. 2.43**)

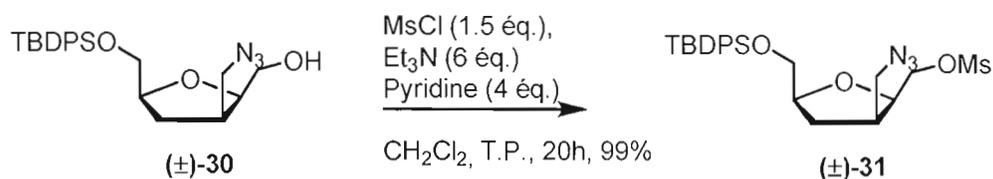


Figure 2.43 Activation de l'alcool (**30**) en mésylate (**31**) à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle

2.2.5 Tentatives de couplage

Des tentatives de couplage ont été alors réalisées directement avec une base azotée. Au lieu de la thymine, la 6-chloropurine, un hétérocycle avec un seul atome d'azote nucléophile, a été utilisé. La 6-chloropurine possède l'avantage d'être beaucoup plus soluble dans les solvants organiques que la thymine. Des essais de couplage par la réaction de Mitsunobu ont également été réalisés sur ce système avec un groupement azoture en C2'.

2.2.5.1 Substitution nucléophile avec la 6-chloropurine

Deux bases inorganiques ont été utilisées afin de parvenir à déprotoner la 6-chloropurine, soit le carbonate de césium (Cs_2CO_3) et l'hydrure de sodium (NaH). Cependant, dans les deux cas il n'a pas été possible d'isoler le produit attendu. En effet, seul un mélange contenant de la 6-chloropurine et du substrat de départ mésylate a été isolé. (Fig 2.44)

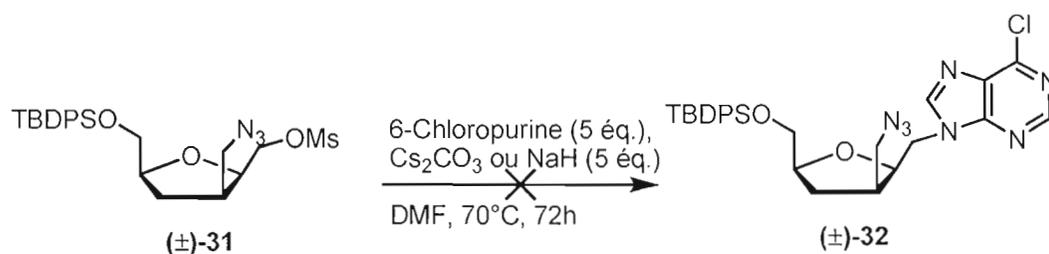


Figure 2.44 Tentatives de couplage de la 6-chloropurine avec le composé mésylé **31** en présence de Cs_2CO_3 ou NaH

2.2.5.2 Tentative de couplage selon la réaction de Mitsunobu

Malgré l'échec des précédentes substitutions nucléophiles, pratiquement les mêmes essais de la réaction de Mitsunobu testée précédemment sur le système avec un ester acrylique en position C2' ont été réalisés afin d'observer s'il y a ou non une différence de réactivité avec le système comprenant un azoture en C2'. Pour ce faire, de la 6-chloropurine que l'on a mélangé avec la triphénylphosphine (PPh_3) dans le THF ont été utilisés. Par la suite, de l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) a doucement été ajouté à ce mélange, puis l'alcool (**30**) a été ajouté seulement à la fin. L'ordre d'ajout des réactifs est contrôlé dans ce cas pour éviter que l'azoture, en présence de triphénylphosphine, subisse une réduction qui porte le nom de réaction de Staudinger⁹⁹. Le mélange initial de PPh_3 avec l'amine crée un composé de type

phosphonium qui ne peut plus agir afin de transformer l'azoture.¹⁰⁰ Finalement, seul le substrat de départ a été isolé dans cette réaction, qui a été laissée 12 heures à la température de la pièce avant d'être chauffée à 50°C pendant un autre 16 heures sans que rien ne se produise. (**Fig. 2.45**)

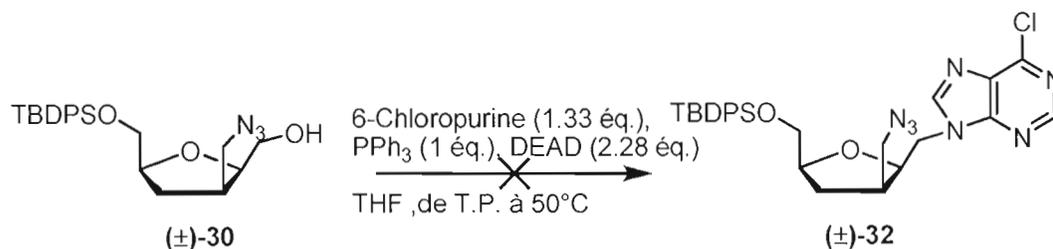


Figure 2.45 Tentative de couplage par réaction de Mitsunobu entre l'alcool **30** et la 6-chloropurine

Une autre réaction suivant le même principe est l'iodination, qui permettrait d'obtenir l'iodure comme groupement partant au lieu d'un sulfonate. Cette réaction constitue également un examen du système afin de mieux saisir sa réactivité. La réaction a été lancée à partir de l'alcool **30** dans le THF, auquel ont été ajoutés l'imidazole, la PPh₃ et finalement l'iode (I₂). Même après une journée d'agitation, le substrat de départ n'a toujours pas réagi et il a pu être récupéré. (**Fig. 2.46**)

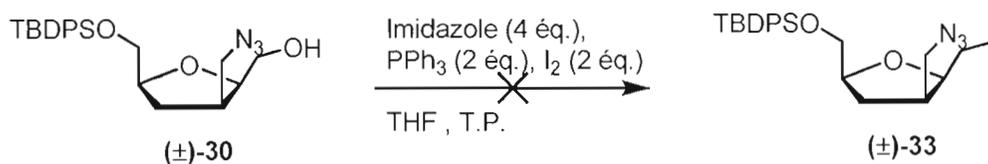


Figure 2.46 Tentative d'iodination afin de transformer l'alcool **30** en composé iodé (**33**)

a été possible de discriminer les deux alcools primaires en formant un sulfate cyclique (28) sur lequel une substitution nucléophile a été pratiquée avec le NaN_3 . L'ajout se fait exclusivement en position C2'-homo, ce qui est en accord avec la difficulté rencontrée lors des essais de couplage en position C1'-homo. L'activation de l'alcool en C1'-homo par le chlorure de méthanesulfonyle a été faite afin de faciliter le couplage avec la 6-chloropurine. Malgré les essais de substitution nucléophile et de réaction de Mitsunobu afin d'effectuer le couplage, celui-ci n'a pas été réalisé avec succès.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE 1'-HOMONUCLÉOSIDES SUBSTITUÉS EN POSITION 3'

La troisième partie de ce mémoire porte sur la synthèse des 1'-homonucléosides substitués en position 3' afin d'obtenir potentiellement de nouveaux composés anticancéreux et/ou antiviraux résistant à la dégradation enzymatique.

3.1 Contexte

Tel que vu précédemment au chapitre II, la synthèse s'est concrétisée jusqu'à la dernière étape clé, c'est-à-dire jusqu'au couplage entre la structure pseudo-ribosique et une base azotée, sans que celle-ci ne soit réalisée malgré tous les essais effectués. Il a alors été décidé qu'il valait mieux modifier le plan synthétique afin de pouvoir étudier le couplage en début de synthèse. Cette étude permettra de revenir à la synthèse des composés substitués en position 2' afin d'appliquer la méthode de couplage la plus efficace découverte lors de cette synthèse de 1'-homonucléosides substitués en 3'.

3.2 Synthèse de 1'-homonucléosides substitués en position 3'

La raison pour laquelle il est possible d'organiser cette réorientation est le fait que la synthèse est racémique dès la réaction de Diels-Alder, ce qui résulte en la création de deux énantiomères *endo* qui, suite au tandem réactionnel d'ozonolyse/réduction, deviennent les deux énantiomères de la lactone (**8**). Ces énantiomères ne sont pas

séparables mais leur existence permet de les utiliser à la fois dans la synthèse initiale, c'est-à-dire pour la synthèse des 1'-homonucléosides substitués en 2' et également dans la nouvelle voie proposée, qui consiste en la synthèse des 1'-homonucléosides substitués en 3'. Dans chacun des cas, on accorde alors de l'importance à une seule série énantiomérique sachant que le contrôle de la création de cette série pourra être fait subséquemment lors de la réaction de Diels-Alder sous catalyse asymétrique ou en présence d'un auxiliaire chiral. (Fig. 3.1)

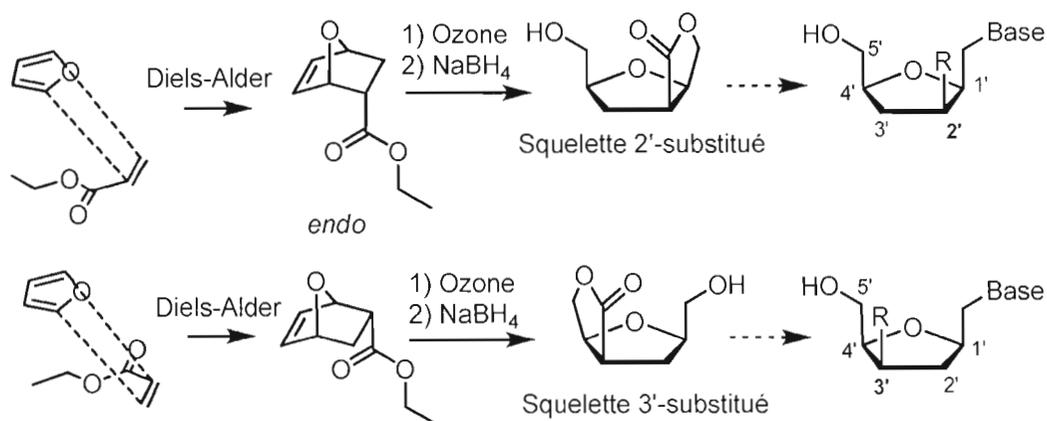


Figure 3.1 Formation des deux énantiomères de la lactone utilisés dans les voies synthétiques des 1'-homonucléosides et utilisation pour former des homoribosides 2'- ainsi que 3'- substitués

La synthèse des 1'-homonucléosides substitués en 3' possède plusieurs avantages en regard à celle des 1'-homonucléosides substitués en 2'. Premièrement, les 3'-substitués ont une structure qui mime bien la structure des 2'-désoxyriboses de l'ADN, ce qui pourrait être un certain atout si l'on désire s'attaquer aux cellules cancéreuses. De plus, la synthèse promet d'être plus rapide que la précédente et elle n'emploierait pas de groupe protecteur d'alcool car l'alcool en position C5' est déjà protégé sous la forme d'une lactone à 5 membres. Cette astuce permettrait une économie de temps et de matériel. Finalement, le site en position 2' n'est plus encombré et cela devrait faciliter la substitution nucléophile afin d'insérer une base azotée en position 1'-homo.

La synthèse de 1'-homonucléosides substitués en position 3' évoquée dans ce chapitre est présentée à la **figure 3.2**. Cette synthèse débute de la même façon que la synthèse précédente, la différence s'affiche à partir de la lactone car un couplage est directement prévu entre la lactone et une base azotée. Ce couplage peut être fait par la méthode de Mitsunobu ou par substitution d'un groupement partant dérivé de l'alcool primaire. Par la suite une réduction de la lactone sur le composé **35** pourra être réalisée afin d'ouvrir la lactone et libérer les analogues de type 1'-homonucléosides (**36**). Plusieurs transformations de groupements fonctionnels pourront être réalisées ultérieurement afin de modifier les analogues pour moduler leur activité biologique et ce, dans le cadre d'études structure-activité. (**Fig. 3.2**)

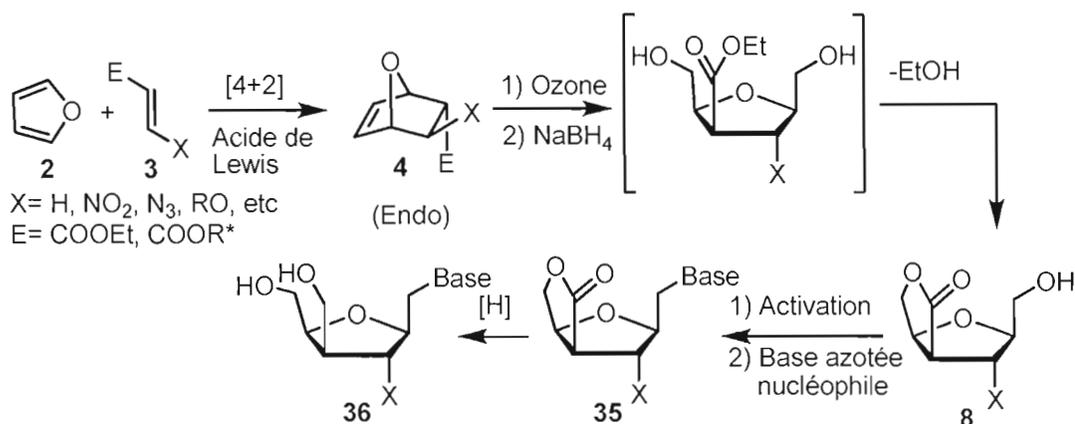


Figure 3.2 Schéma synthétique des 1'-homonucléosides substitués en 3'

3.2.1 Couplage de Mitsunobu

La même séquence synthétique démontrée au chapitre II a été utilisée afin de créer la lactone (**8**). Les conditions de Mitsunobu ont été tentées afin d'accomplir le couplage entre la base azotée et le noyau pseudo-ribosique. Des expériences préliminaires ont été réalisées afin de s'assurer de l'efficacité des conditions de Mitsunobu sur l'alcool de l'hydroxylactone (**8**). De cette façon, le premier nucléophile testé pour la réaction

de Mitsunobu a été l'acide benzoïque car ce dernier possède un atome d'hydrogène amplement labile, ce qui est très favorable au bon déroulement de la réaction. (3.2)

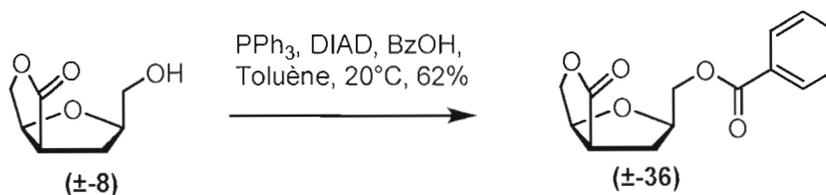


Figure 3.3 Réaction de Mitsunobu entre l'acide benzoïque et la lactone (8)

En présence de DIAD, de PPh₃ et de l'acide benzoïque dans le toluène, la lactone a été transformée en benzoate (36) dans un rendement acceptable de 62%. Ce résultat préliminaire est encourageant car cela signifie que des substitutions nucléophiles sont possibles sur le squelette des analogues 1'-homonucléosides substitués en 3'. Par la suite, une autre substitution nucléophile a été tentée en utilisant le DPPA, qui agit à titre de source d'azoture selon les conditions de Khalaf¹⁰¹. Le produit 37, dont l'azoture est en position 1'-homo, a alors été obtenu dans un rendement de 39%. (Fig. 3.4) Cette réaction de Mitsunobu utilisant le DPPA a été réalisée afin de vérifier si l'alcool du composé (8) est directement transformable en azoture.

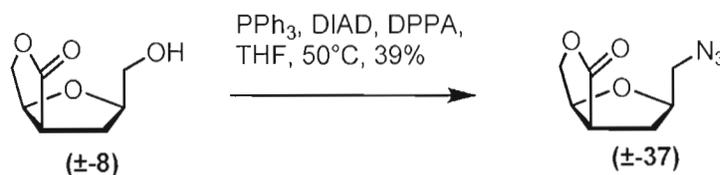


Figure 3.4 Réaction de Mitsunobu afin de convertir l'alcool (8) en azoture (37)

Étant donné que les réactions de Mitsunobu tentées précédemment ont donné des rendements encourageants sur les squelettes homoribosiques substitués en 3', la réaction de couplage a été réalisée avec un précurseur de l'adénine : la 6-

chloropurine. Au départ, la réaction semble prometteuse car la présence d'un nouveau produit a été observé par CCM et 36 % de rendement ont été obtenus pour l'isolation de ce produit (**38**). La structure de (**38**) a alors été confirmée par les analyses spectrales au RMN et par spectrométrie de masse, mais on a également noté la présence de l'oxyde de triphénylphosphine (**39**) qui contamine le produit attendu (**38**). La $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ est un sous-produit normal de la réaction de Mitsunobu. (Fig. 3.5)

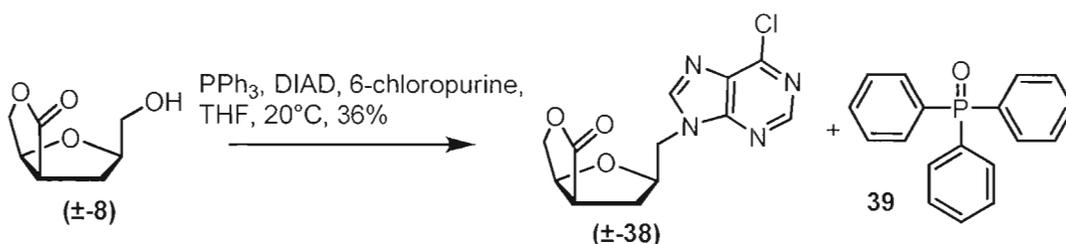


Figure 3.5 Tentative de couplage entre la 6-chloropurine et l'alcool (**8**)

Plusieurs composés différents ont été obtenus par cette méthode de couplage. Cependant, dans chacun des cas, les rendements obtenus sont faussés par la présence de l'oxyde de triphénylphosphine **39**. Ces composés et leur rendement, quoique faussé, sont regroupés à la figure 3.6. Pour créer les composés **40** et **41**, l'alcool **8** a été couplé respectivement à la N_4 -benzoyluracile et la N_4 -benzoylthymine. Ces réactifs ont dû être synthétisés au laboratoire à l'aide de la méthode employée par le professeur Reese et son groupe.¹⁰² Ensuite, le composé **42** a été obtenu par couplage avec la 2-amino-6-chloropurine tandis que le composé **43** a résulté de l'utilisation de la N_4 -benzoylcytosine, disponible commercialement. (Fig. 3.6)

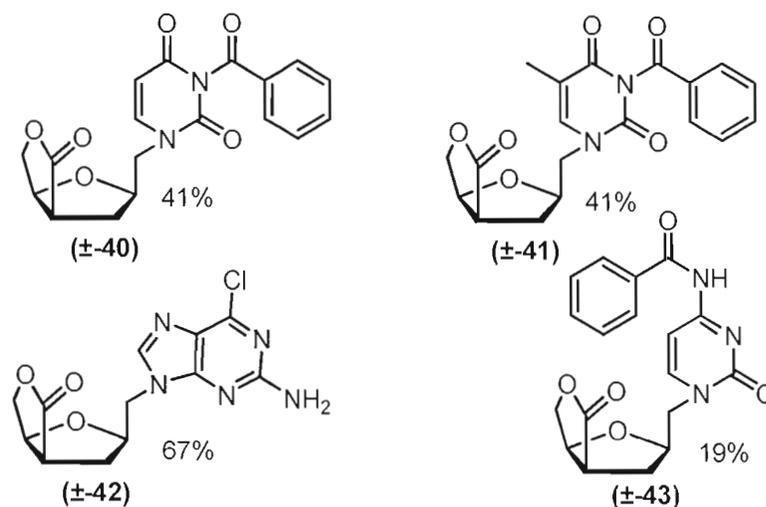


Figure 3.6 Produits de couplage et leur rendement faussé obtenus par la réaction de Mitsunobu

Afin de retirer l'oxyde de triphénylphosphine, plusieurs techniques de purification (chromatographie, précipitation) ont été tentées mais cela s'est avéré infructueux. D'autres phosphines (tributylphosphine, phosphine sur support polymère) ont également été essayées afin de modifier la polarité de l'oxyde de phosphine formée mais là encore, les résultats n'ont pas été meilleurs car soit la phosphine n'est pas très réactive, soit l'oxyde de phosphine contamine toujours le produit attendu. Il est à noter que l'utilisation de DEAD ou DIAD n'a pas donné lieu à une différence notable lors de cette réaction.

3.2.2 Substitution nucléophile par activation de l'alcool primaire

Étant donné que les essais de couplage par Mitsunobu ont apporté leur lot de difficultés au niveau de la purification, des expériences visant à appliquer la substitution nucléophile sur un bon groupe partant, dérivé de l'alcool, ont eu lieu. Au départ, il est important d'établir quel groupement partant sera le meilleur vis-à-vis des nucléophiles, qui seront les bases azotées ou leurs précurseurs. Le choix des

nucléofuges a alors été limité à trois groupes sulfonates: le mésylate, le tosylate et le triflate.

3.2.2.1 Étude des groupes partants

En premier lieu, afin de compléter l'étude des groupes partants, l'activation de l'alcool primaire par les différents halogénures de sulfonyle a été effectuée dans le but d'établir leurs rendements respectifs. L'activation des groupements hydroxyles consiste à faire réagir l'oxygène de l'alcool sur le soufre de l'halogénure de sulfonyle afin d'y faire la substitution de l'ion halogénure en présence d'une base non-nucléophile. La base est utilisée afin de rendre l'oxygène plus réactif en lui retirant son proton et par la suite, de capter l'halogénure sous forme d'un sel afin d'éviter les réactions secondaires de substitution des groupes partants. (Fig 3.7)

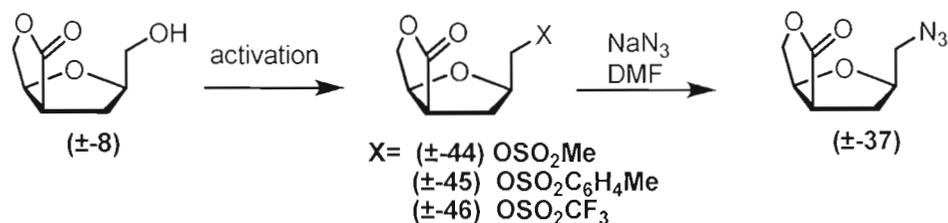
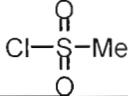
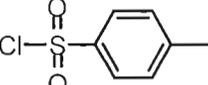
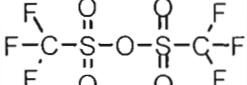


Figure 3.7 Schéma de la substitution nucléophile par l'activation de l'alcool primaire

Par la suite, le rendement de la réaction de substitution pour chacun des groupes partants a été établi par rapport à un même nucléophile, qui est l'azoture de sodium. Le choix de l'azoture de sodium s'est fait à cause de sa qualité de nucléophile, qui est due à son caractère ionique et à sa petite taille qui le rendent efficace pour déplacer un nucléofuge, même s'il y a encombrement. Le tableau 3.1 présente les rendements d'activation de l'alcool primaire de la lactone (8) sous forme de sulfonates, tel que

mentionné précédemment, ainsi que les rendements de substitution par l'azoture de sodium. (**Tableau 3.1**)

Tableau 3.1 Activation de l'alcool de la lactone **8** par différents sulfonates et substitution par l'azoture de sodium

Nom du groupe partant	Agent activateur	Rendement de l'activation (%)	Rendement de déplacement par NaN ₃ (%)
Mésylate		73	47
Tosylate		72	80
Triflate		non isolé	46

Le chlorure de méthanesulfonyle a été le premier réactif expérimenté afin d'activer l'alcool en groupe partant. Un rendement de 73% a été obtenu pour le mésylate (**44**) si l'on utilise le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine et de la lactone (**8**). De la même façon, lorsque le chlorure de *p*-toluènesulfonyle a été utilisé en présence de DMAP en quantité catalytique, un rendement de 72% a été obtenu pour le tosylate (**45**) isolé. Le triflate (**46**), obtenu dans le cas de l'utilisation l'ahnydride triflique, n'a pas été isolé pour des raisons pratiques car ce produit est très sensible et que sa purification était susceptible de causer sa dégradation.

Suite à l'activation de l'alcool en position C1'-homo sous forme de différents groupes partants, une tentative de substitution a été effectuée avec l'azoture de sodium afin d'obtenir exactement le composé (**37**), déjà obtenu via la réaction de Mitsunobu. En effet, la substitution du mésylate (**44**) par l'azoture de sodium a donné un rendement

de 47% tandis que le rendement du tosylate (45) a été de 80%. Pour ce qui est du triflate (46), le rendement obtenu de 46% peut être attribuable à la séquence de deux étapes, c'est-à-dire l'activation suivie de la substitution nucléophile sans purification préalable. Si l'on compare ce rendement sur deux étapes à celui obtenu lors de l'utilisation du mésylate et du tosylate, on trouve respectivement 34% et 57% de rendement. À la lumière de ces résultats, il est convenable d'affirmer que le tosylate offre le meilleur rendement sur deux étapes lors de la substitution nucléophile d'un sulfonate à partir de l'alcool primaire du composé 8. Lors de l'activation sous forme de tosylate, les manipulations ont l'avantage d'être plus simple en plus de présenter une meilleure efficacité. De plus, le chlorure de *p*-toluènesulfonyl est beaucoup moins sensible que l'anhydride triflique utilisé afin de créer le triflate (46). En conclusion, il est à constater que le mésylate (44) n'est pas le meilleur des nucléofuges.

3.2.3 Couplage des bases hétérocycliques par substitution nucléophile

L'une des dernières étapes de cette synthèse est l'étape clé du couplage du squelette pseudo-ribosique avec une base hétérocyclique. Cette étape est un défi en soi car les bases hétérocycliques ne sont pas les meilleurs nucléophiles qui soient. Les bases hétérocycliques disponibles commercialement doivent être déprotonées afin d'être aptes à attaquer un site électrophile, ainsi le choix d'une base forte s'impose afin d'accomplir cette tâche. D'autre part, les bases hétérocycliques sont des molécules très polaires, qui ne sont que faiblement solubles dans les solvants organiques. Ainsi le choix d'un solvant très polaire, tel que le DMF ou le DMSO, s'impose.

3.2.3.1 Essais de couplage de la base en conditions standard

Alors qu'il a été convenu que le tosylate est le meilleur des groupes partants testés, des essais de couplage de bases hétérocycliques peuvent être effectués. Le couplage de la 6-chloropurine a d'abord été tenté en premier lieu car ce précurseur de l'adénine possède l'avantage d'être moins polaire que la plupart des bases azotées et elle est également soluble dans des solvants comme le DMF. En présence de Cs_2CO_3 , un rendement de couplage de 55% a été obtenu. (**Fig 3.8**) Cependant, ce rendement n'a pas pu être reproduit. En effet, lors des essais subséquents, des rendements variables qui se situent entre 11% et 22% ont été observés. Ces résultats permettent de douter de l'exactitude du rendement de 55% obtenu.

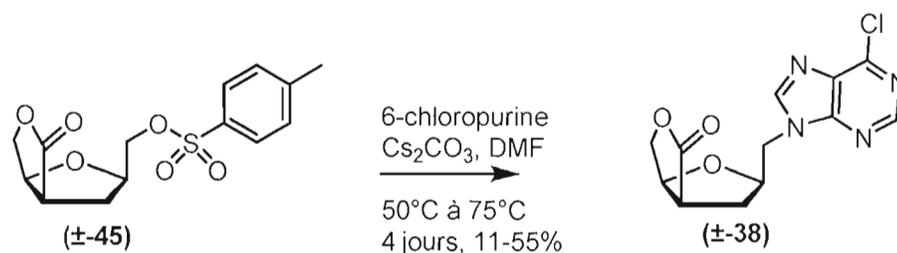


Figure 3.8 Tentative de couplage de la 6-chloropurine par substitution nucléophile du tosylate **45**

Des tentatives ont également été effectuées, dans les mêmes conditions mais avec d'autres précurseurs de bases azotées. Dans le cas de ces molécules, les rendements se sont avérés encore plus faibles. En effet, avec la N^3 -benzoylthymine (**Tableau 3.2, essai 1**) et la N^3 -benzoyluracile (**Tableau 3.2, essai 2**), seules des traces des produits désirés **40** et **41** ont été obtenues. (**Fig 3.9**) Il est à noter que ces bases protégées sont plus volumineuses que leur équivalent non protégé et par conséquent, elles deviennent de moins bons nucléophiles, ce qui peut expliquer la présence du produit attendu sous forme de traces. L'utilité du groupe protecteur benzoyle est d'assurer la

régiosélectivité lors de la déprotonation de l'azote, qui devra ensuite réagir lors du couplage. Avec la 6-chloropurine (**Tableau 3.2, essai 3**) en présence de carbonate de césium, le produit **38** a été isolé quoiqu'en faible rendement, soit 11%. Ce rendement faible stimule tout de même le choix de la 6-chloropurine comme base hétérocyclique pour l'optimisation des essais de couplage car elle ne présente qu'un seul atome d'azote à déprotoner et elle est soluble dans le DMF en plus de ne pas être excessivement polaire, ce qui facilite le suivi des réactions par CCM. (**Tableau 3.2**)

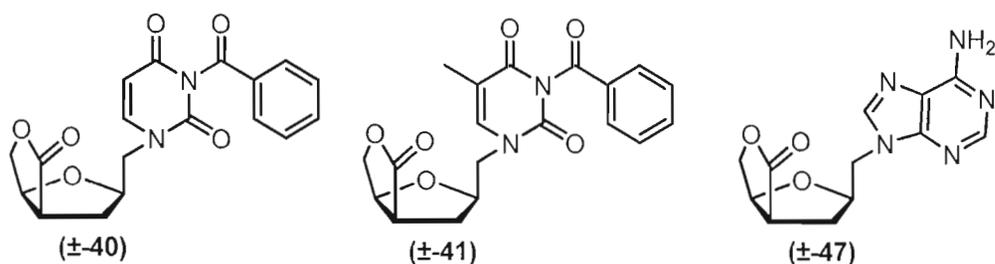


Figure 3.9 Molécules attendues provenant du couplage par substitution nucléophile

Tableau 3.2 Tentatives de couplage de bases hétérocycliques avec le tosylate **45** dans des conditions standards

Essai	Base azotée	Base	Température (°C)	Temps (h)	Produit attendu	Rendement (%)
1	N ₃ -benzoylthymine	Cs ₂ CO ₃	50	48	41	traces
2	N ₃ -benzoyluracil	Cs ₂ CO ₃	50	48	40	traces
3	6-chloropurine	Cs ₂ CO ₃	110	48	38	11
4	6-chloropurine	NaH	110	48	38	15
5	6-chloropurine	NaH	65	22	38	22
6	adénine	Cs ₂ CO ₃	80	48	47	nul

Par la suite, dans l'essai 4 (**Tableau 3.2**), le NaH a été expérimenté selon la procédure utilisée par l'équipe Bouisset¹⁰³ afin d'évaluer la variation du rendement causé par la base. Ainsi, lorsque le NaH est utilisé, un rendement de 15% a été obtenu, ce qui est légèrement supérieur à celui obtenu avec le carbonate de césium dans les mêmes conditions. À l'essai 5 (**Tableau 3.2**), un rendement de 22% avec le NaH a été ensuite obtenu lorsque la température a été ajustée à 65°C pendant 22 heures. Finalement, un essai a été effectué avec l'adénine (**Tableau 3.2, essai 6**) pendant 48 heures à 80°C mais le produit attendu (**47**) n'a pas été observé. (**Fig. 3.9**) Étant donné que la plupart des essais effectués ont donné des rendements insatisfaisants, d'autres essais ont été effectués dans des conditions plus robustes, c'est-à-dire à l'aide du réacteur à micro-ondes.

Parmi les autres essais effectués afin d'accomplir le couplage d'une base azotée, l'iode a été installé à titre de groupe partant dans un rendement de 58% de l'iodeure **48** et ce, à partir de l'alcool **8**. Une tentative de substitution a été tentée avec la 6-chloropurine, sans que le résultat escompté n'ait été obtenu. (**Fig. 3.10**)

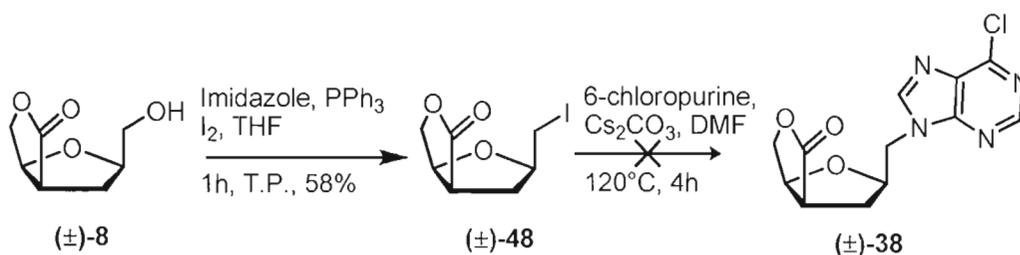


Figure 3.10 Formation de l'iodeure **48** à partir de l'alcool **8** et essai de couplage de la 6-chloropurine par substitution de l'iode du composé **48**

3.2.3.2 Essais aux micro-ondes

Afin d'observer des rendements plus constants pour l'ajout de bases azotées sur le tosylate (**45**), des essais ont été effectués dans un réacteur aux micro-ondes selon des conditions expérimentales basées sur les travaux du professeur Qu et son équipe.¹⁰⁴ La technique aux micro-ondes, qui est de plus en plus répandue dans les laboratoires de synthèse organique, permet d'irradier les milieux réactionnels afin d'accélérer les réactions. En effet, les micro-ondes vont agir comme un champ électrique à haute fréquence qui chauffe tout le matériel contenant des charges électriques mobiles comme les sels et les molécules polaires. Parfois le chauffage des réactions contrôlé par micro-ondes dans des récipients scellés procure de meilleurs rendements, des temps de réaction plus courts et une meilleure pureté car les produits secondaires pourraient être minimisés comparativement aux conditions de chauffage conventionnelles.¹⁰⁵ Ainsi dans la tentative de couplage effectuée aux micro-ondes, plusieurs essais ont été effectués dans le but d'obtenir les conditions optimales afin de lier chacune des différentes bases disponibles et ce, avec le meilleur rendement possible. La figure 3.11 présente la réaction de couplage qui fait l'objet de cette étude aux micro-ondes tandis que le tableau 3.3 montre les essais effectués à cet effet.

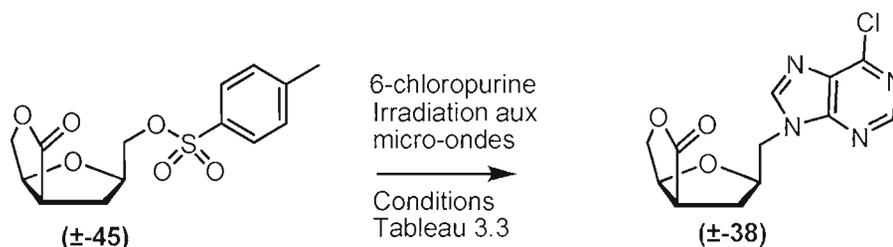


Figure 3.11 Couplage de la 6-chloropurine sur le tosylate **45** par chauffage aux micro-ondes

Tableau 3.3 Essais réalisés au réacteur aux micro-ondes lors du couplage de la 6-chloropurine avec le tosylate **45**

Entrée	Solvant	Base	Température (°C)	Temps (min)	Rendement (%)
1	DMF	DMAP	160	8	nul
2	2,6-lutidine		160	8	nul
3	DMF	K ₂ CO ₃	160	8	17
4	DMF	Cs ₂ CO ₃	160	8	26
5	DMF	NaH	160	8	52
6	DMF	NaH	160	16	27
7	DMF	NaH	200	8	25
8	DMSO	NaH	160	8	<29

Au niveau des essais effectués, la plupart ont été faits dans le DMF car c'est le solvant qui semble être le plus en mesure de solubiliser les réactifs. Le DMSO a des caractéristiques semblables au DMF au niveau de la solubilité mais son utilisation a été évitée car il est beaucoup plus difficile à éliminer par extraction ou par évaporation. Aux entrées 1 à 5, les essais de différentes bases sont répertoriés tandis que les conditions expérimentales ne varient pas, c'est-à-dire que la température est demeurée à 160°C et que le temps réactionnel a été de 8 minutes. À l'entrée 1, l'essai a été conduit avec le DMAP mais aucune progression n'a été observée après le chauffage aux micro-ondes. La même chose s'est produite à l'entrée 2 avec la 2,6-lutidine, qui devait servir à la fois de solvant et de base. À l'entrée 3, lorsque le K₂CO₃ a été utilisé à titre de base et que l'on a maintenu les conditions telles que rapportées dans la publication du professeur Qu, la réaction a procuré un rendement de 17%. Le K₂CO₃ ne semblait pourtant pas se dissoudre complètement dans le DMF

et lorsque le Cs_2CO_3 a été tenté à l'entrée 4, celui-ci qui est davantage soluble, a fourni un rendement supérieur de 26%. À l'entrée 5, l'utilisation du NaH a augmenté considérablement l'efficacité de la réaction avec un rendement corrigé de 52%. Étant donné que le NaH est la base testée qui a été la plus productive, les entrées 6 à 8 ont été effectuées avec cette base afin d'améliorer davantage ce rendement de couplage. Au niveau de l'entrée 6, le temps de réaction a été doublé à 16 minutes afin de vérifier son influence. De cette façon, le rendement a chuté à 27%, on peut alors penser qu'une dégradation se produit lorsque la solution est irradiée sur une période prolongée. Par la suite, avec un temps de 8 minutes, on a augmenté la température lors de la réaction à 200°C et encore une fois, le seul changement observé a été une chute du rendement jusqu'à 25% (entrée 7). À la suite de ces résultats, il est possible de croire que les conditions expérimentales du professeur Qu sont relativement optimales en ce qui a trait au couplage à l'aide de l'appareil à micro-ondes. Finalement, à l'entrée 8, on a utilisé les conditions optimales de couplage, mais avec le DMSO à titre de solvant et cette fois-ci, un rendement inférieur à 29% a été obtenu. De plus le produit isolé n'était pas tout à fait pur. Finalement, à la vue de ces résultats, il est clair que pour cette réaction, le DMF est le solvant le plus approprié, la température optimale est de 160°C et le meilleur temps testé est de 8 minutes.

3.2.4 Ouverture de la lactone

La dernière étape à accomplir dans le but d'obtenir des analogues pouvant être testés pour leur activité biologique est d'ouvrir la lactone afin de libérer deux fonctions hydroxyles. Cette ouverture a été développée auparavant et elle est énoncée au chapitre précédent. En réalité, elle consiste à réduire la lactone à l'aide d'un réducteur tel que le LiAlH_4 ou le DiBAL-H. Dans le cas du DiBAL-H, la réaction doit être menée jusqu'à la température de la pièce sinon la réduction risque d'arrêter au lactol. Des essais préliminaires ont d'abord été menés sur le composé **45** avec le LiAlH_4 ,

possédant un tosylate en position 1'-homo, étant donné la plus grande abondance de ce produit. La réduction au LiAlH_4 a été effectuée selon une procédure connue¹⁰⁶ qui consiste à ajouter goutte-à-goutte une suspension de LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane au tosylate **45** à 0 °C et ensuite laisser réchauffer le mélange lentement jusqu'à la température de la pièce. L'avantage d'accomplir cette réaction préliminaire avec le tosylate **45** est que le précieux produit de couplage n'est pas dépensé inutilement pour des essais mais également parce que les produits de couplages présentent une difficulté supplémentaire. En effet, la difficulté envisagée lors de cette réaction est la grande polarité de l'analogue formé qui risque d'être soluble dans l'eau et cela risque de nuire raisonnablement à l'analyse des résultats obtenus. Ainsi, lors de cet essai préliminaire de réduction avec LiAlH_4 , 43 % de rendement ont été obtenus pour le diol **49**. Il demeure que cet essai est encourageant pour les éventuelles réductions de lactone à être effectuées sur l'ensemble des produits de couplages créés. (**Fig 3.12**)

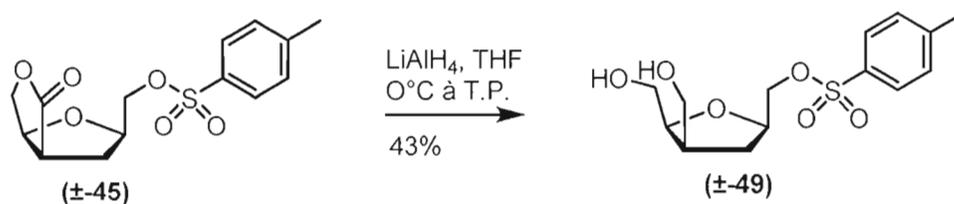


Figure 3.12 Réaction de réduction de la lactone du tosylate **45** afin de libérer le diol **49**

3.2.5 Voies synthétiques alternatives

Lors de la synthèse des 1'-homonucléosides, certaines molécules synthétisées ont donné différentes idées pour la synthèse de composés diversifiés et intéressants. En effet, le composé **37** offre d'excellentes possibilités de synthèse grâce à une fonctionnalité très polyvalente : l'azoture. L'azoture peut réagir via des réactions 1,3-dipolaires afin de donner différents composés possédant un noyau triazole. L'azoture

peut être également réduit en amine via une réaction d'hydrogénation catalysée par du palladium.

3.2.5.1 Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires

L'azoture du composé **37** peut réagir avec un alcyne afin de créer des composés possédant un noyau triazole. Ces cycles triazoles peuvent agir à titre d'hétérocycles dans les analogues de nucléosides. Selon l'alcyne employé, le cycle 1,2,3-triazole sera soit monosubstitué, bisubstitué ou trisubstitué si les alcynes sont respectivement l'acétylène, un alcyne terminal ou un alcyne disubstitué. Dans le cas de l'étude préliminaire qui a pour but de vérifier la faisabilité d'une série d'analogues avec un cycle triazole, seul le phénylacétylène a été expérimenté. (**Fig. 3.13**) Le composé **50** a été obtenu de façon régiospécifique, avec un rendement plus qu'acceptable de 75%.

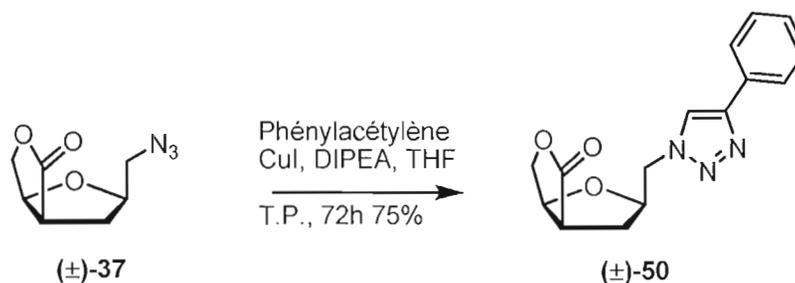


Figure 3.13 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azoture **37** et le phénylacétylène visant à créer un hétérocycle de type triazole

La cycloaddition catalysée par le cuivre(I) entre un azoture et un alcyne procède selon un mécanisme non concerté afin de générer des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Le mécanisme débute par une coordination de l'alcyne au cuivre(I). Le complexe de cuivre se lie ensuite à l'azote de l'azoture adjacent au carbone. Par la suite, l'azote terminal attaque en C-2 de l'alcyne de cuivre afin de former un cycle à 6 membres

qui se réarrange finalement en cycle triazole. Lors de la première complexation du cuivre à l'azoture, les groupements R_1 et R_2 se positionnent à l'opposés l'un de l'autre afin d'éviter l'encombrement stérique et cela a pour effet d'engendrer des substituants en position 1 et 4 seulement.¹⁰⁷ (Fig. 3.14)

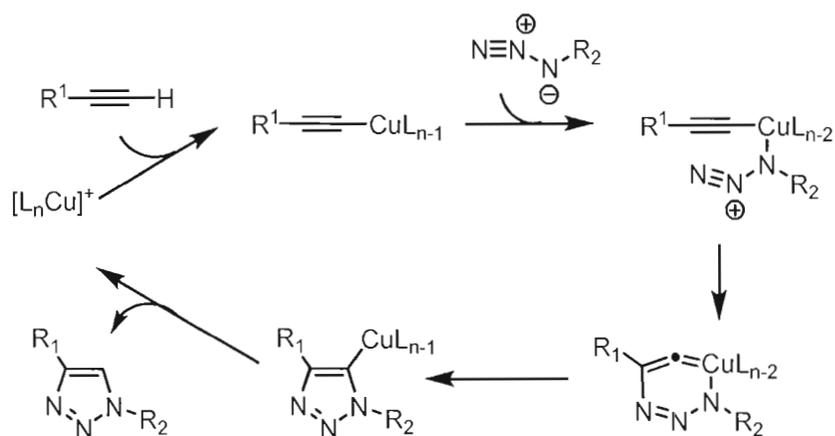


Figure 3.14 Mécanisme de la réaction 1,3-dipolaire avec sels de Cu(I)

3.2.5.2 Hydrogénation catalytique d'un azoture sur squelette homoribosique

Suite aux diverses tentatives infructueuses lors du couplage des bases azotées, il avait été pensé que la base pourrait être construite sur le squelette homoribosique au lieu d'être greffée. L'idée de base consiste à réaliser l'hydrogénation de l'azoture afin d'obtenir une fonction amine directement sur la molécule. L'amine peut alors servir à synthétiser la base azotée directement sur le squelette homoribosique. Par contre, cela a le désavantage d'occasionner plus d'étapes synthétiques que le couplage. En revanche, cette voie peut mener à l'obtention d'analogues escomptés.¹⁰⁸ (Fig. 3.15)

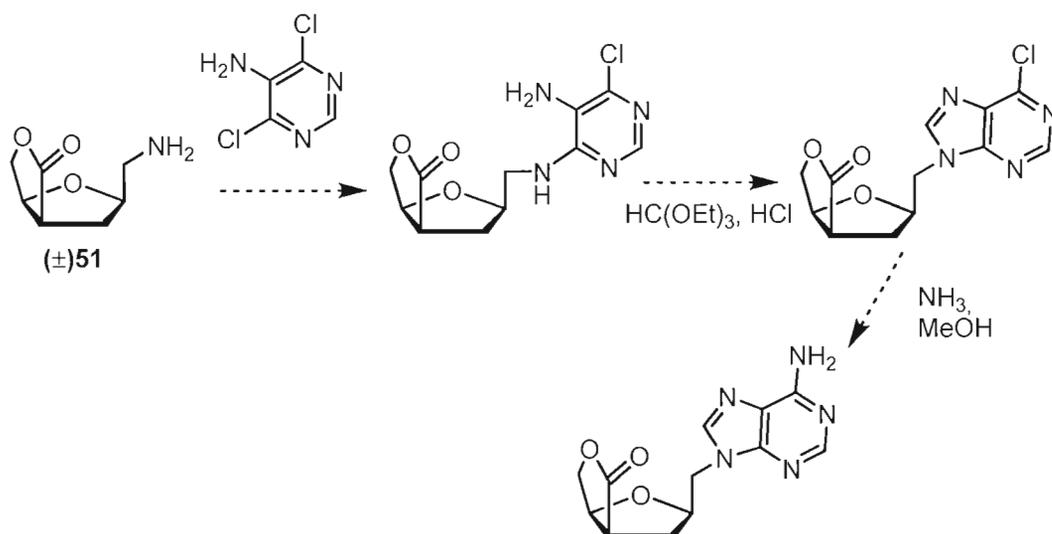


Figure 3.15 Voie synthétique utilisant la fonction amine pour construire l'adényne directement sur le squelette homoribosique

L'exploration de cette voie a tout juste pu être abordée lors des présents travaux. Seules la première étape, permettant de transformer l'azoture du composé **37** en amine **51** à l'aide de l'hydrogénation catalytique fut effectuée. Cette réaction s'effectue sans problème et conduit à l'amine **51** avec un rendement quantitatif. (**Fig. 3.16**)

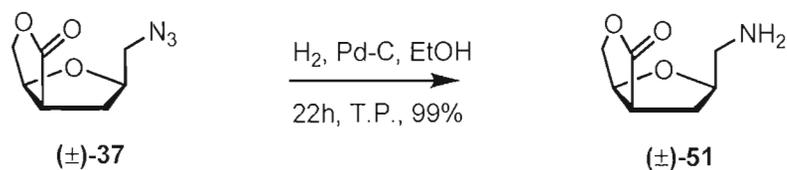


Figure 3.16 Hydrogénation catalytique de l'azoture **37** afin de donner l'amine **51**

3.2.6 Conclusion et travaux futurs

Les travaux effectués sur les 1'-homonucléosides substitués en 3' ont résolu les problèmes encourus lors de la synthèse de leurs analogues substitués en 2', car il a été démontré que la substitution nucléophile est rendue possible lorsqu'il n'y a pas de substituant en position 2'. De cette façon, des réactions de Mitsunobu ainsi que de substitutions d'un groupe partant par un nucléophile sont réalisées avec succès. Par contre, le couplage de bases azotées avec le noyau homoribosique sous ces conditions ne s'avère pas productif même si le produit escompté est synthétisé. En effet, l'obtention d'un composé secondaire, l'oxyde de triphénylphosphine, rend difficile la purification de ces produits. La synthèse par substitution nucléophile des groupes partants de type sulfonates a alors été réalisée. Le tosylate s'est avéré le plus avantageux de ces groupes partants au niveau des rendements de l'activation de l'alcool en sulfonate et lors de la substitution par le nucléophile modèle azoture. Par la suite, des difficultés sont apparues lors du couplage par substitution nucléophile en conditions standards car la plupart des rendements obtenus sont faibles et les temps de réaction sont très longs. L'utilisation d'un appareil à micro-ondes a permis alors de raccourcir les temps de réaction et d'offrir des rendements plus constants, quoiqu'il reste encore du travail à faire afin d'obtenir de meilleurs rendements.

Les recherches effectuées jusqu'à présent ouvrent la porte à plusieurs voies différentes à explorer. En premier lieu, il serait intéressant de compléter l'étude de couplage entre le noyau homoribosique et les différentes bases azotées afin d'obtenir une variété de produits de couplage pour compléter l'ouverture de la lactone dans chacun des cas. En second lieu, le contrôle énantiosélectif de la réaction de Diels-Alder pourrait être étudié afin de réaliser une synthèse énantiosélective de 1'-homonucléosides. La synthèse des 1'-homonucléosides substitués en position 2' ou 3' pourrait être reconsidérée afin d'obtenir une plus grande diversité de molécules, et ce,

dans le but ultime d'évaluer l'activité biologique de ces analogues de nucléosides. Dans l'éventualité d'une activité biologique intéressante, la molécule visée ferait l'objet d'une étude relationnelle entre sa structure et son activité (RSA) afin d'optimiser l'affinité entre l'enzyme inhibée et son substrat.

CHAPITRE IV

CONCLUSION

Parmi les objectifs qui avaient été fixés au départ pour la synthèse de 1'-homonucléosides, la plupart ont été atteints. En effet, le but premier qui consistait à contrôler la stéréochimie relative syn des carbones 1' et 4' a été atteint lors de la réaction clé de Diels-Alder, qui permet à la fois de former *de novo* la sous-unité homoribosique et de contrôler la stéréochimie des centres C1' et C4'. La stéréochimie **cis** obtenue permet de mimer davantage les anomères β , stéréochimie reconnue pour être la mieux reconnue par les enzymes des cellules humaines. Lors de la séquence visant à former des 1'-homonucléosides substitués en position 2', il n'a pas été possible d'ajouter les bases azotés en fin de synthèse, possiblement en raison d'un encombrement stérique au site de substitution C1'-homo. La synthèse a alors été dirigée vers les 1'-homonucléosides substitués en position C3', pour lesquels aucun substituant ne se trouve en position C2'. Le couplage d'hétérocycles a alors pu être complété par la réaction de Mitsunobu et par substitution d'un tosylate. Cependant, quoique leurs structures aient été démontrées par spectrométrie de masse et par analyse RMN, les produits obtenus par la réaction de Mitsunobu se sont avérés impossibles à purifier à cause de la présence d'un sous-produit de la réaction : l'oxyde de triphénylphosphine. Il a également été démontré que l'ajout de bases azotées par substitution d'un tosylate est plus efficace lorsque la réaction est réalisée par chauffage dans un réacteur aux micro-ondes. La synthèse n'ayant pas été réalisée complètement, il n'a pas été possible de mener une étude relationnelle entre la structure et l'activité biologique (RSA) des analogues. De plus, le contrôle de l'énantiosélectivité n'a pas été réalisé durant cette recherche. Dans un avenir rapproché, il faudrait compléter la synthèse afin d'accomplir des tests biologiques et

ensuite conduire des réactions de Diels-Alder asymétriques afin de contrôler l'énantiosélectivité et obtenir sélectivement l'une ou l'autre des séries D ou L.

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 filtrations sur pain de gel de silice ont été effectuées en utilisant 10 g de silice par gramme de soluté à filtrer.

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.

Des plaques chromatographiques de gel de silice sur support d'aluminium disponibles commercialement 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) à raison de 100 g de silice par gramme de produit brut. Les fractions recueillies ont été concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif utilisé sous pression réduite. Les chromatographies effectués sur système Biotage ont été effectués à l'aide d'un appareil automatisé Isolera Flash System 1EV de la compagnie Biotage.

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 réactions aux micro-ondes ont été effectuées à l'aide d'un appareil Biotage Initiator.

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés avec un appareil Perkin-Elmer 1600. Les huiles ont été examinées en film mince sur une plaque de chlorure de sodium. Les solides ont été examinés après avoir laissé sécher

une solution (CH_2Cl_2 ou CHCl_3) sur une plaque de chlorure de sodium. Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil ESI-LTQ-Orbitrap (Thermo-Finnigan) ou ESI-TOF (Agilent) en mode d'ionisation positif. Les échantillons ont été analysés soit après purification par HPLC, soit en infusion directe, dans un mélange méthanol-eau contenant 0,1% d'acide formique.

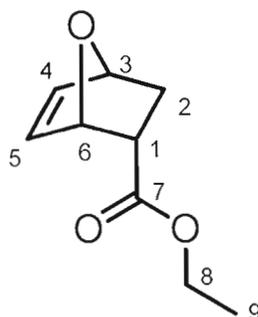
Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un appareil Varian-Gemini 300BB (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13 à 75 MHz). Sauf avis contraire, le chloroforme deutéré (CDCl_3) a été utilisé comme solvant et le pic du chloroforme 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, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, dq = doublet de quadruplets, ddd = doublet de doublets de doublets, J = constante de couplage homonucléaire (H-H), J_{CP} = constante de couplage entre le carbone 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 UICPA.

5.2 Description des protocoles et caractérisation des produits

5.2.1 (*rac*)-(1*S**,2*S**,4*S**)-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carboxylate d'éthyle ((±)-**4a**)



Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à -40°C dans un bain de glace sèche dans l'acétonitrile, de l'acrylate d'éthyle (23,0 g, 0,229 mol) a été ajouté au furanne (46,8 g, 0,688 mol). De l'éthérate de trifluoroborane (5,8 mL, 4,58 mmol) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité pendant 48 heures. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (250 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 250 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 d'un mélange éther : hexane (10 : 90) à (20 : 80). Le composé **4a** (14,1 g, 37%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$

Masse moléculaire : 168,19 g/mole

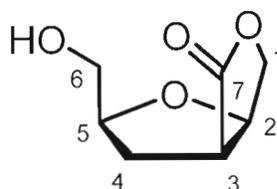
$R_f = 0,29$ (silice, hexane/éther (70 :30))

IR (NaCl, cm^{-1}): 3082 (fa, C=C-H), 1736 (fo, C=O), 1447 (fa, H-C=C), 1192 (m, C-O), 1022 (m, O-C), 854 (fa, C=C-H), 698 (m, cis-RCH=CHR).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (dd, 1H, $J = 6,0 \text{ Hz } J = 1,6 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_4); 6,24 (dd, 1H, $J = 6,0 \text{ Hz } J = 1,6 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_5); 5,18 (dd, 1H, $J = 4,1 \text{ Hz } J = 0,8 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_6); 5,03 (dd, 1H, $J = 4,4 \text{ Hz } J = 1,4 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_3); 4,11 (q, 1H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{8A} diastéréotopique); 4,09 (q, 1H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{8B} diastéréotopique); 3,12 (quin, 1H, $J = 4,9 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_1); 2,15-2,06 (m, 1H, \mathbf{H}_2); 1,63-1,32 (m, 1H, \mathbf{H}_2); 1,25 (t, 3H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2 (C_q , \mathbf{C}_7); 137,0 (CH, \mathbf{C}_5); 132,6 (CH, \mathbf{C}_4); 79,0 (CH, \mathbf{C}_6); 78,8 (CH, \mathbf{C}_3); 60,5 (CH_2 , \mathbf{C}_8); 42,9 (CH, \mathbf{C}_1); 28,5 (CH_2 , \mathbf{C}_2); 14,2 (CH_3 , \mathbf{C}_9).

5.2.2 (*rac*)-(2*S**,3*aS**,6*aR**)-2-(Hydroxyméthyl)-tetrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2*H*)-one ((\pm)-8)



Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et placé sous azote à température ambiante, le composé **4a** (2,64 g, 15,7 mmol) a été dissous au mélange de méthanol et de dichlorométhane (1 :1) (157 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 (20 minutes). L'excès d'ozone dans le mélange a été purgé avec de l'azote durant 30 minutes. Du borohydrure de sodium (1,78 g, 47,1 mmol) a ensuite été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité pendant 2 heures à -40°C avec un bain de glace sèche dans l'acétonitrile. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NH_4Cl (aq). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 150 mL), puis les phases organiques ont été combinées et lavées avec une solution saturée de NH_4Cl (aq) (150 mL). 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 d'un mélange d'acétate d'éthyle : hexane (90 : 10) à un mélange méthanol : acétate d'éthyle (5 : 95) afin de récupérer le produit pur. Le composé **8** (1,73 g, 70%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$

Masse moléculaire : 158,15 g/mole

$R_f = 0,38$ (silice, acétate d'éthyle/méthanol (95 : 5))

IR (NaCl, cm^{-1}): 3450 (l, O-H), 1771 (fo, C=O), 1164 (m, C-O), 980 (m, O-C).

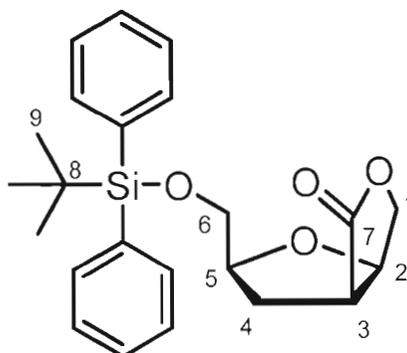
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,71 (dd, 1H, $J = 4,0 \text{ Hz } J = 5,8 \text{ Hz}$, **H₂**); 4,46 (d, 1H, $J = 11,0 \text{ Hz}$, **H₁**); 4,35 (dd, 1H, $J = 11,0 \text{ Hz } J = 4,0 \text{ Hz}$, **H₁**); 4,22-4,14 (m, 1H, **H₅**); 3,71 (dd, 1H, $J = 12,0 \text{ Hz } J = 3,2 \text{ Hz}$, **H₆**); 3,54 (dd, 1H, $J = 6,0 \text{ Hz } J = 12,0 \text{ Hz}$, **H₆**); 3,20 (qd, 1H, $J = 5,8 \text{ Hz } J = 3,0 \text{ Hz}$, **H₃**); 2,47-2,36 (m, 1H, **H₄**); 2,18-2,10 (m, 1H, **H₄**).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,7 (C, C₇); 81,2 (CH, C₅); 79,6 (CH, C₂); 71,8 (CH₂, C₁); 64,0 (CH₂, C₆); 44,9 (CH, C₃); 30,6 (CH₂, C₄).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4^+$ (M+H)⁺: 159,06519; trouvée: 159,06535 (déviaton: 1,19 ppm).

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

5.2.3 (*rac*)-(2*S**,3*aS**,6*aR**)-(2-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)tetrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2H)-one ((±)-11)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de l'imidazole (74 mg, 1,08 mmol) et du *tert*-butylchlorodiphénylsilane (TBDPSCl) (0,29 mL, 1,12 mmol) ont été ajoutés à une solution du composé **8** (143,7 mg, 0,91 mmol) dans du dichlorométhane (3,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 3 jours. De l'hexane (3,0 mL) a été ajoutée pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec une solution d'acétate d'éthyle et d'hexane (70 :30), 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/acétate d'éthyle (70 :30) à (50 :50). Le composé **11** (287,2 mg, 80%) a été obtenu sous forme de cristaux blancs dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{23}H_{28}O_4Si$

Masse moléculaire : 396,55 g/mole

Point de fusion : 75-77°C

$R_f = 0,27$ (silice, hexane/acétate d'éthyle (70 :30))

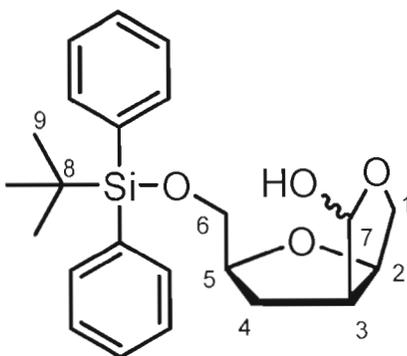
IR (NaCl, cm^{-1}) : 1778 (fo, C=O), 1428 (m, H-C=C), 1108 (fo, C-O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69-7,65 (m, 4H, H_{arom} TBDPS); 7,44-7,36 (m, 6H, H_{arom} TBDPS); 4,68 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,9$ Hz, H_2); 4,43 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, H_1); 4,35 (dd, 1H, $J = 10,7$ Hz, $J = 3,9$ Hz, H_1); 4,18-4,09 (m, 1H, H_5); 3,67 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz, H_6); 3,19 (qd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H_3); 2,47-2,37 (m, 1H, H_4); 2,31-2,23 (m, 1H, H_4); 1,05 (s, 9H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178,5 (C_q , C_7); 135,4; 133,1; 129,5; 127,5 (C_{arom} TBDPS), 81,0 (CH, C_5); 79,4 (CH, C_2); 71,7 (CH_2 , C_1); 65,0 (CH_2 , C_6); 44,4 (CH, C_3); 30,9 (CH_2 , C_4); 29,5 (C, C_8); 26,6 (C, C_9).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $C_{23}H_{29}O_4NaSi$ ($M+Na$) $^+$: 419,16491; trouvée: 419,16528 (déviation: 0,90 ppm).

5.2.4 (*rac*)-(2*S**,3*aS**,6*aR**)2-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)hexahydrofuro [3,4-*b*]furan-4-ol ((±)-**18**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique placé sous azote à une température de -78°C , la solution d'hydrure de diisobutylaluminium 1,0 M dans l'hexane (1,21 mL, 1,21 mmol) a été ajoutée goutte à goutte pendant une heure à la solution du composé **11** (200 mg, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (5,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 5 heures. De l'acétate d'éthyle refroidie à -78°C (5 mL) suivie par une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (5 mL) ont été ajoutés pour arrêter la réaction. Le mélange a été ramené à la température de la pièce. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (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 avec un gradient d'éluant allant du dichlorométhane à un mélange dichlorométhane/éther (80 :20). Le composé **18** (194,8 mg, 97%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$

Masse moléculaire : 398,57 g/mole

$R_f = 0,25$ (silice, dichlorométhane/éther (95 :5))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3397 (l, O-H), 3071 (fa, C=C-H), 1732 (m, H-C=O), 1461 (fo, H-C=C), 1102 (fo, C-O).

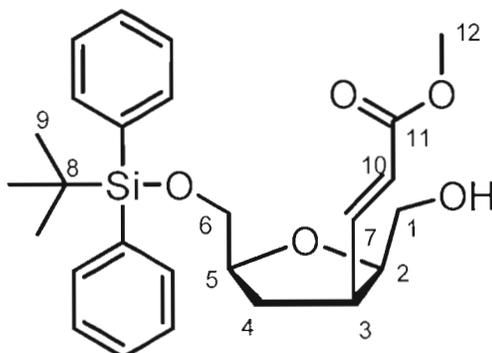
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,66 (m, 4H, $\mathbf{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 7,46-7,35 (m, 6H, $\mathbf{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 5,31 (s, 1H, \mathbf{H}_7); 4,70 (dd, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,9$ Hz, \mathbf{H}_2); 4,07 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, $J = 3,9$ Hz, \mathbf{H}_1); 4,01-3,93 (m, 1H, \mathbf{H}_1); 4,01-3,93 (m, 1H, \mathbf{H}_5); 3,78 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 5,5$ Hz, \mathbf{H}_6); 3,67 (dd, 1H, $J = 10,4$ Hz, $J = 5,0$ Hz, \mathbf{H}_6); 2,91-2,83 (m, 1H, \mathbf{H}_3); 2,29-2,20 (m, 1H, \mathbf{H}_4); 1,62-1,52, (m, 1H, \mathbf{H}_4); 1,06 (s, 9H, \mathbf{H}_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 135,6; 133,6; 129,6; 127,6 ($\mathbf{C}_{\text{arom TBDPs}}$); 103,8 (CH, \mathbf{C}_7); 83,4 (CH, \mathbf{C}_2); 81,7 (CH, \mathbf{C}_5); 72,6 (CH_2 , \mathbf{C}_1); 65,6 (CH_2 , \mathbf{C}_6); 51,4 (CH, \mathbf{C}_3); 33,2 (CH_2 , \mathbf{C}_4); 29,7 (C, \mathbf{C}_8); 26,8 (CH_3 , \mathbf{C}_9).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 421,18110; trouvée: 421,17990 (déviaton: -2,85 ppm).

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

5.2.5 (rac)-(E)-3-((2*R,3*R**,5*S**)-5-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-20)**



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du triphénylphosphoranylidèneacétate de méthyle (149 mg, 0,44 mmol) a été ajouté à la solution du composé **18** (147 mg, 0,37 mmol) dans du chloroforme (3,7 mL). Le milieu réactionnel a été agité et chauffé à 60-70°C pendant 17 heures puis refroidi à T.P. De l'hexane (2 mL) a été ajoutée pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec un mélange d'éther et de chloroforme (10 : 90) 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 dichlorométhane/éther (99 : 1) à un mélange dichlorométhane/éther (90 : 10) à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **20** (148 mg, 88%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₆H₃₄O₅Si

Masse moléculaire : 454,63 g/mole

R_f = 0,37 (silice, dichlorométhane/éther (95 : 5))

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3466 (l, O-H), 1724 (fo, C=O), 1653 (m, C=C), 1428 (m, H-C=C), 1112 (m, C-O).

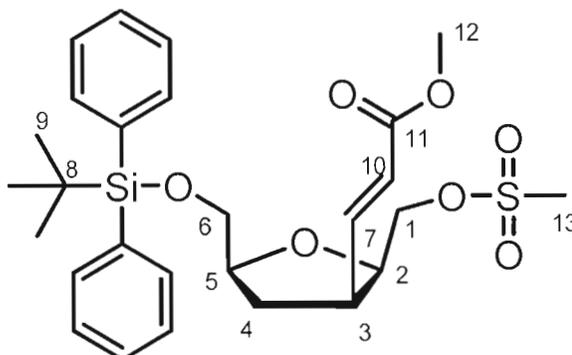
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73-7,67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 7,48-7,37 (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 7,08 (dd, 1H, $J= 15,9$ Hz, $J= 9,3$ Hz, H_7); 5,93 (dd, 1H, $J= 15,9$ Hz, $J= 1,1$ Hz, H_{10}); 4,19-4,09 (m, 1H, H_5); 4,19-4,09 (m, 1H, H_2); 3,95 (dd, 1H, $J= 11,5$ Hz, $J= 3,3$ Hz, H_1); 3,75 (s, 3H, H_{12}); 3,73-3,70 (m, 1H, H_6); 3,64 (dd, 1H, $J= 11,5$ Hz, $J= 3,3$ Hz, H_1); 3,57-3,49 (m, 1H, H_6); 3,28-3,16 (m, 1H, H_3); 2,32-2,21 (m, 1H, H_4); 2,08-1,94 (m, 1H, H_4); 1,08 (s, 9H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,5 (C, C_{11}); 146,7 (CH, C_7); 135,6; 132,8; 129,8; 127,8 ($\text{C}_{\text{arom TBDPs}}$); 122,8 (CH, C_{10}); 81,6 (CH, C_5); 79,9 (CH, C_2); 65,0 (CH_2 , C_6); 63,4 (CH_2 , C_1); 51,5 (CH, C_3); 45,1 (CH_3 , C_{12}); 33,5 (CH_2 , C_4); 26,7 (CH_3 , C_9); 19,1 (C, C_8).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455,22537; trouvée: 455,22390 (déviation: -3,24 ppm).

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

5.2.6 (rac)-(E)-3-((2R*,3R*,5S*)-5-((tert-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2((méthylsulfonyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-21)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, du chlorure de méthanesulfonyle (12 μL , 0,16 mmol) et de la pyridine (17 μL , 0,21 mmol) ont été ajoutés à la solution du composé **20** (47,4 mg, 0,133 mmol) dans du dichlorométhane (3,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 3 heures. Du chlorure de méthanesulfonyle (20 μL , 0,27 mmol) et de la triéthylamine (16 μL , 0,20 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité pendant 2 heures. De l'hexane (2 mL) a été ajoutée pour favoriser la précipitation des sels formés. Le mélange a été filtré sur un pain de gel de silice, élué avec de l'acétate d'éthyle 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/éther (99 : 1) à un mélange dichlorométhane/éther (85 : 15) à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **21** (53,6 mg, 96%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{SSi}$

Masse moléculaire : 532,72 g/mole

$R_f = 0,64$ (silice, dichlorométhane/éther (95:5))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 1723 (fo, C=O), 1656 (f, C=C), 1428 (m, H-C=C), 1360 (fo, S=O), 1176 (fo, S=O), 1113 (m, C-O).

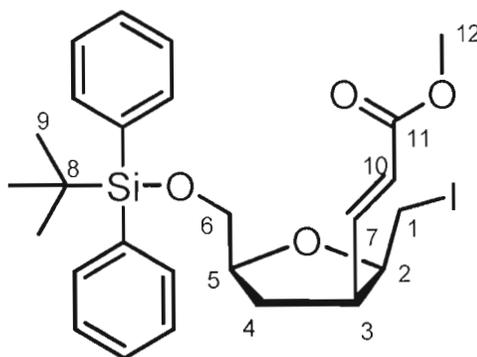
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 7,47-7,38 (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 6,85 (dd, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $J = 9,3 \text{ Hz}$, H_7); 5,90 (dd, 1H, $J = 15,4 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H_{10}); 4,33-4,27 (m, 1H, H_2); 4,18-4,09 (m, 1H, H_5); 4,18-4,09 (m, 2H, H_1); 3,80-3,72 (m, 2H, H_6); 3,74 (s, 3H, H_{12}); 3,23-3,18 (m, 1H, H_3); 2,96 (s, 3H, H_{13}); 2,23-2,14 (m, 1H, H_4); 1,91-1,81 (m, 1H, H_4); 1,07 (s, 9H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,1 (C, C_{11}); 145,0 (CH, C_7); 135,6; 133,3; 129,8; 127,7 ($\text{C}_{\text{arom TBDPs}}$); 123,1 (CH, C_{10}); 80,2 (CH, C_2); 78,7 (CH, C_5); 69,3 (CH_2 , C_1); 65,4 (CH_2 , C_6); 51,7 (CH, C_3); 44,2 (CH_3 , C_{12}); 37,5 (CH_3 , C_{13}); 33,2 (CH_2 , C_4); 26,8 (CH_3 , C_9); 19,2 (C, C_8).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{NaSSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 555,18487; trouvée: 555,18345 (déviaton: 2,56 ppm).

L'attribution des signaux pour la RMN ^1H a été confirmée à l'aide d'une expérience COSY

5.2.7 (*rac*)- (*E*)- 3-((2*R**,3*R**,5*S**)-5-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-2-(iodométhyl)tetrahydrofuran-3-yl)acrylate de méthyle ((±)-24)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température de la pièce, de l'iodure de sodium (12,8 mg, 0,085 mmol) a été ajouté à la solution du composé **21** (9,1 mg, 0,017 mmol) dans de l'acétone (1,0 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 17 heures. Le mélange a été chauffé jusqu'à 55-60°C et a été agité pendant 31 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 mL) et il a été lavé avec de l'eau glacée (10 mL) et avec une solution saturée de Na₂S₂O_{3(aq)} (10 mL). La phase organique 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 mélange de dichlorométhane /éther (95 : 5). Le composé **24** (7,8 mg, 78%) a été obtenu sous forme d'une huile jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₆H₃₃IO₄Si

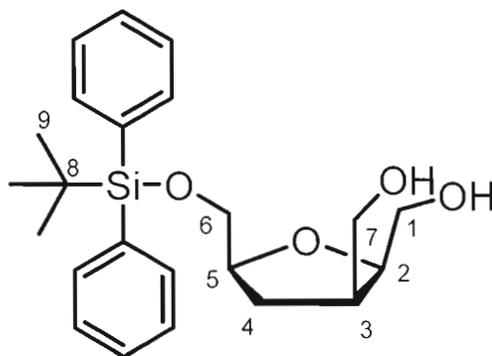
Masse moléculaire : 564,12 g/mole

R_f = 0,69 (silice, dichlorométhane/éther (95:5))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73-7,68 (m, 4H, **H**_{arom} TBDPS); 7,47-7,37 (m, 6H, **H**_{arom} TBDPS); 6,87 (dd, 1H, *J* = 15,3 Hz, *J* = 9,3 Hz, **H**₇); 5,91 (dd, 1H, *J* = 1,1 Hz, *J* = 15,3 Hz, **H**₁₀); 4,31-4,24 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 13,7 Hz, **H**₅); 4,17-4,09 (m, 1H, **H**₂); 3,82-3,70 (m, 5H, **H**₆ et **H**₁₂); 3,20-3,13 (m, 2H, **H**₁); 3,07-3,01 (dd, 1H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 10,4 Hz, **H**₃); 2,25-2,15 (m, 1H, **H**₄); 2,05-1,91 (m, 1H, **H**₄); 1,08 (s, 9H, **H**₉).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour C₂₆H₃₃IO₄NaSi (M+Na)⁺: 587,10906; trouvée: 587,10750 (déviation: -2,66 ppm).

5.2.8 (*rac*)-((2*R**,3*R**,5*S**)-5-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-2,3-diyl)diméthanol ((±)-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 le THF (18 mL, 18 mmol) a été ajoutée goutte à goutte pendant une heure à la solution du composé **11** (5,95 g, 15 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). Le milieu réactionnel a été ramené à la température de la pièce et a été agité pendant 24 heures. De l'acétate d'éthyle (30 mL) suivie par une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (30 mL) ont été ajoutés pour arrêter la réaction. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 100 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 d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (93 :7) à (40 :60). Le composé **27** (2,92 g, 49%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$

Masse moléculaire : 400,58 g/mole

$R_f = 0,40$ (silice, CH_2Cl_2 /éther (95:5))

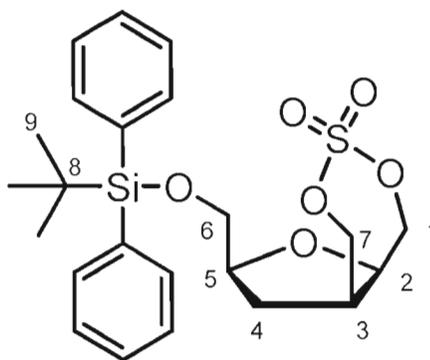
IR (NaCl, cm^{-1}): 3393 (l, O-H), 3070 (fa, C-H sp^2), 1466 (m, H-C=C), 1109 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,68 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPDS}}$); 7,45-7,40 (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom TBDPDS}}$); 4,15-4,04 (m, 2H, H_5 et H_2); 3,93-3,80 (m, 2H, H_6); 3,74-3,61 (m, 2H, H_1 et H_7); 3,31 (dd, 1H, $J = 2,8 \text{ Hz}$, $J = 9,3 \text{ Hz}$, H_1); 2,93 (t, 1H, $J = 4,9 \text{ Hz}$, H_7); 2,75-2,62 (m, 1H, H_3); 2,13-1,89 (m, 2H, H_4); 1,07 (s, 9H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 135,6; 134,8; 129,8; 127,8 ($\text{C}_{\text{arom TBDPDS}}$); 80,2 (CH, C_2); 78,8 (CH, C_5); 65,4 (CH_2 , C_6); 63,1 (CH_2 , C_1); 61,4 (CH_2 , C_7); 43,6 (CH, C_3); 29,5 (CH_2 , C_4); 26,8 (CH_3 , C_9); 19,2 (C, C_8).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 423.19675; trouvée: 423,19560 (déviaton: -2,71 ppm).

5.2.9 (*rac*)-(2*S**,3*aS**,8*aS**)-2-((*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl)hexahydrofuro[3,2-*e*][1,3]-cyclosulfate ((\pm)-28)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, du chlorure de thionyle (288 µL, 3,94 mmol) a été ajouté goutte à goutte pendant 10 minutes à la solution du composé **27** (789 mg, 1,97 mmol) dans du dichlorométhane (4 mL). Le milieu réactionnel a été amené jusqu'à 40°C et a été agité pendant 2,5 heures pendant que le HCl(g) formé a été évacué par un jet d'azote. Le dichlorométhane a ensuite été évaporé. Le produit séché a été dissous dans un mélange de 4,8 mL d'eau, 3,2 mL de CH₃CN et 3,2 mL de CHCl₃. Du métapériodate de sodium (1,27 g, 5,91 mmol) ainsi que du trichlorure de ruthénium hydraté (6,22 mg, 0,03 mmol) ont été ajoutés à la solution qui a été brassée pendant 3 heures à 40°C. La solution qui était orange au départ a tourné à l'orange foncé lorsque le métapériodate de sodium a été ajouté puis au noir lorsque la solution a été chauffée en présence de trichlorure de ruthénium hydraté. De l'eau (50 mL) a été ajoutée pour arrêter la réaction. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 100 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/acétate d'éthyle (93 :7) à (40 :60). Le composé **28** (715,1 mg, 78%) a été obtenu sous forme d'une poudre blanche dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₃H₃₀O₆SSi

Masse moléculaire : 462,63 g/mole

Point de fusion : 131-132°C

R_f = 0,31 (silice, hexane/acétate d'éthyle (70 :30))

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3068 (fa, C-H sp²), 2936 (m, C-H sp³), 2858 (m, C-H sp³), 1399 (fo, S=O), 1203 (fo, S=O).

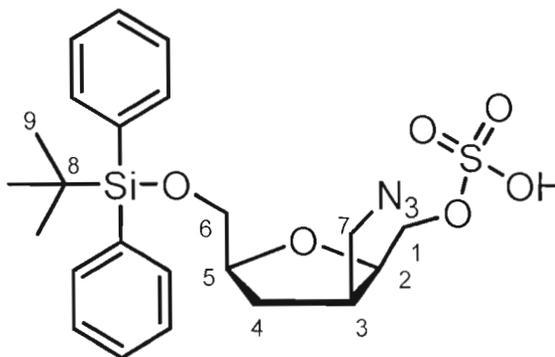
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71-7,67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 7,48-7,38 (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom TBDPs}}$); 4,57-4,46 (m, 3H, H_2 et H_1); 4,29 (dd, 1H, $J = 3,8$ Hz et 12,6 Hz, H_7); 4,14-4,05 (m, 2H, H_5 et H_7); 3,78 (dd, 1H, $J = 3,9$ Hz et 11,3 Hz, H_6); 3,68 (dd, 1H, $J = 4,1$ Hz et 11,0 Hz, H_6); 2,79-2,77 (m, 1H, H_3); 2,17-2,06 (m, 1H, H_4); 1,86-1,77 (m, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_4); 1,08 (s, 9H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 135,6; 134,8; 129,8; 127,8 ($\text{C}_{\text{arom TBDPs}}$); 79,0 (CH, C_5); 76,3 (CH, C_2); 69,5 (CH_2 , C_1); 69,1 (CH_2 , C_7); 65,0 (CH_2 , C_6); 40,6 (CH, C_3); 27,9 (CH_2 , C_4); 26,8 (CH_3 , C_9); 19,2 (C, C_8).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{NaSSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 485,14301; trouvée: 485,14151 (déviaton: 3,09 ppm).

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

5.2.10 (*rac*)- ((2*R**,3*R**,5*S**)-3-(Azidométhyl)-5-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl sulfate d'hydrogène ((±)-29)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique à la température de la pièce, de l'azoture de sodium (142,7 mg, 2,19 mmol) a été ajouté au produit **28** (649,4 mg, 1,40 mmol) dans du DMF (15 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure à la température de la pièce et 1 heure à 50°C. Le DMF a été évaporé et de l'eau (50 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 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 acétate d'éthyle/méthanol (98 : 2) à (80 : 20) à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **29** (515,3 mg, 70%) a été obtenu sous forme d'une huile légèrement jaunâtre dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₂₃H₃₁N₃O₆SSi

Masse moléculaire : 505,66 g/mole

R_f = 0,32 (silice, acétate d'éthyle/méthanol (90 :10))

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3074 (fa, C-H sp²), 3051 (fa C-H sp²), 2933 (m, C-H sp³), 2857 (m, C-H sp³), 2100 (fo, N₃) 1273 (fo, S=O), 1211 (fo, S=O).

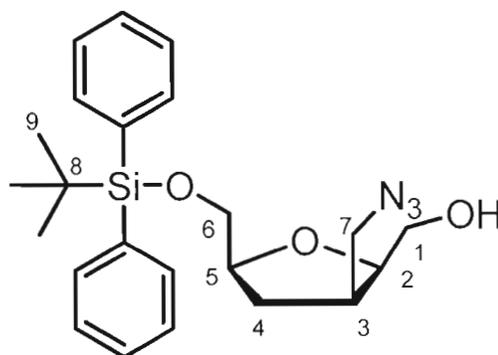
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,59 (m, 4H, **H**_{arom} TBDPS); 7,35-7,29 (m, 6H, **H**_{arom} TBDPS); 4,14-4,04 (m, 2H, **H**₁); 3,99-3,90 (m, 2H, **H**₂ et **H**₅); 3,68-3,56 (m, 2H, **H**₆); 3,42-3,46 (m, 1H, **H**₇); 3,11 (dd, 1H, *J*= 8,5 Hz et *J*= 12,1 Hz, **H**₇); 2,44-2,41 (m, 1H, **H**₃); 2,02-1,93 (m, 1H, **H**₄); 1,56-1,46 (m, 1H, **H**₄); 1,00 (s, 9H, **H**₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 135,5; 133,2; 129,7; 127,7 (**C**_{arom} TBDPS); 79,0 (CH, **C**₂); 77,8 (CH, **C**₅); 67,7 (CH₂, **C**₁); 66,3 (CH₂, **C**₆); 50,8 (CH₂, **C**₇); 40,3 (CH, **C**₃); 32,1 (CH₂, **C**₄); 26,8 (CH₃, **C**₉); 19,1 (C, **C**₈).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_{23}H_{31}N_3O_6SSiNa$ ($M+Na$)⁺: 528,16005; trouvée: 528,15999 (déviation: 0,93 ppm).

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

5.2.11 (rac)-((2*R,3*R**,5*S**)-3-(Azidométhyl)-5-((*tert*-butyldiphénylesilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthanol ((±)-30)**



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique à une température de 0°C, une solution aqueuse contenant 20% de H₂SO₄ (1 mL) refroidie à 0°C a été ajoutée goutte-à-goutte au produit **29** (120,3 mg, 0,24 mmol) dans un mélange d'éther (5 mL) et d'eau (0,5 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 72 heures. Le mélange a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (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 avec un gradient d'éluant allant de l'acétate d'éthyle à un mélange d'acétate

d'éthyle/MeOH (95 : 5) à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **30** (65,2 mg, 64%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{23}H_{31}N_3O_3Si$

Masse moléculaire : 425,60 g/mole

$R_f = 0,56$ (silice, hexane/acétate d'éthyle (70 :30))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3450 (m, OH), 3070 (fa, C-H sp²), 3051 (fa C-H sp²), 2937 (m, C-H sp³), 2865 (m, C-H sp³), 2097 (fo, N₃).

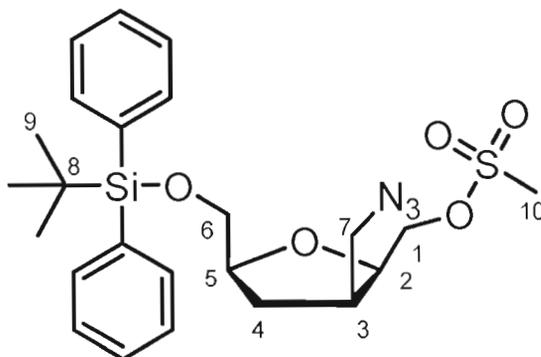
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76-7,68 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS); 7,49-7,38 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS); 4,15-4,07 (m, 2H, **H₁**); 3,96 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz et 11,3 Hz, **H₂**); 3,83 (dd, 1H, $J = 3,3$ Hz et 12,4 Hz, **H₅**); 3,65-3,58 (m, 4H, **H₆** et **H₇**); 2,73-2,65 (m, 1H, **H₃**); 2,08-2,00 (m, 2H, **H₄**); 1,10 (s, 9H, **H₉**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 135,6; 134,8; 129,9; 127,8 (**C_{arom}** TBDPS); 79,8 (CH, **C₂**); 79,1 (CH, **C₅**); 65,0 (CH₂, **C₁**); 63,1 (CH₂, **C₆**); 51,4 (CH₂, **C₇**); 41,5 (CH, **C₃**); 31,8 (CH₂, **C₄**); 26,7 (CH₃, **C₉**); 19,1 (C, **C₈**).

SMHR : ESI-orbitrap; masse calculée pour $C_{23}H_{31}N_3O_3NaSi$ (M+Na)⁺: 448,20324; trouvée: 448,20357 (déviation: 0,74ppm).

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

5.2.12 (*rac*)-((2*R**,3*R**,5*S**)-3-(Azidométhyl)-5-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl méthanesulfonate ((±)-**31**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante dans un bain d'eau, de la pyridine (26 μ L, 0,33 mmol) a été ajoutée à la solution du composé **30** (70.0 mg, 0,165 mmol) dans du dichlorométhane (3,3 mL). Du chlorure de méthanesulfonyle (19 μ L, 0,25 mmol) a été ajouté à la solution. Le milieu réactionnel a été agité pendant 2 heures. Du chlorure de méthanesulfonyle (26 μ L, 0,33 mmol) et de la triéthylamine (69 μ L, 0,50 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a ensuite été agité pendant 18 heures. La réaction a été arrêtée à l'aide d'une solution saturée de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (5mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 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 d'un mélange dichlorométhane/éther (99 :1) à un mélange dichlorométhane/éther (90 :10) à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **31** (86 mg, 99%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{24}H_{33}N_3O_5SSi$

Masse moléculaire : 503,69 g/mole

$R_f = 0,71$ (silice, hexane/acétate d'éthyle (70 :30))

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3066 (fa, C-H sp²), 3032 (fa C-H sp²), 2930 (m, C-H sp³), 2855 (m, C-H sp³), 2098 (fo, N₃), 1273 (fo, S=O), 1211 (fo, S=O), 1105 (fo, C-O).

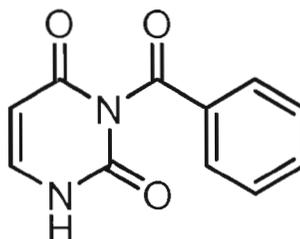
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70-7,67 (m, 4H, **H_{arom}** TBDPS); 7,48-7,38 (m, 6H, **H_{arom}** TBDPS); 4,34-4,22 (m, 3H, **H₂** et **H₁**); 4,14-4,06 (m, 1H, **H₅**); 3,78-3,67 (m, 2H, **H₆**); 3,49-3,34 (m, 2H, **H₇**); 2,96 (s, 3H, **H₁₀**); 2,67-2,60 (m, 1H, **H₃**); 2,19-2,10 (m, 1H, **H₄**); 1,72-1,60 (m, 1H, **H₄**); 1,07 (s, 9H, **H₉**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 135,6; 133,3; 129,8; 127,7 (**C_{arom}** TBDPS); 79,5 (CH, **C₅**); 77,4 (CH, **C₂**); 69,0 (CH₂, **C₁**); 65,6 (CH₂, **C₆**); 50,9 (CH₂, **C₇**); 41,0 (CH, **C₃**); 37,5 (CH₃, **C₁₀**); 31,6 (CH₂, **C₄**); 26,8 (CH₃, **C₉**); 19,2 (C, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $C_{24}H_{33}N_3O_5NaSSi$ (M+Na)⁺: 526,18024; trouvée: 526,18001 (déviation: -0,43 ppm).

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

5.2.13 3-Benzoylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de la pyridine (4 mL) a été ajoutée à la solution d'uracile (1,121 g, 10,0 mmol) dans de l'acétonitrile (10 mL). Du chlorure de benzoyle (2,57 mL, 22,1 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le produit de la réaction a été concentré sous vide. Du H₂O (20 mL) a été ajouté aux résidus. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 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 résultant a été dissous dans une solution de K₂CO_{3(aq)} à 0,5 M (20 mL) et de dioxane (40 mL) à température ambiante. Le mélange a été agité pendant 30 minutes. Le pH du mélange a été abaissé à 5 avec de l'acide acétique glacial. Le produit de la réaction a été concentré sous vide. Le produit résultant a été agité en présence d'une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL) pendant 1 heure suite à laquelle il a été filtré. Le produit résiduel a été lavé à l'eau froide et séché. L'uracile protégé (489,8 mg, 23%) a été obtenue sous forme d'une poudre blanche et a été vérifiée par spectroscopie RMN et par chromatographie (HPLC-MS).

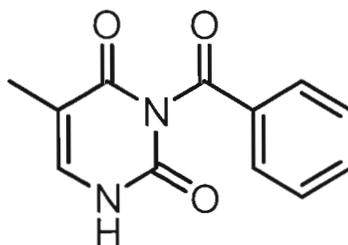
Formule moléculaire : C₁₁H₈N₂O₃

Masse moléculaire : 216,19 g/mole

Point de fusion : 172-174°C

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ^1H ainsi que la RMN ^{13}C correspondent aux valeurs de la littérature.¹⁰²

5.2.14 3-Benzoyl-5-méthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de la pyridine (4 mL) a été ajoutée à la solution de thymine (1,261 g, 10,0 mmol) dans de l'acétonitrile (10 mL). Du chlorure de benzoyle (2,57 mL, 22,1 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le produit de la réaction a été concentré sous vide. De l'eau (20 mL) a été ajoutée aux résidus. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 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 résultant a été dissous dans une solution de $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ à 0,5 M (20 mL) et de dioxane (40 mL) à température ambiante. Le mélange a été agité pendant 30 minutes. Le pH du mélange a été abaissé à 5 avec de l'acide acétique glacial. Le produit de la réaction a été concentré sous vide. Le produit résultant a été agité en présence d'une solution saturée de NaHCO_3 (20 mL) pendant 1 heure suite à laquelle il a été filtré. Le produit résiduel a été lavé à l'eau froide puis séché. La thymine protégée (791,3 mg, 34%) a été obtenue sous forme d'une poudre blanche et a été vérifiée par spectroscopie RMN et par spectroscopie de masse (HPLC-MS).

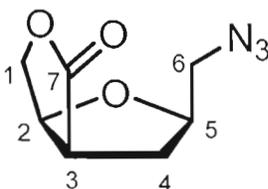
Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

Masse moléculaire : 230,22 g/mole

Point de fusion : 176-178°C

Les valeurs spectrales obtenues pour l'infrarouge, la RMN ^1H ainsi que la RMN ^{13}C correspondent aux valeurs de la littérature.¹⁰²

5.2.15 (*rac*)-(2*R,3*aR**,6*aS**)-2-(Azidométhyl)tétrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2H)-one ((±)-37)**



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de l'azoture de sodium (42,5 mg, 0,66 mmol) a été ajoutée à la solution du composé **45** (41,2 mg, 0,13 mmol) dans du DMF (1,3 mL). Le milieu réactionnel a été agité pendant 5 heures à la température de la pièce et 24 heures à 65°C. La réaction a été arrêtée par un ajout d'eau (3 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 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 d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (90 :10) jusqu'à l'acétate d'éthyle et ce, à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **37** (19,3 mg, 80%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₇H₉N₃O₃

Masse moléculaire : 183,16 g/mole

R_f = 0,6 (silice, acétate d'éthyle)

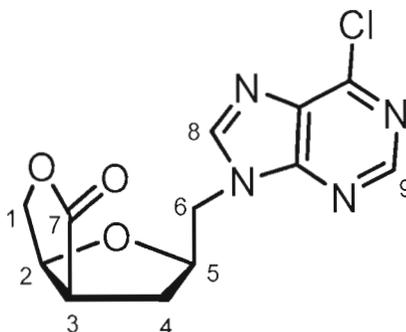
IR (NaCl, cm⁻¹) : 2933 (m, C-H sp³), 2848 (m, C-H sp³), 2095 (m, N₃), 1774 (C=O), 1152 (m, C-O), 977 (m, O-C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,74-4,71 (m, 1H, **H₂**); 4,50 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz, **H₁**); 4,39 (dd, 1H, *J*= 4,4 Hz et 10,4 Hz, **H₁**); 4,28-4,20 (m, 1H, **H₅**); 3,39 (dd, 1H, *J*= 3,9 Hz et 12,6 Hz, **H₆**); 3,31-3,20 (m, 2H, **H₆** et **H₃**); 2,54-2,44 (m, 1H, **H₄**); 2,18-2,10 (m, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ196,1 (C, **C₇**); 79,9 (CH, **C₅**); 79,6 (CH, **C₂**); 71,8 (CH₂, **C₁**); 54,1 (CH₂, **C₆**); 44,9 (CH, **C₃**); 32,1 (CH₂, **C₄**).

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

5.2.16 (*rac*)- (2*R*^{*},3*aR*^{*},6*aS*^{*})-2-((6-Chloro-9H-purin-9-yl)méthyl)tétrahydrofuro [3,4-*b*]furan-4(2H)-one ((±)-38)



Dans un récipient (0,5-2 mL) pour appareil à micro-ondes Biotage contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de la 6-chloropurine (29,1 mg, 0,189 mmol) a été ajoutée à la solution du composé **45** (20,0 mg, 0,063 mmol) dans du DMF (0,63 mL). Du NaH (3,83 mg, 0,095 mmol) a été ajouté au milieu réactionnel avant d'être encapsulé et irradié pendant 8 minutes pour obtenir une température de 160°C. Le mélange réactionnel a été ensuite concentré sous vide. Le produit séché a directement été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant allant d'un mélange toluène/acétonitrile (88 :12) jusqu'à l'acétonitrile et ce, à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **38** (7,8 mg, 52%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₂H₁₁ClN₄O₃

Masse moléculaire : 294,69 g/mole

R_f = 0,25 (silice, acétonitrile / toluène (50 :50))

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2959 (m, C-H sp³), 1771 (fo, C=O), 1595 (m, C-C, C-N arom) 1562 (fo, C-C, C-N arom), 977 (m, O-C).

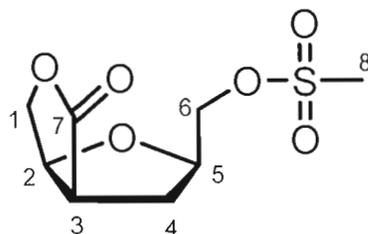
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H, **H**₉); 8,21 (s, 1H, **H**₈); 4,70-4,67 (m, 1H, **H**₂); 4,59 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz et *J* = 14,3 Hz, **H**₆); 4,52-4,37 (m, 3H, **H**₅ et **H**₁); 4,23

(dd, 1H, $J = 8,2$ Hz et $14,3$ Hz, **H**₆); 3,28-3,22 (m, 1H, **H**₃); 2,69-2,58 (m, 1H, **H**₄); 2,21-2,13 (m, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,2 (CH, C₉); 146,1 (CH, C₈); 80,3 (CH, C₅); 78,4 (CH, C₂); 71,6 (CH₂, C₁); 47,8 (CH₂, C₆); 45,1 (CH, C₃); 32,3 (CH₂, C₄).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour C₁₂H₁₂ClN₄O₃⁺ (M+H)⁺: 295,05924; trouvée: 295,05883 (déviation: -1,39 ppm).

5.2.17 (rac)-((2R*,3aR*,6aS*)-4-Oxohexahydrofuro[3,4-b]furan-2-yl)méthyl sulfonate de méthyle ((±)-44)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, de la triéthylamine refroidie à 0°C (200 μ L, 1,44 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à la solution du composé **8** (45,5 mg, 0,288 mmol) dans du dichlorométhane (3 mL). Du chlorure de méthanesulfonyle (33 μ L, 0,432 mmol) a été ajouté à la solution. La température a été ramenée à la température de la pièce et le mélange a été agité pendant 5 heures. Du chlorure de méthanesulfonyle (66 μ L, 0,863 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel a ensuite été agité pendant 12 heures. La réaction a été arrêtée à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl_(aq) (5 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 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 de l'acétate d'éthyle. Le composé **44** (49,8 mg, 73%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$

Masse moléculaire : 236,24 g/mole

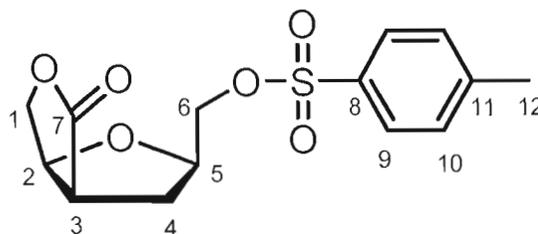
$R_f = 0,37$ (silice, acétate d'éthyle)

IR (NaCl , cm^{-1}) : 3028 (m, C-H sp³), 2940 (m, C-H sp³), 1770 (fo, C=O), 1352 (fa, S=O), 1177 (fo, S=O), 1094 (fa, C-O), 960 (fo, O-C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,74 (dd, 1H, $J = 3,9$ Hz et 5,5 Hz, **H₅**); 4,47-4,26 (m, 4H, **H₁** et **H₆**); 4,12 (dd, 1H, $J = 4,9$ Hz et 11,0 Hz, **H₂**); 3,26-3,20 (m, 1H, **H₃**); 3,05 (s, 3H, **H₈**); 2,57-2,46 (m, 1H, **H₄**); 2,24-2,18 (m, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,0 (C, **C₇**); 80,1 (CH, **C₅**); 77,9 (CH, **C₂**); 71,8 (CH₂, **C₁**); 69,0 (CH₂, **C₆**); 44,9 (CH, **C₃**); 37,5 (CH₂, **C₄**); 30,7 (CH₃, **C₈**).

5.2.18 (*rac*)- ((2*R**,3*aR**,6*aS**)-4-Oxohexahydrofuro[3,4-*b*]furan-2-yl)méthyl 4-méthylbenzènesulfonate ((±)-45)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, de la triéthylamine refroidie à 0°C (272 µL, 1,96 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à la solution du composé **8** (62,0 mg, 0,392 mmol) dans du dichlorométhane (4 mL). Un cristal de 4-diméthylaminopyridine (0,5 mg, 0,04 mmol) ainsi que du chlorure de *para*-toluènesulfonyle fraîchement purifié (33 µL, 0,432 mmol) ont été ajoutés à la solution. La température du mélange a été ramenée à celle de la pièce et le mélange a été agité pendant 21 heures. La réaction a été arrêtée à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl_(aq) (5 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (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 avec un gradient d'éluant allant d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (90 :10) jusqu'à de l'acétate d'éthyle et ce, à l'aide du système de purification Biotage. Le composé **45** (88,1 mg, 72%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₄H₁₆O₆S

Masse moléculaire : 312,34 g/mole

R_f = 0,61 (silice, acétate d'éthyle)

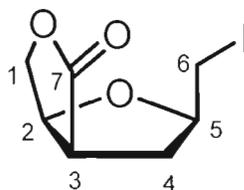
IR (NaCl, cm⁻¹) : 3145 (fa, C-H sp²), 2962 (m, C-H sp³), 2927 (m, C-H sp³), 1773 (fo, C=O), 1357 (fa, S=O), 1176 (fo, S=O), 1096 (m, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, **H**₉); 7,35 (dd, 2H, *J*= 0,6 Hz et 8,0 Hz, **H**₁₀); 4,68-4,64 (m, 1H, **H**₂); 4,30 (d, 2H, *J*= 1,9 Hz, **H**₁); 4,29-4,23 (m, 1H, **H**₅); 4,04 (dd, 1H, *J*= 4,0 Hz et *J*= 10,5 Hz, **H**₆); 3,92 (dd, 1H, *J*= 6,3 Hz et *J*= 10,7 Hz, **H**₆); 3,21-3,14 (m, 1H, **H**₃); 2,49-2,39 (m, 1H, **H**₄); 2,45 (s, 3H, **H**₁₂); 2,06-1,98 (m, 1H, **H**₄).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,0 (C, C_7); 130,1 (CH, C_{10}); 128,2 (CH, C_9); 80,2 (CH, C_2); 78,1 (CH, C_5); 71,8 (CH_2 , C_1); 70,6 (CH_2 , C_6); 44,7 (CH, C_3); 31,5 (CH_2 , C_4); 21,8 (CH_3 , C_{12}).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 335,05598; trouvée: 335,05598 (déviation: -0,06 ppm).

5.2.19 (*rac*)- ($2R^*$, $3aR^*$, $6aS^*$)-2-(Iodométhyl)tétrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2H)-one ((\pm)-48)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, de l'imidazole (86 mg, 1,26 mmol) a été ajoutée à la solution du composé **8** (50,0 mg, 0,316 mmol) dans le THF (3 mL). De la triphénylphosphine (165,8 mg, 0,632 mmol) a ensuite été ajouté au milieu réactionnel. De la même façon, de l'iode (160,4 mg, 0,632 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel et celui-ci a été agité pendant 1 heure. La réaction a été arrêtée à l'aide d'une solution saturée de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (5 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 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 d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (50 :50) jusqu'à (10 :90). Le composé **48**

(49,4 mg, 58%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_7H_9IO_3$

Masse moléculaire : 268,05 g/mole

$R_f = 0,43$ (silice, acétate d'éthyle)

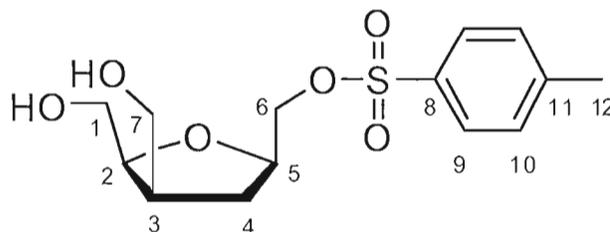
IR (NaCl, cm^{-1}) : 2918 (m, C-H sp³), 2854 (m, C-H sp³), 1770 (m, C=O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,75-4,72 (m, 1H, **H**₂); 4,47 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, **H**₁); 4,36 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz et $J = 3,9$ Hz, **H**₁); 4,17-4,08 (m, 1H, **H**₅); 3,26-3,20 (m, 3H, **H**₆ et **H**₃); 2,60-2,49 (m, 1H, **H**₄); 2,16-2,09 (m, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,0 (C, **C**₇); 80,2 (CH, **C**₅); 80,0 (CH, **C**₂); 71,8 (CH₂, **C**₁); 44,3 (CH, **C**₃); 35,1 (CH₂, **C**₄); 7,4 (CH₂, **C**₆).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $C_7H_{10}I_3O_3^+$ (M+H)⁺: 268,96691; trouvée: 268,96656 (déviation: -1,31 ppm).

5.2.20 (rac)-((2*R**,4*S**,5*S**)-4,5-Bis(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl)méthyl 4-méthylbenzènesulfonate ((±)-49)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à une température de 0°C, une suspension de tétrahydroaluminat de lithium (3,4 mg, 0,088 mmol) dans le THF (0,5 mL) refroidie à 0°C a été ajoutée goutte à goutte à la solution du composé **45** (20,0 mg, 0,063 mmol) dans le THF (0,76 mL). Le mélange réactionnel a graduellement été ramené à la température de la pièce et il a été agité pendant 3 heures. La réaction a été arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de NH₄Cl_(aq) (3 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (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 l'acétate d'éthyle. Le composé **49** (8,7 mg, 43%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : C₁₄H₂₀O₆S

Masse moléculaire : 316,37 g/mole

R_f = 0,24 (silice, acétate d'éthyle)

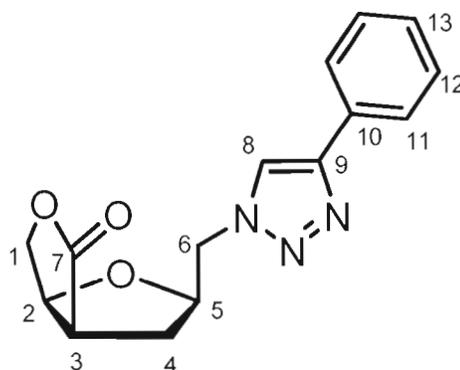
IR (NaCl, cm⁻¹) : 3391 (l, O-H), 2925 (m, C-H sp³), 1356 (fa, S=O), 1176 (fo, S=O), 1096 (m, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, **H₉**); 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, **H₁₀**); 4,22-4,03 (m, 4H, **H₂**, **H₁** et **H₅**); 3,82-3,70 (m, 4H, **H₆** et **H₇**); 2,64-2,57 (m, 1H, **H₃**); 2,46 (s, 3H, **H₁₂**); 2,09-2,00 (m, 1H, **H₄**); 1,70-1,55 (m, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 129,9 (CH, **C₁₀**); 127,9 (CH, **C₉**); 80,6 (CH, **C₂**); 75,5 (CH, **C₅**); 70,9 (CH₂, **C₆**); 61,8 (CH₂, **C₁**); 61,5 (CH₂, **C₇**); 43,0 (CH, **C₃**); 30,1 (CH₂, **C₄**); 21,8 (CH₃, **C₁₂**).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $C_{14}H_{21}O_6NaS^+$ (M+H)⁺: 317,10534; trouvée: 317,10486 (déviation: -0,43 ppm).

5.2.21 (*rac*)-(2*R**,3*aR**,6*aS**)-2-((4-Phényl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)tétrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2*H*)-one ((±)-50)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, du phénylacétylène (29 μ L, 0,269 mmol) a été ajouté à la solution du composé **37** (41,0 mg, 0,224 mmol) dans le THF (2 mL). De l'iodure de cuivre (I) (4,2 mg, 0,022 mmol) a ensuite été ajouté au milieu réactionnel. De la même façon, de la *N,N*-diisopropyléthylamine (39 μ L, 0,224 mmol) a été ajoutée au mélange réactionnel et celui-ci a été agité pendant 72 heures. La réaction a été arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de $NH_4Cl_{(aq)}$ (3 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 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 d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (50 :50) jusqu'à l'acétate d'éthyle et ce, à l'aide du système de purification Biotage. Le

composé **50** (48,1 mg, 75%) a été obtenu sous forme de cristaux incolores dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN.

Formule moléculaire : $C_{15}H_{15}N_3O_3$

Masse moléculaire : 285,30 g/mole

$R_f = 0,32$ (silice, Acétate d'éthyle)

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3145 (m, C-H sp²), 2964 (m, C-H sp³), 1773 (fo, C=O), 1460 (m, N=N), 1165 (m, C-O), 976 (m, O-C).

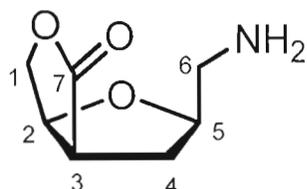
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86-7,81 (m, 3H, **H₈** et **H₁₁**); 7,44-7,39 (m, 2H, **H₁₂**); 7,35-7,30 (m, 1H, **H₁₃**); 4,67 (dd, 1H, $J = 3,9$ Hz et $J = 6,0$ Hz, **H₂**); 4,63-4,46 (m, 2H, **H₁**); 4,43-4,32 (m, 3H, **H₆** et **H₅**); 3,25-3,19 (m, 1H, **H₃**); 2,61-2,51 (m, 1H, **H₄**); 2,11-2,04 (m, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,0 (C, **C₇**); 147,8 (C, **C₉**); 130,4 (C, **C₁₀**); 128,8 (CH, **C₁₂**); 128,1 (CH, **C₁₃**); 125,7 (CH, **C₁₁**); 120,7 (CH, **C₈**); 80,0 (CH, **C₂**); 78,9 (CH, **C₅**); 71,3 (CH₂, **C₁**); 53,5 (CH₂, **C₆**); 44,6 (CH, **C₃**); 32,1 (CH₂, **C₄**).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $C_{15}H_{16}N_3O_3^+$ (M+H)⁺: 286,11862; trouvée: 286,11915 (déviation: 1,84 ppm).

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

5.2.22 (*rac*)-(2*R**,3*aR**,6*aS**)-2-(Aminométhyl)tétrahydrofuro[3,4-*b*]furan-4(2H)-one ((±)-**51**)



Dans un ballon à fond rond contenant un agitateur magnétique et placé sous azote à la température ambiante, du palladium sur charbon activé (5%) (2 mg) a été ajouté à la solution du composé **37** (17,7 mg, 0,096 mmol) dans l'éthanol (1 mL). La suspension a été agitée vigoureusement en présence d'un ballon d'hydrogène pendant 22 heures. La suspension a été filtrée sur un pain de gel de celite, élué avec de l'éthanol, le filtrat recueilli a été concentré sous vide. Le composé **51** (22,1 mg, 99%) a été obtenu sous forme d'une huile incolore dont la pureté a été vérifiée par CCM et spectroscopie RMN. Il est possible que du palladium soit encore présent avec le produit, ce qui expliquerait le gain de poids.

Formule moléculaire : C₇H₁₁NO₃

Masse moléculaire : 157,17 g/mole

R_f = 0,11 (silice, acétate d'éthyle)

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3336 (l, N-H), 2924 (m, C-H sp³), 1770 (fa, C=O), 1652 (fo, N-H), 1073 (m, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,27 (s, 2H, NH₂); 4,56 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, **H**₅); 4,20 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz et *J* = 10,4 Hz **H**₂); 3,73 (ddd, 2H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 11,8 Hz et *J* = 30,5 Hz, **H**₁); 3,27 (dd, 2H, *J* = 12,1 Hz et *J* = 19,0 Hz, **H**₆); 2,97-2,95 (m, 1H, **H**₃); 2,29-2,15 (m, 2H, **H**₄).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 173,2 (C, C_7); 82,9 (CH, C_5); 72,3 (CH, C_2); 63,2 (CH₂, C_1); 49,3 (CH₂, C_6); 44,6 (CH, C_3); 31,4 (CH₂, C_4).

SMHR : ESI-TOF; masse calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 180,06311; trouvée: 180,06304 (déviation: -0,44 ppm).

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

REFERENCES ET NOTES

-
- 1 Griffiths, A.J.F., Miller, J.H., Suzuki, D.T., Lewontin, R.C., Gelbart, W.M., *Introduction à l'analyse génétique*, 3^{ème} édition, De Boeck Université, Paris, **2002**, pp 1-26
 - 2 Karp, G., Wissocq, J-C., *Biologie cellulaire & moléculaire*, 2^{ème} Édition, De Boeck Université, Paris, **2004**, pp 405, 431-432
 - 3 Vignais, P., *La biologie, des origines à nos jours. Une histoire des idées et des hommes*, EDP Sciences Editions, **2001**, pp 228-230
 - 4 De Wit, H.C.D., Baudière, A., *Histoire du développement de la biologie*, PPUR presses polytechniques, **1993**, pp. 253-265
 - 5 Blackburn, G.M., Gait, M.J., *Nucleic Acids in chemistry and biology*, Oxford University Press, New-York, **1990**, pp 3-4, 73-74
 - 6 Voet, D., Voet, J. G., *Biochimie*, 2^{ème} édition, De Boeck Université, Paris, **1998**, pp 795-806, 816-827, 844
 - 7 Garrett, R.H., Grisham, C.M., B, Lubochinsky., *Biochimie*, De Boeck Université, Paris, **2000**, pp 331-332
 - 8 Huot, R., Roy, G-Y., *Chimie organique : Notions fondamentales*, 3^e édition, Les Éditions Carcajou, L'Ancienne-Lorette, 471-512
 - 9 Campbell, P.N., Smith, A.D., *Biochimie illustrée*, 4^{ème} édition, Éditions Maloine, Paris, **2002**, pp 41-42
 - 10 Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. *Org. React.* **2000**, 55, 1.
 - 11 Milcent, R., Chau, F., *Chimie organique hétérocyclique*, EDP Sciences, Paris, **2003**, pp 716-723
 - 12 *Larousse Médical*, Larousse-Bordas, Paris, **2000**, 162-164

13 *Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada : Statistiques canadiennes sur le cancer 2008*, Toronto, Canada, **2008**

14 *Le point sur l'épidémie de SIDA, Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA(ONUSIDA) et Organisation mondiale de la Santé (OMS)*, Genève, **2007**

15 Palella, F.J., Delaney, K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., Aschman D.J., Holmberg S.D., *N Engl J Med.* **1998**, 338, 853

16 Moheshwar, S.W., Bloch, A., Bobek, M., *Nucleosides & nucleotides*, **1993**, 12, 643

17 Tobias, S.C., Borch, R.F., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4475

18 Simons, C., *Nucleoside Mimetics: Their chemistry and biological properties*, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, **2001**, pp.1-2, 63, 75-77, 83

19 Jordheim, L.P., Galmarini, C.M., Dumontet, C.; *Bull. Cancer*, **2005**, 92, 239

20 Watson, J.D., Gilman, M., Witkowski, J., Zoller, M., *ADN recombinant*, De Boeck Université, Paris, **1994**, 494-495

21 Shao, J., Zhou, B., Chu, B., Yen, Y., *Current Cancer Drug Targets*, **2006**, 6, 409

22 Nair, V., Jahnke, T.S., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1995**, 39, 1017

23 Rahim, G.S., Trivedi, N., Bogunovic-Batchelor, M.V., Hardy, G.W., Mills, G., Selway, J.W.T., Swonden, W., Littler, E., Coe., P.L., Basnak, I., Whale, R.F., Walker, R., . *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 789

24 Reist, J.E., Gueffroy, D.E., Goodman, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5658

25 Reist, J.E., Fisher, L.V., Goodman, L., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 189

26 Bloch, A., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1965**, 6, 6

27 Hoshino, H., Shimizu, N., Shimada, N., Takita, T., Takeuchi, T., *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 1077

28 Verheggen, I., Aerschot, A.V., Toppet, S., Snoeck, R., Janssen, G., Balzarini, J., De Clercq, E., Herdewijn, P., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2033

-
- 29 Anazi, K., Nakamura, D., Suzuki, S., *J Antibiotic Ser A*, **1957**, *10*, 201
- 30 Bloch, A. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1975**, *255*, 576
- 31 Robins, M.J., Currie, B.L., *Chem. Commun.*, **1968**, 1547
- 32 Acs, G., Reich, E., Mori, M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **1964**, *52*, 493
- 33 Kaminska, E., Farrell, A.T., Wang, Y., Rajeshwari, S., Pazdur, R., *The Oncologist*, **2005**, *10*, 176
- 34 Slechta, L., Hunter, J.H., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1970**, *173*, 708
- 35 Warnick, C.T., Muzik, H., Paterson, A.R.P., *Cancer Res.*, **1972**, *32*, 2017
- 36 Wempen, I., Fox, J.J., *J. Med. Chem.*, **1963**, *6*, 688
- 37 Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; Kraus, J.L.; *Int. Conf. AIDS*, **1989**, Jun 4-9; 5: 515
- 38 Peek, S.F., Cote, P.J., Jacob, J.R., Toshkov, I.A., Hornbuckle, W.E., Baldwin, B.H., Wells, F.V., Chu, C.K., Gerin, J.L., Tennant, B.C., Korba, B.E., *Hepatology*, **2001**, *33*, 255
- 39 Hamma, T., Ferré-D'Amaré, A.R., *Chemistry & Biology*, **2006**, *13*, 1125
- 40 Kang, M.S., Spencer, J.P., Elbein, A.D., *J. Biol. Chem.*, **1979**, *254*, 10037
- 41 Rainey, P., Santi, D.V., *Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, **1983**, *80*, 288
- 42 Robins, R.K., Strivastava, P.C., Naragyanan, V.L., Plowman, J., Paull, K.D., *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 107
- 43 Walker, J.A., Weimin, L., Wise, D.S., Drach, J.C., Townsend, L.B., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1236
- 44 Daluge, S.M., Good, S.S., Faletto, M.B., Miller, W.H., St.Clair, M.H., Boone, L.R., Tisdale, M., Parry, N.R., Reardon, J.E., Dornsife, R.E., Averett, D.R., Krenitsky, T.A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997**, *41*, 1082

-
- 45 Kusaka, T., Yamamoto, H., Shibata, M., Muroi, M., Kishi, T., *J. Antibiot.*, **1968**, *4*, 255
- 46 Borchartd, R.T., Keller, B.T., Patel-Thombre, U., *J. Biol. Chem.*, **1984**, *259*, 4353
- 47 Vince, R., Hua, M., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 17-21
- 48 McGuigan, C., Harris, S.A., Daluge, S.M., Gudmundsson, K.S., McLean, E.W., Burnette, T.C., Marr, H., Hazen, Condreay, L.D., Jonhson, L., De Clercq, E., Balzarini, J., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 3504
- 49 Norbeck, D.W., Kern, E., Hayashi, S., Rosenbrook, W., Sham, H., Herrin, T., Plattner, J.J., Erickson, J., Clement, J., Swanson, R., Shipkowitz, N., Hardy, D., Marsh, K., Arnett, G., Shannon, W., Broder, S., Mitsuya, H., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1281
- 50 Chu, C. K., Cutler, S. J., *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 289.
- 51 Kumar, R., Nath, M., Tyrrell, D.L.J., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2023
- 52 Elion, G.B., Furman, P.A., Fyfe, J.A., De Miranda, P., Beauchamp, L., Schaeffer, J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1977**, *74*, 5716
- 53 Smith, K.O., Galloway, K.S., Kennell, W.L., Ogilvie, K.K., Radatus, B.K., *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **1982**, *22*, 55
- 54 Perry, C.M., Wagstaff, A.J., *Drugs*, **1995**, *50*, 396
- 55 Fleury, H.J.A., *Virologie humaine*, Editions Masson, Paris, **2002**, 33-37
- 56 Boal, J.H., Wilk, A., Scremin, C.L., Gray, G.N., Philips, L.R., Beaucage, S.L., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8617
- 57 Angibeaud, P., Defaye, J., Franconie, H., *Carbohydr. Res.*, **1980**, *78*, 195
- 58 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
- 59 Hoffer, M., *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777-2781
- 60 Kotsuki, H., Asao, K., Ohnishi, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 3339

-
- 61 Fraile, J.M., Garcia, M.A., Gomez, M.A., de la Hoz, A., Mayoral, J.A., Moreno, A., Prieto, P., Salvatella, L., Vasquez, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2891-2899
- 62 Hayashi, Y., Nakamura, M., Nakao, S., Inoue, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4079-4082
- 63 Kappe, C.O., Murphree, S.S., Padwa, A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179
- 64 Ahrendt, K.A., Borths, C.J., MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244
- 65 Nouguier, R., Gras, J-L., Giraud, B., Virgili, A., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6245-6252
- 66 Hee Hong, J., Oh, C-H., Cho, J-H., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6103-6108
- 67 Dewar, M.J.S., Pierini, A.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 203-208
- 68 Leach, A.G., Houk, K.H., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5192-5200
- 69 Houk, K.N., Lin, Y-T., Brown, F.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 554
- 70 Kappe, C.O., Murphree, S.S., Padwa, A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179
- 71 Carey, F.A., Sundberg, R.J., *Advanced organic chemistry, Part A : Structure and mechanisms*, Forth Edition, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, pp. 424, 636-643
- 72 Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P., *Organic chemistry*, Oxford University Press, **2001**, New York, pp. 430-433, 814-818, 915
- 73 Solomons, T.W.G., Fryhles, C.B., *Chimie Organique*, Modulo Éditeur, Mont-Royal, **2000**, p.309
- 74 Keaveney, W.P., Berger, M.G., Pappas, J.J., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1537
- 75 Illuminati, G., Mandolini, L., *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95
- 76 Yu, W., Mei, Y., Kang, Y., Hua, Z., Jin, Z., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3217

-
- 77 Silverstein, R.M., Basler, G.C., Morill, T.C.; *Identification spectrométrique de composés organiques*, 5e édition, De Boeck Université, Bruxelles, **1998**, pp.119-120 et 196-209.
- 78 Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition. John Wiley & Sons, New-York, **1999**, pp. 141-144
- 79 Hanessian, S., Lavallée, P., *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2975
- 80 Olah, G.A., Narang, S.C., Gupta, B.G.B, Malhotra, R., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247
- 81 Olmsted, S., Williams, G.M., *Chemistry*, 2nd edition, Jones & Bartlett Publishers, Boston, **1996**, 407
- 82 Olah, G.A., Liang, G., Schleyer, P.v.R., Parker, W., Watt, C.I.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 966
- 83 Olah, G.A., Karpeles, R., Narang, S.C., *Synthesis*, **1982**, *12*, 963.
- 84 Iwata, A., Ohshita, J., Tang, H., Kunai, A., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3927
- 85 Maryanoff, B.E., Reitz, A.B., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863
- 86 Scheuer-Larsen, C., Pfundheller, H.M., Wengel, J., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7298
- 87 Gourlain, T., Sidorov, A., Mignet, N., Thorpe, S.J., Lee, S.E., Grasby, J.A., Williams, D.A., *Nucleic Acids Research*, **2001**, *29*, 1898
- 88 Bourgeois, S., Mémoire de maîtrise, UQAM, **2008**
- 89 Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1
- 90 Ludek, O.R., Meier, C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *4*, 941
- 91 Prasad, C.V.C., Chan, T.H., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3242
- 92 Edwards, E.O., Grieco, C., *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 3561
- 93 Robertson, R.E., *Progr. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *4*, 213
- 94 Baughman, T.W., Sworen, J.C., Wagener, K.B., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10943

-
- 95 Gao, Y., Sharpless, K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7538
- 96 Shao, H., Goodman, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2582
- 97 Liu, D., Zhang, X., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 646
- 98 Denmark, S.E., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3144
- 99 Tian, W.Q., Wang, Y.A., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4299
- 100 Deng, L., Schärer, O.D., Verdine, G.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7865
- 101 Khalaf, K. J.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6937
- 102 Frieden, M., Giraud, M., Reese, C.B., Song, Q., *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, **1998**
- 103 Bouisset, T., Gosselin, G., Griffe, L., Meillon, J-C., Storer, R., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6657
- 104 Qu, G., Zhang, Z., Guo, H., Geng, M., Xia, R., *Molecules*, **2007**, *12*, 543
- 105 Dallinger, D., Kappe, C., O., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2563
- 106 Bartley, D.M., Coward, J.K., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 372
- 107 Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V.V., Noodleman, L., Sharpless, K.B., Fokin, V.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210
- 108 Bardiot, D., Rosemeyer, H., Lescrinier, E., Rozenski, J., Aerschot, A.V., Herdewijn, P., *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3210